

Zur Kenntnis des Thiophens. XII

Von ELMAR PROFFT und PETER JOHN

Inhaltsübersicht

Umsetzungen des 2,3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophens zu 2,3-Dichlorthiophen-5-acetonitril und zu 2,3-Dichlorthiophen-5-essigsäure wurden untersucht. Hydrierung des substituierten Acetonitrils führte zu dem unbeständigen 2,3-Dichlor-5- $[\beta$ -aminoäthyl]-thiophen. Reaktion der Chlormethylverbindung mit Malonester ergab nur Bis-[2,3-Dichlorthienyl]-malonester, der durch Verseifung und Dekarboxylierung in β, β' -Bis-[2,3-dichlorthienyl]-isobuttersäure übergeführt wurde. Umsetzung der Chlormethylverbindung mit Diäthanolamin führte zu N-[2,3-Dichlorthienyl]-diäthanolamin und zu N,O-Bis-[2,3-dichlorthienyl]-diäthanolamin. Derivate der 2,3-Dichlorthiophen-karbonsäure-(5) werden beschrieben.

Durch Chlormethylierung von 2,3-Dichlorthiophen¹⁾ gelangt man glatt zu 2,3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophen. Diese Substanz zeichnet sich nach unseren Untersuchungen durch hervorragende Reaktionsfähigkeit aus. Es wurden die Möglichkeiten der Umsetzung zu substituierten Thiophen-acetonitrilen überprüft.

Die Umsetzung von Chlormethylverbindungen des Thiophens und des 2-Chlorthiophens mit Alkalicyaniden ist in der Literatur beschrieben worden²⁾³⁾. Sie verläuft nach Art einer nucleophilen Reaktion. Beim Arbeiten in wäßrigem Aceton erhielten BLICKE und LEONARD²⁾ gute Ausbeute an 2-Thienylacetonitril. CAIRNS und MCKUSICK³⁾ kamen bei der Umsetzung des 5-Chlor-2-chlormethylthiophens in wäßrigem Medium nur auf schlechte Ausbeuten (39%) an 2-Chlorthiophen-5-acetonitril. Bei Anwendung anderer Lösungsmittel (unter anderen auch wäßriges Aceton) sank die Ausbeute sogar erheblich ab.

Bei 2,3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophen als Ausgangsprodukt führte Arbeiten in Aceton nicht zum Erfolg. Es entstand ein dunkler, zähflüssiger Stoff, aus dem durch Destillation kein Nitril zu erhalten war. Mit anderen Lösungsmitteln wie Äthanol, Wasser, Glykol, Äthanol-Wasser und Kaliumcyanid verlief bei Anwendung höherer Reaktions-

¹⁾ E. PROFFT u. H. WOLF, Liebigs Ann. Chem. **628**, 96 (1959).

²⁾ F. F. BLICKE u. F. LEONARD, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1934 (1946).

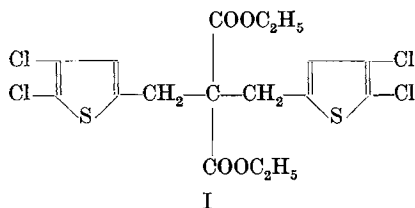
³⁾ T. L. CAIRNS u. B. O. MCKUSICK, J. Org. Chem. **15**, 790 (1950).

temperaturen die Verharzung wesentlich schneller. Das relativ günstigste Lösungsmittel stellte ein Äthanol-Wassergemisch dar. Bei dessen Siedetemperatur ist die Bildungsgeschwindigkeit des Nitrils genügend groß, während andererseits trotz eintretender Verharzung noch eine Isolierung von Nitril (16%) aus dem Reaktionsprodukt möglich ist. Auffallend ist, daß schon durch Zugabe mehrerer Tropfen der Chlormethylverbindung zum Gemisch Cyanid/Lösungsmittel eine intensive Dunkelfärbung der Lösung auftrat, die auch bei Ausschluß von Luft-sauerstoff nicht zu vermeiden war. Bei Anwendung von Natriumjodid als Katalysator verläuft die Reaktion zwar beschleunigt, es entstehen aber in unkontrollierbarer Reaktion große Mengen eines stickstoffhaltigen, kristallinen Stoffes vom Molekulargewicht ~ 380 , von dessen Untersuchung abgesehen wurde.

