

Eine einfache Synthese 3,5- und 2,3,5-alkyl- und -arylsubstituierter Thiophene

Karl Eichinger,^{a*} Peter Mayr,^a Peter Nussbaumer^b

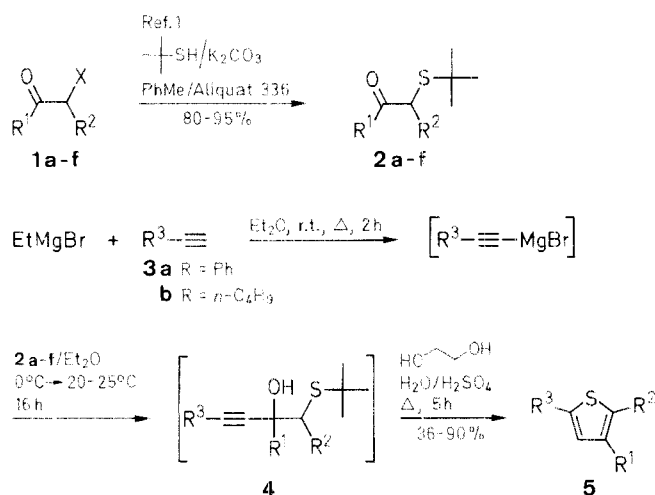
^a Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Abteilung für Chromatographie und Spektroskopie, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Austria

^b Sandoz Forschungsinstitut, Brunner Straße 59, A-1235 Wien, Austria

A Simple Synthesis of 3,5- and 2,3,5-Alkyl- or -Aryl-Substituted Thiophenes

α -Bromo- and α -chloroalkanones react readily with *tert*-butylmercaptan according to Lissel¹ to give 2-(*tert*-butylthio)ketones. Reaction of these ketones with the 1-alkynylmagnesium halides derived from phenylacetylene or 1-hexyne affords unstable mixtures of stereoisomeric 2-(*tert*-butylthio)-1-(1-alkynyl)alkanols which, upon treatment with hot aqueous acid, give 3,5-di- or 2,3,5-trisubstituted thiophenes in overall yields from 36 to 90%.

In Ergänzung zu früheren Arbeiten^{2–6} über Reaktionen von 1,2-difunktionalisierten Acetylenen wurden die Umsetzungen von 2-Alkylthio-1-(1-alkynyl)alkanolen mit Säuren untersucht. Die 2-(*tert*-Butylthio)-1-(1-alkynyl)alkanole **4** konnten aus den nach Lissel¹ leicht zugänglichen 2-(*tert*-Butylthio)ketonen **2a–f** und den Grignard-Verbindungen der Acetylene **3a** oder **3b** als Stereoisomeren-Gemische einfach hergestellt werden.



1, 2	R ¹	R ²	X
a	Ph	H	Cl
b	CH ₃	CH ₃	Cl
c	(CH ₂) ₃		Cl
d	(CH ₂) ₄		Cl
e	(CH ₂) ₅		Br
f	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂		Cl

4, 5	R ¹	R ²	R ³
aa	Ph	H	Ph
ba	CH ₃	CH ₃	Ph
ca	(CH ₂) ₃		Ph
da	(CH ₂) ₄		Ph
ab	Ph	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉
bb	CH ₃	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉
cb	(CH ₂) ₃		<i>n</i> -C ₄ H ₉
db	(CH ₂) ₄		<i>n</i> -C ₄ H ₉
ea	(CH ₂) ₅		Ph
eb	(CH ₂) ₅		<i>n</i> -C ₄ H ₉
fa	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂		Ph
fb	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂		<i>n</i> -C ₄ H ₉

Die Alkohole **4** erwiesen sich als thermisch instabil und schwer zu reinigen, ergaben jedoch beim Erhitzen, fallweise auch bei längerem Stehen bei Raumtemperatur, Thiophene. Diese Reaktion erschien interessant, da ein ähnlicher Thiophen-Ringschluß bisher nur in der folgenden Weise erreicht werden konnte⁷: Umsetzung von α -Chlorketonen mit 1-Alkynylmagnesium-halogeniden zu den entsprechenden Chlorhydrinen, die mit Kaliumhydroxid in die Epoxide überführt werden. Reaktion dieser Epoxide mit Schwefelwasserstoff und Bariumhydroxid ergibt das Thiophen. Dieser Syntheseweg setzt jedoch zur praktischen Anwendung die leichte Zugänglichkeit der Epoxide voraus, liefert geringe Ausbeuten und ist experimentell aufwendig.

