

Selektive Debromierung von Thiophen-Derivaten durch elektrochemische Reduktion

S. Dapperheld,* M. Feldhues, H. Litterer, F. Sistig, P. Wegener

Hoechst AG, Postfach 800320, D-6230 Frankfurt 80, Federal Republic of Germany

Herrn Professor Dr. Wolfgang Hilger zum 60. Geburtstag gewidmet.

Selective Debromination of Thiophene Derivatives by Electrochemical Reduction

The debromination of polybrominated derivatives of thiophene is achieved by electrochemical reduction with good yields and high selectivity.

3-Bromthiophen-Derivate finden Verwendung als Zwischenprodukte, z. B. für die Synthese von Pharmazeutika, Pflanzenschutzmitteln oder elektrisch leitfähigen Polymeren.

Im Gegensatz zur Herstellung von 2,5-Dibromthiophen-Derivaten ist die Synthese von Thiophenen, die in der 3- bzw. der 3- und 4-Position bromiert sind, wesentlich aufwendiger. So wird beispielsweise 3-Bromthiophen nicht direkt aus Brom und Thiophen sondern durch Umlagerung von 2-Bromthiophen an Zeolithen¹, durch metallamid-katalysierte Umlagerung² oder aus 2,3,5-Tribromthiophen durch Abspaltung der Brom-atome in 2- und 5-Position hergestellt. Letztere erfolgt entweder mit Hilfe von Zink in Essigsäure³, mit metallorganischen Verbindungen⁴ oder elektrochemisch in Elektrolyten aus Natriumbromid in Dioxan-Wasser-Gemischen unter alkalischen Bedingungen⁵.

Ausgehend von den leicht zugänglichen, hochbromierten Thiophenderivaten **1**^{6,7} gelingt die Herstellung von 3-Brom- bzw. 3,4-Dibromthiophen nach den aufgeführten Methoden in guten Ausbeuten.

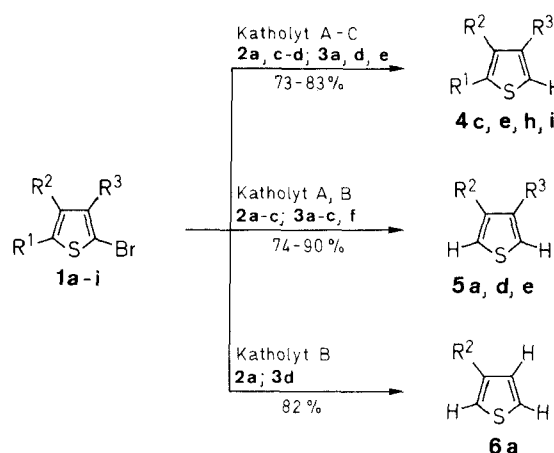
Die analoge Synthese chlorierter oder alkyl-substituierter 3-Brom- bzw. 3,4-Dibromthiophen-Derivate verläuft jedoch unbefriedigend.

Aus diesem Grunde wurde die elektrochemische Debromierung der Thiophene **1** unter sauren Bedingungen, bei der Verlauf und Selektivität der elektrochemischen Reaktion durch Variation der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden, untersucht. Es werden sowohl die Stromdichte als auch die Zusammensetzung der Phasengrenze Elektrolyt-Elektrode variiert. Zusätzlich verläuft die Elektrolyse ohne den Zwangsanfall von Schwermetallsalzen und das Brom kann auf einfache Weise durch anodische Oxidation des entstehenden Bromwasserstoffs zurückgewonnen werden.

Die kathodische Debromierung von **1** in geteilter Zelle und methanolischem Elektrolyten wird an Graphit-Elektroden durchgeführt (s. Abb.).

In Abhängigkeit von der Art der Substitution kann die Elektrolyse so durchgeführt werden, daß für $R^2 \neq \text{Br}$ 2,3,4-tri-, **4**, oder 3,4-disubstituierte Thiophene **5** als Hauptprodukte entstehen, während Thiophene **1** mit $R^1 \neq \text{Br}$ hauptsächlich **4** ergeben. Dabei findet nur in geringem Maße eine Debromierung in der 3- oder 4-Position statt, und die entsprechenden Verbindungen fallen als Nebenprodukte an. Das 2,3,4,5-Tetrabromthiophen (**1a**) liefert dagegen je nach Elektrolysebedingungen entweder **5a** oder **6a**.

2,4,5-Tribrom-3-methylthiophen (**1e**) enthält als Verunreinigung 5% des Thiophen-Derivates **1g**. Bei der Elektrolyse dieses Gemisches wird das Brom-atom in Benzylstellung bevorzugt abgespalten, so daß **1e** als Zwischenstufe bei der Herstellung von 3-Brom-4-methylthiophen (**5e**) durchlaufen wird.



