

Synthese des 5-[(Acetylhydrazono)-(4-chlorphenyl)-methyl]thiophen-2-yl-esters der Trifluormethansulfonsäure

Alfons Pascual*

Basel/Schweiz, Novartis Crop Protection AG, Research, Chemistry Projects

Eingegangen am 11. Juni bzw. 6. August 1999

Synthesis of 5-[(Acetylhydrazono)-(4-chlorophenyl)-methyl]thiophen-2-yl Ester of the Trifluoromethanesulfonic Acid

Keywords: Acylations, Hydrazones, Sulfur heterocycles, Synthetic methods, Thiophene derivatives

Abstract. The synthesis of 5-[(acetylhydrazono)-(4-chlorophenyl)-methyl]thiophen-2-yl ester of the trifluoromethanesulfonic acid (**2a**) and its *N*-methyl derivative **2b** was attempted. Oxidation of 2-thiophene boronic acid to 2-hydroxythiophene and *in situ* reaction thereof with triflic anhydride yielded the hitherto unknown thiophene-2-yl ester of the trifluoromethanesulfonic acid (**6**), which was transformed under Friedel-Crafts conditions into 5-(4-chlorobenzoyl)-

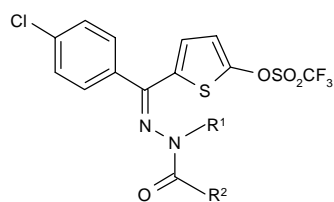
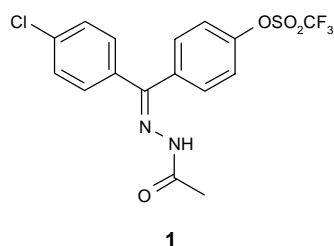
thiophene-2-yl ester of the trifluoromethanesulfonic acid (**3**). Reaction of **3** with acetyl hydrazine resulted in the formation of the title compound **2a**, albeit in low yield. The conversion of *N*'-[(5-bromothiophen-2-yl)-(4-chlorophenyl)-methyl]-*N*-methylhydrazide (**4b**) *via* boronic acid into 5-[(acetylmethylhydrazono)-(4-chlorophenyl)-methyl]thiophen-2-yl ester of the trifluoromethanesulfonic acid (**2b**) was not successful.

Die Verbindung **1**, ein Benzophenonhydrazonderivat mit der Triflatgruppe, wurde von Mitarbeitern der Fa. Boots als Insektizid beschrieben [1]. Diese Substanzklasse weist eine sehr interessante insektizide Wirkung gegen Lepidopteren und Coleopteren auf. Im Rahmen der Optimierungsarbeiten, die bei der Fa. Ciba-Geigy und später Novartis durchgeführt wurden [2], wurde der bioisosteren Substitution der aromatischen Ringe durch geeignete Heterocyclen besondere Beachtung geschenkt. Diese Mitteilung befasst sich daher mit der Synthese der Thiophenderivate.

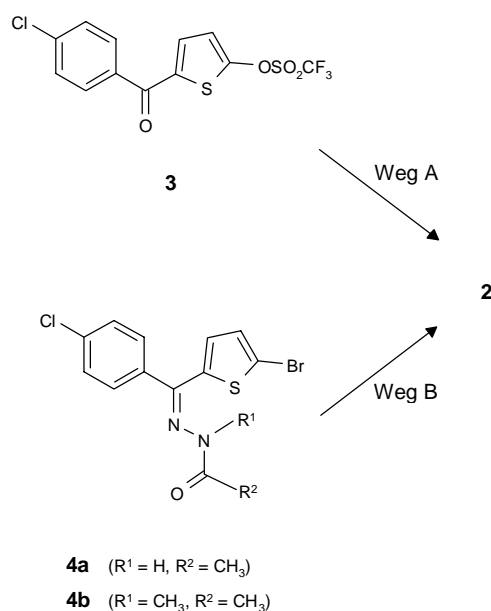
Zur Herstellung der gewünschten Verbindungen **2** wurden zwei Synthesewege entwickelt (s. Schema 1):

a) Herstellung eines Benzoylthiophens mit der Triflatgruppe bereits an der gewünschten Stelle und anschließende Umwandlung der Ketogruppe zum gewünschten Hydrazon-Teil (Weg A).

b) Einführen des Hydrazon-Teils und spätere Umwandlung einer geeigneten, bereits vorhandenen Hilfsgruppe am Thiophenring (z.B. Brom) zum Triflat (Weg B).



