

2,5-Dihydro- und Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thiophenaldehyd

2,5-Dihydro- and Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thiophenealdehyde

Wolfgang Sucrow* und Hans-Walter Müller

Fachbereich Naturwissenschaften II (Chemie) der Universität-GH Paderborn,
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

Z. Naturforsch. **37b**, 851–854 (1982); eingegangen am 18. Februar 1982

2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thiophenealdehyde, Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thiophenealdehyde

The preparation of the title aldehydes **1** and **6a**, the corresponding alcohols **2a** and **6b** and some other derivatives is described.

Für die Synthese von Sterinseitenketten benötigten wir die im Titel genannten Aldehyde **1** und **6a**, die jedoch bisher nicht in der Literatur beschrieben wurden.

In Anlehnung an die Methode von McIntosh und Khalil [1] fanden wir einen einfachen Zugang zu **1** durch Umsetzung von Prenal (3-Methyl-2-buten-1-al) [2] mit Mercaptoacetaldehyd (als 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian). Der 2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thiophenaldehyd (**1**) wurde auch als 2,4-Dinitrophenylhydrazone charakterisiert und mit Natriumboranat zum Allylalkohol (**2a**) reduziert.

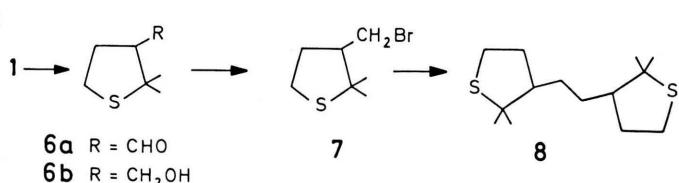
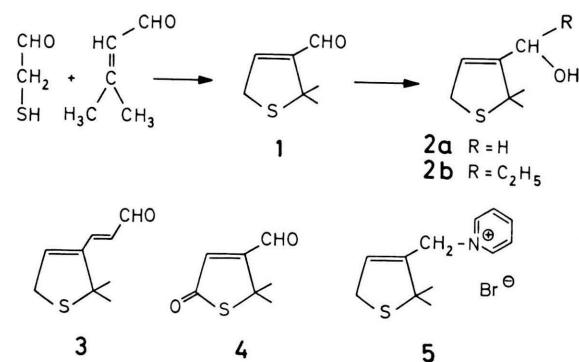
Die tiefe Lage des $^1\text{H-NMR}$ -Signals der CH_2 -5-Gruppen in **1** (3,9 ppm) und – noch überzeugender – in **2a** (3,75 ppm) beweist, daß die Cyclisierung des primären Michael-Addukts wie bei McIntosh und Khalil [1] über die Methylengruppe aus dem C-3 des Prenals erfolgt und nicht zum auch denkbaren, isomeren 4,5-Dihydro-2-thiophenaldehyd führt. Vergleichsweise liegen die Methylen-signale des 2,5-Dihydrothiophens bei 3,7 ppm, während die CH_2 -3-Gruppe des 2,3-Dihydrothiophens bei nur 2,6 ppm

erscheint [3]. Das Auftreten von CH_2 -5-Signalen in den Hydrierungsprodukten **6a, b** (siehe unten) erhärtet diese Strukturzuordnung noch.

Die Grignard-Reaktion von **1** mit Ethylmagnesiumbromid führt zum Propanolderivat (**2b**), die Wittig-Reaktion mit 1-(Triphenylphosphoranylienen)-2-propanon zum Dienon (**3**). Oxidation von **1** mit aktivem Mangandioxid gibt den Oxoaldehyd (**4**).

Problematisch ist die Umwandlung des Allylalkohols **2a** in das Bromid. Bei der Reaktion mit Phosphortribromid in Gegenwart von Pyridin erhält man jedoch unter bestimmten Bedingungen in guter Ausbeute (80%) das Pyridiniumsalz (**5**).

