

Anderung der Orientierung von Substitutionsreaktionen an Thiophen- und Furanderivaten

VON JA. L. GOLDFARB, JU. B. VOLKENŠTEIN UND L. I. BELENKIJ^[*]

Thiophen- und Furanderivate werden unter konventionellen Bedingungen in α -Stellung substituiert; gute und bequeme Methoden zur Gewinnung von β -Substitutionsprodukten standen früher nicht zur Verfügung. In diesem Aufsatz wird eine Methode beschrieben, welche die Synthese vieler β -substituierter Thiophene und Furane ermöglicht. Die Carbonylgruppe von α -Aldehyden oder Ketonen der Thiophen- und Furanreihe wird dabei durch Komplexbildung mit überschüssigem Aluminiumchlorid blockiert, so daß die elektrophile Substitution in 4-Stellung stattfindet. Eine weitere präparativ wertvolle Methode ist die Blockierung der Carbonylgruppe durch Acetalisierung. Die Acetale lassen sich mit lithium-organischen Verbindungen im Kern metallieren. Die Kombination beider Methoden macht viele Thiophen- und Furanderivate gut zugänglich.

1. Einführung

Obwohl der Begriff Aromatizität^[**] schon vor über hundert Jahren entstand, gibt es bis heute keine einwandfreie Definition und kein Experiment, mit dem festgestellt werden könnte, ob ein System aromatisch ist oder nicht. Hückels Anwendung der MO-Theorie auf aromatische Moleküle und die Weiterentwicklung seiner Auffassungen ermöglichten die Verallgemeinerungen, welche unsere heutigen Vorstellungen von aromatischen Systemen beherrschen. Das dabei geschaffene physikalische Bild gestattete es (trotz der Vereinfachungen und Näherungen), einige Eigenschaften solcher Systeme mehr oder weniger genau zu erklären und die Existenz neuer, ähnlicher Verbindungen vorherzusagen. Fragen nach den Eigenschaften einzelner Typen aromatischer Verbindungen standen aber lange Zeit im Hintergrund.

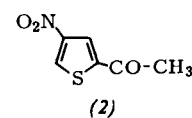
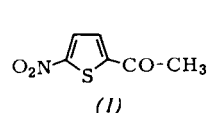
Inzwischen haben sowohl in theoretischer als auch in praktischer Hinsicht die Besonderheiten im Verhalten sogar formal sehr ähnlicher Verbindungen Beachtung gefunden. Schon die Gegenüberstellung der Thiophen- und der Furanreihe lehrt, daß sich beim Ersatz eines Schwefelatoms durch ein Sauerstoffatom viele Eigenschaften der Verbindungen ändern. Ausgeprägtere Unterschiede beobachtet man beim Vergleich dieser und anderer Heteroaromaten mit Derivaten des Benzols. Vor allem äußert sich dies bei den Substitutionsreaktionen.

Eine Besonderheit des Thiophens und Furans ist die strenge Orientierung der elektrophilen und protophilen Substitutionsreaktionen: der Substituent tritt immer in die α -Stellung des Ringes ein^[***]. Die wenigen

Fälle, in denen β -Substitutionsprodukte gefunden wurden, beruhen wohl auf einer Isomerisierung der zuerst gebildeten α -substituierten Verbindung^[4,5]. β -substituierte Produkte können also meistens nur auf Umwegen gewonnen werden.

Wie kann nun in der Chemie des Thiophens und Furans die orientierende Wirkung des Heteroatoms überwunden werden? Die Lösung dieser Aufgabe wäre wünschenswert, weil z.B. viele Naturstoffe β -substituierte Furane und Thiophene sind. Möglicherweise finden sich unter den β -Substitutionsprodukten auch physiologisch aktive Verbindungen.

Bedeutende Arbeiten über die Synthese 2- und 3-substituierter Thiophene und über deren biologische Wirkung im Vergleich miteinander und mit Benzolderivaten verdankt man Campaigne und Mitarbeitern^[6]. Nach Prüfung der Literaturangaben (vgl. z.B.^[7]) können wir der Meinung Campaignes zustimmen, daß die biologische Aktivität eines 3-substituierten Thiophens nicht aus der Aktivität des entsprechenden 2-substituierten Thiophens oder eines Benzolanalogen abgeschätzt werden kann. Bei der Prüfung der Thiophenanalogen biologisch aktiver Benzolderivate sollte daher das β -substituierte Isomere nicht vergessen werden. Die Aussichten sind groß, daß es wirksamer als das α -Isomere ist. Uns ist nur ein Fall bekannt, in welchem die beim α -Isomeren 5-Nitro-2-acetothienon (1) vorhandene antibiotische Aktivität beim



Furanmolekül reagiert die α -Stellung bei protophiler Substitution um drei Zehnerpotenzen schneller als die β -Stellung [3].

[*] Prof. Dr. Ja. L. Goldfarb, Dr. Ju. B. Volkenstein und Dr. L. I. Belenkij
N. D. Zelinskij-Institut für organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der UdSSR
Moskau V-334, Leninskij Prospekt 47 (UdSSR)

[**] Hier und im folgenden verwenden wir den Begriff „aromatisch“ auch für heteroaromatische Systeme.

[***] Die Kinetik des Deuteriumaustausches zeigt, daß die α -Stellung des Thiophens bei elektrophiler Substitution um drei Zehnerpotenzen [1,2], bei protophiler Substitution um sechs Zehnerpotenzen schneller [2] reagiert als die β -Stellung. Im

[1] K. Halvarson u. L. Melander, Ark. Kemi 8, 29 (1955).

[2] A. I. Šatenstein, A. G. Kamrad, I. O. Šapiro, Ju. I. Ranneva u. E. N. Zvjaginzeva, Doklady Akad. Nauk SSSR 168, 364 (1966).

[3] A. I. Šatenstein, A. G. Kamrad, I. O. Šapiro, Ju. I. Ranneva u. S. A. Giller, Chim. geterocikličeskich Soedinenij 1966, 643.

[4] H. Wynberg u. U. E. Wiersum, J. org. Chemistry 30, 1058 (1965).

[5] N. I. Šuikin, B. L. Lebedev, V. G. Nikolskij, O. A. Korytina, A. V. Kessenich u. E. P. Prokofjev, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim. 1967, 1618.

[6] E. Campaigne, J. Amer. pharmac. Assoc. 46, 129 (1957); Chem. Abstr. 51, 6873 (1957).

[7] M. Martin-Smith u. S. T. Reid, J. med. pharmac. Chem. 1, 507 (1959).

β -Isomeren (2) nicht auftritt^[8]. Über den Vergleich der physiologischen Aktivität α - und β -substituierter Furane gibt es bedeutend weniger Literatur, denn β -substituierte Furane sind bis heute weit schwerer zugänglich. Jedoch sind auch hier viele β -Derivate biologisch wirksamer als die α -Isomeren (Analgetika^[9], Antihistaminika^[10], Antiseptika^[11, 12]).

Es gibt vier Möglichkeiten zur Synthese β -substituierter Thiophene:

1. Ringschluß bifunktioneller aliphatischer Verbindungen;
2. Seitenkettenbromierung im 3-Methylthiophen mit *N*-Bromsuccinimid;
3. Einführung funktioneller Gruppen in ein 2,5-disubstituiertes Thiophen und anschließende Entfernung der ursprünglichen Substituenten (meistens Halogen);
4. Umwandlungen des 3-Bromthiophens.

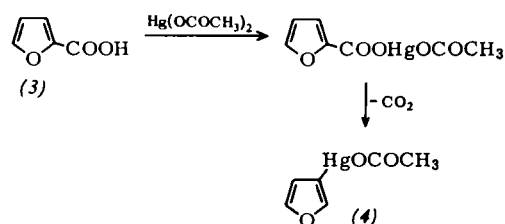
Methode 1 ist wenig aussichtsreich, obwohl sie die Synthese mehrerer interessanter Verbindungen ermöglichte, denn die bifunktionellen aliphatischen Ausgangsverbindungen sind meist schwieriger zu gewinnen. Man muß auch berücksichtigen, daß für Synthesen von Thiophenderivaten schon Thiophen selbst und seine niederen Homologen verwendet werden können, welche sich bei der thermischen Zersetzung natürlicher Rohstoffe bilden oder aus aliphatischen Kohlenwasserstoffen und Schwefel oder einfachen Schwefelverbindungen zu erhalten sind. Abgesehen davon geht die Tendenz in der Thiophenchemie eher zum umgekehrten Prozeß, nämlich zur Herstellung aliphatischer Verbindungen aus Thiophenen.

Etwas leichter durchführbar ist die von *Campaigne*^[13] vorgeschlagene Methode 2. Sie ist zwar ziemlich umständlich und liefert 2-Brom-3-methylthiophen als Nebenprodukt, hat aber in einigen Fällen befriedigende Ausbeuten an 3-substituierten Thiophenen geliefert^[14]. Mit Methode 3 sind bisher 2,5-Dichlor-3-chlormethylthiophen^[15], Alkyl(2,5-dichlor-3-thienyl)ketone^[16, 17] und 2,5-Dichlor-3-thiophencarbonsäure^[18] erhalten worden. Hier ist es sehr schwierig, die Halogenatome zu eliminieren, ohne die eingeführte funktionelle Gruppe zu verändern.

Das nach unserer Meinung geeignetste Verfahren zur Gewinnung 3-substituierter Thiophene beruht auf der

Verwendung des 3-Bromthiophens (Methode 4). Man erhält es im allgemeinen aus 2,3,5-Tribromthiophen durch Eliminierung von zwei Bromatomen. Am einfachsten ist trotz der langen Dauer die Enthalogenieierung mit Zinkstaub in Essigsäure nach *Gronowitz*^[19]. Dieser Autor hat auch gezeigt, daß man durch Einwirkung von *n*-Butyllithium auf 3-Bromthiophen bei -70°C das Brom praktisch quantitativ durch Lithium ersetzen kann^[20]. Die Verwendungsmöglichkeiten des 3-Thienyllithiums kann man kaum überbewerten.

