

Über die Aminomethylierung des Thiophens¹⁾

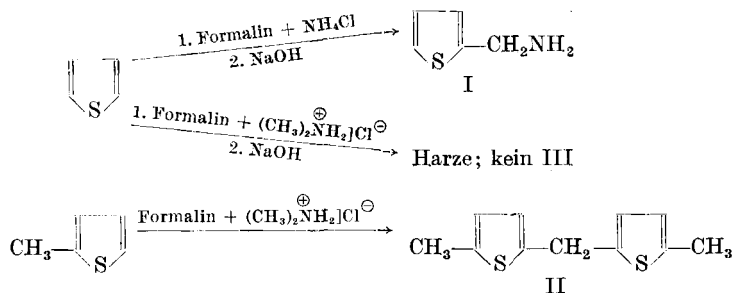
Von MANFRED MÜHLSTÄDT und WOLFRAM RAUNER

Inhaltsübersicht

Am Thiophen gelingt die Substitution mit Dimethylaminomethyl-Carbonium-Immonium-Ionen unter ausgewählten Reaktionsbedingungen. Im Vergleich zur Reaktion des stärker nucleophilen Azulens erfordert die Aminomethylierung des Thiophens höhere Temperaturen und Wasserausschluß.

HARTOUGH und Mitarb.^{2) 3)} berichteten, daß nur die Einwirkung von Formalin und Ammonium-Salz auf Thiophen in befriedigenden Ausbeuten zur MANNICH-Base führt, während Salze primärer Amine schlecht reagieren und Salze sekundärer Amine nicht.

So konnten die genannten Autoren durch Umsetzung von Formalin und Ammoniumchlorid mit Thiophen bei 70–80° in 42proz. Ausbeute (bezogen auf umgesetztes Thiophen) 2-Aminomethylthiophen (I) darstellen, sie erhielten jedoch unter den gleichen Bedingungen bei Verwendung von Dimethylamin-hydrochlorid nur Harze unbekannter Natur. Die Bildung von 2-Dimethylaminomethyl-thiophen (III) konnte nicht beobachtet werden. — Die Einwirkung von Formalin und Dimethylamin-hydrochlorid auf 2-Methylthiophen ergab in 45proz. Ausbeute Bis-(5-methyl-2-thienyl)-methan (II)



Beim Thiophen bzw. 2-Methylthiophen wird die Bildung tert. MANNICH-Basen demnach bei Anwendung von Formalin und sek. Amin-hydrochlori-

¹⁾ Aus der Diplomarbeit W. RAUNER, Math. Nat. Fakultät der Universität Leipzig, Leipzig 1962.

²⁾ H. D. HARTOUGH, S. J. LUKASIEWICZ u. E. H. MURRAY, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1146 (1948).

³⁾ H. D. HARTOUGH, J. W. SCHICK u. J. J. DICKERT, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1572 (1950).

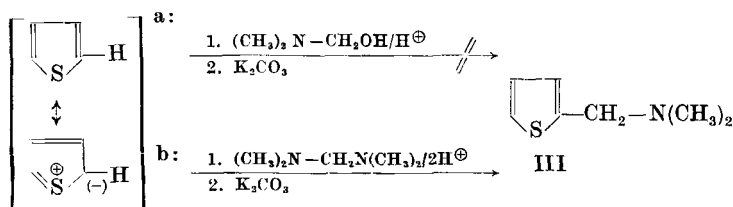
den dadurch gestört, daß unter den gegebenen Bedingungen bevorzugt Kondensation mit freiem Formaldehyd zu neutralen Produkten eintritt. — Noch leichter als Thiophen geht der basische Kohlenwasserstoff Azulen mit freiem Formaldehyd Kondensation ein.

Durch Einwirkung einer angesäuerten Mischung von Formalin und Piperidin-hydrochlorid auf Azulen erhielten TREIBS und Mitarb.⁴⁾ bereits bei Zimmertemperatur als Hauptprodukt 3,3'-Bis-azulenylmethyl-diazulenylmethan; die erwartete Base 1,3-Bis-piperidinomethyl-azulen konnten sie nicht isolieren.

