

72. Synthese von 2-substituierten und 2,3-disubstituierten Alkyl- und Aryl-thiophenen und 2,3-anellierten Thiophen-Derivaten aus Ketonen als C₂-Bausteine und Carbonodithiosäure-*O*-ethyl-*S*-(2-oxoethyl)ester als C₂S-Baustein

von Erwin Waldvogel

Chemische Verfahrens-Forschung und -Entwicklung der *Sandoz Pharma AG*, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel

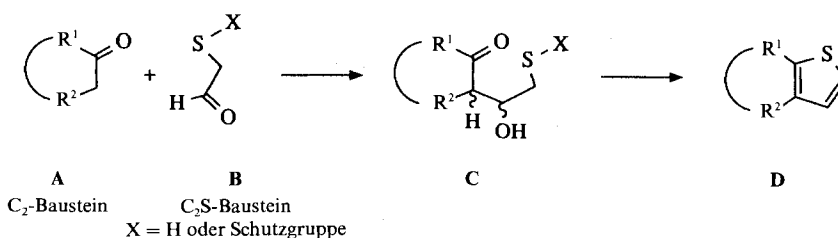
(18. II. 92)

Synthesis of 2-Substituted and 2,3-Disubstituted Alkyl- und Aryl-thiophenes and Related 2,3-Anellated Thiophene Derivatives, Using Ketones and Carbonodithioic Acid *O*-Ethyl *S*-(2-Oxoethyl) Ester as the Building Blocks

A simple method to synthesize 2-substituted and 2,3-disubstituted alkyl- und aryl-thiophenes as well as related 2,3-anellated thiophenes **6**, starting from ketones **1** as C₂-fragment and the *S*-protected carbonodithionic-acid derivative **3** as a C₂S-fragment is described. The aldols **4** are intermediates of the two step process.

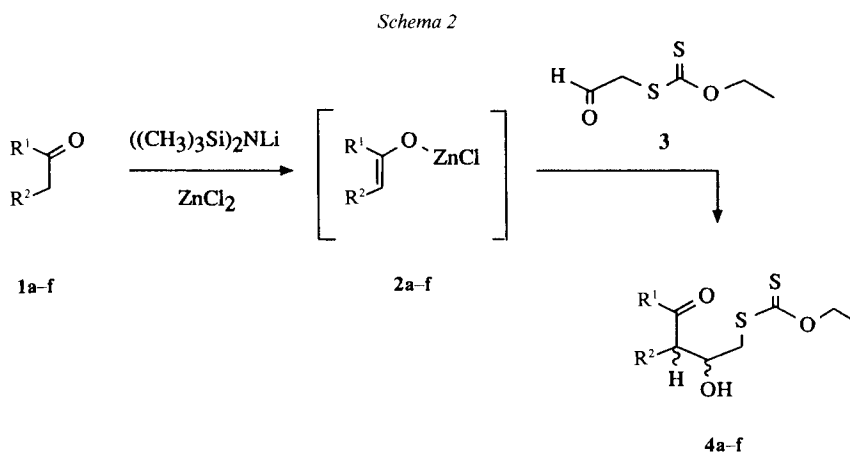
1. Einleitung. – Die zahlreichen in der Literatur beschriebenen Thiophen-Ringbildungsreaktionen führen mehrheitlich zu funktionalisierten Derivaten, wie z. B. Thiophen-aminen, -alkoholen oder -carbonsäuren und ergeben oft hochsubstituierte Verbindungen [1]. Für einfache Alkyl- oder Aryl-thiophene existieren dagegen nur wenige Methoden zur Ringbildung [2]; meist werden dabei Thiophen-carbonsäuren als Zwischenprodukte durchlaufen, welche durch Decarboxylierung abgebaut werden müssen [3] [4].

Schema 1



Wir beschreiben im folgenden eine neue, von wohlfeilen Edukten ausgehende Synthese, welche zur Herstellung von 2-substituierten oder 2,3-disubstituierten Alkyl- und Aryl-thiophenen bzw. zur Thiophen-Anellierung cyclischer Ketone dient. Ein direkter Weg zu den Zielverbindungen **D** schien uns die Kombination von Ketonen **A** (als C₂-Bausteine) mit Mercapto-acetaldehyd oder allenfalls einem *S*-geschützten Mercapto-acetaldehyd-Derivat **B** (als C₂S-Baustein) *via* die Aldole **C** zu sein.