Zu unserer Überraschung gelang die katalytische Hydrierung des ungesättigten Aldehyds **1** zum Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thiophenaldehyd (**6a**) glatt (80%) ohne Vergiftung des Palladium-Katalysators. Natriumboranat-Reduktion von **6a** gibt den Alkohol **6b**. Die chemische Verschiebung der CH_2 -5-Gruppe in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **6a** und **6b** beträgt 3,0 bzw. 2,85 ppm. Intensität und Lage dieser Signale wären unvereinbar mit der oben diskutierten, isomeren Konstitution eines 2-Thiophenaldehyd-Derivats.



Auch in der Tetrahydrothiophen-Reihe ist das Bromid **7** nicht leicht zu handhaben. Über die Grignard-Verbindung aus **7** wollen wir später berichten. Hier sei jedoch schon darauf hingewiesen, daß die Umsetzung von **7** mit Magnesium immer auch zu dem Octahydro-3-bithenyl (**8**) führt.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. W. Sucrow.
0340-5087/82/0700-0851/\$ 01.00/0

Experimenteller Teil

IR: Perkin Elmer PE 177, Film. NMR: Varian EM 390 und Bruker WP 80, CDCl_3 , TMS als innerer Standard, δ in ppm. MS: Varian MAT 311 A. Schmelzpunkte: Büchi SMP 20. GC-Kontrolle aller neuen Substanzen am Varian 2400 mit gepackten Säulen CV-101 und CV-17 oder Hewlett-Packard 5720 A mit Kapillarsäule SE-52.

2.5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thiophenaldehyd (1)

Zum Gemisch aus 38,0 g (0,25 mol) 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian, 10 g Kaliumcarbonat, 100 mg Tetrabutylammoniumiodid und 150 ml Benzol wurden 42,0 g Prenal [1] gegeben. Man hielt die nach 5 bis 10 min einsetzende exotherme Reaktion durch Kühlen mit Eiswasser unter Kontrolle, saugte dann ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein, destillierte zweimal bei $45^\circ\text{C}/0,05$ Torr und erhielt 31,2 g (44%) 1.

IR: 2840, 2740, 1685, 1628 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,70$ (s; 6 H, CH_3), 3,90 (d, $J = 3$ Hz; 2 H, CH_2), 6,80 (t; 1 H, 4-H), 9,85 (s; 1 H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 30,6$ (q; CH_3), 36,3 (t; C-5), 58,4 (s; C-2), 149,6 (d; C-4), 152,4 (s; C-3), 187,5 (d; CHO). MS: $m/e = 142$ (49%), 127 (95%, M- CH_3), 99 (100%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{S}$).

Wegen der Empfindlichkeit der Substanz wurde zur Elementaranalyse das 2,4-Dinitrophenylhydrazon herangezogen.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 1

Kristalle aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, Schmp. 202°C . $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): $\delta = 1,85$ (s; 6 H, CH_3), 3,40 (s; 1 H, NH), 3,88 (d, $J = 3$ Hz, 2 H, CH_2), 6,45 (t; 1 H, 4-H), 7,95 (d, $J = 9$ Hz; 1 H, 6'-H), 8,05 (s; 1 H, $\text{CH}=\text{N}$), 8,39 (dd, $J = 3$ und 9 Hz; 1 H, 5'-H), 8,95 (d, $J = 3$ Hz; 1 H, 3'-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (322,4)

Ber. C 48,44 H 4,38 N 17,38,
Gef. C 48,63 H 4,43 N 17,84.