Die Verseifung des 2,3-Dichlorthiophen-5-acetonitrils ließ sich am zweckmäßigsten durch saure Spaltung in Methanol bewirken. Das entstehende Imidoesterhydrochlorid wird leicht durch Wasser gespalten, und man erhält den Methylester. Dessen Verseifung ergab ein Rohprodukt, aus dem die reine Säure auch durch langwieriges Umfällen und Umkristallisieren nicht analysenrein erhalten werden konnte.

Bei Hydrierung des 2,3-Dichlorthiophen-5-acetonitrils mit Lithiumaluminiumhydrid wurde ein sehr zersetzliches 2,3-Dichlorthiophen-5-[β -aminoäthyl]-thiophen erhalten, das indessen in Gestalt des Benzoyl-derivates charakterisiert und isoliert werden konnte.

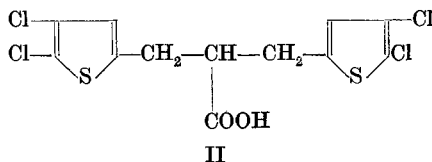
Die gute Reaktionsfähigkeit der Chlormethylverbindung zeigte sich im besonderen Maße bei der Reaktion mit Natriummalonester. Es entstand in hoher Ausbeute stets die disubstituierte Verbindung, d. h. der Bis-[2,3-Dichlorthienyl]-malonester (I).



Monosubstituierter Ester wurde auch bei Verwendung von doppelter Menge an Malonester überhaupt nicht erhalten.

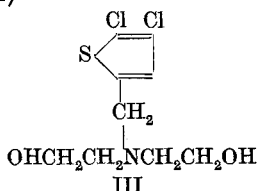
Verseifung des Esters liefert in guter Ausbeute Bis-[2,3-Dichlorthienyl]-malonsäure, die durch ihr Dichlorid, das Diamid, Diäthylamid und Di-n-butylamid charakterisiert wurde. Bei $\sim 180^\circ$ trat glatte Decarboxylierung der Dicarbonsäure ein: β, β' -Bis-[2,3-dichlorthienyl]-

isobuttersäure (II) wurde erhalten:

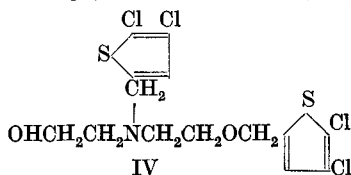


Die Kennzeichnung dieser substituierten Isobuttersäure erfolgte durch das Amid, n-Butylamid, Anilid und β -Naphthylamid.

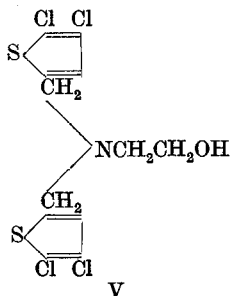
Zwecks weiteren Studiums der Reaktionsfähigkeit des 2,3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophens wurden die Umsetzungen mit Äthanolamin und Diäthanolamin untersucht. Die Reaktion verläuft selbst bei erhöhter Temperatur nur mit mäßiger Geschwindigkeit. Bei der Umsetzung mit Diäthanolamin konnten befriedigende Ergebnisse durch längeres Stehenlassen einer ätherischen Lösung beider Reaktionspartner bei Zimmertemperatur erreicht werden. Neben dem N-(2,3-Dichlorthienyl)-diäthanolamin (III)



wurden größere Mengen einer Verbindung erhalten, die durch Analyse als N,O-Bis-(2,3-dichlorthienyl)-diäthanolamin (IV)



identifiziert wurde. Die Umsetzung mit Äthanolamin führte unter den angegebenen Bedingungen stets zur Bildung der N,N'-disubstituierten Verbindung (V).