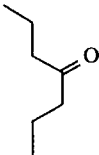
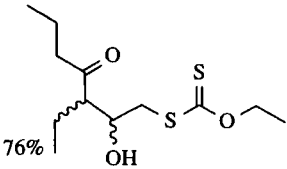
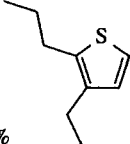
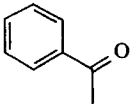
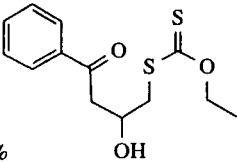
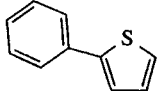
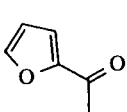
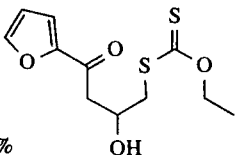
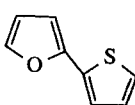

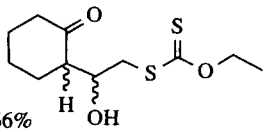
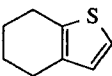
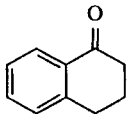
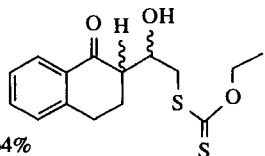
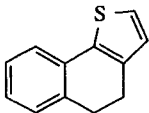
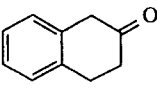
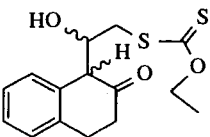
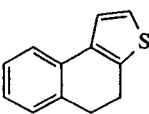
2. Resultate und Diskussion. – Mercapto-acetaldehyd liegt nach *Hesse* und *Jörder* [5] weitgehend in seiner dimeren Thiohemiacetal-Form als 1,4-Dithian-2,5-diol vor und zeigt dementsprechend eine geringe Carbonyl-Reaktivität. In der *Gewald*-Thiophen-Synthese reagiert 1,4-Dithian-2,5-diol als Monomer mit aktivierten, stark CH-aciden Verbindungen wie beispielsweise Cyano-essigestern zu entsprechenden Aldol-Kondensaten, welche als isolierbare Zwischenprodukte dieser bekannten Herstellungsmethode für 2-Amino-thiophenen-3-carbonsäuren auftreten [6]. Entsprechende Aldol-Additionen oder -Kondensationen mit nichtaktivierten Ketonen **1** und deren Enolaten gelangen uns jedoch nicht (*Schema 2*, für **a-f** s. *Tab.*). Naheliegender war es daher, einen am S-Atom geschützten Mercapto-acetaldehyd einzusetzen. Der von *Kopp* und *Smith* [7] beschriebene, aus Kalium-*O*-ethyl-dithiocarbonat und Chloroacetaldehyd leicht zugängliche **3** erwies sich für unsere Zwecke als besonders geeignet.



Die aus den Ketonen **1** mit Lithium-hexamethyldisilazid und anschliessender Um-metallierung erzeugten Zn-Enolate **2** reagieren mit dem Aldehyd **3** bei -70° zu den Aldolen **4**. Zwar gelingt diese Umsetzung auch mit den entsprechenden Li-enolaten, die Ausbeuten sind jedoch infolge der hohen Basizität letzterer und der damit verbundenen teilweisen Zersetzung des Aldehyds **3** im Reaktionsgemisch deutlich schlechter als mit den wesentlich weniger basischen Zn-Enolaten. Die Isolierung der Aldole **4** erfolgt zur Verhinderung von *retro*-Aldol-Reaktionen durch Zugabe von Eisessig zur Reaktionslösung bei tiefer Temperatur und anschliessender wässriger Aufarbeitung, wobei nach chromatographischer Reinigung Ausbeuten zwischen 50–80% (*Tab.*) erzielt werden. Die Aldole **4a** und **4d-f** werden als Diastereoisomeregemische im Verhältnis *ca.* 1:1 erhalten und als solche weiterverarbeitet.

