

α -Thiotetronsäuren, 1. Mitt.:Synthese und Eigenschaften von γ -Alkyliden- α -thiotetronsäurenHans-Dietrich Stachel* und Klaus Zeitler¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, D-80333 München

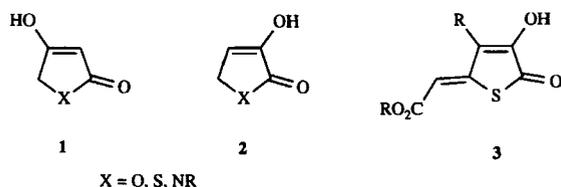
Eingegangen am 29. August 1994

Es wird über die Synthese der Alkyliden- α -thiotetronsäuren **11** und **12a** und mehrere ihrer Derivate berichtet. Ausgangsverbindungen sind das 2,3-Dimethoxybernsteinsäure-thioanhydrid (**4**) sowie Thioacetondicarbonsäureester. Bei der Rhodium(II)-katalysierten Zersetzung des Diazoketons **26** entsteht das Redukton **12p** und das Aminoredukton **12r**. Eines der Nebenprodukte ist das Thietanon **27**.

 α -Thiotetronic Acids, I:Synthesis and Properties of γ -Alkylidene α -Thiotetronic Acids

We report on the synthesis of the alkylidene α -thiotetronic acids **11** and **12a** and a variety of their derivatives, starting with 2,3-dimethoxysuccinic thioanhydride (**4**) or diethyl 3-thioxoglutarate. The rhodium(II)-catalysed decomposition of the diazoketone **26** furnishes the reductone **12p** and the aminoreductone **12r** with the thietanone **27** as one of the by-products.

Cyclische β -Ketosäurederivate des Typs **1**, oft als Tetron-, Tetram- bzw. Thiotetronsäuren bezeichnet, sind Grundkörper einer Reihe von Naturstoffen aus höheren Pflanzen (z.B. Piperolid²⁾), Mikroorganismen (z.B. Magnesidin³⁾, Thiolactomycin⁴⁾) und niederen Meerestieren (z.B. Fasciculatin⁵⁾) mit interessanten physiologischen Eigenschaften⁶⁻⁸⁾. Weniger bekannt sind die isomeren α -Ketosäurederivate **2**, auch als α -Tetron-, α -Tetram- bzw. α -Thiotetronsäuren bezeichnet, von denen die Lactone als Teilstrukturen von Naturstoffen vorkommen⁹⁾. Eine natürlich vorkommende α -Tetramsäure ist das Leptosphaerin¹⁰⁾. Hingegen schienen α -Thiotetronsäuren aus natürlicher Quelle bisher nicht isoliert worden zu sein. Einfach substituierte synthetische Derivate des Lactons und des Lactams **2** wurden als Aldosereduktase-Inhibitoren getestet¹¹⁾, einige α -Tetramsäuren wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung¹²⁾.



Schema 1

Die Grundkörper **2** sind synthetisch zugänglich¹³⁻¹⁵⁾, z.T. jedoch nur auf umständlichem Wege und in geringer Ausb. Für γ -Alkyliden- α -tetronsäuren steht eine einfache Synthese zur Verfügung¹⁶⁾. Entsprechende γ -Alkyliden- α -thiotetronsäuren wurden jedoch u.W. bisher nicht beschrieben. Synthese und Reaktionen einiger Verbindungen vom Typ **3** sind Gegenstand dieser Arbeit.