Bei der näheren Untersuchung unserer Reaktion wurde als der entscheidende Schritt die hydrolytische Spaltung der *tert*-Butyl-Schwefel-Bindung erkannt. Die Umsetzung der Alkohole **4** zu den Thiophenen **5** wurde daher unter stark sauren Hydrolysebedingungen (siedendes Gemisch aus 1,2-Ethandiol, Wasser und Schwefelsäure) durchgeführt. Dabei verlief die Thiophen-Bildung praktisch vollständig und es wurden, bezogen auf **2a–f**, Gesamtausbeuten an **5** von 36–90% erreicht.

Thiophene 5; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Ethylbromid (10.9 g, 0.10 mol) und Mg-Späne (2.43 g, 0.10 mol) werden in absolutem Et₂O (50 mL) unter trockenem N₂ zu EtMgBr umgesetzt. Zu dieser Lösung läßt man eine Lösung von Phenylacetylen (**3a**; 11.24 g, 0.11 mol) bzw. 1-Hexyn (**3b**; 8.22 g, 0.11 mol) in absolutem Et₂O (50 mL) tropfen. Man kocht das Gemisch 2 h, läßt dann bei 0°C unter Rühren eine Lösung des α -(*tert*-Butylthio)ketons **2a–f** (0.03 mol) in absolutem Et₂O (50 mL) zutropfen und rührt noch 16 h bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (150 mL) hydrolysiert, die organische Phase mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (3 × 50 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 1,2-Ethandiol (150 mL)/H₂O

Tabelle 1. α -(*tert*-Butylthio)ketone **2c, e, f**^a

Pro- dukt	Halo- keton	Ausbeute (%)	bp (°C)/Torr	Summenformel ^b (Molmasse)
2c	1c ⁸	85	105/12	C ₉ H ₁₆ OS (172.3)
2e	1e ⁹	80	70/0.01	C ₁₁ H ₂₀ OS (200.3)
2f	1f ¹⁰	86	68/0.03	C ₁₁ H ₂₀ OS (200.3)

^a Die Synthesen erfolgten entsprechend einer allgemeinen Vorschrift in Lit. ¹.

^b Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.23, H ± 0.19.

Tabelle 2. ¹H-NMR-spektrometrische Daten der α -(*tert*-Butylthio)ketone **2c, e, f**

Ver- bindung	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^a δ , J (Hz)
2c	1.35 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 1.7–2.5 [m, 6H, (CH ₂) ₃]; 3.15 (dd, 1H, J = 4, 6, CH–S)
2e	1.4 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 1.3–2.4 [m, 8H, (CH ₂) ₄]; 2.6–3.0 (m, 2H, CH ₂ C=O); 3.4 (dd, 1H, J = 4, 7, CH–S)
2f	0.95 (d, 3H, J = 6, CHCH ₃); 1.3 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 1.5–2.5 (m, 6H, O=C–CH–H _{eq} , CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂); 3.15 (dt, 1H, J = 6, 13, O–C–CH–H _{ax}); 3.3–3.5 [m, 1H, CHSC(CH ₃) ₃]

^a Aufgenommen an einem Perkin-Elmer R12A-Spektrometer (60 MHz).

Tabelle 3. Hergestellte Thiophene 5

Pro- dukt	Edukte ^a	Ausbeute ^b (%)	mp (°C) ^c bp (°C)/Torr	Summenformel ^d oder Lit.-Daten
5aa	1a ^{1,2} + 3a	68	124–125	126–128 ¹¹
5ba	2b ^{1,3} + 3a	81	41–42	(–) ⁷
5ca	2c + 3a	77	66–67	C ₁₃ H ₁₂ S (200.3)
5da	2d ^{1,4} + 3a	90	82–83	82.5–83.5 ¹⁵
5ab	2a ^{1,2} + 3b	66	125/0.005	C ₁₄ H ₁₆ S (216.3)
5bb	2b ^{1,3} + 3b	74	100/0.01	C ₁₀ H ₁₆ S (168.3)
5cb	2c + 3b	78	90/0.01	134–136 ¹⁸
5db	2d ^{1,4} + 3b	87	100/0.005	C ₁₂ H ₁₈ S (194.3)
5ea	2e + 3a	90	53–54	C ₁₅ H ₁₆ S (228.4)
5eb	2e + 3b	85	95/0.01	C ₁₃ H ₂₀ S (208.4)
5fa	2f + 3a	73	81–82	C ₁₅ H ₁₆ S (228.4)
5fb	2f + 3b	36	98/0.1	C ₁₃ H ₂₀ S (208.4)