Die Darstellung von Dialkylaminomethyl-azulen gelang TREIBS⁵⁾ bzw. MÜHLSTÄDT⁵⁾ erst, als sie nach der von HELLMANN⁶⁾ vorgeschlagenen Weise Azulen mit N-Hydroxymethyl-piperidin bzw. -dimethylamin unter Bedingungen umsetzten, daß Carbonium-Immonium-Ionen des Typs V substituierend wirksam wurden.

In analoger, wenn auch erschwelter Reaktion sollte in das Thiophen der Dimethylaminomethyl-Rest als elektrophiler Substituent eingeführt werden können.

Zunächst versuchten wir deshalb Thiophen nach der beim Azulen erfolgreichen Methode⁵⁾ (gemäß a im Formelbild) zu aminomethylieren, wobei 2-Dimethylaminomethyl-thiophen (III) erwartet wurde, das erstmals von HARTOUGH⁷⁾ durch Reduktion von N-Thenyl-(2)-formaldimin mit Zn-Staub in Gegenwart von Formaldehyd hergestellt worden war. — Zutropfen von N-Hydroxymethyl-dimethylamin in Substanz oder in Lösung (Alkohol) zur stark sauren alkoholischen Lösung von Thiophen bei Zimmertemperatur führte jedoch nicht zur Bildung der Thiophen-Base (III). Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu der schon von HARTOUGH²⁾³⁾ beschriebenen unübersichtlichen Verharzungsreaktion des Thiophens.



Während also der im Vergleich zum Azulen wesentlich schwächer ausgeprägte nucleophile Charakter des Thiophens eine Verlängerung der Reaktionszeit bzw. eine Erhöhung der Reaktionstemperatur notwendig macht,

4) W. TREIBS, M. MÜHLSTÄDT u. K.-D. KÖHLER, *Naturwissenschaften* **45**, 336 (1958).

5) M. MÜHLSTÄDT, W. TREIBS u. J. MOHR, *Chem. Ber.* **94**, 808 (1961).

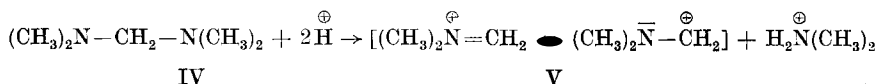
6) H. HELLMANN u. G. OPITZ, *Angew. Chem.* **68**, 265 (1956).

7) H. D. HARTOUGH, S. L. MEISEL, E. KOFT u. J. W. SCHICK, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 4013 (1948).

werden unter diesen verschärften Bedingungen die nach STEWART⁸⁾ primär entstandenen Dimethylaminomethyl-Carbonium-Immonium-Ionen, die in wäßrig-saurer Lösung nur metastabil sind, in der von BÖHME und KREUTZKAMP⁹⁾ näher beschriebenen Weise unter Bildung von Formaldehyd und Amin zersetzt. Diese Rückbildung von Formaldehyd aus den N-Hydroxymethyl-Basen und dessen Kondensationsreaktionen laufen der Aminomethylierung in Gegenwart von Wasser und Säure bei höheren Temperaturen möglicherweise den Rang ab.

Aus den vorstehend geschilderten Befunden muß man folgern, daß Aminomethylierungen „formaldehydepfindlicher“ Verbindungen, die lange Reaktionszeiten und höhere Temperaturen erfordern, nur unter Ausschluß von Wasser und unter Verwendung solcher Reaktionskomponenten möglich sind, die bei der Umsetzung kein Wasser abspalten.

Für die Aminomethylierung des Thiophens wählten wir deshalb N,N,N',-N'-Tetramethyl-methyldiamin (IV), das nach WAGNER¹⁰⁾ beim Eintropfen in starke Säure neben Dimethylammonium-Ionen Dimethylaminomethyl-Carbonium-Immonium-Ionen (V) liefert:



Durch Erhitzen von überschüssigem IV und Thiophen in Eisessig als Säure und Lösungsmittel auf 100–110° gelang uns (gemäß b im Formelbild) die Darstellung des 2-Dimethylaminomethyl-thiophens (III) in 56proz. Ausbeute (bezogen auf umgesetztes Thiophen), indem wir zum vollständigen Ausschluß von Wasser die Reaktion in einer geschlossenen Apparatur, die von trockenem Stickstoff durchströmt wurde, durchführten. — Unterhalb 80° fand auch unter den hier gewählten Bedingungen die Aminomethylierung des Thiophens nicht statt.

