

## Thiophen-Sulfoxide

Ewa Kesler\* und Salo Gronowitz

Institut für Organische Chemie 1, Chemiezentrum, Universität Lund,  
Lund, Schweden

(Eingegangen 18. Juni 1979. Angenommen 3. Juli 1979)

### *Thiophensulfoxides*

The synthesis of several 5-methylsulfinyl-2-thiophenaldehyde derivatives is described.

(*Keywords: Antibacterial activity; Methylthiothiophenes; Thiophensulfoxide derivatives*)

Auf der Suche nach potentiell antituberkulös wirkenden Substanzen schien es von Interesse, Thiophensulfoxid-Derivate zu synthetisieren und die Zusammenhänge von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung in dieser Reihe näher zu untersuchen.

Wie bekannt, zeigen Dimethylsulfoxid<sup>1</sup>, einige in der Natur auftretende Methylsulfoxide<sup>2</sup>, wie auch manche heterocyclische Sulfoxide<sup>3</sup>, eine antibakterielle Wirkung.

Ferner wurde von Gol'dfarb et al.<sup>4,5</sup> über Thiophen- und Furan-carbaldehyd-Isoniazone, sowie von Proff<sup>6</sup> und Wagner<sup>7</sup> über Thiophen- und Benzaldehyd-Thiosemicarbazone berichtet, die das Wachstum von Tuberkelbazillen hemmen.

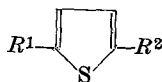
Eine bakteriostatische Wirkung wurde auch bei Furantoin-1-amino-hydantoin Derivaten<sup>8,9</sup> gefunden.

Im Hinblick auf diese Erfahrungen wurden folgende neue Verbindungen synthetisiert.

Die Synthese von Sulfoxiden bereitet beträchtliche Schwierigkeiten, weil diese unter Oxydationsprozessen leicht weiter zu Sulfonen oxydieren.

2-Methylsulfinyl-thiophen (**1**) wurde in niedriger Ausbeute (5%) durch Oxydieren des Sulfides mit 30% Wasserstoffperoxid in Aceton<sup>10,11</sup> erhalten. Die Reindarstellung war durch die Tendenz zur Disproportionierung, Oxydation und Verharzung erschwert und wurde

mittels präparativer Dünnschichtchromatographie erzielt. Wegen der experimentellen Schwierigkeiten und kleinen Substanzmengen wurde die Struktur von **1** mittels Massen-, IR-, und NMR-Spektren bestimmt.



|          | $R^1$             | $R^2$                      |
|----------|-------------------|----------------------------|
| <b>1</b> | SOCH <sub>3</sub> | H                          |
| <b>3</b> | SCH <sub>3</sub>  |                            |
| <b>4</b> | SOCH <sub>3</sub> | CHO                        |
| <b>5</b> | SOCH <sub>3</sub> | CH=N—NH—CO—                |
| <b>6</b> | SOCH <sub>3</sub> | CH=N—NH—CS—NH <sub>2</sub> |
| <b>7</b> | SOCH <sub>3</sub> |                            |

Für Verb. **2** siehe exper. Teil.

Für die Oxydation von, als Ethylenacetal geschützten, 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd hat sich, nach mehreren Versuchen, 30% Wasserstoffperoxid in Eisessig als am besten geeignet erwiesen, wobei — unter kontrollierten Bedingungen — die Sulfonbildung verhindert und eine gute Ausbeute (80%) an Sulfoxiden erreicht wurde. Die direkte Bildung der gewünschten Substanz **4** ist der leichten Hydrolyse des Acetals während der Verarbeitung zuzuschreiben.

Die Thiophensulfoxid-Derivate **5**, **6** und **7** wurden durch die Kondensation von 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd mit Isonicotinsäurehydrazid<sup>4</sup>, Thiosemicarbazid<sup>6</sup> und 1-Aminohydantoin Hydrochlorid erhalten<sup>9</sup>.