Die Amine sind, auch bei vermindertem Druck, nicht unzersetzt destillierbar. Sie wurden als Hydrochloride isoliert.

Bei der CANNIZZARO-Reaktion entsteht aus dem 2,3-Dichlorthiophen-aldehyd-(5) neben dem entsprechenden Alkohol 2,3-Dichlorthiophen-karbonsäure-(5). Zur Charakterisierung dieser Karbonsäure wurden verschiedene Säureamide, wie das Amid, n-Butylamid, Äthanolamid, Anilid und β -Naphthylamid sowie ein Ester, der Methylester, dargestellt.

Beschreibung der Versuche

2,3-Dichlorthiophen-5-acetonitril

31 g (0,8 Mol) Kaliumcyanid in 50 ml Wasser + 20 ml Äthanol wurden zum Sieden erhitzt, worauf während einer Stunde 67 g (0,33 Mol) 2,3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophen zugetrofft wurden. Es entstand eine dunkelbraune Emulsion. Nachdem weitere fünf Stunden zum Sieden erhitzt worden war, wurde abgekühlt und mit 200 ml Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, zweimal ausgeäthert und der Ätherextrakt mit dem öligen Produkt vereinigt. Nach Trocknen über Natriumsulfat ging bei 99–104°–1 mm Hg eine gelbliche, zum Teil schon im Kühler kristallisierende Substanz über. Nach Kühlung mit Eis wurde auf Ten abgepreßt und mit eiskaltem Petroläther (Kp. 30–60°) gewaschen: Gelbliche, derbe Prismen, Fp. 45°. Ausbeute: 10,2 g (16% d. Th.).

$C_6H_3Cl_2NS$ (192,01) ber.:	C 37,53;	gef.: 37,75;
	H 1,58	1,67;
	N 7,29	7,31.

2,3-Dichlorthiophen-5-essigsäure

10 g 2,3-Dichlorthiophen-5-acetonitril wurden in 30 ml Methanol gelöst, worauf durch die Lösung ein schwacher Strom von getrocknetem Chlorwasserstoff geleitet wurde. Es bildete sich ein Niederschlag von 2,3-Dichlorthiophen-5-(imidoessigsäure-ester)-hydrochlorid. Nach Sättigung mit Chlorwasserstoff wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und bei Zimmertemperatur drei Tage stehen gelassen. Es schied sich ein gelbliches Öl ab, der 2,3-Dichlorthiophen-5-essigsäuremethylester, Kp. 124–128°/16 mm Hg. Mit 20proz. wäßriger Kalilauge wurde verseift und die rohe Säure als schmierige, gelbe Masse isoliert. Durch mehrmaliges Lösen in konz. Natriumbikarbonatlösung, Kochen mit Aktivkohle und Wiederausfällen konnte nur unvollständig von den Verunreinigungen befreit werden. Aus der gesättigten Lösung in Benzin (Kp. 100–120°) kristallisierten indessen bei längerem Stehen gut ausgebildete Prismen. Durch mehrmaliges Wiederholen dieser Reinigung wurde die Substanz nahezu farblos erhalten, Fp. 106°. Ausbeute: 1,5 g (13,6% d. Th.).

$C_6H_4Cl_2O_2S$ (211,01) ber.:	C 34,14;	gef.: 34,52;
	H 1,91	2,47.

2,3-(Dichlor-5-[β -(benzoylamino)-äthyl]-thiophen

5 g 2,3-Dichlorthiophen-5-acetonitril, in 20 ml trockenem Äther gelöst, wurden innerhalb von 30 Minuten in eine Suspension von 1,3 g Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther getropft. Während der Reaktion wurde schwach unter Rückfluß in Stickstoffatmosphäre

zum Sieden erwärmt. 15 Minuten nach beendeter Zugabe des Nitrils wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid unter Eiskühlung mit Wasser zersetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt und mit 10proz. Salzsäure geschüttelt. Die saure Lösung des Hydrochlorids wurde alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Da sich die Lösung sofort stark dunkel färbte, wurde sie mit wenig festem Natriumkarbonat versetzt und das Amin durch Eintropfen von Benzoylchlorid unter ständigem Schütteln in das Benzoylderivat übergeführt. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser wurden farblose Nadeln, Fp. 120°, erhalten. Ausbeute: 1,8 g (23% d. Th.).