2b ($R^1 = CH_3, R^2 = CH_3$)

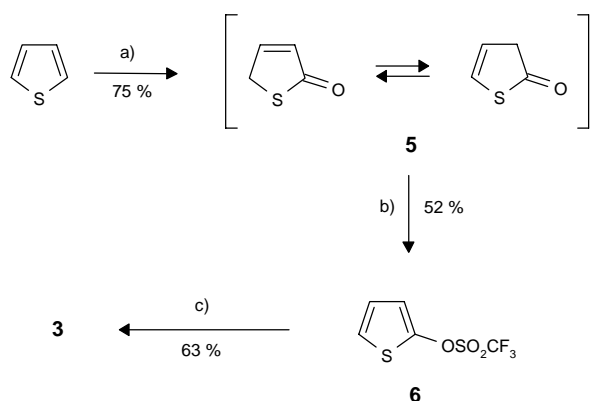


Schema 1

Der Syntheseweg A machte es im Hinblick auf eine mögliche spätere, breit angelegte Derivatisierung erforderlich, einen allgemeinen Zugang zu Thiophenen zu entwickeln, die die 2-Triflatsubstitution aufweisen. Die Triflierung des entsprechenden 2-Hydroxythiophens wurde zu diesem Zweck überprüft. Die Synthese des instabilen 2-Hydroxythiophens (bzw. dessen Tautomerenformen) wurde von Gronowitz und Mitarb. eingehend untersucht. Die beste Methode dafür [3] beruht darauf, daß ein Thienyllithium leicht zur Thienylbor-säure umgewandelt werden kann. Diese Verbindung kann anschließend oxidativ in das 2-Hydroxythiophen (bzw. Thiophenonen) überführt werden. Die schwierige Isolierung des Bor enthaltenden Zwischenproduktes konnte später von Hawkins [4] mittels einer Eintopfmethode vermieden werden. Diese letztgenannte Methode lieferte in der vorliegenden Untersuchung (s. Schema 2) das 2-Hydroxythiophen **5** in guter Ausbeute; **5** liegt nach $^1\text{H-NMR}$ Auswertung ausschließlich in der Ketoform des 2-Thiolen-2-ons vor [5]. Weitere in der Literatur beschriebene Methoden [6] wurden wegen der drastischen Reaktionsbedingungen nicht berücksichtigt. Ein kürzlich veröffentlichtes Nass-Oxidationsverfahren zur Überführung des Thiophens in **5** [7] dürfte nicht allgemein anwendbar sein.

Da die Verbindung **5** bei Raumtemperatur nicht lange stabil ist [6], wurde **5** umgehend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Unter üblichen Bedingungen (in Pyridin) erfolgte eine vollständige Zersetzung des Eduktes; dagegen lieferte die Reaktion in Toluol bei 0°C ohne Zugabe von Base die gewünschte Verbindung **6** in guter Ausbeute. Die *O*-Alkylierung bzw. *O*-Acylierung von 2-Hydroxythiophenen, welche ausschließlich oder größtenteils in der Ketoform vorliegen, ist bereits beschrieben worden [4, 8]. Die verschiedenen tautomeren Formen sind möglicherweise auf ein gemeinsames mesomeres Anion zurückzuführen [4]. Die praktische *O*-Sulfonylierung von solchen Hydroxythiophenen konnte mit der vorliegenden Untersuchung auch bewiesen werden.

Da die Flüchtigkeit von **6** eine befriedigende Trennung vom Lösungsmittel sehr erschwerte, wurde aus diesem Grund auf

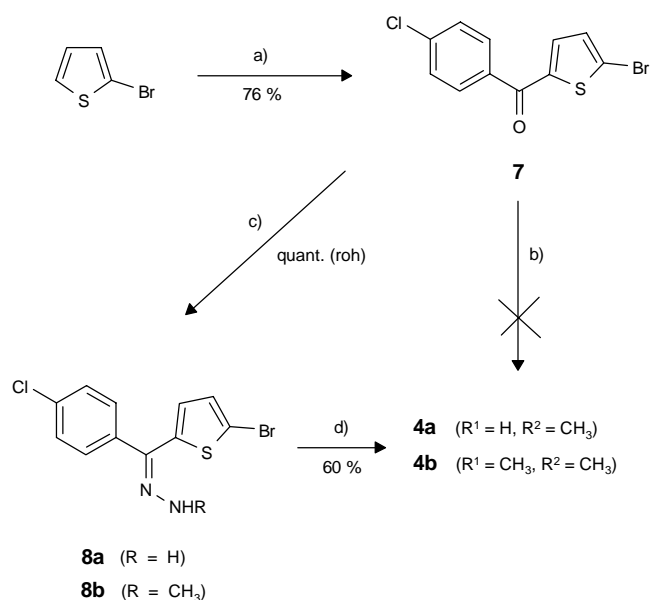


Reaktionsbedingungen: a) 1) *n*-BuLi/THF/Hexan, Rückfl.; 2) $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$, 45° , dann 65°C ; 3) $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ 0°C ; 4) H_2O_2 (30% ig) 0°C bis *RT*; b) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, Toluol, 0°C c) 4-Chlorbenzoylchlorid, $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , dann *RT*