Die biologischen Untersuchungen zeigten, daß die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Thiophensulfinylderivate im Vergleich zum Standard der Benzenreihe keine verbesserte antituberkulöse Wirkung aufweisen.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Reichert-Schmelzpunktmikroskop bestimmt; sie sind nicht korrigiert.

Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente Varian A-60, der Massen-Spek-

tren — LKB 9000 und der IR-Spektren — ein Perkin-Elmer 257 Spektralphotometer.

Die gaschromatographische Trennung erfolgte mit einem Varian 1400-Aerograph an einer OV 17-Säule.

Elementaranalysen: Abteilung für Analytische Chemie, Chemiezentrum, Universität Lund.

### *Ausgangsstoffe*

1. 2-Methylthiothiophen wurde sowohl nach *Cymerman-Craig* und *Loder*<sup>12</sup>, wie auch mit guter Ausbeute (82%) nach *Gol'dfarb*<sup>13</sup> hergestellt.

2. Das in der Literatur nicht beschriebene 2-Thiophencarbaldehyd-ethylenacetal (**2**) wurde in analoger Weise wie das 3-Isomer<sup>14</sup> mit 71% Ausbeute hergestellt. Sdp. 108°/9 mm Hg; 119—120°/14 mm Hg.

$C_7H_8O_2S$  (156,20). Ber. C 53,82, H 5,16, S 20,52.

Gef. C 53,50, H 5,13, S 20,00.

3. 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd wurde mit 81% Ausbeute (Lit. 58%) nach *Cymerman-Craig*<sup>12</sup> synthetisiert.

4. 1-Benzyliden-aminohydantoin wurde mit 78% Ausbeute, und

5. 1-Aminohydantoin Hydrochlorid mit 79% Ausbeute [Schmp. 201—203° (Zers.) (Lit. 199—201°)] nach *Jack*<sup>9</sup> hergestellt.

### *2-Methylsulfinyl-thiophen (1)*

Zu einer Lösung von 1,8 g (0,014 mol) 2-Methylthiothiophen in 7 ml Aceton wurden unter Rühren 1,18 g (0,014 mol) 30% Wasserstoffperoxid getropft. Man ließ das Reaktionsgemisch unter Rühren bei Raumtemp. stehen und kontrollierte den Oxydationsverlauf mittels Gaschromatographie, IR-, Massen- und NMR-Spektren. Nach 12 Tagen wurde das Lösungsmittel im Vak. abgetrieben, der gelbbraune Rückstand mit 10 ml Chloroform versetzt, die org. Phase abgetrennt und mit  $CHCl_3$  gewaschen. Die vereinigten org. Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Das braune, ölige Rohprodukt (1,48 g) bestand aus einem Gemisch von 34% 2-Methylthiothiophen, 63% 2-Methylsulfinyl-thiophen und 3% 2-Methyl-thienylsulfon dessen Trennung auf dem Wege der präp. DC an Kieselgel (Laufmittel — Chloroform) gelang. Ausb. 0,10 g (5% d. Th.). Helles, hygroskopisches, instabiles Öl.

$C_5H_6OS_2$ . Molgew. (Massenspekt.): Ber. 146,23; Gef. 146.

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , ppm): 7,53 ( $C_3$ -H); 7,18 ( $C_4$ -H); 7,85 ( $C_5$ -H); 2,89 ( $CH_3$ );  $J_{3,4} = 3,6$  Hz;  $J_{3,5} = 1,2$  Hz;  $J_{4,5} = 4,9$  Hz.