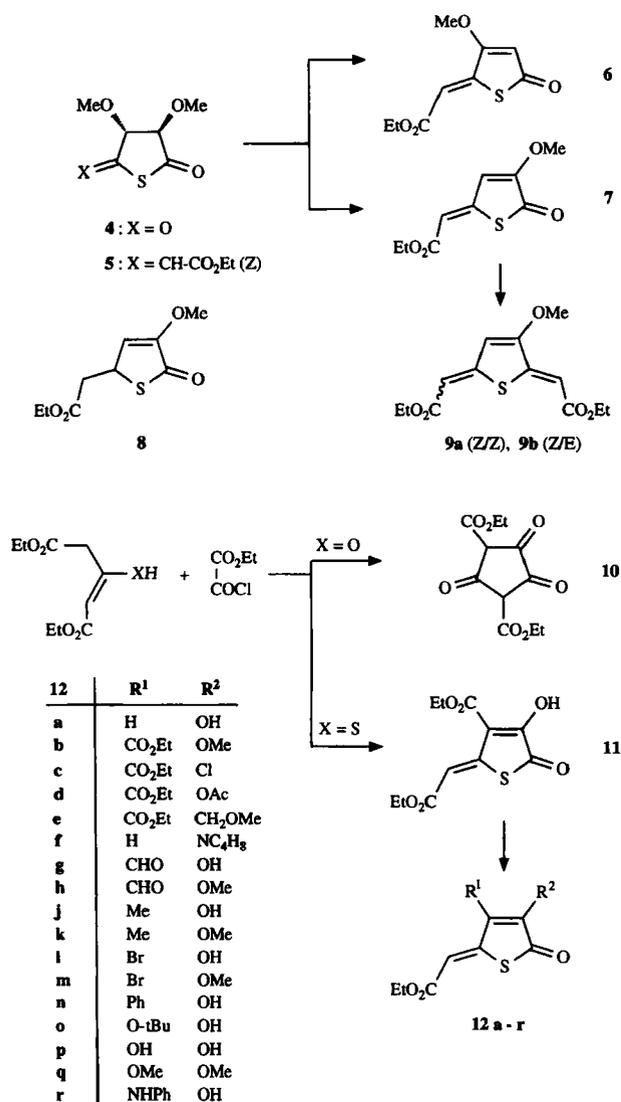
Zur Synthese kann man von dem von uns beschriebenen Thioanhydrid **4**¹⁷⁾ ausgehen. Dieses wird durch Wittig-Reaktion mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran zu **5** olefiniert. Bei der anschließenden Eliminierung von Methanol entstehen, in Abhängigkeit von der Base, verschieden zusammengesetzte Gemische des β -Thiotetronsäureethers **6** und des α -Thiotetronsäureethers **7**. Mit Triethyl-

amin erhält man die Isomeren **6** und **7** in fast gleicher Menge, bei Verwendung von Pyridin wird ganz überwiegend das erwünschte α -Thiotetronsäurederivat **7** gebildet. Der Strukturbeweis kann durch das NOE-Experiment geführt werden, das die Nachbarschaft des 3-H zur Methoxygruppe einerseits und zum exocyclischen Vinylproton andererseits zeigt. Damit ist zugleich die Z-Konfiguration von **7** nachgewiesen. Durch Natriumboratan wird die exocyclische Doppelbindung von **7** selektiv zum Ester **8** hydriert.

Der Ether **7** besitzt noch genügend Carbonylaktivität für eine neuerliche Wittig-Reaktion. Mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran entstehen die E/Z-Isomeren des Bis-alkylidendihydrothiophens **9**.

Einen anderen Zugang zu γ -Alkyliden- α -thiotetronsäuren bietet die Cyclisierung von Thioacetondicarbonsäureester mit Oxalesterchlorid. Anders als bei der literaturbekannten analogen Oxalylierung des Acetondicarbonesters, die zum Cyclopentantrion **10** führt¹⁸⁾, wird bei der Thioverbindung in guter Ausb. die α -Thiotetronsäure **11** erhalten. Die Struktur ergibt sich aus der Signallage im ¹H-NMR-Spektrum sowie durch die nachfolgend beschriebenen Reaktionen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt zugleich, daß die Verbindung vollständig oder ganz überwiegend als Enol vorliegt. Es handelt sich um eine relativ starke Säure mit einem pK_s-Wert von 3.40.

Die Verbindung **11** ist zugleich α - und β -Ketoester. Bei der sauren Verseifung entsteht der Monoester **12a**, eine Säure mit dem pK_s-Wert 6.15, die nach den ¹H-NMR-Spektren in DMSO wie auch in Chloroform ebenfalls vollständig enolisiert vorliegt. Mit Diazomethan entsteht der schon erwähnte Methylether **7**. Als vinyloge Carbonsäure geht **11** mit Diazomethan oder Orthokohlensäuretetramethylester leicht in den Methylether **12b** über. Mit Thionylchlorid entsteht das Chlorid **12c**. Die O-Acetylverbindung **12d** reagiert mit Diazomethan unter Addition an die polare Doppelbin-