$C_{13}H_{11}Cl_2NOS$ (300,21)	ber.:	C 52,00;	gef.:	52,21;
		H 3,67		3,65;
		N 4,67		4,78.

Bis-(2.3-Dichlorthenyl)-malonester

In einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben wurden 5 g Natrium in 150 ml abs. Alkohol gelöst und in die erkaltete Lösung allmählich 64 g Malonsäurediäthylester eingetragen. Sodann wurden unter häufigem Umschütteln 44 g 2.3-Dichlor-5-chlormethylthiophen zugegeben. Es wurde anschließend auf dem Wasserbad bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion erwärmt. Nach Absaugen des NaCl und Abkühlen schied sich der größte Teil des Bis-(2.3-Dichlor-thenyl)-malonesters in großen, farblosen Kristallen ab. Durch Einengen konnte eine weitere Menge des Esters gewonnen werden. Farblose Kristalle, Fp. 121°. Ausbeute: 42 g (78,5% d. Th.). Aus der Mutterlauge wurde durch Destillation im Vakuum ein großer Teil nicht umgesetzten Malonesters und eine geringe Menge unveränderter Chlormethylverbindung, jedoch kein monosubstituierter Ester erhalten.

$C_{17}H_{16}Cl_4O_4S_2$ (490,28)	ber.:	C 41,65;	gef.:	41,46;
		H 3,29;		3,26.

Bis-(2.3-Dichlorthenyl)-malonsäure

24,5 g des Malonesters und 50 ml 20proz. methanolische Kalilauge wurden bei Zimmertemperatur zehn Stunden gut verrührt, wobei sich ein reichlicher Niederschlag des Kaliumsalzes der freien Dicarbonsäure bildete. Nach Zusatz von 50 ml Äther wurde scharf abgesaugt, zweimal mit Äther gewaschen und in heißem Wasser gelöst. Nach Versetzen mit verdünnter Salzsäure entstand ein körniger Niederschlag. Die Säure enthielt Kristallwasser, das durch Umkristallisieren aus Petroläther (Kp. 30—60°) entfernt wurde. Farblose Nadeln, Fp. 171° (Z). Ausbeute: 20,2 g (93,1% d. Th.).

$C_{13}H_8Cl_4O_4S_2$ (434,16)	ber.:	C 35,96;	gef.:	35,79;
	ber.:	H 1,86;	gef.:	2,12.

Bis-(2.3-Dichlorthenyl)-malonylchlorid

Zu 4,3 g Bis-(2.3-Dichlorthenyl)-malonsäure, in 25 ml Benzin (Kp. 100—120°) gelöst, wurden 4,1 g Phosphorpentachlorid gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Minuten auf 80° erhitzt, die erkaltete klare Lösung langsam auf Eis gegossen, das ausgefallene Dichlorid scharf abgesaugt, in Äther aufgenommen und die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abgedampft und das verbleibende kristalline Produkt für die folgenden Reaktionen verwendet. Fp. 137°. Ausbeute: 3,9 g (83,7% d. Th.).

Bis-(2,3-Dichlorthenyl)-malonsäureamid

2,4 g Dichlorid, in 20 ml Äther gelöst, wurden in 50 ml Äther eingetropft, während durch die Lösung ein mäßig starker Ammoniakstrom geleitet wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Fp. 285°. Ausbeute: 1,6 g (72,7% d. Th.).

$C_{13}H_{10}Cl_4N_2O_2S_2$ (432,20) ber.: N 6,48; gef.: 6,42.