Schema 2

eine vollständige Charakterisierung von **6** zugunsten des Derivats **3** (s. unten) verzichtet. Die Verbindung **6** ist darüber hinaus bei Raumtemperatur nicht lange stabil. **6** konnte unter milden Friedel-Crafts Bedingungen bei 0°C zum Benzophenon **3** umgesetzt werden; diese Verbindung läßt sich dagegen monatelang bei *RT* unter Lichtschutz lagern.

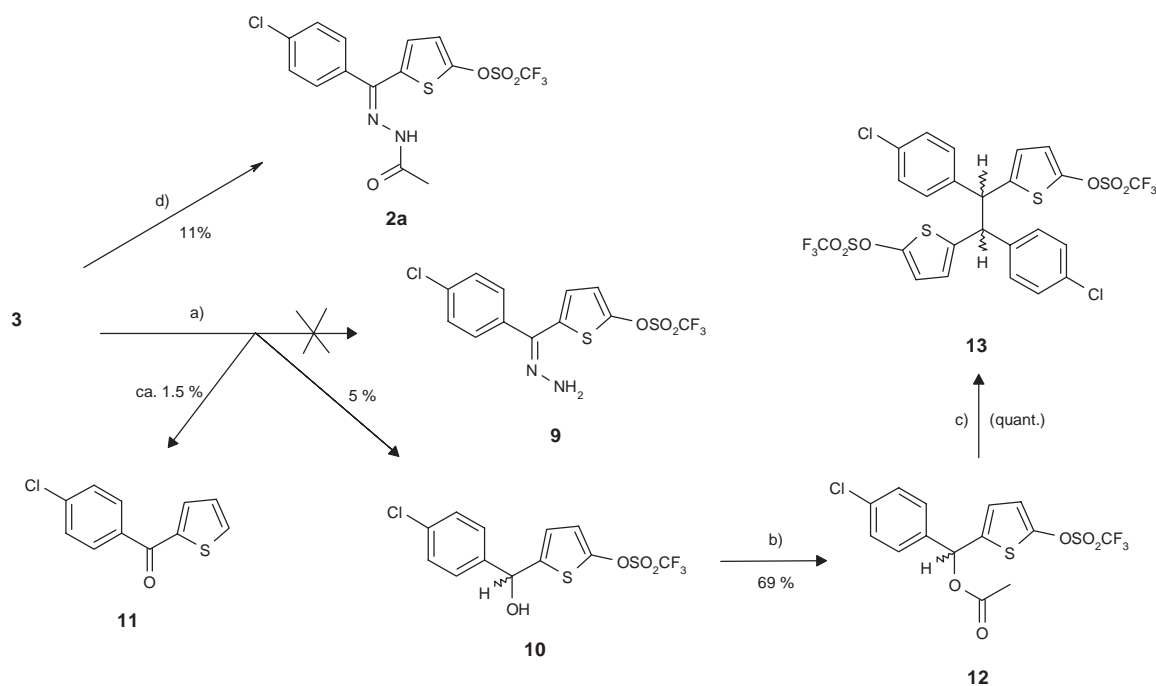
Die Herstellung des Zwischenproduktes **4** für den Weg B ist in Schema 3 gezeigt. Erwähnenswert ist, daß die direkte Reaktion von **7** mit Acetylhydrazid versagte, es konnte kein Umsatz beobachtet werden. Die Zwischenstufen **8a** und **8b** wurden als *E/Z*-Isomerengemische (ca. 1:1) isoliert, während die Verbindungen **4a** und **4b** chromatographisch in die Einzelisomere getrennt wurden. Den Hauptisomeren von **4a** und **4b** (s. exp. Teil) konnte die *E*-Konfiguration mittels NOE-Experimente zugeordnet werden.