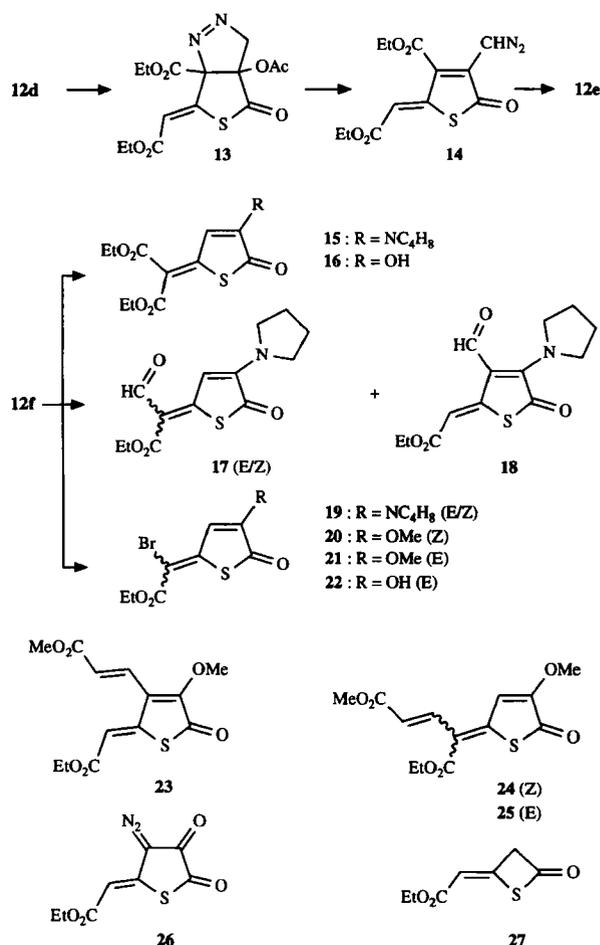


Schema 2

nung zum 1-Pyrazolin 13. Überraschenderweise kommt es bei Kontakt mit Kieselgel in kurzer Zeit zur Abspaltung von Essigsäure unter Bildung der gelben Diazoverbindung 14, so daß formal in den beiden Reaktionsschritten aus dem vinylogem Anhydrid 12d ein vinyloges Diazoketon gebildet wird. Nach dem ¹H¹³C-shiftkorrelierten NMR-Spektrum (COSY) von 14 kann dem Diazoalkankohlenstoff das Signal bei δ = 51.8 zugeordnet werden. Die Diazoverbindung setzt sich unter Bortrifluorid-Katalyse mit Methanol unter Stickstoffabspaltung zu dem Methoxymethylether 12e um.

Der Methylether 7 reagiert als vinyloger Ester mit Pyrrolidin zum Enamin 12f, in dem die 3-Position und die Seitenkette verstärkt dem Angriff elektrophiler Reagenzien offenstehen. So entsteht bei der Umsetzung von 12f mit Chlorameisensäureester unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen, trotz der zu erwartenden schnellen Zersetzung des Reagenzes, der Diester 15. Nach Hydrolyse des Enamins erhält man die α-Thiotetronsäure 16, ein Isomer von 11. - Während in diesem Fall die Acylierung ausschließlich in der Seitenkette

stattgefunden hat, erfolgt bei der *Vilsmeier*-Reaktion von 12f Substitution an beiden aktivierten Stellen. Man erhält den Aldehyd 17 als *E/Z*-Isomerengemisch neben dem Ringssubstitutionsprodukt 18. Die Enaminhydrolyse von 18 führt zur α-Thiotetronsäure 12g, die nach dem ¹H-NMR-Spektrum sowohl in DMSO als auch in Chloroform vollständig enolisiert vorliegt. Mit Diazomethan erhält man daher glatt den Methylether 12h. Die Aldehydgruppe von 12h wird durch Cyanboranat zur Methylgruppe reduziert. Man erhält die α-Thiotetronsäure 12j und daraus nach Methylierung den Ether 12k.



Schema 3

Die Bromierung des Enamins 12f mit *N*-Bromsuccinimid verläuft demgegenüber regioselektiv. Man erhält ausschließlich die seitenkettenbromierte Verbindung 19 als *E/Z*-Gemisch. Nach Enaminhydrolyse und Methylierung entsteht ein Gemisch der Enoether 20/21, das auch bei der Bromierung des Ethers 7 erhalten wird. Daß ausschließlich Seitenkettensubstitution eingetreten ist, ergibt sich aus dem NOE-Differenzspektrum, das die Nachbarschaft des Vinylprotons zur Methoxygruppe beweist. Die stereoisomeren Bromide 20/21 können leicht getrennt werden. Sie unterscheiden sich im ¹H-NMR-Spektrum durch die Lage des

Vinylprotonensignals. Bei dem *Z*-Isomer **20** ist das Signal durch den Anisotropieeffekt des benachbarten Ester-carbonyls vergleichsweise um 0.7 ppm tieffeldverschoben. Die Ethergruppe des bevorzugt gebildeten *E*-Isomers **21** kann unter Lithiumchlorid-Katalyse selektiv verseift werden. Man erhält die α -Thiotetronsäure **22**. Die isomere ringbromierte α -Thiotetronsäure **12i** kann durch Bromierung von **7** hergestellt werden. Die Ether der beiden bromierten Säuren **12m** und **21** setzen sich in einer Heck-Reaktion¹⁹ leicht mit Acrylester zu den isomeren Diestern **23** bzw. **24/25** um.