Noch enger ist der Kreis der Reaktionen zur Synthese β -substituierter Furane. Wir kennen nur zwei Fälle, in denen bei Anwesenheit wenigstens einer freien α -Stellung Substituenten direkt in die β -Stellung des Furanringes eingeführt worden sind: Die Einwirkung von Quecksilberacetat auf Brenzschleimsäure (3) (2-Furancarbonsäure) unter Bildung einer β -quecksilberorganischen Verbindung (4)^[21] und die Bildung des 4-Isopropylfurfurols aus Furfurol^[22] durch Alkylierung mit 2-Chlorpropan. Im ersten Fall verläuft die



Reaktion über ein gemischtes Quecksilbersalz der Essigsäure und Brenzschleimsäure. Im zweiten Fall ist die Isomerisierung des 2-Isopropylfurfurols in das 3-Isomere nicht ausgeschlossen (vgl.^[15]).

Wegen dieser Schwierigkeiten gewinnt man 3-mono-substituierte sowie 2,3- und 2,4-disubstituierte Furane gewöhnlich durch Cyclisierung aliphatischer Verbindungen oder aus 2,3,5-trisubstituierten Furanen durch Entfernung von zwei oder einem Substituenten. Alle diese Reaktionen laufen schwerer ab als in der Thiophenreihe, und die erwarteten Produkte entstehen in niedrigerer Ausbeute.

2. Änderung der Orientierung durch Komplexbildung

2.1. Problemstellung

Bei allen präparativen Methoden können die Substituenten bei Anwesenheit mindestens einer freien α -Stellung nicht direkt in die β -Stellung des Thiophens oder Furans eingeführt werden. Wir versuchten, eine direkte Methode zur β -Substitution auszuarbeiten, die sich wenigstens für einige Typen von Verbindungen dieser Reihen eignet. Als erstes Modell wählten wir Derivate,

[8] M. Bellenghi, G. Carrara, F. Fava, E. Ginoulhiac, C. Martinuzzi, A. Vecchi u. G. Weitnauer, Gazz. chim. ital. 82, 773 (1952); Chem. Abstr. 48, 2029 (1954).

[9] V. Leutner, Arzneimittel-Forsch. 7, 505 (1960).

[10] J. LaBarre, G. Berouaux u. S. Oleffkopmansch, Arch. int. Pharmacodynam., Thérap. 147 (3–4), 497 (1964); Chem. Abstr. 60, 9793 (1964).

[11] R. R. Burtner, US-Pat. 2206804 u. 2206805 (1940), G. D. Searle & Co.; Chem. Abstr. 34, 7546 (1940).

[12] C. N. Anderson, US-Pat. 2022997 (1935), Lever Bros. Co.; Chem. Abstr. 30, 820 (1936).

[13] E. Campaigne u. W. M. LeSuer, J. Amer. chem. Soc. 70, 1555 (1948).

[14] P. Cagniant u. G. Merle, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. (C) 264, 112 (1967).

[15] S. Gronowitz, Ark. Kemi 8, 441 (1955).

[16] W. Steinkopf u. W. Köhler, Liebigs Ann. Chem. 532, 250 (1937).

[17] H. D. Hartough u. L. G. Conley, J. Amer. chem. Soc. 69, 3096 (1947).

[18] J. A. Blanchette u. E. V. Brown, J. Amer. chem. Soc. 73, 2779 (1951).

[19] S. Gronowitz, Acta chem. scand. 13, 1045 (1959).

[20] S. Gronowitz, Ark. Kemi 7, 361 (1954).

[21] H. Gilman u. G. F. Wright, J. Amer. chem. Soc. 55, 3302 (1933).

[22] H. Gilman, N. O. Calloway u. R. R. Burtner, J. Amer. chem. Soc. 57, 906 (1935).

die in einer α -Stellung des Ringes eine Carbonylgruppe tragen.

Die dirigierenden Einflüsse des Heteroringatoms und des elektronenanziehenden Substituenten in 2-Stellung des Thiophens überlagern sich in so komplizierter Weise, daß die Richtung der elektrophilen Substitution in solchen Verbindungen nicht exakt vorhergesagt werden kann (Übersichtsartikel dazu siehe [23]).

Schon vor längerer Zeit [24] ist beobachtet worden, daß die *o*-, *m*- und *p*-Stellungen des Benzols ungefähr den 3,4- bzw. 5-Stellungen eines 2-substituierten Thiophens entsprechen. MO-Berechnungen [25] und Dipolmomentmessungen [26] ergaben, daß man die angegebenen Stellungen tatsächlich mit ausreichender Näherung vergleichen darf. Imoto und Mitarbeiter [27, 28] fanden bei der Anwendung der Hammett-Gleichung auf Heterocyklen, daß die Konstanten ρ für Reaktionen von Thiophen- und Benzolderivaten sich nur wenig unterscheiden, wenn man σ_{para} für 2,5-disubstituierte und σ_{meta} für 2,4-disubstituierte Thiophene verwendet.

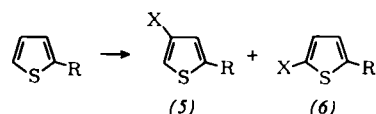
Als Folge der Konkurrenz des in 4-Stellung dirigierenden Effektes des Substituenten und des α -dirigierenden Effektes des Heteroatoms entstehen bei der elektrophilen Substitution an Furan- und Thiophenverbindungen, die in α -Stellung dirigierende Gruppen 2. Art enthalten, praktisch in allen Fällen Gemische der 4- und 5-Substitutionsprodukte. Vom 4-Isomeren bildet sich umso mehr, je stärker der $-M$ -Effekt des Substituenten in 2-Stellung ist [23].

Eine Verstärkung der elektronenanziehenden Eigenschaften des Substituenten, z.B. durch Protonierung der Carbonylgruppe in stark saurem Medium, vergrößert den prozentualen Anteil des 4-Isomeren. So überwiegt bei der Nitrierung des 2-Thiophencarbaldehyds mit Salpetersäure/Schwefelsäure das 4-Isomere, während der Aldehyd bei der Bromierung in Chloroform fast ausschließlich 5-Brom-2-thiophencarbaldehyd gibt [29]. Literaturangaben zu diesem Problem sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Bei den Furanen genügt in fast allen Fällen der dirigierende Effekt des Heteroatoms zur Erklärung der Reaktionsweise. Ausnahmen von dieser Regel sind die Einwirkung von Quecksilberacetat auf Brenzschleimsäure (3) unter Bildung des β -Furylquecksilberacetats (4) [21], die Alkylierung des Furfurols mit 2-Chlorpropan in β -Stellung [22] (siehe Abschnitt 1) sowie die Reaktion des Brenzschleimsäure-methylesters mit Capronsäureanhydrid in Gegenwart von Zinntetrachlorid, bei der ein Gemisch des 4- und 5-Caproylsubstitutionsproduktes entsteht [47].

Die direkte Einführung eines elektrophilen Substituenten in die β -Stellung des Thiophen- oder Furanringes läuft also im wesentlichen darauf hinaus, die Beweg-

Tabelle 1. Dirigierende Effekte von Substituenten 2. Art in 2-Stellung des Thiophenringes.



R	Reaktion	Anteil an		Lit.
		(5) (%)	(6) (%)	
NO ₂	Nitrierung	80–85	15–20	[10, 11]
CHO	Nitrierung	75	25 [a]	[32]
COCH ₃	Nitrierung	52	48	[32, 38]
CN	Nitrierung	43	57 [b]	[32]
COOH	Nitrierung	31	69	[32, 40]
CH(OCOCH ₃) ₂	Nitrierung	14	86	[32]
SO ₃ H	Nitrierung	wenig	viel	[30]
SO ₂ Cl	Nitrierung	viel	wenig	[31]
NO ₂	Sulfonierung	wenig	viel	[30]
SO ₃ H	Sulfonierung	wenig	viel	[30]
SO ₂ Cl	Chlorierung	viel	wenig	[30]
SO ₂ Cl	Sulfochlorierung	viel	wenig	[30]
CHO	Bromierung	3	97	[41, 42] [43] [c]
COCH ₃	Isopropylierung	99	1	[44]
COCH ₃	Acetylierung	—	≈ 100 [d]	[45]
COCH ₃	Chlormethylierung	—	≈ 100 [d]	[46]

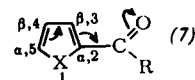
[a] Andere Angaben über die Nitrierung des 2-Thiophencarbaldehyds siehe [33–37].

[b] Andere Angaben über die Nitrierung des 2-Thiophencarbonitrils siehe [39].

[c] In diesen Arbeiten ist angegeben: 5-Isomeres — sehr viel; 4-Isomeres — sehr wenig.

[d] Produktausbeute ca. 6 %.

lichkeit des α -Wasserstoffatoms am Ring zu vermindern, ohne dabei die Beweglichkeit der β -Wasserstoffatome wesentlich zu ändern. Auch darf eine etwa vorhandene Seitenkette nicht angegriffen werden. Es erschien zweckmäßig, dazu die Konjugation auszunützen, die im Molekül infolge der Anwesenheit einer elektronegativen Gruppe, z.B. der Carbonylgruppe, auftritt [siehe dazu (7)].



Die Carbonylverbindung kann mit überschüssigen Lewis-Säuren, insbesondere Aluminiumchlorid, Komplexe bilden, in denen der Substituent stärker elektronenanziehend wirkt als im freien Aldehyd oder Keton; dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit für die Bildung des 4-substituierten, aber nicht des 5-substituierten

[30] W. Steinkopf u. T. Höpner, Liebigs Ann. Chem. 501, 174 (1933).