Die Freisetzung von Thiolen aus Carbonodithiosäure-*O*-ethylestern ist sowohl mit starken Säuren [8] als auch mit Basen [9] beschrieben worden. Die Behandlung der Aldole **4** mit starken Säuren führt nicht zu den gewünschten Produkten **5** oder **6**, sondern lediglich zu 1,3-Dithiolan-2-onen **7**. Beispielsweise wird aus **4b** mit HCl/MeOH unter

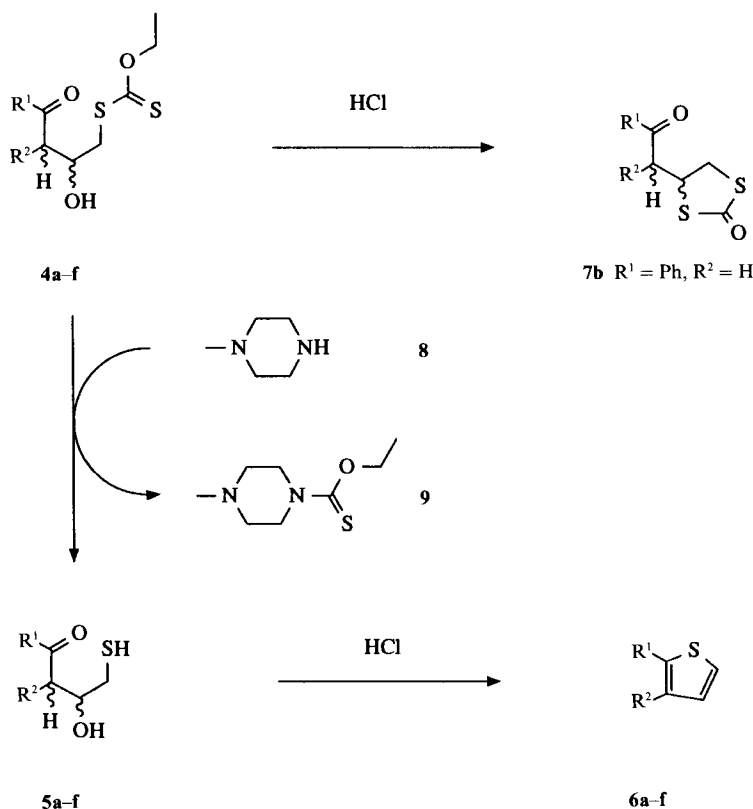
Tabelle. Aldole 4a-f und Thiophen-Derivate 6a-f

	Keton 1	Aldol 4 ^{a)}	Thiophen 6 ^{a)}
a		 76%	 67%
b		 84%	 86%
c		 51%	 65%
d		 66%	 70%
e		 64%	 72%
f		 70%	 86%

^{a)} Ausbeuten nach 'flash'-Chromatographie.

Rückfluss 7b erhalten (Schema 3). Wässrige Basen wie NaOH oder Carbonate andererseits zersetzen die Aldole 4 rasch und unselektiv zu einer Reihe von Produkten (u.a. *retro*-Aldol-Reaktion). Eine saubere Abspaltung der Ethoxythiocarbonyl-Schutzgruppe zu den Verbindungen 5 gelingt jedoch nach der Methode von Mori und Nakamura [10]

Schema 3



mit wasserfreien Aminen unter milden Bedingungen (0–20°) nahezu quantitativ. Wir verwenden als Base 1-Methylpiperazin (**8**), um das Thiourethan **9** bei der Aufarbeitung einfach durch saure Extraktion abtrennen zu können. Die Dithiocarbonat-Spaltung muss zur Verhinderung der Disulfid-Bildung peinlichst unter Ausschluss von Luft-O₂ erfolgen (Ar).

Die Mercapto-ketone **5** können durch Ansäuern mit AcOH und wässriger Aufarbeitung isoliert und durch Chromatographie gereinigt werden. Als repräsentatives Beispiel wurde die Verbindung **5b** isoliert, sie ist stabil und liegt als freies Mercapto-keton und nicht etwa als cyclisches Thiohalbacetal vor. Die Mercapto-ketone **5** müssen für die weitere Umsetzung jedoch nicht isoliert werden, sondern können durch Zugabe von überschüssiger, wässriger, starker Säure (pH 1–2) direkt zu den Thiophen-Derivaten **6** cyclisiert werden. Die Ringschlussreaktion und Dehydratisierung verlaufen bei 0–20° rasch, Di- oder Tetrahydrothiophen-Zwischenstufen werden nicht beobachtet. Die Thiophene **6a–f** werden nach wässriger Aufarbeitung durch Chromatographie und Destillation gereinigt, wobei Ausbeuten an reinen Verbindungen von 65–85% erzielt werden (Tab.). Die Beispiele **6d–f** zeigen, dass sich die Methode auch gut zur Anellierung cyclischer Ketone eignet.