Zur weiteren Funktionalisierung wurde aus der Thiotetronsäure **7** durch Diazotransfer mit 2-Azido-*N*-ethylbenzothiazoliumtetrafluorborat²⁰ das Diazoketon **26** hergestellt. Beim Erhitzen von **26** in Benzol in Gegenwart von Rhodium(II)-acetat kommt es, in Analogie zu den Reaktionen anderer cyclischer Diazoketone²¹, zur Stickstoffabspaltung unter 3-Phenylierung. Die Ausbeute an **12n** ist dabei allerdings gering. Besser verlaufen Rhodium-katalysierte Alkoxylierungen durch Erhitzen von **26** in Alkoholen. Mit *tert*-Butanol entsteht der *tert*-Butylether **12o**. Aus diesem läßt sich durch Debutylierung mit Trifluoressigsäure das *aci*-Redukton **12p** herstellen, das erwartungsgemäß sofort *Tillmans*-Reagenz entfärbt. Das Redukton ist auch direkt aus dem Diazoketon **26** durch Erhitzen mit Rhodium(II)-acetat in mit Wasser gesättigtem 1,2-Dichlorethan zu gewinnen. Dabei entsteht allerdings als Nebenprodukt unter Ringverengung und Decarboxylierung das 2-Thietanon **27**. Das NOE-Differenzspektrum von **27** zeigt die Nachbarschaft des Vinylprotons zur Methylengruppe. Demnach ist bei der Umlagerung die *Z*-Konfiguration erhalten geblieben.

Methyliert man das Redukton **12p** mit Diazomethan, so wird als einziges Reaktionsprodukt der Dimethylether **12q** isoliert. Im Gegensatz dazu verläuft die Diazomethan-Methylierung bei anderen Reduktonen wie der Ascorbinsäure und der Thioascorbinsäure²² wegen der unterschiedlichen Acidität der beiden Enole stufenweise. Demgegenüber dürften beide Enolgruppen des Reduktions **12p** als vinyloge Säuren vergleichbare Acidität besitzen. Bei der pK_s -Wert-Bestimmung nach der Halbneutralisationsmethode äußert sich dies allerdings nicht. Wegen der bei mehrbasischen Säuren üblichen Abstufung wurden pK_s -Werte von 5.95 und 11.65 gefunden.

Versuche, durch Rhodium-katalysierte Umsetzung des Diazoketons **26** mit Aminen zu Aminoreduktonen zu gelangen, führten nur in einem Fall zum Erfolg. Mit Anilin wurde aus **26** in guter Ausbeute die Verbindung **12r** erhalten, die erwartungsgemäß *Tillmans*-Reagenz rasch entfärbt.

Einige der oben beschriebenen β -substituierten γ -Alkyliden- α -thiotetronsäuren stellen Synthesestufen für neuartige Bicyclen dar, über die an anderer Stelle berichtet wird.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktapparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi).- IR (KBr), Öle zwischen NaCl-Platten: IR-Spektrometer 1600 Series FTIR (Fa. Perkin-Elmer).- UV (Methanol): Uvikon 810 Anacomp 220 (Kontron Analytik GmbH).- ¹H-NMR [400 MHz] und ¹³C-NMR [100

MHz] (inn. Standard Tetramethylsilan): Kernresonanzspektrometer Jeol GSX 400 (Fa. Jeol), chem. Verschiebung in δ (ppm).- MS: HP 5989A (Hewlett Packard).- Elementaranalysen: Analysator CHN-O-Rapid (Fa. Heraeus).- SC: Flash-Säulen 250 ml und 450 ml (Fa. Baker), Kieselgel mittlere Korngröße 0.040-0.063 mm (Fa. Merck).- Die pK_s -Werte wurden durch potentiometrische Halbäquivalenzpunktbestimmung mit 0.1 N KOH in H₂O unter N₂ bei 21°C mit einer Standard pH-Einstabmeßkette (405-60-S7, Fa. Ingold) ermittelt.

(*Z*)-Ethyl-2-(*trans*-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thiolanyliden)acetat (**5**)

Zur Lösung von 8.8 g (50 mmol) *L*-3,4-Dimethoxybernsteinsäureethioanhydrid¹⁷ **4** in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter N₂ bei Raumtemp. 17.4 g (50 mmol) Ethoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran²³. Nach Istdg. Stehen wird 2.5 h auf 70°C erwärmt. Danach werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt, der Rückstand wird sc gereinigt. Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.60. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert beim Anreiben aus Ligroin. Farblose Nadeln. Schmp. 63°C (Ligroin), Ausb. 7.7 g (63%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2900 cm⁻¹; 1720; 1695; 1620.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 261 nm (4.11).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2 Hz/6 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 246 [M⁺].- C₁₀H₁₄O₅S (246.28) Ber. C 48.77 H 5.73 S 13.02 Gef. C 48.71 H 5.77 S 13.00.

