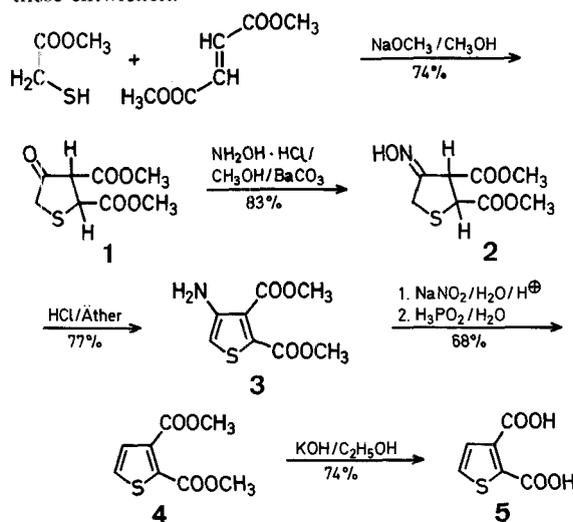


Eine neue Synthese der Thiophen-2,3-dicarbonsäure

Dieter BINDER*, Peter STANETTY

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Austria

Bisher beschriebene Synthesen¹⁻⁴ der Thiophen-2,3-dicarbonsäure (**5**) verwenden zumeist das teure 3-Methylthiophen als Ausgangsmaterial und liefern über mehrere Reaktionsstufen nur mäßige Ausbeuten. Da für laufende Arbeiten eine rationelle Herstellungsmethode für **5** benötigt wurde, haben wir die folgende, von billigen Ausgangsverbindungen (Methyl-thioglykolat, Dimethyl-fumarat) ausgehende Synthese entwickelt.



Der Ketoester **1** wurde nach Fiesselmann und Schipprak⁵ hergestellt, wobei die Ausbeute von 38% auf 70–75% gesteigert werden konnte. Durch dehydratisierende Aromatisierung des aus **1** in üblicher Weise hergestellten Oxims **2** konnte 4-Amino-2,3-dimethoxycarbonylthiophen (**3**) in guter

Ausbeute erhalten werden. Diazotierung und Reduktion mit unterphosphoriger Säure führten zum Diester **4**, dessen alkalische Hydrolyse die Titelverbindung **5** ergab.

2,3-Dimethoxycarbonyl-4-oxotetrahydrothiophen (1):

Methyl-mercaptoacetat (Thioglykolsäure-methylester; 64.0 g, 0.6 mol) wird in einer Natriummethanolat-Lösung [aus Natrium (15.4 g, 0.67 g-atom) und absolutem Methanol (600 ml)] gelöst. Hierzu gibt man Dimethyl-fumarat (86.0 g, 0.6 mol) und erhitzt das Gemisch 3 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man das Gemisch in Wasser (2 l) und extrahiert mit Benzol. Die wäßrige Phase wird unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert und das abgeschiedene gelbe Öl in Benzol aufgenommen. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird bei 130–140° (Luftbad-Temperatur)/1 torr destilliert; Ausbeute: 97.6 g (75 %) hellgelbes Öl.

2,3-Dimethoxycarbonyl-4-oximinotetrahydrothiophen (2):

Eine Lösung des Oxoesters **1** (96.0 g, 0.44 mol) in absolutem Methanol (1500 ml) wird mit Hydroxylamin-hydrochlorid (163.2 g, 2.35 mol) und Barium-carbonat (278.4 g, 1.41 mol) versetzt und das Gemisch 5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird heiß filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand zweimal aus Äther umkristallisiert; Ausbeute: 85.0 g (83 %); farblose Nadeln, F: 99–100°.

C₈H₁₁NO₅S ber. C 41.20 H 4.75 N 6.01
(233.3) gef. 41.15 4.73 6.02

4-Amino-2,3-dimethoxycarbonylthiophen (3):

Eine Lösung des Oximinoesters **2** (117.6 g, 0.504 mol) in absolutem Äther (2 l) wird mit Chlorwasserstoff gesättigt und 3 Tage stehen gelassen. Danach wird der abgeschiedene farblose Feststoff abgesaugt und zwischen Äther und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, eingedampft und der Rückstand aus Äther umkristallisiert; Ausbeute: 83.2 g (77 %); gelbe Kristalle, F: 60–61°.

C₈H₉NO₄S ber. C 44.64 H 4.21 N 6.51
(215.2) gef. 44.46 4.17 6.42

N-Acetyl-Derivat: farblose Nadeln, F: 99–100° (Benzol); N-Benzoyl-Derivat: feine farblose Nadeln, F: 102–103° (Äthanol); N-Benzyliden-Derivat: farblose Nadeln, F: 108–110° (Methanol).

2,3-Dimethoxycarbonylthiophen (4):

Der Aminoester **3** (14.0 g, 0.065 mol) wird unter Kühlung in konz. Schwefelsäure (65 ml) gelöst. Bei 0° wird Wasser (28 ml) zugegeben und die danach auf –8° gekühlte Lösung unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von Natriumnitrit (4.6 g, 0.067 mol) in Wasser (14 ml) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird mit Wasser (500 ml) verdünnt. Dann läßt man bei 0° unter Rühren 50%ige Unterphosphorige Säure (H₃PO₂; 250 ml) zutropfen und setzt das Rühren über Nacht bei Raumtemperatur fort. Anschließend wird mehrmals mit Äther extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft und der Rückstand bei 110° (Luftbad-Temperatur)/0.05 torr destilliert; Ausbeute: 8.9 g (68 %); farblose Kristalle, F: 33–34° (Äther) (Lit.³, F: 32–33°).

Thiophen-2,3-dicarbonensäure (5):

Der Diester **4** (10.0 g, 0.05 mol) wird in einer Lösung von Kaliumhydroxid (6 g) in Äthanol (60 ml) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das abgeschiedene Kaliumsalz wird abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure die freie Säure ausgefällt. Durch Ansäuern des Filtrates kann noch eine zweite Fraktion gewonnen werden; Ausbeute: 6.4 g (74 %); farblose Kristalle (aus Wasser), Zers. ab 270° (Lit.^{1,2}, Zers. ab 270°).

Eingang: 8. Oktober 1976

- ¹ R. P. Linstead, E. G. Noble, J. M. Wright, *J. Chem. Soc.* **1937**, 911.
- ² B. R. Baker et al., *J. Org. Chem.* **18**, 138 (1953).
- ³ J. Sicé, *J. Org. Chem.* **19**, 70 (1954).
- ⁴ R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3934 (1951).
S. Gronowitz, A. Biezais, B. Mathiasson, *Arkiv för Kemi* **21**, 265 (1963).
S. Gronowitz, B. Eriksson, *Arkiv för Kemi* **21**, 335 (1963).
S. D. Lojwal, N. C. Jain, *Indian J. Chem.* **1**, 119 (1963).
V. N. Gogte, B. D. Tilak, K. N. Gadekar, M. B. Sahasrabudhe, *Tetrahedron* **23**, 2443 (1967).
T. Sone, Y. Abe, T. Oikawa, *Nippon Kagaku Zasshi* **92**, 1193 (1971); *C. A.* **76**, 153468 (1972).
D. M. Torikov, A. Z. Bikkulov, R. N. Khleskin, N. S. Anikin, *Sb. Tr., Ufim. Nef. Inst.* **1971**, 157; *Ref. Zh., Khim.* **1972**, 15N137; *C. A.* **78**, 84157 (1973).
- ⁵ H. Fiesselmann, P. Schipprak, *Chem. Ber.* **87**, 835 (1954).

* Korrespondenz an diesen Autor richten.