Auf gleiche Weise wurden dargestellt:

Bis-(2,3-Dichlorthenyl)-malonsäure-(diäthyl)-diamid

Es wurden 2,4 g Dichlorid und 1,5 g Diäthylamin umgesetzt. Feine, weiße Nadeln, Fp. 232°. Ausbeute: 1,7 g (61,5% d. Th.).

$C_{21}H_{26}Cl_4N_2O_2S_2$ (544,41) ber.: N 5,15; gef.: 4,95.

Bis-(2,3-Dichlorthenyl)-malonsäure-(n-butylamid)

2,4 g Dichlorid und 1,5 g n-Butylamin wurden umgesetzt. Feine weiße Nadeln, Fp. 221°. Ausbeute: 2,1 g (85,3% d. Th.).

$C_{21}H_{26}Cl_4N_2O_2S_2$ (544,41) ber.: N 5,15; gef.: 4,99.

 β, β' -Bis-[2,3-Dichlorthienyl]-isobuttersäure

10 g Bis-(2,3-Dichlorthenyl)-malonsäure wurden so lange im Ölbad auf 180° erhitzt, bis die CO_2 -Entwicklung beendet war. Der Rückstand wurde wiederholt in Methanol gelöst, mit Aktivkohle gekocht und filtriert. Die heiße Lösung wurde mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und kurz bis zum Verschwinden der Trübung erhitzt. Bei einigem Stehen kristallisierten farblose Prismen, Fp. 117°. Ausbeute: 7,4 g (82,3% d. Th.).

$C_{12}H_8Cl_4O_2S_2$ (390,15) ber.: C 36,94; gef.: 36,75;

ber.: H 2,07; gef.: 2,08.

 β, β' -(-Bis-[2,3-Dichlorthienyl]-isobuttersäureamid

Durch 10 ml Pyridin wurde ein mäßiger Ammoniakstrom geleitet, worauf tropfenweise 2 g des Isobuttersäurechlorids zugesetzt wurden. Das Reaktionsprodukt wurde mit 40 ml Wasser verdünnt, mit verdünnter Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und das ausgefallene Amid abgesaugt. Nach Lösen in Äther wurde mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt, der Äther verdampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Nach Reinigung mit Aktivkohle wurde in die siedende Lösung tropfenweise Wasser bis zur beginnenden Trübung eingetragen, nochmals zum Sieden erhitzt und erkalten gelassen. Beim Abkühlen kristallisierte das Amid in weißen, verfilzten Nadelchen. Aus der Mutterlauge konnte eine weitere Menge Amid isoliert werden, Fp. 144°. Ausbeute: 1,4 g (73,6% d. Th.), bezogen auf Säurechlorid.

$C_{12}H_9Cl_4NOS_2$ (389,17) ber.: N 3,60; gef.: 3,61.

 β, β' -Bis-[2,3-Dichlorthienyl]-isobuttersäure-n-butylamid

Weißer Nadeln, Fp. 128°. Ausbeute: 68,7% d. Th.

$C_{16}H_{17}Cl_4NOS_2$ (445,28) ber.: N 3,16; gef.: 3,12.

β, β' -Bis-[2.3-Dichlorthienyl]-isobuttersäurephenylamid

Farblose, derbe Prismen, Fp. 199°. Ausbeute 80,5% d. Th.

$C_{18}H_{13}Cl_4NOS_2$ (465,27) ber.: N 3,01; gef.: 3,06.

 β, β' -Bis-[2.3-Dichlorthienyl]-isobuttersäure-2-naphthylamid

Farblose, spröde Kristalle, Fp. 183°. Ausbeute 86,5% d. Th.

$C_{22}H_{15}Cl_4NOS_2$ (515,33) ber.: N 2,72; gef.: 2,78.