(*Z*)-Ethyl-(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (**6**)

Man erhitzt 4.28 g (20 mmol) **5** unter N₂ in 100 ml trockenem Triethylamin 2.5 h unter Rückfluß. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand enthält die Verbindungen **6** und **7**, die sc getrennt werden. Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.40. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethylacetat. Farblose Nadeln, Schmp. 121°C (Ethylacetat), Ausb. 1.7 g (40%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 3050 cm⁻¹; 2950; 1700; 1680; 1580.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 206 nm (3.92), 290 (4.18).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.60 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 214 [M⁺].- C₉H₁₀O₄S (214.24) Ber. C 50.44 H 4.71 S 14.97 Gef. C 50.49 H 4.65 S 15.00.

(*Z*)-Ethyl-(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (**7**)

1. Die Lösung von 2.00 g (10 mmol) **12a** in 100 ml trockenem Diethylether wird bei Raumtemp. mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 30 min werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt, und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.9 g (90%).

2. Man erhitzt 6.42 g (30 mmol) **5** unter N₂ in 100 ml trockenem Pyridin 2.5 h unter Rückfluß. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer vollständig (80°C Badtemp., Toluolzusatz) entfernt, der Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert. Die Mutterlauge enthält Verbindung **6**. Ausb. 1.8 g (85%). Farblose Nadeln, Schmp. 126°C (Diethylether).- IR: $\tilde{\nu}$ = 3090 cm⁻¹; 2976; 1699; 1677; 1604.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (3.74), 243 (3.56), 306 (4.26).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 7.24 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.58 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).- ¹H-NMR NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei δ = 6.21 oder 3.88 Signalverstärkung bei δ = 6.58.- MS (EI): m/z = 214 [M⁺].- C₉H₁₀O₄S (214.24) Ber. C 50.44 H 4.71 S 14.97 Gef. C 50.21 H 4.77 S 14.97.

Ethyl-2-(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyl)acetat (**8**)

Zu einer Suspension von 214 mg (1 mmol) **7** in 10 ml trockenem Methanol gibt man bei -20°C unter Rühren 45 mg (1.1 mmol) Natriumborhydrid.

Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit 2 N HCl angesäuert, 10 min gerührt und anschließend mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen der org. Phase mit Na_2SO_4 werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), $R_f = 0.41$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ligroin. Farbloses Pulver, Schmp. 51°C (Ligroin), Ausb. 165 mg (75%).- IR: $\tilde{\nu} = 3080\text{ cm}^{-1}$; 2976; 2937; 1726; 1674; 1673.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (3.91).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.25$ (d, J = 3 Hz, 1H), 4.50 (ddd, J = 3 Hz/6.8 Hz/8.5 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.85 (dd, J = 6.8 Hz/16.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 8.5 Hz/16.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei $\delta = 6.25$ Signalverstärkung bei $\delta = 3.78$.- MS (EI): $m/z = 216$ [M^+].- $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (216.26) Ber. C 49.99 H 5.59 S 14.83 Gef. C 50.06 H 5.49 S 14.72.

(2Z,5Z)-Diethyl-(2,5-dihydro-3-methoxy-2,5-thiendiyliden)diacetat (9a)

Man erhitzt eine Lösung von 214 mg (1 mmol) **7** in 100 ml trockenem Toluol unter N_2 mit 348 mg (1 mmol) Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran²³ 5 h unter Rückfluß. Anschließend werden i.Vak. die flüchtigen Bestandteile entfernt, der Rückstand, der **9a** und **9b** enthält, wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), $R_f = 0.41$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Hexan. Gelbe kurze Nadeln, Schmp. 110°C (Hexan), Ausb. 185 mg (65%).- IR: $\tilde{\nu} = 3082\text{ cm}^{-1}$; 2985; 2945; 1700; 1600; 1573.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 216 nm (4.18), 243 (3.97), 360 (4.52).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.23$ (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei $\delta = 3.82$ Signalverstärkung bei $\delta = 5.98$ und 6.23.- MS (EI): $m/z = 284$ [M^+].- $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ (284.33) Ber. C 54.92 H 5.67 S 11.28 Gef. C 54.62 H 5.67 S 11.47.