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von *Dominique Grimler* und *Bruno Heitmann*

Allgemeines. Alle Reaktionen wurden unter Ar-Atmosphäre ausgeführt und der Umsatz mit DC (*Merck F254* Silicagel-Platten) verfolgt. Schmp.: *Büchi 534* Apparatur, nicht korrigiert. IR-Spektren: *Bruker FT-IR-Spektrometer IFS66*, KBr-Presslinge oder CH_2Cl_2 als Lsgm. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: *Bruker Spektroskop AM-360 MHz*, TMS als interner Standard (= 0 ppm) und CDCl_3 als Lsgm. Die NMR-Spektren von Diastereoisomeren-Gemischen von **4** werden wegen ihrer Komplexität im folgenden nicht beschrieben, auf Wunsch können diese beim Autor angefordert werden. MS: *Massenspektrometer VG TS 250* oder *MAT 212* (EI oder FAB). Von sämtlichen Verbindungen wurden Mikroanalysenwerte erhalten, die mit den Berechnungen übereinstimmen.

O-Ethyl-[(2-oxoethyl)thio]thioformat (3) [7]. Eine Lsg. von 50 g Kalium-*O*-ethyl-dithiocarbonat (312 mmol) in 60 ml H_2O werden mit 130 ml Toluol im Kolben vorgelegt. Anschliessend wird eine Lsg. von 47,6 g Chloroacetaldehyd 51,4% in H_2O (312 mmol) bei 20–25° in 1 h unter Rühren zugetropft. Nach 1 weiteren h wird die Toluol-Phase abgetrennt und nach Trocknung (MgSO_4) bei 100 mbar eingedampft. Der ölige Rückstand wird i. V. über eine 10-cm-lange *Vigreux*-Kolonne destilliert. Sdp. 90–93°/bei 0,4–0,5 mbar. Ausbeute: 33,2 g (203 mmol, 65%) **3**. IR (CH_2Cl_2): 1728s (CHO). ^1H -NMR: 1,44 (t, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,86 (d, $J = 2$, CH_2S); 4,66 (q, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 9,55 (t, $J = 2$, CHO). MS: 164 (M^+).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Aldole 4a–f. Eine Lsg. von 130 mmol Hexamethyldisilazan in 200 ml THF abs. wird unter Ar bei –30° in 30 min mit 120 mmol BuLi (8% in Hexan) versetzt. Anschliessend wird eine Lsg. von 100 mmol Keton **1a–f** in 20 ml abs. THF bei –30° in 30 min zugetropft. Nach 15 min Rühren bei –30° werden 150 mmol wasserfreies ZnCl_2 in 15 min zugegeben und anschliessend wird 30 min bei gleicher Temp. weitergerührt. Das ZnCl_2 geht dabei in Lsg. Anschliessend werden 110 mmol des Dithiocarbonats **3** in 20 ml abs. THF bei –70° in 30 min zugetropft. Nach 3 h Rühren werden bei –70° 50 ml Eisessig in 150 ml Toluol und anschliessend bei 0° 150 ml H_2O zugetropft. Nach Phasentrennung wird die org. Phase getrocknet (MgSO_4), eingedampft und der ölige Rückstand über Kieselgel durch 'flash'-Chromatographie (Eluent: Toluol) gereinigt. Die Diastereoisomeren **4a** und **4d–f** werden dabei nicht aufgetrennt. Die erzielten Ausbeuten an gereinigten Produkten **4a–f** sind in der *Tabelle* aufgeführt. Die Verbindungen **4a** und **4d–f** sind Diastereoisomeregemische im Verhältnis von ca. 1:1 (bestimmt durch ^1H -NMR) und sind nicht kristallin. Als repräsentatives Beispiel der Aldole **4** wird im folgenden nur die Verbindung **4b** beschrieben.

Carbonodithiosäure-O-ethyl-S-(2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutyl)ester (4b): Ausbeute 84%. Schmp. 52–54° (farblose Kristalle aus Hexan). IR (KBr): 3342 (br., OH), 1679s (CO). ^1H -NMR: 1,43 (t, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,16–3,40 (m, CH_2CO); 3,40–3,50 (m, CH_2S , OH); 4,47–4,55 (m, CHOH); 4,66 (q, $J = 7$, CH_2O); 7,45–7,50 (m, H–C(3) von Ph, H–C(5) von Ph); 7,57–7,61 (m, H–C(4) von Ph); 7,93–7,97 (m, H–C(2) von Ph, H–C(6) von Ph). MS: 285 ($[M + 1]^+$).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Thiophene 6a–f aus den Aldolen 4a–f ohne Isolierung der Mercapto-ketone 5a–f. (50 ml) 1-Methylpiperazin wird im Kolben vorgelegt und während 15 min zur Entfernung von Luft- O_2 mit Ar begast. Anschliessend wird eine Lsg. von 30 mmol **4a–f** gelöst in 15 ml CH_2Cl_2 in 15 min bei 0° zugetropft und während 3 h bei gleicher Temp. weitergerührt. Mittels DC wird die vollständige Umsetzung zu **5a–f** überprüft. Anschliessend werden unter Kühlung in 30 min 65 ml wässr. HCl 36% zugetropft, wobei ein pH-Wert von 1–2 eingestellt wird. Die Mischung wird 1 h bei 20° gerührt und mit H_2O verdünnt. Die Produkte **6a–f** werden mit Toluol extrahiert und über Kieselgel durch 'flash'-Chromatographie gereinigt (Eluent: Toluol) und im Kugelrohr destilliert.