Reaktionsbedingungen: a) 4-Chlorbenzoylchlorid, $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C , dann *RT*; b) $\text{CH}_3\text{CONHNH}_2$, EtOH/AcOH (kat.), Rückfl.; c) R^1NHNH_2 , EtOH/AcOH (kat.), Rückfl.; d) CH_3COCl , Toluol/ Et_3N , *RT*

Schema 3

Zur Überprüfung des Weges A wurde Verbindung **3** mit Hydrazinhydrat behandelt (s. Schema 4). Dieser Prozess führte zu einem sehr uneinheitlichen Reaktionsverlauf, begleitet von starker Zersetzung. Nach einer chromatographischen Trennung des Rohproduktes konnten, neben **11**, durch Verlust der Triflatgruppe entstanden, ca. 5% eines Öls isoliert werden, welchem zunächst die gewünschte Struktur **9** zugeordnet wurde. Sofortiges Umsetzen mit Acetylchlorid lieferte eine Verbindung, deren spektroskopische Eigenschaften nicht mit denen übereinstimmen, die man von **2a** erwartet hätte. In der Tat handelte sich um **12**, welches offensichtlich aus dem Alkohol **10** entstanden sein muß. Die Verbindung **12** ist bei *RT* nicht stabil; nach mehrmonatigem Lagern bei *RT* entsteht das Dimere **13** quantitativ vermutlich *via* Radikalbildung. Die



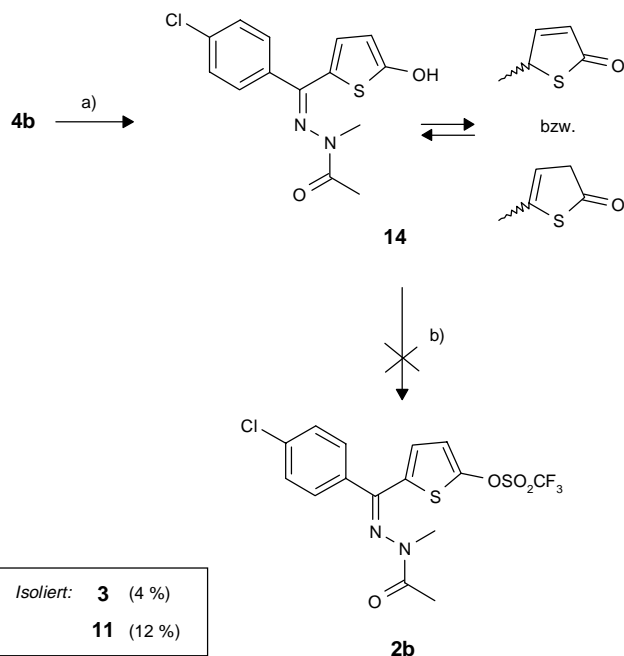
Reaktionsbedingungen: a) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH/AcOH (kat.), Rückfl.; b) CH_3COCl , Toluol/ Et_3N , RT; c) bei RT mehrere Monate stehen gelassen; d) $\text{CH}_3\text{CONHNH}_2$, EtOH/AcOH (kat.), Rückfl.

Schema 4

vorhandene Menge an **13** erlaubte eine vollständige Charakterisierung der Substanz nicht. Die Verbindung **13** liegt laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Diastereomerenmischung (ca. 1:1) vor.

Das Umsetzen von **3** mit Acetylhydrazid ergab unerwarteterweise die gewünschte Verbindung **2a** in geringer Ausbeute. Dieses Resultat steht in Widerspruch zur fehlenden Reaktivität von **7** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen (s. Schema 3). **2a** wurde als Einzelisomeres isoliert, welchem die *E*-Konfiguration mittels NOE-Experimente zugeordnet werden konnte.

Der Weg B führte nicht zu **2b**, wie in Schema 5 dargestellt ist. Die Verbindung **4b** (*N*-Methyl) wurde als Edukt ausgewählt, um zusätzliche Reaktionen auf der Lithierungs-Stufe ausschließen zu können. Die Reaktion vom Bromthiophen **4b** unter den in Schema 5 angegebenen Reaktionsbedingungen führte zum Rohprodukt **14**. Sofortiges Umsetzen vom Reaktionsgemisch **14** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid lieferte ein komplexes Gemisch, in dem die gewünschte Verbindung **2b** nicht nachgewiesen werden konnte. Statt dessen konnten die Benzophenone **3** und **11** in 4% bzw. 12% Ausbeute isoliert werden. Die Anwesenheit von **3** unterstreicht die grundsätzliche Eignung der Umwandlung Brom zum Triflat im vorliegenden Fall; der Verlust des Hydrazon-Teils dürfte durch die notwendige Verwendung eines starken Oxidationsmittels (H_2O_2) zur Freisetzung der OH-Gruppe verursacht worden sein. Unter diesen Bedingungen wird die C=N-Bindung gleichzeitig zum Keton zurückgeführt. Mildere Oxidationsmitteln, wie z.B. 4-Methylmorpholin-4-oxid, wurden nicht untersucht.