[31] A. H. Blatt, S. Bach u. L. W. Kresch, J. org. Chemistry 22, 1693 (1957).

[32] J. Tirouflet u. P. Fournari, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 246, 2003 (1958).

[33] T. M. Patrick u. W. C. Emerson, J. Amer. chem. Soc. 74, 1356 (1952).

[34] E. Campaigne, P. A. Monroe, B. Arwine u. W. L. Archer, J. Amer. chem. Soc. 75, 988 (1953).

[35] W. O. Foye, J. J. Hefferen u. E. G. Feldmann, J. Amer. chem. Soc. 76, 1378 (1954).

[36] G. Gewer, J. Amer. chem. Soc. 75, 4585 (1953); 77, 577 (1955).

[37] R. Motoyama, S. Nishimura u. E. Imoto, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 78, 788 (1957).

[38] E. Benary, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 2103 (1913).

[39] P. Reynaud u. R. Delaby, Bull. Soc. chim. France 1955, 1614.

[23] S. Gronowitz, Ark. Kemi 13, 295 (1959).

[24] W. Steinkopf: Die Chemie des Thiophenes. Steinkopf, Dresden u. Leipzig 1941, S. 26, 27.

[25] L. Melander, Ark. Kemi 11, 397 (1957).

[26] R. Keswani u. H. Freiser, J. Amer. chem. Soc. 71, 1789 (1949).

[27] Y. Otsumi u. E. Imoto, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 80, 1297 (1959); Chem. Abstr. 55, 6476 g (1961).

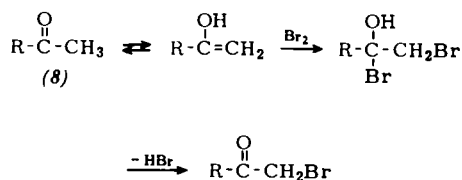
[28] Y. Otsumi, M. Kubo u. E. Imoto, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 80, 1300 (1959); Chem. Abstr. 55, 6476i (1961).

[29] S. Gronowitz, Advances heterocyclic Chem. 1, 1 (1963).

Produktes. Andererseits erschwert oder verhindert die Komplexbildung eine Substitution in der Seitenkette. Schließlich katalysieren bekanntlich Lewis-Säuren die elektrophile Substitution, was für die weniger aktive β -Stellung besonders wichtig ist.

Schon 1926 wurde gezeigt^[48], daß *m*-Xylol, welches unter den normalen Bedingungen der Friedel-Crafts-Reaktion keine Diketone liefert, in Gegenwart von 3 mol Aluminiumchlorid und ohne Lösungsmittel mit befriedigender Ausbeute zum Diketon reagiert. *Campbell* und *Spaeth*^[49] setzten Acetophenon mit 2-Chlorpropan in 4,5-molarem Überschuß ohne Lösungsmittel oder in 2-molarem Überschuß in einem Lösungsmittel zu *m*-Isopropylacetophenon um. Analog konnte durch Alkylierung des 2-Acethienons mit 2-Chlorpropan und überschüssigem Aluminiumchlorid praktisch reines 4-Isopropyl-2-acethienon gewonnen werden^[44].

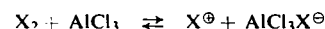
Pearson und Mitarbeiter^[50, 51] untersuchten den Einfluß der Menge des Aluminiumchlorids auf die Richtung der Halogenierungsreaktion. Bekanntlich werden Alkyl-arylketone gewöhnlich in der Seitenkette halogeniert, nämlich in α -Stellung zur Carbonylgruppe. Der erste Schritt ist die Enolisierung des Ketons (8)^[52].



Bei der Halogenierung des Acetophenons und seiner Homologen in Gegenwart von 2–3 mol Aluminiumchlorid ohne Lösungsmittel tritt nach *Pearson* und Mitarbeitern das Halogen nicht in die Seitenkette, sondern nur in den Kern ein, und zwar in *m*-Stellung zur Carbonylgruppe.

Die Rolle des Aluminiumchlorids soll hauptsächlich in der Blockierung der Carbonylgruppe durch ihre Bindung im Komplex bestehen. Die Methylgruppe des Ketons wird nun nicht mehr angegriffen, weil das Keton im Komplex kaum (oder überhaupt nicht) enolisieren kann. Hierfür wird ein mol

Aluminiumchlorid verbraucht. Der Rest wirkt als Katalysator, indem er die Bildung des angreifenden Agens vermittelt:



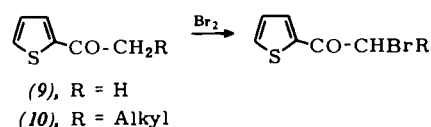
Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Verringerung der Katalysatormenge von 2,5–3 mol auf 1,2 mol sinkt. Die Rolle des Aluminiumchlorids ist aber damit nicht erschöpft – es dient auch als Medium hoher Dielektrizitätskonstante und fördert so die Dissoziation^[*].

Dieser Effekt („swamping catalyst effect“) ermöglichte den Autoren auch die Halogenierung mehrerer aromatischer Aldehyde und Ketone^[51] sowie mehrerer Derivate aromatischer Säuren^[52, 53], des Anilins^[54], des Pyridins, der Picoline^[55], des Isochinolins und des Chinolins^[56] mit befriedigender Ausbeute.

2.2. Bromierung von Aldehyden und Ketonen der Thiophen- und Furan-Reihe in Gegenwart überschüssigen Aluminiumchlorids

Wir beschlossen, zuerst den Komplex des 2-Acethienons mit Aluminiumchlorid herzustellen und UV- sowie IR-spektroskopisch zu untersuchen^[57], da man früher die prinzipiell mögliche, wenn auch in unserem Fall wenig wahrscheinliche Komplexbildung am Heteroatom nicht ausschließen konnte. Die beim Vergleich mit den Spektren des freien Ketons beobachtete langwellige Verschiebung des UV-Absorptionsmaximums um 600 Å und die Abnahme der charakteristischen Carbonylgruppenfrequenz im IR-Spektrum um 70 cm⁻¹ beweisen in Übereinstimmung mit den Literaturangaben^[58–61], daß die Komplexbildung an der Carbonylgruppe stattfindet. In sehr verdünnten Lösungen in Chloroform ist der Komplex dissoziiert.

2-Acethienon (9)^[62] und andere Alkyl-2-thienylketone (10)^[63] werden in Lösung in Gegenwart katalytischer Mengen Aluminiumchlorid in der Seitenkette bromiert.



[40] I. J. Rinkes, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 51, 1134 (1932).

[41] Ja. L. Goldfarb, Ju. B. Volkenstein, u. B. V. Lopatin, Ž. obšč. Chim. 34, 969 (1964).

[42] S. Gronowitz, Ark. Kemi 8, 87 (1955).

[43] N. P. Buu-Hoi u. D. Lavit, J. chem. Soc. (London) 1958, 1721.

[44] E. C. Spaeth u. C. B. Germain, J. Amer. chem. Soc. 77, 4066 (1955).

[45] H. D. Hartough u. A. I. Kosak, J. Amer. chem. Soc. 69, 3093 (1947).

[46] R. Lukeš, M. Janda u. K. Kefurt, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 1058 (1960).

[47] G. Robinson, J. org. Chemistry 31, 4252 (1966).

[48] O. Wulf, DRP 515 540 (1926); Chem. Abstr. 25, 2439 (1931).

[49] B. N. Campbell u. E. S. Spaeth, J. Amer. chem. Soc. 81, 5939 (1959).

[50] D. E. Pearson u. H. W. Pope, J. org. Chemistry 21, 381 (1956).

[51] D. E. Pearson, H. W. Pope, W. W. Hargrove u. W. E. Stamper, J. org. Chemistry 23, 1412 (1958).

[52] A. Lapworth, J. chem. Soc. (London) 85, 30 (1904).

[*] Das Arbeiten ohne Lösungsmittel ist, wie in unserem Laboratorium gezeigt wurde, keine notwendige Bedingung für eine erfolgreiche Halogenierung (siehe Abschnitt 2.3.).

[53] D. E. Pearson, W. E. Stamper u. B. R. Suthers, J. org. Chemistry 28, 3147 (1963).

[54] B. R. Suthers, P. H. Piggins u. D. E. Pearson, J. org. Chemistry 27, 447 (1962).

[55] D. E. Pearson, W. W. Hargrove, K. T. Judith u. B. R. Suthers, J. org. Chemistry 26, 789 (1961).

[56] M. Gordon u. D. E. Pearson, J. org. Chemistry 29, 329 (1964).

[57] Ju. B. Volkenstein, B. V. Lopatin u. V. A. Petuchov, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1962, 917.

[58] N. N. Lebedev, Ž. obšč. Chim. 21, 1788 (1951).

[59] B. Susz u. J. Cooke, Helv. chim. Acta 37, 1273 (1954).

[60] B. Susz, C. R. heb. S.ances Acad. Sci. 248, 2569 (1959).