4-6	R ¹	R ²	R ³
a	Br	Br	Br
b	Br	Br	H
c	Cl	Br	Br
d	Br	Cl	Br
e	Br	Me	Br
f	Br	Me	H
g	Br	CH ₂ Br	Br
h	Me	Br	Br
i	Ac	H	H

Tabelle 1. Metall-Salze 2

2	
a	Pb(OAc) ₂ · 2H ₂ O
b	CdCl ₂
c	ZnCl ₂
d	SnCl ₂
e	TlCl

Tabelle 2. Onium-Verbindungen 3

3	
a	Me ₄ N ⁺ Cl ⁻
b	Et ₄ N ⁺ Br ⁻
c	Bu ₄ N ⁺ BF ₄ ⁻
d	MeN ⁺ (C ₈ H ₁₇) ₃ Cl ⁻
e	Bu ₄ P ⁺ Cl ⁻
f	C ₅ H ₅ N ⁺ C ₁₆ H ₃₃ Cl ⁻

Tabelle 3. Debromierung von **1**, Elektrolysebedingungen und Hauptprodukte

Nr.	1	Katholyt 2	3	Stromdichte (mA/cm ²)	Produkt	Ausbeute (%) ^a	bp (°C)/mbar oder mp (°C) (Solvens)	Summenformel (Molmasse) oder Lit. bp (°C)/mbar
1	1a	A	2a 3a	250–100 ^b	5a	87	75/4	94–95/12 ⁷
2	1a	A	2b –	83	5a	89	75/4	94–95/12 ³
3 ^c	1a	B	2a 3d	50	6a	82	161	159–160 ⁹
4	1c	A	2a 3e	50–25 ^b	4c	83	29–29.5 (EtOH) ^d	C ₄ HBr ₂ ClS (276,4) ^d
5	1d	B	2a 3c	100–25 ^b	5d	74	197/800	76–80/10 ¹⁰
6	1e	C	2c 3d	50–25 ^b	4e	73	80/10	102–105/9 ¹¹
7	1e	A	– 3f	150	5e	85	178–180	181–184 ¹²
	1f (4%)							
8	1e	A	2c 3b	100	5e	90	180–185	181–184 ¹²
	1g (5%)							
9	1h	A	2d 3a	25	4h	83	99–103/10	^e
10	1i	B	2e 3e	83	4i	78 ^f	90–92/12	89–91/9 ¹³

^a Ausbeute an isoliertem Produkt bezogen auf **1**; als Nebenprodukte werden die entsprechenden Verbindungen **4–6** gaschromatographisch identifiziert.

^b Verringerte Stromdichte nach ca. 70% des theoretischen Ladungsverbrauchs.

^c Anolyt: 10% NH₃ in MeOH.

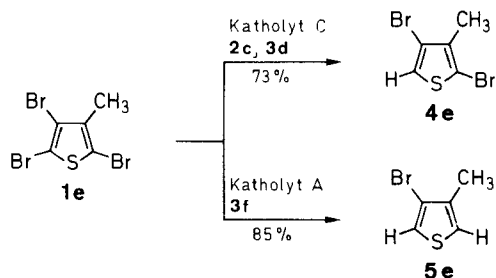
^d Unkorrigiert, Mikroanalyse C ± 0.2, H ± 0.06, Cl ± 0.22, S ± 0.1; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.13 (s).

^e ¹H-NMR (CDCl₃/TMS): δ = 2.4 (s, 3H), 7.09 (s, 1H)².

^f Umsatz 90%.

Durch die Zugabe katalytischer Mengen an Metall-Salzen **2** (Tabelle 1), Onium-Verbindungen **3** (Tabelle 2) und Variation der Stromdichte ist es möglich, die Reaktion so zu steuern, daß nach Erreichen der gewünschten Dehalogenierungsstufe die Reduktion von Protonen zu Wasserstoff zur Hauptreaktion wird und die Debromierung nur noch in geringem Maße fortschreitet (Tabelle 3). Reduktionslabile Substituenten wie Chlor an Position 2 oder 3 bei **1c** und **1d** oder 2-Acetyl- bei Verbindung **1i** werden toleriert. Das bisher nicht bekannte Substitutionsmuster des 3,4-Dibrom-2-chlorthiophens (**4c**) wird somit leicht zugänglich.

Zusätzlich kann die Debromierung von **1e**, welche ursprünglich zum 3-Brom-4-methylthiophen **5e** führte, durch Änderung der Versuchsbedingungen bei der Zwischenstufe **4e** angehalten werden.



Im Anodenraum der geteilten Zelle wird in wäßrig-methanolischer Lösung Bromwasserstoff zu Brom oxidiert, das sich nach Sättigung des Elektrolyten als schwerere Phase absetzt und abgenommen werden kann. Das anodisch erzeugte Brom kann auch direkt zur Bromierung von Thiophen zu 2,5-Dibromthiophen (b. p. 94–97°C/16)⁷ im Anolyten genutzt werden⁶.

