

Synthese von thienoanalogen Zimtsäurederivaten mit Hilfe der Heck Reaktion [1]

Thomas Erker* und Norbert Handler

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Althanstr. 14, A-1090
Wien, Österreich

Zusammenfassung

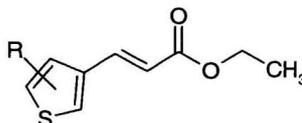
Ausgehend vom entsprechenden Bromthiophenderivat und Acrylsäurederivat wurden die optimalen Bedingungen für eine Heck-Reaktion erarbeitet. Dabei wurde der Einfluss der Mengenverhältnisse der Reaktanden bzw. des Katalysators und Co-Katalysators sowie des Lösungsmittels und der Temperatur auf die Umsetzung untersucht.

Schlagwörter

Bromthiophen , Acrylsäurederivate, Heck-Reaktion.

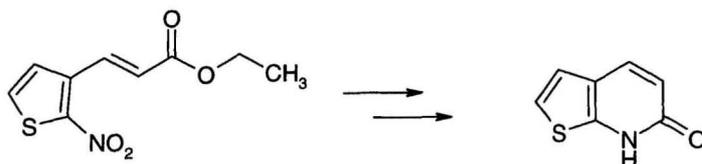
Einleitung

Ziel dieser Arbeit war die Herstellung von Synthesebausteinen des folgenden Typs:



Es handelt sich hierbei um thienoanalogue Verbindungen zu Zimtsäureestern, und aufgrund der Bioisosterie von Benzol und Thiophen sollten oben gezeigte 3-Thienyl-propensäureester und auch deren Folgeprodukte interessante pharmakologische Eigenschaften erwarten lassen.

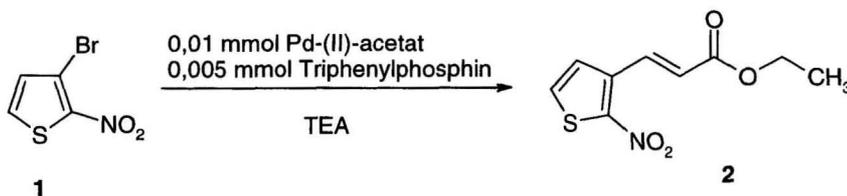
Als mögliche Folgeprodukte kommen unter anderem bei Vorhandensein einer Nitrogruppe in Position 2 nach reduktiver Cyclisierung Thieno[2,3-*b*]pyridine (Thienoanaloga des Chinolin-Ringsystems) in Frage.



Im Falle einer Hydroxygruppe in Position 2 des Thiophenringes sollten Analoga des 2-Chromenons zugänglich sein.

Ergebnisse und Diskussion

Als erstes wurde im Rahmen der Synthese von thienoanalogen Zimtsäureestern versucht, das 3-Brom-2-nitrothiophen (**1**) [2] mit dem Acrylsäureethylester reagieren zu lassen.



Dabei wurden die laut Literatur [2] klassischen Bedingungen für eine Heck-Reaktion gewählt. Es wurden 1.0 mmol 3-Brom-2-nitrothiophen (**1**) [2] in einem trockenen Dreihalskolben mit 1.25 mmol Acrylsäureethylester sowie 0.01 mmol Palladium-(II)-acetat, 0.02 mmol Triphenylphosphin und 2 ml Triethylamin (99.5%) versetzt und unter Argonatmosphäre auf 100° C erhitzt. Das Kontroll-DC zeigte nach 2 Stunden einen Produktfleck, die Umsetzung war jedoch nicht vollständig. Eine Verbesserung derselben konnte auch durch längeres Erhitzen nicht erreicht werden. Daher wurden die Reaktionsbedingungen abgeändert.

Bei gleichbleibender Palladium-(II)-acetat-Menge wurde sukzessive die Menge an Triphenylphosphin erhöht und mit Triethylamin als Lösungsmittel unter Inertgas bei 100° C gerührt. Die in der Literatur [3] beschriebene verbesserte Umsetzung konnte in diesem Fall nicht erzielt werden.