(2Z,5E)-Diethyl-(2,5-dihydro-3-methoxy-2,5-thiendiyliden)diacetat (9b)

Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt der Synthese von **9a** und wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), $R_f = 0.58$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Hexan. Gelbes Pulver, Schmp. 108°C (Hexan), Ausb. 23 mg (8%).- IR: $\tilde{\nu} = 3057\text{ cm}^{-1}$; 2989; 2902; 1696; 1578.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 215 nm (3.98), 360 (4.46).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.28$ (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei $\delta = 7.28$ Signalverstärkung bei $\delta = 3.87$.- MS (EI): $m/z = 284$ [M^+].- $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ (284.33) Ber. C 54.92 H 5.67 S 11.28 Gef. C 54.65 H 5.55 S 11.40.

Ethyl-2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-3-thiophencarboxylat (11)

Zu einer Lösung von 10.9 g (50 mmol) Thioacetondicarbonsäurediethylester²⁴ und 6.8 g (50 mmol) Oxalsäuremonoethylesterchlorid in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man unter Eiskühlung 10.1 g (100 mmol) Triethylamin. Danach läßt man auf Raumtemp. kommen und rührt noch 24 h. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2 N HCl angesäuert und mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden nach Trocknen mit Na_2SO_4 i.Vak. eingedampft, der Rückstand wird aus Acetonitril und wenig Diisopropylether kristallisiert. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 163°C (Acetonitril/Diisopropylether), Ausb. 8.5 g (63%); braune FeCl_3 -Reaktion.- IR: $\tilde{\nu} = 3400\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$; 2999; 1701; 1670; 1586.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 222 nm (4.02), 251 (3.96), 260 (3.96), 323 (4.11).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.55$ (s, br., H/D-Austausch in D_2O , 1H), 6.95 (s, 1H), 4.5-4.0 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.5-4.0 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.5-1.1 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.5-1.1 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.38$ (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7 Hz, 2H),

4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): $m/z = 272$ [M^+].- $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$ (272.28) Ber. C 48.52 H 4.44 S 11.78 Gef. C 48.48 H 4.41 S 11.76.

(Z)-Ethyl-(2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12a)

1. Man erhitzt 13.6 g (50 mmol) **11** in 800 ml Eisessig, 50 ml Aceton, 1 ml Wasser und 1 ml konz. Schwefelsäure 2 d unter Rückfluß. Anschließend wird das Lösungsmittel eingeeengt, das Reaktionsgemisch mit 2 N HCl versetzt und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit 2 N HCl und wenig Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt, der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus wenig Dichlormethan. Ausb. 5.0 g (50%).

2. Man erhitzt 4.28 g (20 mmol) **7** in 100 ml trockenem Pyridin unter N_2 mit 5.4 g (40 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid 3 h unter Rückfluß. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt, der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2 N HCl angesäuert und mit Diisopropylether mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt. Ausb. 2.6 g (65%). Beigebraunes Pulver, Schmp. 129°C (Dichlormethan); braune FeCl_3 -Reaktion.- IR: $\tilde{\nu} = 3325\text{ cm}^{-1}$; 3070; 2980; 1680; 1655; 1630; 1590.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (3.93), 245 (3.80), 308 (4.28).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.0\text{-}6.5$ (s, br., 1H), 6.69 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 11.88$ (s, H/D-Austausch in D_2O , 1H), 6.92 (s, H/D-Austausch in D_2O , 1H), 6.40 (s, H/D-Austausch in D_2O , 1H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 191.2$ (C-1), 165.2, 156.7 (C-2, C-6), 146.5 (C-4), 117.8 (C-3), 113.2 (C-5), 60.4 (OCH_2), 14.0 (CH_3).- $^{13}\text{C}^1\text{H-COSY}$: ^{13}C 117.8 und ^1H 6.92, ^{13}C 113.2 und ^1H 6.40.- MS (EI): $m/z = 200$ [M^+].- $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$ (200.21) Ber. C 47.99 H 4.03 S 16.01 Gef. C 47.97 H 4.05 S 15.98.

Ethyl-2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-3-thiophencarboxylat (12b)

Die Suspension von 2.72 g (10 mmol) **11** in 100 ml trockenem Diethylether wird unter Eis/Kochsalzkühlung tropfenweise mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Danach wird weitere 30 min gerührt, anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. Farblose Nadeln, Schmp. 43°C (Ethanol), Ausb. 2.3 g (80%).- IR: $\tilde{\nu} = 2984\text{ cm}^{-1}$; 1718; 1700; 1623; 1584.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (3.95), 252 (3.84), 315 (4.19).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.62$ (s, 1H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): $m/z = 286$ [M^+].- $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}$ (286.30) Ber. C 50.34 H 4.93 S 11.20 Gef. C 50.37 H 4.97 S 11.07.