Reaktionsbedingungen:

a) 1) $n\text{-BuLi/THF}$ -70°C ; 2) $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ -70°C bis 0°C ; 3) und 4) nach Schema 3; b) nach Schema 3

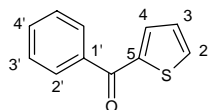
Schema 5

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung, die Verbindung **2a** herzustellen, konnte auf dem Weg A erreicht werden.

Für die Durchführung der NOE-Experimente ist der Autor Herrn Dr. T. Winkler zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

NMR-Spektren (TMS bzw. CF_3Cl als interner Standard, Probetemperatur 25 °C): Bruker-AC-F250; NOE-Experimente: Varian Unity 500 (500 MHz, Lsm.: CDCl_3). – IR-Spektren: Perkin-Elmer-157G. – Massenspektren (Elektronenstoss-Ionisation, 70 eV, EI-MS): Finnigan MAT212; (Elektronenspray-MS, ESI-MS): Micromass Platform II mit HP1100 und PAL-CTC-Autosampler. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler Heizbank (Fa. Reichert, Wien). Lösungsmittel und Reagenzien wurden von den Firmen Fluka bzw. Aldrich bezogen und direkt verwendet. Die Zuordnung der Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte nach Kalinowski [10] und Gronowitz [11]. Folgende Numerierung wird dafür verwendet:



2-Hydroxythiophen (bzw. Dihydrothiophen-2-on) (**5**)

5 wird in 0,150 mol Maßstab nach der Methode von Hawkins [4] unter Stickstoff hergestellt; die Reagenzien werden ohne weitere Reinigung oder Trocknen mittels Tropftrichtern mit Druckausgleich eingesetzt. Die Ausbeute beträgt 11,50 g (75%) eines rotbraunen, dünnflüssigen Öls, welches umgehend zu **6** umgesetzt wird. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7,59$ (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,15 (m, 2H).

Trifluormethansulfonsäure thiophen-2-yl ester (**6**)

Zu einer Lösung von 9,60 g (96,0 mmol) **6** in 140 ml Toluol werden bei 2–3 °C 24,40 g (96,0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid sehr langsam zugegeben; die Reaktion ist mäßig exotherm. Anschließend wird bei 0–2 °C 90 min. weiter gerührt. Einige Tropfen HCl (10%ig) werden bei Raumtemp. zugegeben. Nach dem Verdünnen mit 50 ml Toluol wäscht man zweimal mit 1-proz. wässriger Salzsäure. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und am Rotavap das Toluol entfernt. Flash-Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Essigester:Hexan 1:2 liefert 11,47 g (52%) eines hellgrauen, wohlriechenden Öls. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7,09$ (m, 1H), 6,91 (m, 2H). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta/\text{ppm} = -76,7$ (s). – IR (CCl_4): $\nu/\text{cm}^{-1} = 1540\text{m}$, 1435s, 1250m, 1215s, 1135s.

Trifluormethansulfonsäure 5-(4-chlorbenzoyl)-thiophen-2-yl ester (**3**)

Zu einer Suspension von 0,56 g (4,20 mmol) AlCl_3 in 5 ml

Methylenchlorid wird bei 0–2 °C eine Lösung von 0,76 g (4,20 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid in 5 ml Methylenchlorid sehr langsam zugegeben. Nach 20 min. bei gleicher Temp. wird sorgfältig eine Lösung von 0,97 g (4,20 mmol) **6** in 3 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach 15 min. wird der Ansatz bei Raumtemp. weitere 6 Std. gerührt. Anschließend gießt man die Reaktionslösung in 50 ml 10%ige Salzsäure und 10 g Eis, und wäscht man nach 10 min. Rühren mit verdünnter Salzsäure und ges. NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und am Rotavap eingedampft. Der Rückstand (teilweise fest) wird an Kieselgel mit Essigester:Hexan 1:5 chromatographiert: 0,98 g (63%) farblos-er Festkörper vom *Fp.* 61–62 °C. Eine Probe wird aus Hexan umkristallisiert: weiss-silberne Plättchen vom *Fp.* 63–64 °C, leicht lichtempfindlich. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7,78$ (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,50 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,41 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 2$ Hz). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 235 MHz): $\delta/\text{ppm} = -71,6$ (s). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): $\delta/\text{ppm} = 186,3$ (C=O), 156,0 (C-2), 139,6 (C-4'), 139,0 (C-5), 135,1 (C-1'), 132,3 (C-4), 130,7 (C-2'), 129,2 (C-3'), 119,6 (C-3), 118,8 (OSO₂CF₃). – IR (CCl_4): $\nu/\text{cm}^{-1} = 1650\text{m}$, 1595m, 1435s, 1290m, 1250m, 1220s, 1135s, 1090m. – EI-MS: 372 (M^+ , 34), 370 (M^+ , 53), 239 (32), 237 (56), 211 (34), 209 (58), 202 (56), 183 (48), 181 (76), 141 (62), 139 (94).