### *2-(5-Methylthio-2-thienyl)-1,3-dioxolan (3)*

7,91 g (0,05 mol) 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd (**3**), 4,03 g (0,065 mol) Ethylenglykol und 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 100 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt, bis die Wasserabscheidung aufhörte. Die Benzolphase wurde mit  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand (9,6 g) im Vak. fraktioniert. Ausb. 8,27 g (81,8%). Farbloses, die Haut irritierendes Öl. Sdp. 92—94°/0,01—0,015 mm Hg; 108—109°/0,025 mm Hg.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,47 ( $\text{S-CH}_3$ ); 6,98 ( $\text{C}_3\text{-H}$ ); 6,92 ( $\text{C}_4\text{-H}$ ); 6,00 ( $\text{CH-Acetal}$ ); 4,03 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ );  $J_{3,4} = 3,7 \text{ Hz}$ .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$ . Molgew. (Massenspektr.): Ber. 202,29, Gef. 202.

Ber. C 47,44, H 4,98, S 31,72.

Gef. C 47,30, H 4,64, S 32,40.

#### 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd (4)

3,034 g (0,015 mol) 2-(5-Methylthio-2-thienyl)-1,3-dioxolan (3) und 1,7 g (0,015 mol) 30% Wasserstoffperoxid wurden unter Kühlung und Rühren mit 26 ml Eisessig innerhalb 30 min versetzt und bei  $-5 \text{ bis } +5^\circ$  unter Rühren 4 h gehalten. Nach weiteren 45 h bei Raumtemp. (davon 30 h unter Rühren) war die Oxydation zum Sulfoxid vollständig. Der Oxydationsverlauf wurde mittels Gas- und Dünnschichtchromatographie kontrolliert (DC Laufmittel: Chloroform oder *n*-Propylalkohol). Das Reaktionsgemisch wurde mit 40 ml Wasser versetzt und mit Chloroform ( $3 \times 20 \text{ ml}$ ) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, mit A-Kohle unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels verblieb ein dunkles, unangenehm riechendes Öl, das nach Anreiben mit Petrolether (Sdp.  $30\text{--}50^\circ$ ) und Kühlung erstarrte. Das Rohprodukt (2,1 g = 80% Ausb.) wurde aus Ethanol über A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 1,5 g (57,4% d. Th.). Weiße Nadeln (aus Ethanol), Platten (aus Chloroform). Schmp.  $67\text{--}68^\circ$ .

Zur Analyse zweimal aus Ethanol kristallisiert und über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Vak. getrocknet.

IR (KBr):  $1670 \text{ cm}^{-1}$  (C-O);  $1050 \text{ cm}^{-1}$  (S-O).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,95 (CHO); 7,53 ( $\text{C}_3\text{-H}$ ); 7,80 ppm ( $\text{C}_4\text{-H}$ ); 2,97 ( $\text{CH}_3$ );  $J_{3,4} = 3,3 \text{ Hz}$ .

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{S}_2$ . Molgew. (Massenspektr.): Ber. 174,24, Gef. 174.

Ber. C 41,35, H 3,47, S 36,80.

Gef. C 41,50, H 3,47, S 36,50.

#### 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd-isoniazon (5)

0,4 g (0,0023 mol) 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd (4) wurde in 10 ml Ethanol gelöst, mit 0,315 g (0,0023 mol) Isonicotinsäurehydrazid in 20 ml Ethanol versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde der ausgefallene, kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen, aus Ethanol zweimal ( $1 \times$  über A-Kohle) umkristallisiert und über  $\text{CaCl}_2$  im Vak. getrocknet. Ausb. 0,6 g (89,5% d. Th.). Gelbe Nadeln. Schmp.  $209\text{--}210^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Molgew. (Massenspektr.): Ber. 293,36, Gef. 293.

Ber. C 49,12, H 3,78, N 14,32, S 21,86.

Gef. C 48,50, H 4,02, N 13,60, S 21,50.

#### 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd-thiosemicarbazon (6)

0,35 g (0,002 mol) 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd in 20 ml Ethanol wurde bis zur einsetzenden Trübung mit Wasser und dann zur Aufhebung der Trübung mit Ethanol (10 ml) versetzt. Nach Zusatz von 0,18 g (0,002 mol) Thiosemicarbazid wurde zur vollständigen Auflösung unter Rückfluß erhitzt. Darauf wurde 0,4 ml Eisessig zugefügt, 2 h unter Rückfluß erwärmt und über Nacht bei Raumtemp. gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit

Ethanol gewaschen. Ausb. 0,44 g (88% d. Th.). Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert und im Vak. getrocknet. Gelbe Nadeln. Schmp. 225—229° (Zers.).