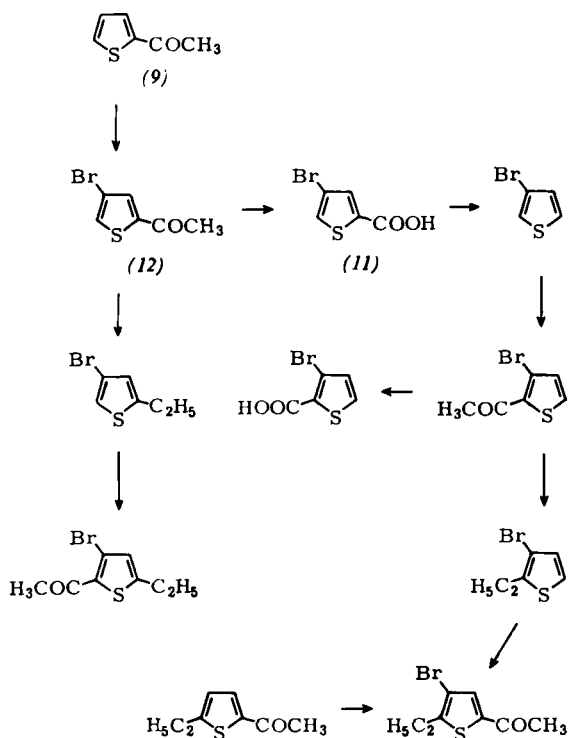
[61] A. N. Terenin, V. N. Filimonov u. D. S. Bystrov, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. fiz. 22, 1100 (1958).

[62] F. Kipnis, H. Soloway u. J. Ornfeldt, J. Amer. chem. Soc. 71, 10 (1949).

[63] Ju. B. Volkenstein u. Ja. L. Goldfarb, Doklady Akad. Nauk SSSR 138, 115 (1961).

Ohne Lösungsmittel und mit überschüssigem Aluminiumchlorid [2,5 mol pro mol (9) oder (10)] entstehen 4-Brom-2-thienylketone [63,64]. Einige chemische Reaktionen von 4-Brom-2-acetothienon (12) sind im Schema 1 zusammengestellt.

Die Struktur von (12) wird bewiesen durch chemische Umwandlungen, besonders durch die Oxidation zur bekannten Säure (11), sowie durch UV- und IR-Spektren [65]. Nach polarographischen Messungen [66] enthält destilliertes 4-Brom-2-acetothienon (12) höchstens noch 0,5 % 5-Brom-2-acetothienon. Als Verunreinigung von (12) wurde lediglich 4,5-Dibrom-2-acetothienon isoliert. Die Ausbeute an 4-Brom-2-acetothienon erreichte ca. 70 %, die seiner Homologen (bei der Umsetzung höherer Alkyl-2-thienylketone) 43–62 %, die an 4,5-Dibrom-2-acetothienon 12 %.

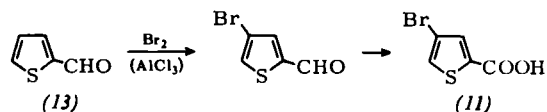


Schema 1

Angeht die große Reaktionsfähigkeit des Wasserstoffs der α -Methylengruppe von Ketonen könnte man auch vermuten, daß das erste Stadium der Bromierung, unabhängig von den Bedingungen, die Bildung der 2-(α -Bromacyl)thiophene ist. Diese könnten in Gegenwart von mehr als der molaren Menge Aluminiumchlorid zu den Kernbromierungsprodukten isomerisieren. Unsere Versuche mit 2-(α -Brompropionyl)thiophen und mit 2-(α -Brombutyryl)thiophen in Gegenwart überschüssigen Aluminiumchlorids ohne Lösungsmittel zeigten jedoch, daß eine solche Umlagerung nicht stattfindet. Demgemäß ließ sich auch 5-Brom-2-acetothienon nach mehrstündigem Erhitzen mit überschüssigem Aluminiumchlorid unter Durchleiten von Bromwasserstoffgas unverändert zurückgewinnen. Die Versuche beweisen also, daß das Brom – man muß annehmen als Br^+ – in Gegenwart überschüssigen Aluminiumchlorids das Alkyl-thienylketon unmittelbar an C-4 des Kerns angreift.

Diese Methode der Bromierung haben wir auch auf den 2-Thiophencarbaldehyd (13) angewendet, der

unter normalen Bedingungen fast ausschließlich in 5-Stellung bromiert wird [42,43]. Die Bromierung des komplexgebundenen Aldehyds [41] führt mit etwa 90 % Ausbeute zum 4-Brom-2-thiophencarbaldehyd, dessen Struktur durch Oxidation zur Carbonsäure (11) und durch die Spektren bewiesen wurde.

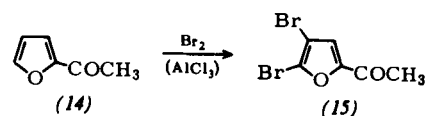


Durch Steigerung der Brommenge auf 2,5–3 mol pro mol der Carbonylverbindung kann die Bromierung des 2-Thiophencarbaldehyds und der Alkyl-2-thienylketone mit überschüssigem Aluminiumchlorid ohne Lösungsmittel so gelenkt werden, daß in sehr hoher Ausbeute die 4,5-Dibromderivate der Carbonylverbindungen entstehen.

Es war nun interessant, die Reaktion des 2-Acetylfurans (14) mit Brom in Gegenwart überschüssigen Aluminiumchlorids aufzuklären. Nach E. V. Brown wird (14) ohne oder mit wenig Katalysator in der Seitenkette bromiert [67]. Ferner ist bekannt [68–71], daß bei der Halogenierung von Furanderivaten mit elektronegativen Substituenten in 2-Stellung der α -dirigierende Einfluß des Ring-Sauerstoffs überwiegt, welcher die Substitutionsrichtung offenbar stärker als der Schwefel im Thiophen beeinflusst. Trotzdem war die Frage der Orientierung bei der Bromierung des 2-Acetylfurans nach Pearson früher schwer zu lösen.

Wir fanden, daß bei der Einwirkung von einem mol Brom auf 2-Acetylfuran (14) bei Zimmertemperatur in Gegenwart von drei mol Aluminiumchlorid ohne Lösungsmittel der Furanring angegriffen wird, jedoch kann man diese Reaktion im Gegensatz zu der des 2-Acetothienons nicht im Stadium des Monobromderivates anhalten [72]. Nur bei tieferer Temperatur und kürzerer Reaktionsdauer kann man ein wenig 2-Acetyl-5-bromfuran neben 2-Acetyl-4,5-dibromfuran (15) isolieren, dem Hauptprodukt bei Zimmertemperatur.

Die Ausbeute an 2-Acetyl-4,5-dibromfuran (15) steigt von 34 % auf 62 %, wenn man das Molverhältnis Brom: 2-Acetylfuran auf 2:1 erhöht. Die Struktur von (15) wird durch



Oxidation zur bekannten 4,5-Dibrom-2-furancarbonsäure bewiesen, die man auch direkt durch Bromierung der 2-Furancarbonsäure erhält [71].

[64] Ja. L. Goldfarb u. Ju. B. Volkenstein, Doklady Akad. Nauk SSSR 128, 536 (1959).

[65] Ju. B. Volkenstein, B. V. Lopatin u. V. A. Petuchov, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1961, 1880.

[66] S. G. Mairanovskij, N. V. Baraskova u. Ju. B. Volkenstein, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim. 1965, 1539.

[67] E. V. Brown, Iowa State Coll. J. Sci. 11, 221 (1936–1937).

[68] Z. N. Nazarova, Ž. obšč. Chim. 24, 575 (1954).

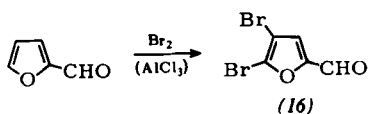
[69] H. Gilman u. G. F. Wright, J. Amer. chem. Soc. 52, 1170 (1930).

[70] A. F. Shepard, N. R. Winslow u. J. R. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 52, 2083 (1930).

[71] H. B. Hill u. C. R. Sanger, Liebigs Ann. Chem. 232, 67 (1886).

[72] Ja. L. Goldfarb u. L. D. Tarasova, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1960, 1304.

Etwas später wurde gefunden, daß Furfurol^[41, 73] sich bei der Bromierung mit überschüssigem Aluminiumchlorid ähnlich wie 2-Acetylfuran verhält, d.h. es treten zwei Bromatome gleichzeitig in den Kern ein, und 4,5-Dibromfurfurol (16) entsteht als einziges Produkt (Nachweis durch Oxidation zur



Carbonsäure). Die Bromierung des Furfurols^[68] selbst sowie seines Diacetates^[69] führt ohne Katalysator ausschließlich zum 5-Bromfurfurol.

2.3. Einfluß des Lösungsmittels

Bei der Bromierung eines Alkyl-arylketons wie Acetophenon oder eines aromatischen Aldehyds ohne Lösungsmittel mit 2,5–3 mol Aluminiumchlorid auf ein mol Aldehyd oder Keton zeigt sich nach *Pearson* und Mitarbeitern der „swamping catalyst effect“. Nach *Pearson* sind für die Kernhalogenierung drei Bedingungen unerlässlich^[51]:

1. Die Carbonylverbindung muß bis zur Zugabe des Broms als Aluminiumkomplex vorliegen;
2. Ein Lösungsmittel soll nicht verwendet werden;
3. Der Komplex muß flüssig sein, damit die Masse bei der Zugabe des Broms gerührt werden kann.

Die kritische Prüfung dieser Bedingungen hat gezeigt^[74], daß die Abwesenheit eines Lösungsmittels keineswegs notwendig ist, sondern daß sie in einigen Fällen die Aufarbeitung des Gemisches erschwert und die Ausbeute erniedrigt. Aus dem diskutierten Reaktionsablauf (siehe Abschnitt 2.1.) kann man schließen, daß für den Erfolg der Bromierung Aluminiumchlorid im Überschuß und ein praktisch homogenes Medium notwendig sind. Als Lösungsmittel könnte man einen beliebigen, unter den Reaktionsbedingungen inerten Stoff verwenden, der den Komplex aus Aluminiumchlorid und Carbonylverbindung ohne merkliche Dissoziation löst, aber keine stabile Komplexe mit dem überschüssigen Aluminiumchlorid bildet und so die Aktivierung des Halogens verhindert. Natürlich gibt es eine Grenze für die Lösungsmittelmenge, da der Komplex in zu verdünnter Lösung dissoziieren kann. Schon ein kleiner Aluminiumchlorid-Überschuß sollte den Prozeß in die gewünschte Richtung lenken; die optimale Menge, welche eine genügende Reaktionsgeschwindigkeit sicherstellt, muß aber experimentell bestimmt werden.