Die Reaktion führte nebenher zu starker Verharzung, die anscheinend aus einer unbekanntem Zersetzung von IV mit wasserfreier Säure bei höheren Temperaturen herrührt. Die Bildung neutraler Formaldehyd-Thiophen-Kondensationsprodukte wurde dagegen nicht beobachtet.

Beschreibung der Versuche

Zur Identifizierung des 2-Dimethylaminomethyl-thiophens (III) dienten die in der Literatur^{7) 11)} angegebenen Werte.

⁸⁾ T. D. STEWART u. W. E. BRADLEY, J. Amer. chem. Soc. **54**, 4172 (1932).

⁹⁾ H. BÖHME u. N. KREUTZKAMP, Marburger Sitzungsberichte **76**, 3 (1953).

¹⁰⁾ E. C. WAGNER, J. org. Chemistry **19**, 1862 (1954).

¹¹⁾ E. A. WEILMUNSTER, R. F. TOOMEY, W. J. SCHUBERT, W. E. HILL, J. F. WELCH u. T. A. ROBINSON, J. org. Chemistry **17**, 404 (1952).

N, N', N', N'-Tetramethyl-methyldiamin (IV): Die Darstellung erfolgte nach der von HENRY¹²⁾ angegebenen Vorschrift. — Zu 388 cm³ einer eisgekühlten 25proz. Dimethylaminlösung (2 Mol Dimethylamin) tropfte man unter Rühren 90 cm³ einer 31proz. Formalinlösung (1 Mol Formaldehyd). Nach 1 Stunde sättigte man die Mischung mit Kaliumcarbonat und trennte die organische Phase ab. Trocknen über Kaliumcarbonat und anschließende Destillation ergab nach viel Methanol bei 84° die Hauptmenge an IV, die zur vollkommenen Reinigung über Natrium¹³⁾ destilliert wurde. Ausbeute: 60 g (59% d. Th.). Die Base (Sdp.₇₆₀ 82,5°) wurde über Natrium aufbewahrt.

2-Dimethylaminomethyl-thiophen (III): Innerhalb einer geschlossenen und von trockenem Glühlampen-Stickstoff durchströmten Apparatur wurden aus entsprechenden Vorratsgefäßen eine Mischung von 4,2 g (0,05 Mol) Thiophen und 25 g (0,25 Mol) IV (vom Natrium) und danach 90 cm³ Eisessig (vom Acetanhydrid) in das Reaktionsgefäß destilliert. Diese Mischung kochte man eine Stunde unter Rückfluß.

Nach Beendigung der Reaktion wurden 3 g unumgesetztes Thiophen durch Destillation zurückgewonnen, der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Sättigen der wäßrigen Phase mit Kaliumcarbonat, Extrahieren der basischen Reaktionsprodukte mit Äther und übliche Aufarbeitung ergab eine dunkelbraune Flüssigkeit. Daraus erhielt man durch Destillation 1 g (56% d. Th. bezogen auf umgesetztes Thiophen; 16% d. Th. bezogen auf eingesetztes Thiophen) 2-Dimethylaminomethyl-thiophen vom Sdp.₇₆₀ 165–169° (Lit.:¹⁰⁾ 165–169°) — Zur Identifizierung wurde das Jodmethylat¹¹⁾ in Benzol dargestellt (Mikroanalyse), aus absol. Äthanol Schmp. (unkorr.) 153° (Lit.:⁶⁾ 152–153°).

¹²⁾ L. HENRY, Bull. Acad. Roy. Belgique (3) **26**, 203 (1893); Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 934 (1893) (Ref.).

¹³⁾ A. EHRENBERG, J. prakt. Chem. **36**, 117 (1887).

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 4. Juli 1964.