$C_7H_9N_3OS_3$ . Molgew. (Massenspektr.): Ber. 247,36, Gef. 247.

Ber. C 33,98, H 3,66, N 16,98, S 38,88.

Gef. C 34,20, H 3,82, N 16,90, S 38,80.

*1-(5'-Methylsulfinyl-2'-thienylidenamino)-hydantoin (7)*

Ein Gemisch von 0,4 g (0,0023 mol) 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd (4), 0,35 g (0,0023 mol) 1-Aminohydantoin Hydrochlorid, 2,5 ml Ethanol und 5 ml Wasser wurde unter Rühren 55 min unter Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. 0,5 g (80,6% d. Th.). Das Rohprodukt wurde aus Ethanol (mit A-Kohle) umkristallisiert und über  $P_2O_5$  im Vak. bei 56° getrocknet. Ausb. 0,37 g (59,6% d. Th.). Farblose, glänzende Nadeln. Schmp. 229—230° (Zers.).

$C_9H_9N_3O_3S_2$ . Molgew. (Massenspektr.): Ber. 271,31, Gef. 271.

Ber. C 39,83, H 3,34, N 15,49, S 23,64.

Gef. C 39,40, H 3,55, N 14,69, S 22,99.

### Literatur

- <sup>1</sup> S. W. Jacob, E. R. Rosenbaum und D. C. Wood, Dimethylsulfoxide (*M. Dekker*, Hrsg.). Vol. 1, S. 99—109. New York: 1971.
- <sup>2</sup> F. Challenger, Aspects of the Organic Chemistry of Sulphur, S. 139. London: Butterworth. 1959.
- <sup>3</sup> M. Mioque, H. Moskowitz, J. Blanc-Guenee, A. M. Saint-Marc, G. Raynaud, J. Thomas, C. Gouret und B. Pourrias, *Chim. Ther.* **7**, 283 (1972).
- <sup>4</sup> L. N. Pavlov, O. O. Makeeva, Ya. L. Danyushevskii, Yu. B. Vol'kenshtein, N. E. Danilina und Ya. L. Gol'dfarb, *Chem. Heterocycl. Comp.* **3**, 123 (1967).
- <sup>5</sup> Ya. L. Danyushevskii, M. A. Marakatkina und Ya. L. Gol'dfarb, *Bull. Acad. Sci. USSR* **1968**, 2397.
- <sup>6</sup> E. Profft, *Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin* **1959**, 180.
- <sup>7</sup> W. H. Wagner und E. Winkelmann, *Arzneim.-Forsch.* **22**, 1713 (1972).
- <sup>8</sup> G. Carrara, R. Ettore, F. Fava und A. Vecchi, *Gazz. chim. ital.* **83**, 609 (1953).
- <sup>9</sup> D. Jack, *J. Pharm. & Pharmacology* **II**, 108 (1959).
- <sup>10</sup> S. Hünig und O. Boes, *Ann.* **579**, 23 (1953).
- <sup>11</sup> D. Barnard, J. M. Fabian und H. P. Koch, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2442.
- <sup>12</sup> J. Cymerman-Craig und J. W. Loder, *J. Chem. Soc.* **1954**, 237.
- <sup>13</sup> Ya. L. Gol'dfarb, M. A. Kalik und M. L. Kirmalova, *J. Gen. Chem. USSR* **29**, 2003 (1959); *ibid.* **29**, 3594 (1959).
- <sup>14</sup> S. Gronowitz, B. Gestblom und B. Mathiasson, *Arkiv f. Kemi B* **20**, **33**, 407 (1963).