Auch die Erhöhung der Menge an Palladiumkatalysator mit entsprechend doppelter Menge an Triphenylphosphin zeigte keine positive Auswirkung auf den Verlauf der Synthese. Die Verwendung von anderen Lösungsmitteln (Acetonitril, DMF) führte ebenso wenig zum Ziel wie die Reaktionsführung am Ultraschallbad bei 40° C bzw. bei 70° C mit bzw. ohne Argon.

Als Alternative wurde ein Ansatz in wässrigem Milieu durchgeführt [4], wobei hier K_2CO_3 als Base, Tetrabutylammoniumbromid als Reaktionsvermittler und Palladium-(II)-acetat als Katalysator fungierten. Leider konnte auch hier keine bessere Umsetzung erreicht werden.

Weitere Versuche wurden mit anderen Katalysatoren durchgeführt (mikronisiertes Pd^0 bzw. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium⁰) bzw. wurde das Triphenylphosphin weggelassen [4]. Keine dieser Varianten führte zum Ziel.

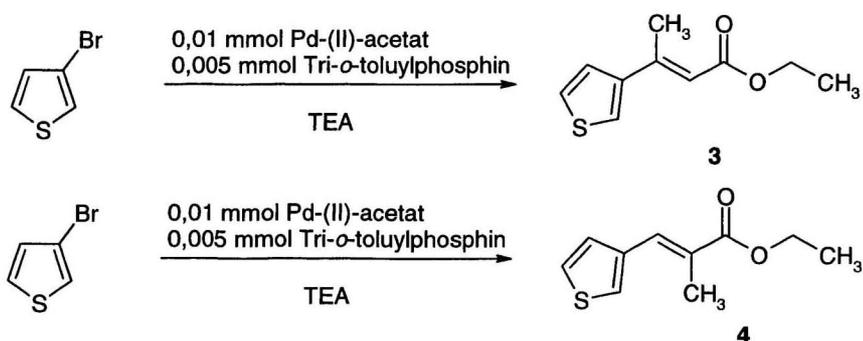
Schließlich wurde ein Ansatz mit 0.05 mmol Pd-(II)-acetat, 0.05 mmol Triphenylphosphin und Triethylamin (99.5%) bei 100° C unter Argon untersucht. Es konnte hier eine leichte Verbesserung der Umsetzungsrate erzielt werden und die Reaktionsmischung wurde nun aufgearbeitet. Zur großen Überraschung zeigten die Spektren nicht das erwartete Produkt, sondern Triphenylphosphinoxid. Unter den oben beschriebenen Bedingungen wurde also der Co-Katalysator Triphenylphosphin jeweils zum Triphenylphosphinoxid oxidiert. Diese Verbindung wurde dann fälschlicherweise für das Umsetzungsprodukt von 3-Brom-2-nitrothiophen gehalten.

Die Lösung dieses Problems wurde schließlich in der Verminderung der Menge an Triphenylphosphin gefunden, wobei sich herausstellte, dass ein Verhältnis von Katalysator zu Co-Katalysator von 2 zu 1 das Optimum für die Synthese darstellte. So wurden 1.0 mmol 3-Brom-2-nitrothiophen (1) [2] und 1.25 mmol Acrylsäure-

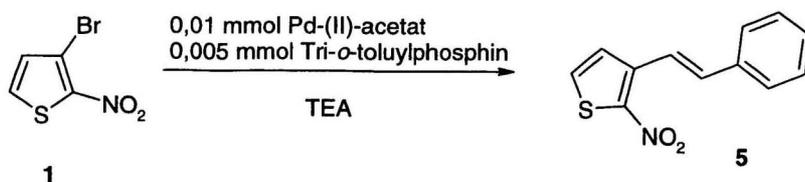
ethylester mit 2 ml Triethylamin (99.5%), 0.01 mmol Pd-(II)-acetat und 0,005 mmol Triphenylphosphin bei 100° C unter Argonatmosphäre zur Reaktion gebracht.