Tabelle 2. Bromierung von Acetophenon in Chloroform mit verschiedenen Mengen Aluminiumchlorid [a].

AlCl ₃ : Acetophenon (mol)	Zurückgewonnenes Acetophenon (%)	Ausb. an <i>m</i> -Bromacetophenon (%)
2,5:1	4,2	57,0
1,5:1	11,6	60,0
1,3:1	24,0	45,0
1,1:1	69,0	29,5
1,0:1	68,0	— [b]

[a] Bei allen Versuchen gibt man zu einer Lösung von 0,1 mol Acetophenon in 50 ml Chloroform das Aluminiumchlorid und dann 0,1 mol Brom. Nach 2-stündigem Kochen und 18-stündigem Stehenlassen bei 20 °C arbeitet man wie üblich auf und destilliert die Produkte ab.

[b] Außer dem zurückgewonnenen Acetophenon (68 %) wurde eine höhersiedende Fraktion (24 % vom Gewicht des eingesetzten Acetophenons) erhalten, welche neben Acetophenon Spuren *m*-Bromacetophenon und Phenacylbromid enthält (gaschromatographisch nachgewiesen).

[73] Ja. L. Goldfarb u. L. D. Tarasova, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim. 1965, 1079.

[74] L. I. Belenkij, G. P. Gromova u. Ja. L. Goldfarb, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim. 1967, 1627.

Diese Voraussagen sind durch die Versuche völlig bestätigt worden. Bei der Bromierung des Acetophenons in Chloroform erhielten wir die gleichen Ergebnisse wie unter den von *Pearson* beschriebenen Bedingungen, wobei es auch nicht nötig war, 2,5 mol Aluminiumchlorid auf ein mol Carbonylverbindung zu verwenden. Die gleiche Reaktionsrichtung und Ausbeute erreicht man auch schon mit 1,5 mol Aluminiumchlorid auf ein mol Keton. Eine weitere Verminderung der Aluminiumchloridmenge führt zu einer Verlangsamung der Reaktion, aber wie vorher wird an C-4 bromiert (siehe Tabelle 2).

Bei der Bromierung von Acetophenon in Dichloräthan erreicht die Ausbeute an *m*-Bromacetophenon 80–85 %. Auch Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelkohlenstoff können als Lösungsmittel verwendet werden. Dagegen gelingt die Bromierung in Nitrobenzol nicht, was durch die geringe Aktivität des Katalysators erklärt wird (das überschüssige Aluminiumchlorid bildet mit Nitrobenzol einen Komplex). Die gesättigten Kohlenwasserstoffe sind ungeeignet, da in ihnen der Komplex des Acetophenons mit Aluminiumchlorid völlig unlöslich ist.

Wie erwartet ergab die Bromierung des 2-Acethienons, des 2-Thiophencarbaldehyds und des Furfurols in Lösungsmitteln die gleichen Resultate wie wir sie früher unter *Pearsons* Bedingungen erhalten hatten. Sowohl die nach *Pearson* als auch die unter unseren Bedingungen erhaltenen Reaktionsprodukte enthielten als schwer abtrennbare Verunreinigung 0,5–1,5 % Ausgangscarbonylverbindung und im Fall der Ketone 0,5–1 % ω -Bromketon.

Für die Bildung des ω -Bromketons bei Anwesenheit überschüssigen Aluminiumchlorids kann man die geringe Gleichgewichtskonzentration an freiem Keton verantwortlich machen. Eine Vergrößerung der Lösungsmittelmenge begünstigt natürlich die Dissoziation des Komplexes und führt damit zu einer Vergrößerung der ω -Bromketonbeimengung. So entsteht bei Verwendung von 300 statt 50 ml Chloroform auf 0,1 mol Acetophenon als Bromierungsprodukt fast nur Phenacylbromid.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Lösungsmittel keinen wesentlichen Unterschied im Reaktionscharakter bewirkt, und daß folglich kein spezifischer „swamping catalyst effect“ existiert. Der einzige Sinn des großen Aluminiumchloridüberschusses besteht nach unserer Meinung im Herabsetzen des Schmelzpunkts der sich bildenden Masse.

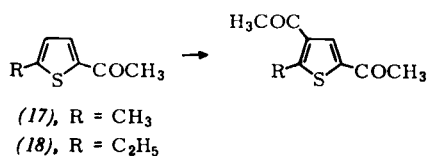
Bei Verwendung eines Lösungsmittels kann man dagegen den Aluminiumchlorid-Verbrauch wesentlich senken und die Aufarbeitung des Gemisches vereinfachen: Es ist bekannt, daß bei der Arbeit ohne Lösungsmittel gegen Ende der Halogenierung die Reaktionsmasse nicht selten erstarrt.

2.4. Acylierung von Thienylketonen

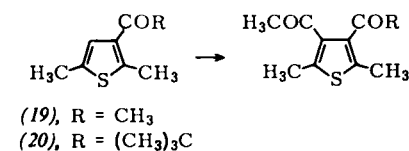
In der Annahme, daß die Bromierung nicht die einzige elektrophile Substitutionsreaktion in der Thiophenreihe sei, auf die man die Methode der Carbonylgruppenblockierung durch überschüssiges Aluminiumchlorid anwenden kann, untersuchten *Goldfarb* und *Litvinov* die Acylierung einiger Thienylketone^[75]. Bekanntlich bildet sich aus 2-Acethienon unter der Einwirkung von Acetanhydrid in Gegenwart von Zinkchlorid 2,5-Diacetylthiophen^[45], allerdings nur in 6 % Ausbeute. Man konnte hoffen, daß es mit überschüssigem Aluminiumchlorid bei der Einwirkung von Acetylchlorid ohne Lösungsmittel, d.h. unter den Bedingungen von *Wulf* für die Diacetylierung des *m*-Xylols^[48] gelingen wird, 2,4-Diacetylthiophen zu er-

[75] Ja. L. Goldfarb u. V. P. Litvinov, Ž. obšč. Chim. 30, 2719 (1960).

halten, vielleicht durch das 2,5-Isomere verunreinigt. Die erwartete Reaktion trat jedoch nicht ein; das eingesetzte 2-Acetothienon wurde unverändert zurück-erhalten^[75]. Nur wenn die α -Stellung durch eine Alkylgruppe besetzt ist, wie beim 5-Methyl- (17) und 5-Äthyl-2-acetothienon (18), gelingt die Einführung der zweiten Acetylgruppe in die 4-Stellung. Die Ausbeute an den Diketonen erreicht 60 %.



Es verdient Beachtung, daß 2,5-Dimethyl-3-acetothienon (19) und tert.-Butyl-(2,5-dimethyl-3-thienyl)keton (20) bei einem Überschuß AlCl₃ ohne Lösungsmittel in Ausbeuten bis 87 %^[75] acetyliert werden, obwohl in diesen Fällen die besprochene Orientierung in die 4-Stellung fehlt, welche in den 5-Acyl-2-acetothienonen auftritt.



Für diese Erscheinung sind zwei Ursachen möglich. Die erste ist die hohe Aktivität der β -Stellung in 2,5-dialkyliertem Thiophen: im 2,5-Dimethylthiophen ist sie bei der Acetylierung etwa so aktiv wie die α -Stellung im unsubstituierten Thiophen^[76]. Die zweite mögliche Ursache ist eine Nicht-koplanarität der Carbonylgruppe in β -Stellung des Thiophenrings^[77], welche den Elektronenfluss aus der 4-Stellung durch den -M-Effekt verhindert.

2.5. Chlormethylierung von Aldehyden und Ketonen der Thiophen- und Benzol-Reihe

Es schien uns interessant zu untersuchen, ob man einen Überschuß Aluminiumchlorid auch zur Chlormethylierung der Ringe des Acetophenons, 2-Acetothienons und 2-Thiophencarbaldehyds verwenden kann. Über die Chlormethylierung von Aldehyden und Ketonen ist wenig bekannt. 1936 wurden mit 30–35 % Ausbeute die Chlormethylierungsprodukte des Pinakolins und des Diäthyl- und Dipropyl-ketons^[78] erhalten; später^[79] gelang die Chlormethylierung des Acetons, und die Chlormethylierungsprodukte des Acetaldehyds und des Methyläthylketons wurden in niedriger Ausbeute isoliert.

Die unsubstituierten aliphatisch-aromatischen und aromatischen Aldehyde und Ketone (Acetophe-

non^[80–82], Benzophenon^[82], Anthrachinon^[83]) lassen sich nicht chlormethylieren. Jedoch ermöglichen zwei Methylgruppen im Ring eines aliphatisch-aromatischen Ketons die Einführung der Chlormethylgruppe in den Kern^[82]. Noch leichter werden Ketone mit Alkoxy- oder Hydroxygruppen chlormethyliert. 4-Alkoxyacetophenone^[84], 2-Hydroxyacetophenon^[85] und 2-Hydroxypropiofenon^[86] reagieren in hoher Ausbeute. Beschrieben ist auch die Chlormethylierung des Salicylaldehyds, des *o*-Homosalicylaldehyds^[87] und des Anisaldehyds^[88]; die Anwesenheit einer Hydroxy- bzw. einer Methoxygruppe erleichtert also die Reaktion. Die Chlormethylierung in der Seitenkette des Acetophenons, Propiofenons, 4-Methylacetophenons und 3,4-Dimethylacetophenons gelang in Gegenwart von Bortrifluorid-äther^[89,90].