$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (370,76)

Ber.: C 38,88 H 1,63 S 17,30 Cl 9,56 F 15,37

Gef.: C 39,07 H 1,82 S 17,28 Cl 9,68 F 15,36.

2-Brom-5(4'-chlorbenzoyl)thiophen (**7**)

Analog zur Arbeitsvorschrift für **3** werden 16,30 g (100 mmol) 2-Bromthiophen in Gegenwart von 17,50 g (100 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid und 13,35 (100 mmol) AlCl_3 zu **7** umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus EtOH umkristallisiert: 22,90 g (76%) farblose Kristalle von *Fp.* 104–105 °C (Lit. [9] *Fp.* 105 °C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7,78$ (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,48 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,36 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J = 2$ Hz). – IR (CCl_4): $\nu/\text{cm}^{-1} = 1655\text{m}$, 1605m, 1420s, 1300m, 1105m.

[(5-Bromthiophen-2-yl)-(4-chlorphenyl)-methyl]-hydrazin (**8a**)

Zu einer Lösung von 6,03 g (20 mmol) **7** in 150 ml EtOH werden 5,43 g (108 mmol) Hydrazinhydrat zugegeben, gefolgt von 1,0 ml Essigsäure. Anschließend wird 9 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel am Rotavap eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und am Rotavap eingedampft. Man erhält **8a** (6,18 g, 98%) in Form eines zähen, braunen Öls, welches als *E/Z*-Isomerengemisch (ca. 1:1) vorliegt. Ohne weitere Reinigung wird **8a** direkt zu **4a** umgesetzt. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7,51$ (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,48 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,30 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,33 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 5,90 (s, 2H), 5,49 (s, 2H).

N-[(5-Bromthiophen-2-yl)-(4-chlorphenyl)-metylen]-*N*'-methylhydrazin (**8b**)

Analog zu **8a** werden 6,03 g (20 mmol) **7** mit 4,97 g (108 mmol) Methylhydrazin umgesetzt (16 Std. Rückfluß). Das Rohprodukt **8b** (6,50 g, 98%), dunkelrotes, dickflüssiges Öl, liegt als *E/Z*-Isomeregemisch ca. 2:1 vor und wird direkt zu **4b** umgesetzt. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = (Hauptisomeres) 7,46 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,28 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,16 (d, *J* = 2 Hz), 6,88 (d, *J* = 2 Hz), 5,94 (br d), 3,09 (d, *J* = 4 Hz); (Nebenisomeres) 7,71 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,42 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 6,81 (d, *J* = 2 Hz), 6,25 (d, *J* = 2 Hz), 5,70 (br m), 3,22 (br s).

[(5-Bromthiophen-2-yl)-(4-chlorphenyl)-metylen]-acetylhydrazid (4a)

Zu einer Lösung von 6,18 g (ca. 19,6 mmol) der rohen Verbindung **8a** in 160 ml Toluol werden bei Raumtemp. 1,70 g (21 mmol) Acetylchlorid und 2,15 g (21 mmol) Triethylamin zugetropft. Nach 4 Std. bei Raumtemp. wird am Rotavap vollständig eingeeengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und am Rotavap eingedampft. Die entstandene dunkelbraune Masse wird aus EtOH umkristallisiert. Die erste Fraktion (3,97 g): hellgelbe Kristalle vom *Fp.* 161–167 °C ist praktisch isomerenrein (*E*-): ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 8,24 (s, NH), 7,57 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,28 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 6,92 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,48 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 2,38 (s, CH₃CO). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ/ppm = 172,7 (C=O), 144,2 (C=N), 143,9 (C-5), 137,0 (C-4'), 131,6 (C-1'), 130,4 (C-2' bzw. C-3'), 130,0 (C-3' bzw. C-2'), 129,4 (C-4 bzw. C-3), 128,4 (C-3 bzw. C-4), 116,3 (C-2), 20,5 (CH₃CO). – IR (CCl₄): ν/cm⁻¹ = 1700s, 1675m, 1440m, 1420m, 1370m, 1285m. – ESI-MS: *m/z* (%) = 361 (28), 359 (100), 357 (70).