Die Elektrolysen werden in geteilten Becherglaszellen (Abb.) oder bei Ansätzen > 0.2 mol in geteilten Umlauf-

zellen⁸ an Kathoden aus imprägniertem Graphit (^RDiabon N) und Anoden aus Graphit oder Platin unter Verwendung einer ^RNafion 324 Kationenaustauschermembran durchgeführt. Der Anolyt besteht aus HBr (48% in Wasser) in Methanol.

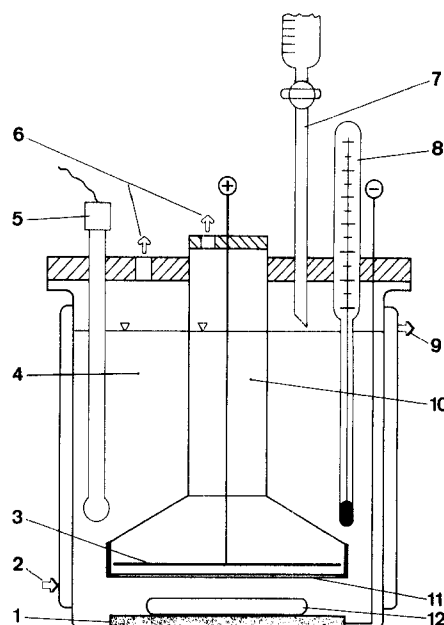


Abbildung. 1 Kathode (Graphit), 2 Kühlmedium Eintritt, 3 Anode (Pt-Spirale), 4 Katholyt, 5 pH-MeBelektrode, 6 Gasaustritt, 7 Tropftrichter, 8 Thermometer, 9 Kühlmedium Austritt, 10 Anolyt, 11 Membrane, 12 Magnetrührstab.

Da die Katholytmenge von der verwendeten Elektrolysezelle abhängt, wird die Zusammensetzung des Katholyten in Gewichtsprozent angegeben (Tabelle 4). Die Variante A erlaubt die Variation der Komponenten **2** und **3** im angegebenen Rahmen.

Tabelle 4. Katholytzusammensetzung in Gewichtsprozent

	MeOH	CH ₂ Cl ₂	1	HBr	2	3
A	60	28	8.6	3	0–0.3	0–0.3
B	87	–	9.6	3	0.1	0.3
C	58	30	8	–	3.9	0.1

Die Reaktion wird durch GC an einem Hewlett-Packard Gaschromatographen 5790, ausgerüstet mit einem Hewlett-Packard Integrator 3394-A, auf einer 5 m Glassäule (OV 101 auf Chromosorb G-AW-DMCS) oder durch DC auf Kieselgel-Glasplatten (Merck) mit dem Laufmittel Heptan verfolgt und nach vollständigem Umsatz der Ausgangsverbindung bzw. der Zwischenprodukte beendet. ¹H-NMR-Spektren werden auf einem Bruker AM 100 Spektrometer aufgenommen.

3,4-Dibromthiophen (5a, R², R³ = Br); Typische Arbeitsvorschrift:

In einer geteilten Becherglaszelle wird im Kathodenraum 2,3,4,5-Tetrabromthiophen (**1a**; 10 g, 25 mmol) in MeOH (100 mL) und CH₂Cl₂ (25 mL) gelöst und mit CdCl₂ (0.3 g, 2 mmol) versetzt (Katholyt-Zusammensetzung A). Dann wird 5 h bei 1 A (83 mA/cm²) und einer Spannung von 13.5–11.5 V bei 35°C elektrolysiert. Zur Aufarbeitung wird der Katholyt mit Wasser (150 mL) versetzt und die spezifisch schwerere Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 mL) gewa-

schen, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer bei 50°C eingengt. Das erhaltene Öl wird über eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert; Ausbeute: 5.4 g (89%); bp 75°C/4 mbar.

Received: 29 June 1989; revised: 30 October 1989

- (1) Dettmeier, U.; Eichler, K.; Kühlein, K.; Leupold, E. I.; Litterer, H. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 470; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 468.
- (2) Reinecke, M. G.; Adickes, H. W.; Pyun, C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2690.
- (3) Gronowitz, S. *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 1045.
- (4) Gronowitz, S. *Ark. Kemi* **1954**, *7*, 267.
- (5) Pletcher, D.; Razaq, M. *J. Appl. Electrochem.* **1980**, *10*, 575.
- (6) Steinkopf, W.; Jacob, H.; Penz, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *512*, 149.
- (7) Steinkopf, W.; Köhler, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *532*, 275.
- (8) F. Beck *Elektroorganische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, 1974, S. 116.
- (9) Gronowitz, S.; Raznikiewicz *Org. Synth., Coll. Vol. V* **1973**, 149.
- (10) Gronowitz, S.; Holm, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 281.
- (11) Gronowitz, S.; Cederlund, B.; Hornfeldt, A.-B. *Chem. Scr.* **1974**, *5*, 217.
- (12) Gronowitz, S. *Ark. Kemi* **1961**, *16*, 267.
- (13) Johnson, J. R.; May, G. E. *Org. Synth., Coll. Vol. II* **1943**, 8.