Die Chlormethylierung von Ketonen aus der Reihe der Fünfringheterocyklen ist noch weniger untersucht. Bemerkenswerterweise tritt der Substituent in allen früher bekannten Fällen in 5-Stellung des Ringes ein (2-Acetyl-5-chlormethylfuran^[91], 2-Acetyl-5-chlormethylselenophen^[92], 2-Acetyl-5-chlormethylthiophen^[46]). Beim 2-Acetothienon beträgt die Ausbeute 5,7 % bezogen auf das eingesetzte oder 37 % bezogen auf das umgesetzte Keton. Die Angabe von Hartough^[93], 2-Acetothienon werde von Formaldehyd und Salzsäure in der Seitenkette chlormethyliert, muß man nach Lukeš und Mitarbeitern^[46] wohl für unbegründet halten. Die Arbeiten von Janda und Dvořák^[94,95] über die Orientierung der Chlormethylierung beim 2-Propiothienon konnten wir nicht reproduzieren^[96].

Die Chlormethylierung des Acetophenons mit Chlormethyl-methyläther in Gegenwart von 2,5 mol Alumi-

[80] G. Vavon, J. Bolle u. J. Calin, Bull. Soc. chim. France 6 (5), 1023 (1939).

[81] L. Schmid, W. Swoboda u. M. Wichtl, Mh. Chem. 83, 185 (1952).

[82] R. C. Fuson u. C. H. McKeever, J. Amer. chem. Soc. 62, 784 (1940).

[83] H. Stephen, W. Short u. G. Gladding, J. chem. Soc. (London) 117, 510 (1920).

[84] E. Profft u. R. Drux, J. prakt. Chem. 4, 236 (1957).

[85] R. Trave, Gazz. chim. ital. 80, 502 (1950).

[86] P. DaRe u. L. Verlicchi, Ann. Chimica 46, 910 (1956).

[87] R. Stoermer u. K. Behn, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2455 (1901).

[88] R. Quebt u. J. Allard, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 205, 238 (1937).

[89] M. N. Tiličenko u. V. A. Popova, Ž. obšč. Chim. 23, 118 (1953).

[90] V. A. Čaikovskaja, Izvest. vyššich učebnyh Zavedenij (Ivanovo), Chimija i chim. Technol. 2, 895 (1959).

[91] A. L. Mndžojan, V. G. Afrikjan u. M. G. Grigorjan, Doklady Akad. Nauk Arm. SSR 17, 97 (1953).

[92] Ju. K. Jurev, N. K. Sadovaja u. E. N. Ljubimova, Ž. obšč. Chim. 30, 2732 (1960).

[93] H. D. Hartough: Thiophene and its Derivatives. Interscience Publishers, Inc., New York 1952, S. 189, 335.

[94] M. Janda u. F. Dvořák, Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 327 (1962).

[95] M. Janda u. F. Dvořák, ČSSR-Pat. 105005 (1962).

[96] B. P. Fabričnyj, Ju. B. Volkenštein, V. I. Rogovik, I. B. Karmanova u. Ja. L. Goldfarb, Chim. geterocikličeskich Soedinenij 1965, 504.

[76] Ja. L. Goldfarb, V. P. Litvinov u. V. I. Švedov, Ž. obšč. Chim. 30, 534 (1960).

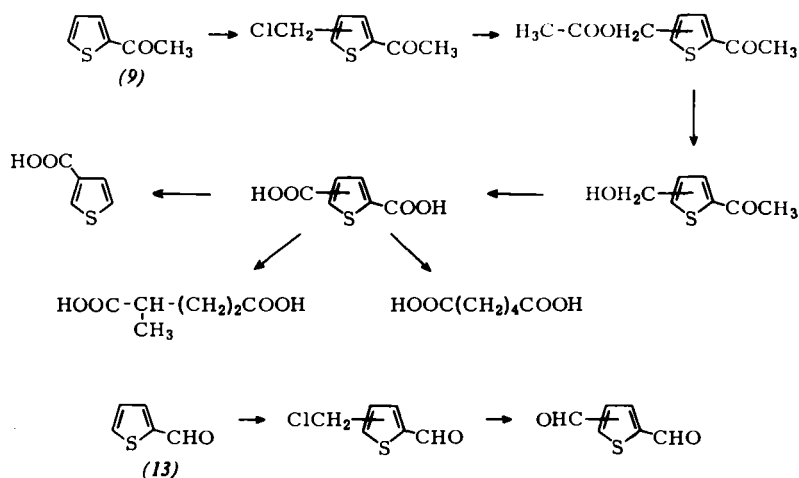
[77] V. P. Litvinov u. V. A. Morozov, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1961, 166.

[78] J. Colonge, Bull. Soc. chim. France 3 (5), 2116 (1936).

[79] O. C. Dermer u. J. Newcombe, J. Amer. chem. Soc. 74, 3417 (1952).

niumchlorid ohne Lösungsmittel führte uns^[97] zum in der Literatur nicht beschriebenen *m*-Chlormethylacetophenon (39 % Ausbeute bezogen auf eingesetztes und 54 % bezogen auf umgesetztes Acetophenon). Die Struktur der Verbindung wurde durch ihre Oxidation zur Isophthalsäure bewiesen, die als Dimethylester identifiziert wurde.

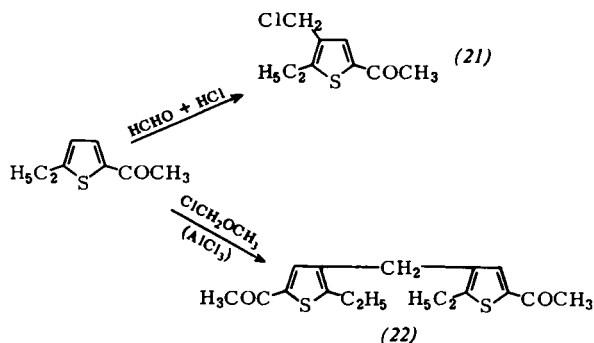
Nicht so eindeutig verläuft die Chlormethylierung des 2-Acethienons^[97] und des 2-Thiophencarbaldehyds^[41] mit überschüssigem Aluminiumchlorid. In diesen beiden Fällen wurde ein Gemisch der 4- und 5-Chlormethylierungsprodukte erhalten, in dem das 4-Isomere überwog.



Die Ursachen für den Unterschied in der Orientierung bei der Chlormethylierung und bei der Bromierung sind noch nicht geklärt. Die Wirkung des Chlormethyläthers bei der normalen Chlormethylierung ist auch nicht völlig bekannt; dadurch erklären sich offenbar auch die Widersprüche in der Literatur [83,98,99].

Bei der aluminiumchlorid-katalysierten Chlormethylierung aromatischer Verbindungen entstehen oft Diarylmethanderivate als Nebenprodukte. Wir konnten beobachten, daß sich Acetophenon und 2-Acethienon dabei teilweise in Derivate des Diphenyl- bzw. Diethienyl-methans umwandeln^[97].

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß 5-Äthyl-2-acetothienon, das bei der Verwendung von Formaldehyd oder Paraformaldehyd unter den normalen Bedingungen mit 47 bzw. 76 % Ausbeute 5-Äthyl-4-chlormethyl-2-acetothienon (21) gibt, bei der Einwirkung von Chlormethyl-methyl-

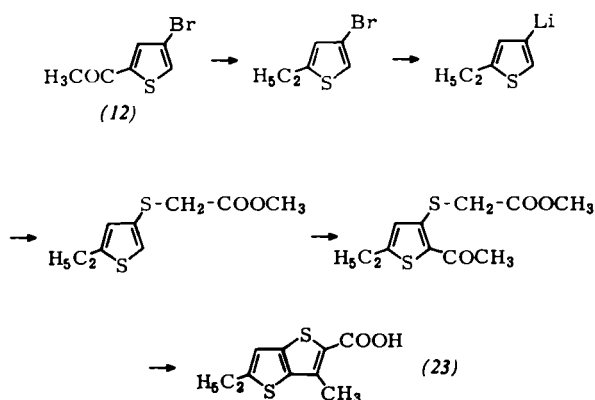


äther und überschüssigem Aluminiumchlorid ausschließlich zum Bis(2-äthyl-5-acetyl-3-thienyl)methan (22) (Ausbeute 77 %) umgesetzt wird^[100].

2.6. Einige Umwandlungen der synthetisierten Produkte

Die Blockierung einer Carbonylgruppe bei Derivaten des Thiophens und Furans gestattet es, eine funktionelle Gruppe bequem in 4-Stellung des Kerns einzuführen. 4-Brom-2-acetothienon, 4-Brom-2-thiophencarbaldehyd und 2-Acetyl-4-bromfuran, der aus 2-Acetyl-4,5-dibromfuran durch Eliminierung des Broms aus der α -Stellung erhalten wurde^[101], dienen als leicht zu-

gängliche Ausgangsverbindungen. Insbesondere die Reduktion der Carbonylgruppe in diesen Verbindungen und der anschließende Austausch des Broms in 4-Stellung gegen Lithium eröffnen einen günstigen Weg



zur Gewinnung des 5-Äthyl- und 5-Methyl-3-thiophencarbaldehyds^[41,102], der 5-Methyl-3-thiophencarbonsäure^[41], einer Reihe neuer Furanderivate mit einer funktionellen Gruppe in β -Stellung u.s.w. Aus 4-Brom-2-acetothienon konnten wir 5-Äthyl-3-methylthieno[3,2-*b*]thiophen-2-carbonsäure (23) darstellen^[103].

[97] *Ja. L. Goldfarb u. Ju. B. Volkenštein, Ž. obšč. Chim. 31, 616 (1961).*

[98] G. Ogata u. M. Okano, J. Amer. chem. Soc. 78, 5423 (1956).