3-Ethyl-2-propylthiophen (6a) [11]: Ausbeute 67%. Sdp. 130°/15 mbar (Kugelrohr). Farbloses Öl. ^{13}C -NMR: 13,87 (C(3) von Pr); 15,28 (C(2) von Et); 21,38 (C(1) von Et); 25,13 (C(2) von Pr); 29,74 (C(1) von Pr); 121,02 (C(5)); 128,13 (C(4)); 138,1 (C(2)); 139,09 (C(3)). MS: 154 (M^+).

2-Phenylthiophen (6b): Ausbeute 86%. Sdp. 145–150°/0,07 mbar (Kugelrohr), weisse Kristalle aus MeOH. Schmp. 36–37° [12]. ^{13}C -NMR [13]: 122,96 (C(3)); 124,67 (C(5)); 125,84 (C(2) von Ph, C(6) von Ph); 127,33 (C(4) von Ph); 127,87 (C(4)); 128,76 (C(3) von Ph, C(5) von Ph); 134,30 (C(1) von Ph); 144,30 (C(2)). MS: 160 (M^+).

2-(2-Thienyl)furan 6c [14]: Ausbeute 65%. Sdp. 150–155°/15 mbar (Kugelrohr). Blassgelbes Öl. ^{13}C -NMR: 104,91 (C(3)); 111,55 (C(4)); 122,46 (C(5)); 123,97 (C(3)); 127,49 (C(4)); 133,70 (C(2)); 141,42 (C(5)); 149,4 (C(2)). MS: 150 (M^+).

4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[b]thiophen (6d) [15]: Ausbeute 70%. Sdp. 150°/18 mbar (Kugelrohr). Leicht gelbliches Öl. ^{13}C -NMR: 23,04 (C(5)); 23,79 (C(6)); 25,04 (C(7)); 25,62 (C(4)); 121,46 (C(2)); 127,63 (C(3)); 135,18 (C(7a)); 135,41 (C(3a)). MS: 138 (M^+).

4,5-Dihydronaphtho[1,2-b]thiophen (**6e**) [16]: Ausbeute 72%. Sdp. 160–180°/0,7–0,8 mbar. Farbloses Öl. ¹³C-NMR: 24,12 (C(4)); 29,20 (C(5)); 122,85 (C(9)); 122,92 (C(2)); 126,55 (C(7)); 126,80 (C(8)); 127,65 (C(3)); 127,86 (C(6)); 131,5 (C(9a)); 134,47 (C(5a)); 135,9 (C(9b)); 137,33 (C(3a)). MS: 186 (*M*⁺).

4,5-Dihydronaphtho[2,1-b]thiophen (**6f**): Ausbeute 86%. Sdp. 160–180°/0,7–0,8 mbar (Kugelrohr). Farbloses Öl (kristallisiert im Kühlschrank). ¹³C-NMR: 23,52 (C(4)); 29,67 (C(5)); 122,45 (C(7)); 122,73 (C(9)); 123,08 (C(2)); 126,27 (C(7)); 126,79 (C(8)); 128,03 (C(6)); 132,25 (C(9a)); 134,15 (C(5a)); 135,50 (C(3a)); 136,88 (C(9b)). MS: 186 (*M*⁺).