Ethyl-4-chlor-2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-5-oxo-3-thiophencarboxylat (12c)

Zu einer Lösung von 1.09 g (4 mmol) **11** in 100 ml trockenem Toluol gibt man unter Eiskühlung 600 mg (ca. 5 mmol) Thionylchlorid. Unter Zusatz von wenigen Tropfen trockenem *N,N*-Dimethylformamid wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Danach gießt man auf Eis und schüttelt mit 100 ml Diisopropylether aus. Die org. Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Petrolether. Hellbeige Nadeln, Schmp. 53°C (Petrolether), Ausb. 0.9 g (76%).- IR: $\tilde{\nu} = 2981\text{ cm}^{-1}$; 1733; 1703; 1594.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 212 nm (3.89), 298 (4.19), 345 (sh).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.78$ (s, 1H), 4.47 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z (%) = 290/292 (90/30) [M^+].- $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_5\text{S}$ (290.72) Ber. C 45.45 H 3.81 S 11.03 Cl 12.20 Gef. C 45.48 H 3.78 S 10.92 Cl 12.00.

Ethyl-4-acetoxy-2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-5-oxo-3-thiophencarboxylat (12d)

Zur Lösung von 2.72 g (10 mmol) **11** in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man 0.79 g (10 mmol) Acetylchlorid und anschließend unter Eiskühlung tropfenweise 2.02 g (20 mmol) Triethylamin. Man rührt 2 h bei Raumtemp., anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt. Der Verdampfungsrückstand wird in Diethylether aufgenommen und zur Entfernung von Triethylammoniumchlorid filtriert. Die flüchtigen Bestandteile werden im Rotationsverdampfer entfernt. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. Schwach gelbe Nadeln, Schmp. 58°C (Ethanol), Ausb. 2.2 g (70%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2987 cm^{-1} ; 1778; 1721; 1703; 1591.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 209 nm (3.89), 237 (3.85), 293 (4.06), 337 (3.75).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.12 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 314 [M^+].- $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$ (314.31) Ber. C 49.68 H 4.49 S 10.20 Gef. C 49.68 H 4.49 S 10.22.

Ethyl-2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-4-methoxymethyl-5-oxo-3-thiophencarboxylat (12e)

Zur Lösung von 148 mg (0.5 mmol) **14** in 100 ml trockenem Methanol gibt man bei 0°C 1 ml Bortrifluoridetherat. Man läßt 1 h bei Raumtemp. stehen, gießt anschließend auf Eis, neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonatlösung und schüttelt mit Diethylether aus. Die org. Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Die Reinigung erfolgt sc; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.50. Gelbliches Öl, Ausb. 105 mg (70%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2985 cm^{-1} ; 2937; 1733; 1692; 1625; 1598.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 288 nm (4.28), 336 (3.97).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.51 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 300 [M^+].- $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$ (300.33) Ber. C 51.99 H 5.37 S 10.68 Gef. C 51.91 H 5.59 S 10.52.

Ethyl-2-[2,5-dihydro-5-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-2-thienyliden]acetat (12f)

Zur Lösung von 4.28 g (20 mmol) **7** in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemp. eine Lösung von 2.0 ml (ca. 25 mmol) Pyrrolidin in 100 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der ölige Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und mit stark saurem Ionenaustauscher (Nr 4765 Fa. Merck) gerührt. Die abgetrennte Lösung wird i.Vak. eingedampft und der Verdampfungsrückstand aus Isopropanol kristallisiert. Oranges Pulver, Schmp. 115°C (Isopropanol), Ausb. 4.2 g (83%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2980 cm^{-1} ; 1692; 1604; 1557.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 208 nm (4.04), 274 (4.37), 327 (4.03), 428 (4.23).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): E/Z-Isomerenverhältnis 1/5; E: δ = 7.12 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).- Z: δ = 5.91 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 253 [M^+].- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (253.32) Ber. C 56.90 H 5.97 N 5.53 S 12.66 Gef. C 57.03 H 5.80 N 5.57 S 12.69.

(Z)-Ethyl-2-(3-formyl-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12g)

Man erhitzt 140 mg (0.5 mmol) **18** in 10 ml Dioxan mit 10 ml 2 N HCl 10 min unter Rückfluß. Dann wird mit Wasser verdünnt und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Dichlormethan. Ausb. 60 mg (50%); gelbliches Pulver, Zers. bei 158°C (Dichlormethan), braune FeCl_3 -Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3100-2400 cm^{-1} ; 1704; 1682; 1647; 1620; 1592.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 246 nm (3.76), 309 (4.14), 395 (sh).- $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 9.64 (s, 1H), 7.50 (s, br.,

1H), 7.09 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 228 [M^+].- $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5\text{S}$ (228.22) Ber. C 47.37 H 3.53 S 14.05 Gef. C 47.27 H 3.63 S 14.02.