[99] I. N. Nazarov u. A. V. Semenovskij, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1957, 972.

[100] Ja. L. Goldfarb u. Ju. B. Volkenštein, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1963, 738.

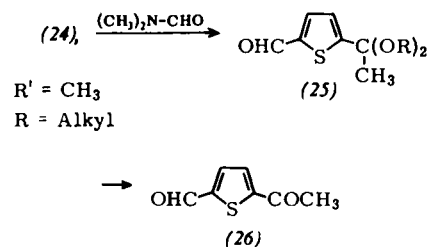
[101] Ja. L. Goldfarb u. L. D. Tarasova, Doklady Akad. Nauk SSSR 163, 1393 (1965).

[102] Ja. L. Goldfarb, M. L. Kirmalova u. M. A. Kalik, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1962, 701.

[103] Ja. L. Goldfarb u. V. P. Litvinov, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1963, 352.

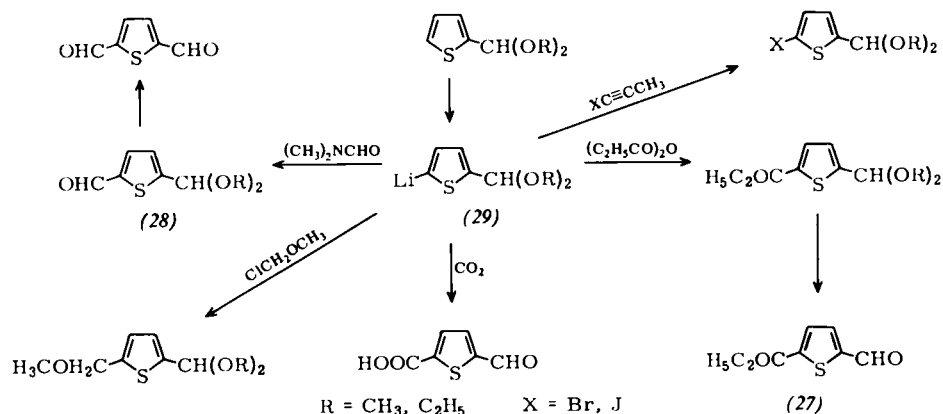
3. Metallierung von Acetalen der Thiophen- und Furan-Reihe; Synthesen auf dieser Grundlage

Neue Synthesewege eröffnete eine reversible Umwandlung der Carbonylgruppe, bei der eine Thiophen- oder Furancarbonylverbindung auf normale Art in das Acetal übergeführt und anschließend mit einer lithiumorganischen Verbindung behandelt wird. Im Gegensatz zur Reaktion magnesiumorganischer Verbindungen mit Acetalen^[104, 105] wird die Acetalgruppe nicht verändert; Lithium tritt in 5-Stellung des Ringes ein. Das lithiumsubstituierte Acetal (24), das man nicht zu iso-



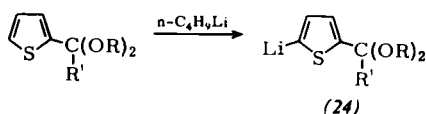
thiophencarbonsäure^[106] und zur 2,5-Thiophendicarbonsäure bewies^[96].

Schema 2 illustriert einige Umwandlungen der Acetale des 2-Thiophencarbaldehyds^[96, 107, 108].



Schema 2

lieren braucht, läßt sich in eine bifunktionelle Verbindung [z.B. (25)] umwandeln; die Acetalgruppe kann bei Bedarf je nach Ausgangsmaterial leicht in eine Aldehyd- oder Ketogruppe übergeführt werden. Das Besondere



dieser Methode ist die Möglichkeit, bifunktionelle Thio-
phenderivate herzustellen, die gleichartige oder ver-
schiedenartige Substituenten tragen und deren Syn-
these auf anderem Weg oft kaum durchführbar, stets
aber sehr schwierig ist.

3.1. Synthesen von 2,5-Disubstitutionsprodukten

1960 gelang erstmals^[106] die Kernmetallierung von Verbindungen der Thiophenreihe, die eine durch Acetalisierung geschützte Carbonylgruppe enthielten, und der Austausch des Lithiums gegen eine zweite Carbonylgruppe durch Einwirkung von Dimethylformamid. So wurde 5-Formyl-2-acetothienon (26) erhalten. Bei dieser Synthese metalliert Butyllithium ausschließlich die 5-Stellung des Thiophenringes, wie die Oxidation von (26) zur bekannten 5-Acetyl-2-

Der 5-Propionyl-2-thiophencarbaldehyd (27) wurde außer auf dem in Schema 2 angegebenen Weg auch durch Einwirkung von Dimethylformamid auf das Diäthylketal des 5-Lithium-2-propiothienons erhalten^[96]. (27) ist kristallin, Fp = 101 °C, und läßt sich zur Carbonsäure oxidieren (Strukturbeweis). Ein aus 5-Chlormethyl-2-propiothienon erhaltenes Produkt, das als (27) angesehen wurde, ist dagegen eine Flüssigkeit^[94, 95].

Besondere Bedeutung haben die Synthesen der unsymmetrischen bifunktionellen Thiophene, die vom Monoacetal des Thiophen-2,5-dicarbaldehyds (28) ausgehen^[109]. Die Acetalgruppe im Monoacetal wird während der Reduktion der freien Aldehydgruppe und deren Kondensation mit Aminen, Hydroxylamin, Verbindungen mit aktiver Methylengruppe u.ä. nicht verändert (siehe Schema 3).

Die Schiffschen Basen (30) können leicht mit NaBH_4 zu den Aminoacetalen (31) reduziert werden. Diese geben unter den üblichen Bedingungen die *N*-Acylderivate (32), welche bei vorsichtiger Verseifung in die Acylaminoaldehyde (33) übergehen. Beim Erhitzen von (28) mit Malonester entsteht der substituierte Thenyldenmalonester (34). Mit Malonsäure, Hydroxylamin und Nitromethan gibt das Monoacetal (28) nach Verseifung die Verbindungen (35), (36) bzw. (37). Durch Reduktion von (28) zum Alkohol kann man zum Oxim des Hydroxymethylaldehyds (38) kommen. – Durch Umsetzung des Diäthylketals des

[104] A. E. Tschitschibabin u. S. A. Elgazin, Ž. russ. fiziko-chim. Obščestva 46, 39 (1914); Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 48 (1914).

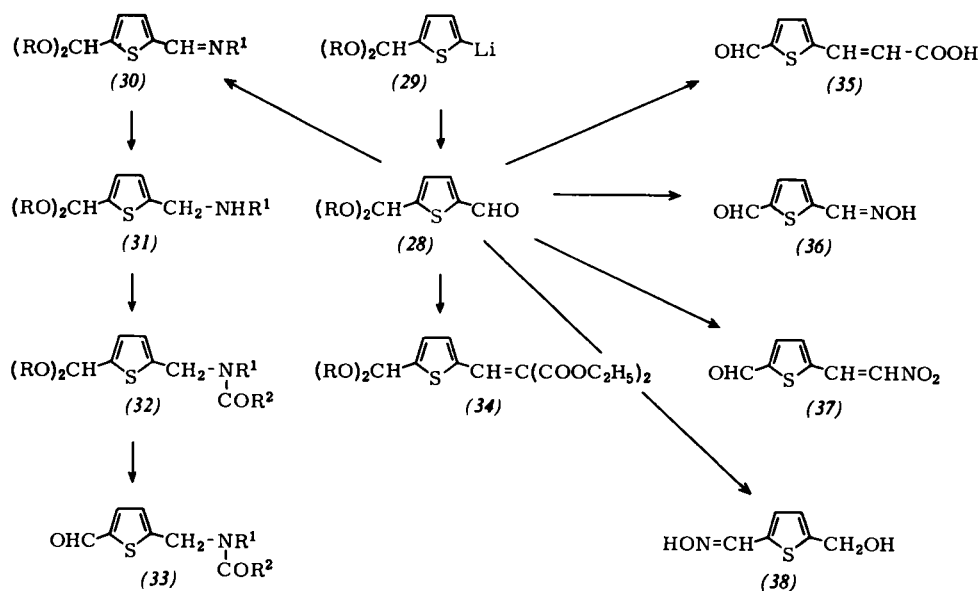
[105] A. E. Tschitschibabin, S. A. Elgazin, Ž. russ. fiziko-chim. Obščestva 46, 802 (1914).

[106] *Ja. L. Goldfarb u. Ju. B. Volkenštein*, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1960, 2238.

[107] Ja. L. Goldfarb, B. P. Fabričnyj u. V. I. Rogovik, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim.* 1963, 2172.

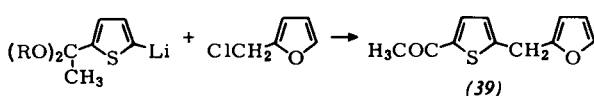
[108] Ja. L. Goldfarb, B. P. Fabričnyj u. V. I. Rogovik, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim.* 1965, 515.

[109] V. I. Rogovik u. Ja. L. Goldfarb, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim.* 1963, 2178.

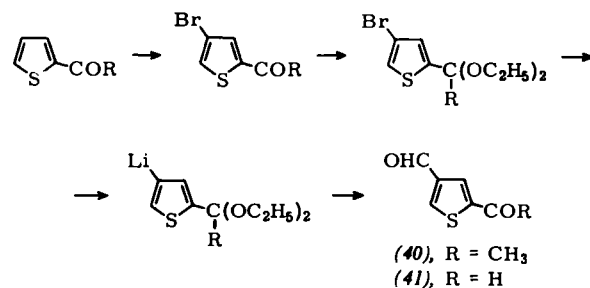


Schema 3

5-Lithium-2-acetothienons mit 2-Chlormethylfuran ist das 5-Furfuryl-2-acetothienon (39) [110] synthetisiert worden.