2.5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thienylmethanol (2a)

Zur Lösung von 6,0 g (0,16 mol) Natriumboratan in 80 ml Ethanol und 20 ml Wasser tropfte man unter Kühlung 14,2 g (0,1 mol) 1, rührte mehrere h, säuerte an, engte i. Vak. ein, schüttelte mit CH_2Cl_2 aus und destillierte den Rückstand des Extrakts bei $58^\circ\text{C}/0,05$ Torr: 12,2 g (85%) viskoses 2a. IR: 3360, 1660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,55$ (s; 6 H, CH_3), 2,30 (m; 1 H, OH), 3,75 (m; 2 H, CH_2 -5), 4,30 (m; 2 H, CH_2O), 5,80 (m; 1 H, 4-H). $^{13}\text{C-NMR}$: 30,1 (q; CH_3), 34,2 (t; C-5), 57,7 (t; CH_2OH), 58,2 (s; C-2), 121,8 (d; C-4), 149,7 (s; C-3). MS: $m/e = 144$ (19%, M⁺), 129 (29%, M- CH_3), 111 (13%, 129-H₂O), 99 (100%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{S}$).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OS}$ (144,2)

Ber. C 58,29 H 8,39,
Gef. C 58,07 H 8,00.

1-(2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thienyl)-1-propanol (2b)

Zur Grignardlösung aus 6,7 g Ethylbromid, 1,5 g Magnesium und 150 ml Ether tropfte man bei 0°C 6,0 g (42 mmol) 1 in 50 ml Ether, erhitzte 1 h zum Sieden, zersetzte mit Eis und Salzsäure, trennte die Etherphase ab, dampfte ein und destillierte den Rückstand bei $68^\circ\text{C}/0,01$ Torr: 6,4 g (88%) 2b. IR: 3420 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0,97$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,49 (s; 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,60 (s; 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,70 (m; 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3,65 (d, $J = 7$ Hz; 2 H, CH_2 -5), 4,02 (m, $J = 0,7$ Hz; 1 H, CHO), 5,80 (m, $J = 0,7$ Hz, 1 H, 4-H). MS: $m/e = 172$ (11%, M⁺), 157 (42%, M- CH_3), 139 (9%, 157-H₂O), 125 (7%, 157-S?), 113 (9%, M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHOH}$), 99 (100%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{S}$).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OS}$ (172,3)

Ber. C 62,74 H 9,36,
Gef. C 62,67 H 9,49.

4-(2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thienyl)-3-buten-2-on (3)

Man kochte die Lösung von 5,0 g (15,7 mmol) 1-(Triphenylphosphoranylid)-2-propanon und 2,0 g (14,1 mmol) 1 in 50 ml THF 5 h, dampfte i. Vak. ein und chromatographierte den Rückstand mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Essigester/Petrolether} = 1:3:2$ an 250 g Kieselgel. Der Rückstand der gesammelten Eluate wurde bei $120^\circ\text{C}/0,01$ Torr in einem Kugelrohr destilliert: 1,55 g (60%) 3. IR: 1680, 1610 cm^{-1} (beide breit). $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,60$ (s; 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,25 (s; 3 H, CH_3CO), 3,75 (d, $J = 3$ Hz; 2 H, CH_2), 6,25 (t; $J = 3$ Hz; 1 H, 4'-H), 6,45 (d, $J = 15$ Hz; 1 H, 4-H), 7,10 (d, $J = 15$ Hz; 1 H, 3-H). MS: $m/e = 182$ (23%, M⁺), 167 (60%, M- CH_3), 149 (65%, 167-H₂O), 99 (100%, $\text{C}_5\text{H}_7\text{S}$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$ (182,3)

Ber. C 65,89 H 7,74,
Gef. C 65,34 H 7,69.

2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-5-oxo-3-thienylaldehyd (4)

Die Lösung von 1,42 g (0,01 mol) 1 in 40 ml Benzol wurde 4 h unter Rühren mit 15 g aktivem Mangandioxid gekocht. Man filtrierte über Kieselgel und destillierte den Rückstand des Eluats bei $60^\circ\text{C}/0,1$ Torr in einem Kugelrohr: 0,78 g (50%) 4 als gelbes, erstarrendes Öl, Schmp. 50°C . IR: 1680 cm^{-1} (breit). $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,85$ (s; 6 H, CH_3), 6,85 (s; 1 H, 4-H), 10,5 (s; 1 H, CHO). MS: $m/e = 156$ (69%, M⁺), 141 (88%, M- CH_3), 128 (77, M-CO), 127 (80%, M-CHO), 113 (100%, 141-CO).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ (156,2)

Ber. C 53,83 H 5,16,
Gef. C 54,06 H 5,06.