C₁₃H₁₀BrClN₂OS Ber.: C 43,66 H 2,82 N 7,83 S 8,97 (357,66) Gef.: C 43,73 H 2,89 N 8,05 S 8,86.

Die zweite Fraktion (0,23 g) vom *Fp.* 140–164 °C enthält beide *E*- und *Z*-Isomeren. Ausbeute 4,20 g (60%).

N'-[(5-Bromthiophen-2-yl)-(4-chlorphenyl)-metylen]-*N*-methylacetylhydrazid (**4b**)

Analog zu **4a** werden 6,60 g (ca. 20 mmol) rohes **8b** umgesetzt. Nach der Aufarbeitung bleibt eine dickflüssige Masse zurück, welche sich chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel Essigester: Hexan 1:3) in die beiden Isomeren trennen läßt. Man erhält 3,96 g des *E*-Isomeren als hellgelbes Öl, welches nach einigen Stunden erstarrt: *Fp.* 76–79 °C, und 0,31 g des anderen Isomeren als hellrotes, dickflüssiges Öl. Gesamtausbeute 4,25 g (57%). Hauptisomeres: – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 7,47 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,29 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 6,92 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,51 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 2,78 (s, CH₃-N), 2,39 (s, CH₃CO). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz): δ/ppm = 173,8 (C=O), 149,3 (C=N), 145,7 (C-5), 136,3 (C-4'), 132,8 (C-1'), 130,6 (C-4 bzw. C-3), 130,3 (C-2' bzw. C-3'), 129,9 (C-3 bzw. C-4), 129,3 (C-3' bzw. C-2'), 117,0 (C-2), 36,0 (CH₃-N), 22,1

(CH₃-CO). – ESI-MS: *m/z* (%) = 375 (29), 373 (100), 371 (73).

C₁₄H₁₂BrClN₂OS Ber.: C 45,24 H 3,25 N 7,54 S 8,63 (371,68) Gef.: C 45,20 H 3,28 N 7,93 S 8,45.

Nebenisomeres: – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 7,54 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,42 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,10 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 3,10 (s, CH₃-N), 2,16 (s, CH₃CO).

Trifluormethansulfonsäure-5-[(4-chlorphenyl)-hydroxymethyl]-thiophen-2-yl ester (10)

Zu einer Lösung von 1,00 g (2,70 mmol) **3** in 15 ml Ethanol werden 0,16 g (3,24 mmol) Hydrazinhydrat und 0,16 ml Essigsäure zugegeben und der Ansatz 2 Std. zum leichten Sieden gebracht. Anschließend werden zusätzliche 0,16 g (3,24 mmol) Hydrazinhydrat zugegeben und weitere 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel am Rotavap eingeeengt und der Rückstand in 2 × 20 ml Methylenchlorid aufgenommen; der unlösliche polymere Anteil wird verworfen. Die organische Lösung wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotavap eingeeengt. Das Rohprodukt ergibt nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigester: Hexan 1:5) 16,5 mg (1,5%) **11**: gelbes Wachs und 49,2 mg (5%) **10**: dickflüssiges, dunkelgelbes Öl, welches direkt zu **12** umgesetzt wird. **10**: – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 7,37 (br s, 4H), 6,72 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,59 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 5,91 (br d, 1H), 2,62 (br d, 1H). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ/ppm = –76,6 (s). 2-(4-Chlorbenzoyl)thiophen (**11**): – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 7,81 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,72 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7,61 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 7,48 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,18 (dxd, 1H, *J* = 2;3 Hz).

Essigsäure-(4-chlorphenyl)-(5-trifluormethansulfonyloxythiophen-2-yl)-methyl ester (12)

Zu einer Lösung von 49 mg (12,7 mmol) **10** in 1 ml Toluol werden 11 mg (14,0 mmol) Acetylchlorid und 14 mg (14,0 mmol) Triethylamin bei Raumtemp. zugetropft. Die ursprüngliche braune Farbe ändert sich sofort zu hellgelb. Nach 30 min. wird die Reaktionslösung mit Essigester verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und Abdampfen am Rotavap verbleiben 48 mg eines hellgelben Öls, welches an Kieselgel chromatographisch gereinigt wird (Laufmittel Essigester: Hexan 1:5): 37,5 mg (69%) gelbes, dickflüssiges Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 7,38 (br s, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,64 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 2,17 (s, 3H). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ/ppm = –76,5 (s). – EI-MS: *m/z* (%) = 416 (2, M⁺), 414 (6, M⁺), 372 (2), 356 (3), 354 (6), 241 (4), 239 (10), 223 (14), 221 (32).