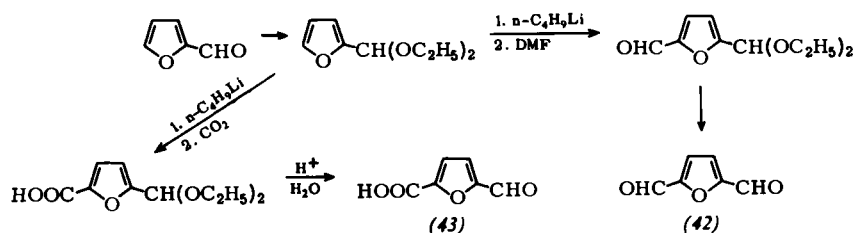
Bei den Thienylketonen kann das Brom also in die Seitenkette (unter normalen Bedingungen), in 4-Stel-



3.2. Synthesen von 2,4-Disubstitutionsprodukten

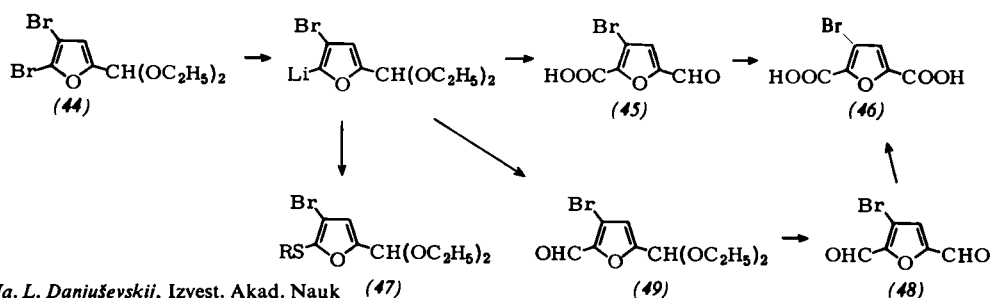
Durch Kombination der beiden Blockierungsmethoden und durch Austausch des Bromatoms in β' -Stellung der Thienylketone gegen Lithium erhielten wir 4-Formyl-2-acetothienon (40) [106] sowie 2,4-Thiophendicarbaldehyd (41) [41].

lung (durch Komplexbildung mit überschüssigem Aluminiumchlorid) oder in 5-Stellung (durch Bromierung des Ketals) gelenkt werden.



Schließlich soll daran erinnert werden, daß die Acetalisierung der Carbonylgruppe auch die Bromierung der Thienylketone in 5-Stellung ermöglicht [111] (siehe dazu Abschnitt 2.1. [29]).

Die Blockierung einer Carbonylgruppe durch Acetalisierung erweiterte auch die Darstellungsmöglichkeiten für symmetrische und unsymmetrische bifunktionelle Furanverbindungen. Schon 1962 gelang die Synthese



[110] Ja. L. Goldfarb u. Ja. L. Danjuševskij, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1963, 540.

[111] V. I. Rogovik u. Ja. L. Goldfarb, Chim. geterocikličeskich Soedinenij 1965, 657.

Schema 4

von 2,5-Furandicarbaldehyd (42) und 5-Formyl-2-furancarbonsäure (43) [112].

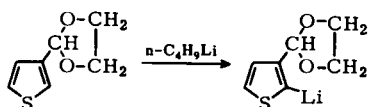
Aus dem Acetal des 4,5-Dibromfurfurols (44) wurden [113] die in Schema 4 aufgeführten Verbindungen (45)–(48) dargestellt.

Besonders wichtig für die Synthese unsymmetrischer bifunktioneller Verbindungen ist das Monoacetal des 3-Brom-2,5-furandicarbaldehyds (49).

3.3. Weitere Anwendungen der Methode des Acetalschutzes

Der Wert des Acetalschutzes wird auch durch das folgende Beispiel illustriert: Einer 1967 veröffentlichten siebenstufigen Synthese der 5-Formyl-2-thiophencarbonsäure aus 2-Methylthiophen [114] nach konventionellen Methoden steht unsere zweistufige Synthese der Säure aus 2-Thiophencarbaldehyd gegenüber. Die erste Stufe ist dabei die Acetalisierung, während die zweite Metallierung, Umsetzung mit CO₂ und Hydrolyse des Acetals umfaßt; die Zwischenprodukte brauchen nicht isoliert zu werden [109].

Gronowitz und Mitarbeiter [115] wendeten die Methode des Acetalschutzes bei der Metallierung von 3-Thiophencarbaldehyd mit n-Butyllithium an; dabei reagiert die benachbarte freie α-Stellung des Thiophenrings.



Unter Ausnutzung dieser Reaktion erhielten *Pastour*, *Savalle* und *Emery* [116] den 2,3-Thiophendicarbaldehyd. *Gronowitz* und *Bugge* [117] setzten die Acetale des 3-Brom-2-thiophencarbaldehyds und des 4-Brom-3-thiophencarbaldehyds nacheinander mit n-Butyllithium und Tributylborat zu 2- bzw. 4-Formyl-3-thiophenboronsäuren um. Kürzlich wurde die Methode zur Synthese siliciumorganischer Derivate des 2-Aceto-thienons und des 2-Thiophencarbaldehyds [118, 119] verwendet. Den Autoren waren unsere Arbeiten, obwohl sie längst veröffentlicht und referiert worden sind, offensichtlich nicht bekannt: sie beschrieben diese Methode als neu.

[112] *Ja. L. Goldfarb* u. *V. I. Rogovik*, Urheberchein (UdSSR) 184877 (5. Juli 1962).

[113] *L. D. Tarasova* u. *Ja. L. Goldfarb*, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. chim.* 1965, 2013.

[114] *V. N. Gogte*, *B. D. Tilak*, *K. N. Gudekar* u. *M. B. Sahasrabudhe*, *Tetrahedron* 23, 2443 (1967).

[115] *S. Gronowitz*, *B. Gesterlom* u. *B. Matiasson*, *Ark. Kemi* 20, 407 (1963).

[116] *P. Pastour*, *P. Savalle* u. *P. Emery*, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci.* 260, 6130 (1965).

[117] *S. Gronowitz* u. *A. Bugge*, *Acta chem. scand.* 19, 1271 (1965).

[118] *S. F. Thames* u. *J. E. McCleskey*, *J. heterocyclic Chem.* 3, 104 (1966).

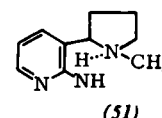
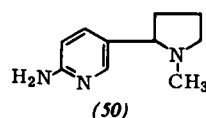
[119] *S. F. Thames* u. *J. E. McCleskey*, *J. heterocyclic Chem.* 4, 146 (1967).

Analoge Arbeiten sind auch aus der Furanreihe bekannt. 1966 gelang *Pastour* und *Plantard* [120] unabhängig von uns die Synthese des 2,5-Furandicarbaldehyds [112]. *Thames* und *Odom* [121] erhielten 5-Formyl-2-furancarbonsäure nach der Acetalisierungsmethode, die sie in Verbindung mit der Metallierung auch zur Gewinnung des 5-Benzoylfurfurols, des [5-D]-Furfurols und einiger siliciumorganischer Furfurolerivate anwendeten. Vor kurzem wurde die Methode zur Synthese der 2-Formyl-3-furancarbonsäure eingesetzt [122]. Schließlich stellten *Paulmier* und *Pastour* [123] nach dieser Methode 2,5-Selenophendicarbaldehyd und 5-Formyl-2-selenophencarbonsäure her.

4. Schluß

Es wurden zwei Arten der Blockierung der Carbonylgruppe besprochen – die Komplexbildung mit Aluminiumchlorid und die Acetalisierung. Die Blockierung soll vor allem die Bedingungen für die Entstehung eines neuen Reaktionszentrums schaffen, aber auch die funktionelle Gruppe gegen Angriffe abschirmen.

Selbstverständlich kann eine Blockierung im angegebenen Sinn auch auf andere funktionelle Gruppen angewendet und durch andere Verfahren als Acetalisierung und Komplexbildung bewirkt werden. Besonders interessant wäre die Verwendung von Komplexen, an deren Bildung das Heteroatom beteiligt ist, und von Chelaten als innermolekular schon blockierten Verbindungen. Zu diesem Typ kann man auch die Verbindungen mit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke rechnen. Ein Beispiel ist die unterschiedliche Reaktion von Alkylhalogeniden mit den isomeren α- (51) und



α'-Aminonikotinen (50) [124]. In (50) wird ausschließlich oder vorwiegend das Pyrrolidin-Stickstoffatom alkyliert, während (51), bei dem es durch eine Wasserstoffbrücke gebunden ist [125], unter vergleichbaren Bedingungen hauptsächlich am Pyridin-Stickstoffatom reagiert.

Eingegangen am 4. Dezember 1967 [A 637]
Übersetzt von Dr. D. Wild, Heidelberg

[120] *P. Pastour* u. *C. Plantard*, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci. (C)* 262, 1539 (1966).

[121] *S. F. Thames* u. *H. C. Odom*, *J. heterocyclic Chem.* 3, 490 (1966).

[122] *M. Robba*, *H. C. Zaluski* u. *B. Roques*, *C. R. hebd. Séances Acad. Sci. (C)* 264, 413 (1967).

[123] *C. Paulmier* u. *P. Pastour*, *Bull. Soc. chim. France* 1966, 4021.

[124] *Ja. L. Goldfarb* u. *M. S. Kondakova*, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1950, 418.

[125] *Ja. L. Goldfarb*, *M. S. Kondakova* u. *D. N. Šigorin*, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk* 1956, 336.