N-(2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thenyl)-pyridiniumbromid (5)

Zu 2,8 ml (0,03 mol) Phosphortribromid in 100 ml trockenem CH_2Cl_2 tropfte man bei 0 °C 13,0 g (0,09 mol) 1 in 40 ml CH_2Cl_2 und rührte 3 h bei 0 °C. Dann wurden 10 ml Pyridin zugetropft. Man wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, destillierte den Rückstand des Filtrats bei 47 °C/0,4 Torr und erhielt 9,3 g (49%) 2,5-Dihydro-2,2-dimethyl-3-thenylbromid. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,6$ (s; 6 H, CH_3), 3,65 (m; 2 H, $\text{CH}_2\text{-}5$), 4,00 (m; 2 H, CH_2Br), 5,95 (t; 1 H, 4-H). MS: $m/e = 206$, 208 (30%, M^+), 191, 193 (100%, $\text{M}-\text{CH}_3$), 127 (53%, $\text{M}-\text{Br}$), 112 (39%, $\text{M}-\text{CH}_3\text{-Br}$).

Verfuhr man genauso, fügte jedoch nur 6,5 ml (0,08 mol) Pyridin hinzu, so erhielt man 18,5 g (80%) 5. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,50$ (s; 6 H, CH_3), 3,70 (m; 2 H, $\text{CH}_2\text{-}5$), 5,95 (s; 2 H, CH_2N), 6,05 (m; 1 H, 4-H), 8,20, 8,65, 9,75 (5 H, Pyridin-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNS}$ (286,2)

Ber. C 50,35 H 5,63.
Gef. C 50,05 H 5,61.

Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thiophenaldehyd (6a)

Man schüttelte die Lösung von 14,2 g (0,1 mol) 1 in 150 ml THF mit 1,5 g 10-proz. Palladium auf Kohle in einer Druckflasche von 1 l Inhalt 3 Tage unter 2 bar Wasserstoff, verdrängte dann die Gasphase mit Stickstoff, saugte ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein und destillierte den Rückstand bei 32 °C/0,01 Torr: 11,5 g (80%) 6a. Wenn die Hydrierung gelegentlich nicht vollständig abließ, wurde mit Petrolether/Essigester = 10:1 an Kieselgel chromatographiert, dabei wurde 6a vor 1 eluiert. IR: 2730, 1720 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,48$ (s; 3 H, CH_3), 1,65 (s; 3 H, CH_3), 2,50 (m; 3 H, 3-H, 4-H₂), 3,01 (t; 2 H, $\text{CH}_2\text{-}5$), 9,85 (d; 1 H, CHO). MS: $m/e = 144$ (100%, M^+).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OS}$ (144,2)

Ber. C 58,29 H 8,39,
Gef. C 58,27 H 8,36.

2,4-Dinitrophenylhydrazone von 6a

Kristalle aus Methanol/DMF. Schmp. 151 °C. $^1\text{H-NMR}$ ([D₄]Methanol, [D₇]DMF, CDCl_3): $\delta = 1,40$ (s; 3 H, CH_3), 1,55 (s; 3 H, CH_3), 2,2–3,2 (m; 5 H, 3-H, 4-H₂, 5-H₂), 7,55 (d, $J = 6$ Hz; 1 H, $\text{CH}=\text{N}$), 7,8–9,2 (3 H, arom. H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (324,4)

Ber. C 48,14 H 4,97,
Gef. C 47,77 H 5,01.

Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thienylmethanol (6b)

Zu 1,9 g (50 mmol) Natriumboratan in 5 ml Wasser und 50 ml Ethanol tropfte man unter Kühlung

5,0 g (35 mmol) 6a in 20 ml Ethanol, arbeitete wie bei 2a auf, destillierte bei 55 °C/0,01 Torr und erhielt 4,1 g (81%) 6b. IR: 3400 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,20$ (s; 3 H, CH_3), 1,40 (s; 3 H, CH_3), 2,10 (m; 3 H, 3-H, 4-H₂), 2,85 (m; 2 H, $\text{CH}_2\text{-}5$), 3,60 (t, $J = 6$ Hz; 2 H, CH_2O). $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 26,6$ (q; CH_3), 29,2 (t; C-4), 30,9 (q; CH_3), 32,8 (t; C-5), 53,2 (s; C-2), 55,3 (d; C-3), 61,9 (t; CH_2OH). MS: $m/e = 146$ (59%, M^+), 131 (80%, $\text{M}-\text{CH}_3$), 113 (36%, $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$), 101 (100%, $\text{C}_5\text{H}_9\text{S}$).

$\text{C}_{7}\text{H}_{14}\text{OS}$ (146,3)

Ber. C 57,49 H 9,65,
Gef. C 57,25 H 9,31.

Tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thienylbromid (7)

Zur Lösung von 5,0 g (28 mmol) NBS in 100 ml CH_2Cl_2 tropfte man unter Eiskühlung 7,34 g (28 mmol) Triphenylphosphin in 50 ml CH_2Cl_2 und dann 2,9 g (20 mmol) 6b in 50 ml CH_2Cl_2 , rührte 30 min, dampfte i. Vak. ein, chromatographierte den Rückstand mit CH_2Cl_2 /Essigester/Benzol/Petrolether = 5:2:2:1 an 300 g Kieselgel, dampfte das Eluat i. Vak. ein und destillierte bei 48 °C/0,1 Torr. Ausbeute bei mehreren Versuchen schwankend um 1,7 g (ca. 40%) 7. $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,28$ (s; 3 H, CH_3), 1,50 (s; 3 H, CH_3), 1,8–2,7 (m; 3 H, 3-H, 4-H₂), 2,7–3,6 (m; 4 H, $\text{CH}_2\text{-}5$, CH_2Br). MS: $m/e = 208$, 210 (68%, M^+), 193, 195 (75%, $\text{M}-\text{CH}_3$), 101 (100%, $\text{C}_5\text{H}_9\text{S}$).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrS}$ (209,2)

Ber. C 40,20 H 6,27,
Gef. C 40,31 H 6,17.

1,2-Di(tetrahydro-2,2-dimethyl-3-thienyl)ethan (8)

Zu 0,2 g Magnesiumspänen in 50 ml siedendem absolut. THF tropfte man wenig Methyliodid und nach Anspringen der Reaktion 1,47 g (7 mmol) 7 in 20 ml THF, kochte noch 30 min, goß nach dem Abkühlen auf verd. Salzsäure, schüttelte mit CH_2Cl_2 aus, chromatographierte den Rückstand des Extrakts mit Hexan/ CH_2Cl_2 /Ether/Essigester = 4:2:2:1 an 150 g Kieselgel und kristallisierte den Rückstand des Eluats aus Methanol, 0,36 g (40%) 8, Schmp. 125 °C. $^1\text{H-NMR}$: 1,21 (s; 6 H, CH_3), 1,41 (s; 6 H, CH_3), 1,5–2,5 (m; 10 H), 2,8–3,0 (m; 4 H, CH_2S). MS: $m/e = 258$ (100%, M^+), 243 (57%, $\text{M}-\text{CH}_3$), 225 (65%, 243- H_2O).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{S}_2$ (258,5)

Ber. C 65,05 H 10,14,
Gef. C 65,17 H 10,10.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit sowie der Schering AG, Berlin, für großzügige Sachbeihilfen.

- [1] J. M. McIntosh und H. Khalil, *Can. J. Chem.* **54**, 1923 (1976).
- [2] Wir danken Herrn Dr. A. Nürrenbach von der BASF AG, Ludwigshafen, für eine großzügige Spende von Prenal.
- [3] P. K. Korver, P. J. van der Haak, H. Steinberg und Th. J. de Boer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **84**, 129 (1965).