3-Hydroxy-4-mercapto-1-phenylbutan-1-on (**5b**) und 4-Methylpiperazinthiocarbonsäure-O-ethylester (**9**). Verbindung **4b** (300 mg, 1,05 mmol) werden unter Ar mit 3 ml 1-Methylpiperazin gelöst und 1 h bei 20° gehalten. Anschliessend werden 20 ml AcOH 10% und 20 ml Toluol zugegeben. Die Toluol-Phase wird abgetrennt, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand (300 mg) wird an Kieselgel durch 'flash'-Chromatographie gereinigt (Eluent: Toluol/AcOEt 95:5). Als erste Fraktion werden 120 mg (0,61 mmol, 58%) **5b** als blassgelbes Öl isoliert, welches im Kühlschrank beim Stehenlassen kristallisiert. IR (KBr): 3505 (br. OH); 2558s (SH); 1676s (CO). ¹H-NMR: 1,58 (t, *J* = 7, SH); 2,68–2,84 (m, CH₂S); 3,2–3,35 (m, CH₂CO); 3,40 (d, *J* = 2, OH); 4,26–4,34 (m, CHOH); 7,46–7,53 (m, H–C(3) von Ph, H–C(5) von Ph); 7,58–7,64 (m, H–C(4) von Ph); 7,95–8,0 (m, H–C(2) von Ph, H–C(6) von Ph). MS: 197 ([*M* + 1]⁺).

Als zweite wesentlich polarere Fraktion werden 130 mg (0,69 mmol, 66%) **9** als blassgelbes Öl erhalten. IR (Film): 1491s (OCSN). ¹H-NMR: 1,35 (t, *J* = 7, CH₃CH₂O); 2,32 (s, CH₃N); 2,35–2,5 (m, 2H–C(3), 2H–C(5)); 3,7–3,8 (m, H–C(2), H–C(6)); 4,05–4,15 (m, H–C(2), H–C(6)); 4,53 (q, *J* = 7, CH₃CH₂O). MS: 188 (*M*⁺).

4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-1,3-dithiolan-2-on (**7b**). Verbindung **4b** (300 mg, 1,05 mmol) werden in einem Gemisch von 6 ml MeOH und 4 ml wässr. HCl 36% 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lsg. wird anschliessend mit H₂O verdünnt und das Produkt mit Toluol extrahiert. Das Toluol-Extrakt wird eingedampft und der kristalline Rückstand aus AcOEt umkristallisiert. Es werden 120 mg (0,5 mmol, 48%) **7b** als farblose Kristalle erhalten. Schmp. 109–111°. IR (KBr): 1634, 1654, 1684. ¹³C-NMR: 40,30 (C(5)); 43,02 (C(1) von Et); 47,55 (C(4)); 127,86 (C(2) von Ph, C(6) von Ph); 128,62 (C(3) von Ph, C(5) von Ph); 133,51 (C(4) von Ph); 135,64 (C(1) von Ph); 196,93 (C(2) von Et); 198,16 (C(2)). MS: 239 ([*M* + 1]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Gronowitz, in 'Thiophene and its Derivatives' aus der Serie 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Ed. A. Weissberger und E. C. Taylor, Verlag John Wiley and Sons, New York, 1985, Vol. 44, Part 1, S. 1–215.
- [2] P. Gagniant, D. Gagniant, D. Paquer, G. Kirsch, in 'Thiophene and its Derivatives', Ed. S. Gronowitz, aus der Serie 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Ed. A. Weissberger und E. C. Taylor, Verlag John Wiley and Sons, New York, 1986, Vol. 44, Part 2, S. 119–158.
- [3] S. Hauptmann, E. M. Werner, *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 499.
- [4] P. Gagniant, G. Kirsch, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C* **1975**, 281, 35.
- [5] G. Hesse, I. Jörder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1952**, 85, 924.
- [6] K. Gewalt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1965**, 98, 3571.
- [7] E. Kopp, J. Smith, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 693, 117.
- [8] H. J. Roth, H. Schlump, *Arch. Pharm.* **1963**, 296, 737.
- [9] D. H. R. Barton, M. V. George, M. Tomoeda, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1967.
- [10] K. Mori, Y. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 4170.
- [11] T. Kumamoto, K. Hosoya, S. Kanzaki, K. Masuko, M. Watanabe, K. Shirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 3097.
- [12] A. I. Kosak, R. J. F. Palchak, W. A. Stealr, C. M. Selwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4450.
- [13] D. Del Mazza, M. G. Reinecke, W. B. Smith, *Magn. Reson. Chem.* **1989**, 27, 187.
- [14] H. Wynberg, H. J. M. Sinnige, H. M. J. C. Creemers, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1011.
- [15] M. C. Kloetzel, J. E. Little, D. M. Frisch, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1511.
- [16] Ch. R. Noe, M. Knollmüller, E. Wagner, *Monatsh. Chem.* **1986**, 117, 621.