^a Die Verbindungen 3a und 3b sind käuflich (Fluka).^b Bezogen auf 2a–f.^c Alle kristallinen Verbindungen wurden aus EtOH umkristallisiert und die Schmelzpunkte (unkorrigiert) mittels eines Kofler-Heiztischmikroskopes (Fa. Reichert, Wien) bestimmt.^d Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.21, H ± 0.16, S ± 0.17.^e Keine Angaben bei Lit. ⁷.Tabelle 4. ¹H-NMR-spektrometrische Daten der Thiophene 5

Ver- bindung	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^a δ, J (Hz)
5ca	2.2–3.0 [m, 6H, (CH ₂) ₃]; 7.0 (s, 1H _{Thiophen}); 7.2–7.7 (m, 5H _{Arom})
5ab	0.9 (t, 3H, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.2–1.8 [m, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₃]; 2.8 (t, 2H, J = 7, Thioph-CH ₂); 7.1 (s, 1H _{Thiophen})
5bb	0.9 (t, 3H, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.1–1.6 [m, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₃]; 2.0 (s, 3H, Thioph-CH ₃); 2.2 (s, 3H, Thioph-CH ₃); 2.7 (t, 2H, J = 7, Thioph-CH ₂); 6.5 (s, 1H _{Thiophen})
5cb	0.9 (t, 3H, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.2–1.8 [m, 4H, (CH ₂) ₂ CH ₃]; 2.1–3.1 [m, 8H, (CH ₂) ₃ , Thioph-CH ₂]; 6.65 (s, 1H _{Thiophen})
5db	0.9 (t, 3H, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.2–1.9 [m, 8H, CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ , (CH ₂) ₂ CH ₃]; 2.4–2.8 (m, 6H, 3 Thioph-CH ₂ CH ₂); 6.35 (s, 1H _{Thiophen})
5ea	1.4–1.9 [m, 6H, (CH ₂) ₃]; 2.5–2.9 (m, 4H, CH ₂ -Thioph-CH ₂); 7.0 (s, 1H _{Thiophen}); 7.2–7.7 (m, 5H _{Arom})
5eb	0.9 (t, 3H, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.2–2.0 [m, 10H, CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ , (CH ₂) ₂ CH ₃]; 2.2–3.0 (m, 6H, 3 Thioph-CH ₂ CH ₂); 6.7 (s, 1H _{Thiophen})
5fa	0.95 (d, 3H, J = 6, CHCH ₃); 1.1–2.2 (m, 5H, 2CH ₂ , CH ₃ CH); 2.2–3.0 (m, 4H, 2 Thioph-CH ₂); 6.9 (s, 1H _{Thiophen}); 7.1–7.6 (m, 5H _{Arom})
5fb	0.9 (t, 3H, J = 7, CH ₂ CH ₃); 1.0 (d, 3H, J = 6, CHCH ₃); 1.1–2.1 [m, 7H, (CH ₂) ₂ CH ₃ , CH ₂ CHCH ₃]; 2.2–2.9 (m, 6H, 3 Thioph-CH ₂); 6.4 (s, 1H _{Thiophen})

^a Aufgenommen an einem Perkin-Elmer R12A-Spektrometer (60 MHz).

(5 mL)/konz. H₂SO₄ (1 mL) 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf H₂O (500 mL) gegossen und mit Et₂O (5 × 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄), das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand entweder aus EtOH umkristallisiert oder destilliert.

Received: 20 September 1988; revised: 24 October 1988

(1) Lissel, M. *J. Chem. Res. (M)* **1982**, 2946.(2) Eichinger, K. *Monatsh. Chem.* **1975**, 106, 1213.(3) Eichinger, K. *Monatsh. Chem.* **1976**, 107, 1493.(4) Berbalk, H., Eichinger, K., Winetzhhammer, W. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1026.(5) Berbalk, H., Eichinger, K., Schuster, R. *Synthesis* **1981**, 613.(6) Berbalk, H., Eichinger, K., Heisler, G., Bauer, R. *Z. Naturforsch. Teil B* **1981**, 36, 1607.(7) Perveev, F., Kudrashova, N. *Z. Obshch. Khim.* **1953**, 23, 1569; *C.A.* **1954**, 48, 10727.(8) Wanzlick, H., Gollmer, G. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 69.(9) Seufert, F., Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1670.(10) McDonald, R.N., Tabor, T.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6573.(11) Baumann, E., Fromm, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 890.(12) Becher, J. *J. Phosphorus and Sulfur* **1983**, 14, 131.(13) Kamata, S. *Synth. Commun.* **1973**, 3, 265.(14) Lumma, W.C., Jr., Berchtold, G.A. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1566.(15) Horton, W.J. *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 781.(16) Paul, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2395.