Der Versuch 3-Brom-2-nitrothiophen (1) [2] mit Methacrylsäure- bzw. Crotonsäureethylester lieferte trotz zahlreicher Variationen der Reaktionsbedingungen kein brauchbares Ergebnis.

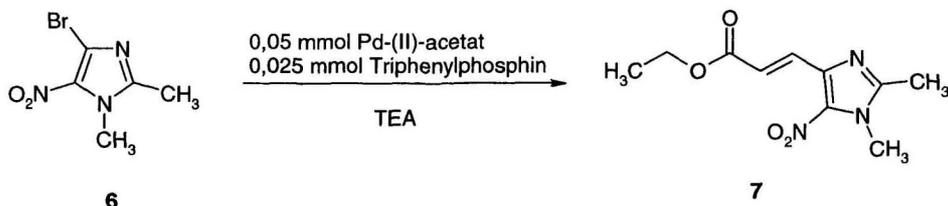
Die Umsetzung von 3-Bromthiophen hingegen gelang sowohl mit Methacrylsäure- als auch mit Crotonsäureethylester. Dabei wurden 0.01 mmol Palladiumacetat als Katalysator und 0.005 mmol Tri-*o*-toluylphosphin als Co-Katalysator eingesetzt. Die Ausbeute betrug lediglich ca. 10% und konnte auch durch zahlreiche Änderungen der Reaktionsbedingungen nicht gesteigert werden.



Die Heck-Reaktion von 3-Brom-2-nitrothiophen (1) [2] mit Styrol gelang in guter Ausbeute mit Tri-*o*-toluylphosphin als Co-Katalysator.



Schließlich konnte noch das Imidazol-Derivat 6 [5] in guter Ausbeute mit Acrylsäureethylester nach Heck umgesetzt werden.



Diese Ergebnisse zeigen, dass einige thiophenanalogue Zimtsäureester *via* Heck-Reaktion in einem Syntheseschritt zugänglich sind. Die Ausbeuten sinken jedoch erheblich bei einer stärkeren sterischen Hinderung an einem der beiden Reaktionspartner (Nitrogruppe am Thiophen bzw. zusätzliche Methylgruppe am Acrylsäureester) ab.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop (Fa. Reichert) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte auf einem Bruker Avance DPx200 Kernresonanzspektrometer. Die angegebenen ppm-Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als internen Standard. Die Massenspektren wurden auf einem Shimadzu QP-5000 Massenspektrometer bzw. auf einem HP 5970 aufgenommen. Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck), für die präparative Dünnschichtchromatographie PSC-Platten 20 x 20 cm, Kieselgel 60 F₂₅₄, 2 mm mit Konzentrierungszone (Fa. Merck) und für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60, 70-230 mesh ASTM (Fa. Merck) verwendet.

(E)-3-(2-Nitro-3-thienyl)-2-propensäureethylester (**2**)

In einem trockenen Dreihalskolben werden 1.0 mmol (0,208 g) 3-Brom-2-nitrothiophen (**1**) [2] mit 1.25 mmol (0.127 g) Acrylsäureethylester und 2 ml Triethylamin (99.5%) versetzt. Dann werden 0.01 mmol (0.002 g) Palladium-(II)-acetat und 0.005 mmol (0.001 g) Triphenylphosphin zugefügt und unter Argonatmosphäre auf

100° C erhitzt. Nach 1,5 Stunden lässt man auskühlen und gibt 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat dazu. Der überschüssige Palladiumkatalysator wird abfiltriert und die Mischung dann im Scheidetrichter geschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und der Rückstand aus 70%-igem Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0,220 g (97%) **2** (Fp: 70-72° C). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 16.1 Hz, 1H, Ethenyl-H), 7.49 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 5.7 Hz, 1H, Thiophen-H), 7.30 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 5.7 Hz, 1H, Thiophen-H), 6.47 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 16.1 Hz, 1H, Ethenyl-H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 165.7, 136.4, 134.0, 130.3, 126.3, 125.7, 61.1, 14.2; MS: m/e = 227 (M⁺, 4%), 154 (53%), 136 (100%), 108 (57%), 82 (67%), 63 (56%); CHN-Analyse für C₉H₉N₁O₄S₁: Ber.: C 47.57, H 3.99, N 6.16; Gef.: C 47.87 H 3.74 N 6.30.