Dimeres **13**: dunkelbraune wachsartige Verbindung nach einer halbjährigen Lagerzeit von **12** bei Raumtemp. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 7,44 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,38 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,32 (d+d, 4H, *J* = 8 Hz), 6,73 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,68 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,38 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 5,50 (s, 1H), 5,39 (s, 1H). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ/ppm = –76,5 (s).

Trifluormethansulfonsäure-5-[(acetyl-hydrazono)-(4-chlorphenyl)-methyl]-thiophen-2-yl ester (2a)

Zu einer Lösung von 1,00 g (2,70 mmol) **3** in 20 ml EtOH werden 1,00 g (13,50 mmol) Acethydrazid und 0,10 ml Essigsäure zugegeben. Anschließend wird 24 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Kolbeninhalt (dunkelbraun, teilweise polymerisiert) vollständig am Rotavap eingengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und über eine kurze Säule Kieselgel (Laufmittel Essigester: Hexan 1:1) filtriert; das erhaltene Rohprodukt wird dann chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel Essigester: Hexan 1:2) von zahlreichen Nebenkomponenten getrennt. Man erhält **2a** (0,13 g, 11%) als *E*-Isomeres in Form eines violetten Festkörpers vom *Fp.* 129–132 °C. – ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ/ppm = 8,24 (br s, NH), 7,58 (AA'-Teil eines AA'BB'-Systems), 7,28 (BB'-Teil eines AA'BB'-Systems), 6,76 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 6,49 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 2,38 (s, CH₃CO). – ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 235 MHz): δ/ppm = –74,0 (s). – IR (CCl₄): ν/cm⁻¹ = 1705s, 1680m, 1440s, 1250m, 1220s, 1140s. – EI-MS: *m/z* (%) = 428 (16, M⁺), 426 (29, M⁺), 386 (42), 384 (60), 364 (12), 362 (28), 322 (18), 320 (32).

- (Ciba-Geigy AG), Eur. Pat. Application 581,725 (1994), Chem. Abstr. **1994**, 121, 204953; D. Dürr, R. G. Hall, P. Maienfisch, A. Pascual, M. Böger (Ciba-Geigy AG), Eur. Pat. Application 662,472 (1995), Chem. Abstr. **1995**, 123, 332800; A. Pascual, R. G. Hall, D. Dürr (Ciba-Geigy AG), World Pat. Application WO 95/29889, Chem. Abstr. **1995**, 124, 201782
- [3] A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, Arkiv för Kemi **1963**, 21, 239
- [4] R. T. Hawkins, J. Heterocyclic Chem. **1974**, 11, 291
- [5] S. Gronowitz, R. A. Hoffman, Arkiv Kemi **1960**, 15, 499
- [6] H. J. Jakobsen, E. H. Larsen, S.-O. Lawesson, Tetrahedron **1963**, 19, 1867; C. Frisell, S.-O. Lawesson, Organic Synth. **1963**, 43, 55
- [7] D. W. Allen, M. R. Clench, A. T. Hewson, M. Sokmen, J. Chem. Research (S), **1996**, 242
- [8] B. Cederlund, A.-B. Hörnfeldt, Acta Chem. Scand. **1971**, 25, 3324
- [9] Ng.Ph. Buu-Hoï, Ng. Hoán, Ng.D. Xuong, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **1950**, 69, 1083
- [10] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, "13C-NMR-Spektroskopie", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984
- [11] S. Gronowitz, I. Johnson, A.-B. Hörnfeldt, Chem. Scripta **1975**, 7, 76

Literatur

- [1] L. G. Copping, J. C. Kerry, T. I. Watkins, R. J. Willis, B. H. Palmer (The Boots Co. Ltd.), US Pat. 4,344,893 (1982), Chem. Abstr. **1982**, 98, 106973; D. P. Giles, J. C. Kerry, A. Kozlik, B. H. Palmer, S. W. Shutler, R. J. Willis (Boots), Eur. Patent Application 26,040 (1981), Chem. Abstr. **1981**, 95, 115059
- [2] D. Dürr, R. G. Hall, J. Ehrenfreund, A. Pascual (Ciba-Geigy AG), Eur. Pat. Application 566,534 (1993), Chem. Abstr. **1993**, 120, 163697; R. G. Hall, A. Pascual, O. Kristiansen

Korrespondenzanschrift:
Dr. Alfons Pascual
Novartis Crop Protection AG
WRO-1060.1.04
CH-4002 Basel
Schweiz
Fax: Internat. code (0)61 6979400
e-Mail: alfons.pascual@cp.novartis.com