Derivate der 2.3-Dichlorthiophencarbonsäure-(5):

2.3-Dichlorthiophencarbonsäure-(5)-amid

Es wurden 1,5 g 2.3-Dichlorthiophencarbonsäure-(5)-chlorid mit gasförmigem Ammoniak in Pyridin umgesetzt. Feine farblose Kristalle (Methanol/Wasser), Fp. 165°. Ausbeute: 1,1 g (80,5% d. Th.).

$C_5H_3Cl_2NOS$ (196,08) ber.: N 7,14; gef.: 7,04.

2.3-Dichlorthiophen-5-carbonsäure-(n-butylamid)

Farblose Nadeln, Fp. 83°. Ausbeute 91,2% d. Th.

$C_9H_{11}Cl_2NOS$ (252,18) ber.: N 5,56; gef.: 5,58.

2.3-Dichlorthiophen-5-carbonsäure-(äthanolamid)

Gelbliche Kristalle, Fp. 153°. Ausbeute 65,8% d. Th.

$C_7H_7Cl_2NO_2S$ (240,12) ber.: N 5,38; gef.: 5,62.

2.3-Dichlorthiophen-5-carbonsäure-(phenylamid)

Gelbliche Prismen, Fp. 181°. Ausbeute 89,6% d. Th.

$C_{11}H_7Cl_2NOS$ (272,17) ber.: N 5,15; gef.: 5,25.

2.3-Dichlorthiophen-5-carbonsäure-(β -naphthylamid)

Farblose Kristalle, Fp. 191°. Ausbeute 84,8% d. Th.

$C_{15}H_9Cl_2NOS$ (322,23) ber.: N 4,35; gef.: 4,45.

2.3-Dichlorthiophen-5-carbonsäuremethylester

Die Darstellung erfolgte durch Eintropfen von 1,5 g 2.3-Dichlorthiophen-5-carbonsäurechlorid in eine Mischung von 1 ml Methanol und 10 ml Pyridin. Farblose Kristalle, Fp. 60°. Ausbeute 1,1 g (74,8% d. Th.).

$C_6H_4Cl_2O_2S$ (211,01) ber.: C 34,15; gef.: 33,72;

ber.: H 1,91 gef.: 1,88.

N-(2.3-Dichlorthienyl)-diäthanolamin

2 g 2.3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophen wurden mit 1,05 g Diäthanolamin und 15 ml Äther vermischt und sechs Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach drei Tagen

begannen sich Kristalle abzuscheiden. Nach einigen weiteren Tagen wurde mit wenig Wasser aufgenommen und mit Salzsäure schwach angesäuert, worauf die unlöslichen Anteile mit Äther ausgeschüttelt wurden. Nach Alkalisieren wurde das abgeschiedene Öl abgetrennt, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Aus der ätherischen Lösung wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoff das Hydrochlorid ausgefällt. Schwach gelblich gefärbte Kristalle, Fp. 138°. Ausbeute 0,8 g (26,3% d. Th.).

$C_9H_{14}Cl_3NO_2S$ (306,66) ber.: N 4,57; gef.: 4,49.

N,O-Bis-[2.3-Dichlorthienyl]-diäthanolamin

wurde aus dem Rückstand, der bei der Darstellung des N-[2.3-Dichlorthienyl]-diäthanolamins anfiel, als Hydrochlorid isoliert. Farblose Kristalle, Fp. 163°.

$C_{14}H_{16}Cl_2NO_2S_2$ (473,71) ber.: N 2,96; gef.: 3,08.

N,N-Bis-(2.3-Dichlorthienyl)-äthanolamin

Aus 2 g 2.3-Dichlor-5-chlormethyl-thiophen und 1 g Äthanolamin in 15 ml abs. Äther. Nach der üblichen Aufarbeitung gelbliche Kristalle (Hydrochlorid), Fp. 202°. Ausbeute 44,1% d. Th.

$C_{12}H_{12}Cl_2NOS_2$ (427,65) ber.: C 33,70; gef.: 33,84;
ber.: H 2,81; gef.: 2,74;
ber.: N 3,28; gef.: 3,39.

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. Oktober 1961.