(E)-3-(3-Thienyl)-2-butensäureethylester (**3**)

1.0 mmol (0.162 g) 3-Bromthiophen werden mit 1.25 mmol (0.114 g) Crotonsäureethylester, 2 ml Triethylamin (99.5%), 0.01 mmol (0.002 g) Palladium(II)-acetat und 0.005 mmol (0.001 g) Tri-*o*-toluylphosphin in einem trockenen Dreihalskolben auf 100° C erhitzt. Nach 48 Stunden lässt man auskühlen, gibt 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat dazu und filtriert die Feststoffe ab. Die Mischung wird im Scheidetrichter geschüttelt, die Ethylacetatphase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Man reinigt mittels Säulenchromatographie (Laufmittel: Toluol/ Ethylacetat: 20+1) und dann noch mittels präparativer DC mit dem gleichen Laufmittel. Man erhält 0.020 g (10%) **3** als braunes Öl. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.47 (m, 1H, Thiophen-H), 7.31-7.30 (m, 2H, Thiophen-H), 6.22 (s, 1H, Ethenyl-H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 2.57-2.54 (m, Ethenyl-CH₃, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 169.1, 126.1, 125.2, 124.1, 115.3, 59.8, 17.2, 14.3; MS: m/e = 198 (M⁺, 2%), 196 (32%), 151 (92%), 150 (100%), 122 (36%), 79 (31%).

(E)-2-Methyl-3-(3-thienyl)-2-propensäureethylester (4)

In einem trockenen Dreihalskolben werden 1 mmol (0.162 g) 3-Bromthiophen mit 1.25 mmol (0.114 g) Methacrylsäureethylester versetzt und 5 ml Triethylamin (99.5%), 0.01 mmol (0.002 g) Palladium-(II)-acetat und 0.005 mmol (0.001 g) Tri-*o*-toluylphosphin zugefügt. Die Mischung wird unter Inertgas 48 Stunden bei 100° C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat versetzt, der Katalysator abfiltriert und im Scheidetrichter geschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und der Rückstand über eine präparative Säule (Laufmittel: Toluol/ Ethylacetat 20+1) gereinigt. Man erhält 0.020 g (10%) **4** als braunes Öl. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (s, 1H, Ethenyl-H), 7.45-7.44 (m, 1H, Thiophen-H), 7.36-7.32 (m, 1H, Thiophen-H), 7.24-7.23 (m, 1H, Thiophen-H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.16-2.15 (m, 3H, Ethenyl-CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 137.4, 132.3, 128.8, 126.6, 125.5, 60.8, 32.5, 14.3; MS *m/e* = 198 (M⁺, 3%), 196 (60%), 151 (64%), 123 (91%), 122 (100%), 97 (27%), 79 (41%).

(E)-2-Nitro-3-(2-phenyl-1-ethenyl)thiophen (5)

Es werden 1.0 mmol (0.208 g) 3-Brom-2-nitrothiophen (**1**) [2] in einem trockenen Dreihalskolben mit 1.25 mmol (0.130 g = 0.14 ml) Styrol und 2 ml Triethylamin (99.5%) versetzt. Nach Zugabe von 0.01 mmol (0.002 g) Palladium-(II)-acetat und 0.005 mmol (0.001 g) Tri-*o*-toluylphosphin wird unter Argonatmosphäre auf 100° C für 5 Tage erhitzt. Während dieser Zeit ist eventuell verdampftes Triethylamin immer wieder zu ersetzen. Nach beendeter Reaktion lässt man abkühlen und fügt 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat hinzu. Der Katalysator wird abfiltriert und das Zweiphasengemisch im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete organische Phase wird eingedampft und das Rohprodukt aus 70%-igem Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0.120 g (52%) **5** (Fp.: 96-98° C). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (AB-System, A-Teil, *J*_{AB} = 16.4 Hz, 1H, Ethenyl-H), 7.61-7.56 (m, 2H, Thiophen-H), 7.44-7.34 (m, 5H, Phenyl-H), 7.24 (AB-System, B-Teil, *J*_{AB} = 16.4 Hz, 1H, Ethenyl-H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 140.1, 137.3,

135.9 130.2, 129.3, 128.8, 127.4, 125.7, 119.7; MS m/e = 231 (M^+ , 24%), 185 (33%), 139 (31%), 105 (100%), 91 (Tropylium⁺, 38%), 77 (Phenylum⁺, 91%), 51 (44%); CHN-Analyse für $C_{12}H_9N_1O_2S_1 \times 0.2 H_2O$: Ber.: C 61.37, H 4.03, N 5.96; Gef.: C 61.30, H 3.96, N 6.05.

(E)-3-(1,2-Dimethyl-5-nitro-1H-4-imidazolyl)-2-propensäureethylester (7)

In einem trockenen Dreihalskolben werden 1.0 mmol (0.220 g) 4-Brom-1,2-dimethyl-5-nitro-1H-imidazol [5] mit 1.25 mmol (0.127 g) Acrylsäureethylester, 2 ml Triethylamin (99.5%), sowie 0.05 mmol (0.010 g) Palladium-(II)-acetat und 0.025 (0.005 g) Triphenylphosphin versetzt und unter Argonatmosphäre für 5 Stunden auf 100° C erhitzt. Zur erkalteten Reaktionsmischung werden 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat zugegeben und der ungelöste Katalysator abfiltriert. Im Scheidetrichter wird noch zweimal gegen Wasser geschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt lässt sich aus Ethanol umkristallisieren. Man erhält 0.150 g (62%) **7** (Fp.: 111-112° C). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 16.5 Hz, 1H, Ethenyl-H), 6.59 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 16.5 Hz, 1H, Ethenyl-H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.71 (s, 3H, N-CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 165.7, 146.2, 128.1, 126.4, 125.3, 61.1, 32.9, 14.1, 13.6; MS: m/e = 239 (M^+ , 8%), 193 (39%), 165 (90%), 97 (50%), 82 (54%), 67 (77%), 56 (100%); CHN-Analyse für $C_{10}H_{13}N_3O_4$: Ber.: C 50.19, H 5.47, N 17.57; Gef.: C 49.97, H 5.28, N 17.34.

Literatur

- [1] Studien zur Chemie von thienoanellierten O,N und S,N-haltigen Heterocyclen, 34. Mitteilung. 33. Mitteilung:
T. Erker, N. Handler
Synthesis of nitrated thienylphosphonates *via* Michaelis-Arbuzov type rearrangement.
Synthesis 2004; in press.
- [2] C. Hurd, K. L. Kreuz
Nitrothienols and halogenated nitrothiophenes.
J. Am. Chem. Soc. 1952;47:2965-2970.
- [3] C. B. Ziegler, R. F. Heck
Palladium-catalyzed vinylic substitution with highly activated aryl halides.
J. Org. Chem. 1978;43:2941-2949.
- [4] T. Jefferey
On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions.
Tetrahedron 1996;52:10113-10130.
- [5] S. Kulkarni, M. R. Grimmet, L. R. Hanton, J. Simpson
Nucleophilic displacements of imidazole I: oxygen, nitrogen and carbon nucleophiles.
Austral. J. of Chem. 1987;40:1399-1413.

*Eingelangt am 1. September 2003
Angenommen am 8. Oktober 2003*