(Z)-Ethyl-2-(3-formyl-2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12h)

Die Lösung von 228 mg (1 mmol) **12g** in 100 ml trockenem Diethylether wird unter Eis/Kochsalzkühlung mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 15 min werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.55. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ligroin. Gelbe Nadeln, Schmp. 57°C (Ligroin), Ausb. 160 mg (67%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2980 cm^{-1} ; 1683; 1588.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (3.84), 260 (3.79), 312 (4.22).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 242 [M^+].- $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{S}$ (242.25) Ber. C 49.58 H 4.16 S 13.24 Gef. C 49.35 H 4.18 S 13.21.

(Z)-Ethyl-2-(2,5-dihydro-4-hydroxy-3-methyl-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12j)

Zur Lösung von 228 mg (1 mmol) **12g** in 20 ml Methanol und 2 ml 2 N HCl gibt man bei Raumtemp., über 5 h verteilt, portionsweise 180 mg (ca. 3 mmol) Natriumcyanoborhydrid. Danach läßt man das Reaktionsgemisch mit weiteren 100 ml 2 N HCl 30 min stehen und schüttelt dann mit Ethylacetat aus. Die org. Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Dichlormethan. Gelbliches Pulver, Schmp. 142°C (Dichlormethan), Ausb. 195 mg (85%); braune FeCl_3 -Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3333 cm^{-1} ; 2987; 1699; 1669; 1645; 1591.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 207 nm (4.03), 246 (3.78), 306 (4.36), 425 (sh).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.40 (s, br., 1H), 6.31 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 214 [M^+].- $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ (214.24) Ber. C 50.44 H 4.71 S 14.97 Gef. C 50.37 H 4.79 S 14.92.

(Z)-Ethyl-2-(2,5-dihydro-4-methoxy-3-methyl-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12k)

Die Lösung von 214 mg (1 mmol) **12j** in 100 ml trockenem Diethylether wird unter Eis/Kochsalzkühlung mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 15 min werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird sc gereinigt; Petrolether/Diisopropylether (3:1), R_f = 0.40. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Methanol. Gelbliche Kristalle, Schmp. 108°C (Methanol), Ausb. 165 mg (73%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 3063 cm^{-1} ; 2986; 1697; 1670; 1615; 1593.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 242 nm (3.48), 305 (4.30).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.21 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei δ = 2.07 Signalverstärkung bei δ = 6.21.- MS (EI): m/z = 228 [M^+].- $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ (228.27) Ber. C 52.62 H 5.30 S 14.05 Gef. C 52.58 H 5.37 S 14.00.

(Z)-Ethyl-2-(3-brom-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12l)

Zur Suspension von 400 mg (2 mmol) **12a** in 100 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff tropft man bei Raumtemp. eine Lösung von 350 mg (2.2 mmol) Brom in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff. Nach 1 h werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Diisopropylether/Ameisensäure (200:1), R_f = 0.30. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Dichlormethan. Beiges Pulver, Schmp. 137°C (Dichlormethan), Ausb. 390 mg (70%); braune

FeCl₃-Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3285 cm⁻¹; 2990; 1709; 1688; 1663; 1639; 1592.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 214 nm (4.09), 258 (3.78), 309 (4.26).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.00 (s, br., 1H), 6.59 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 278/280 (80/80) [M⁺].- C₈H₇BrO₄S (279.11) Ber. C 34.43 H 2.53 S 11.49 Br 28.63 Gef. C 34.23 H 2.57 S 11.43 Br 28.58.

(Z)-Ethyl-2-(3-brom-2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)-acetat (12m)

Die Lösung von 279 mg (1 mmol) **12i** in 100 ml trockenem Diethylether wird unter Eis/Kochsalzkühlung mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 1 h werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. Gelbliche Nadeln, Schmp. 79°C (Methanol), Ausb. 205 mg (70%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2986 cm⁻¹; 2940; 1704; 1684; 1594.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 213 nm (4.01), 310 (4.26).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.49 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).- ¹H-NMR NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei δ = 6.49 keine Signalverstärkung.- MS (EI): m/z (%) = 292/294 (80/80) [M⁺].- C₉H₈BrO₄S (293.13) Ber. C 36.88 H 3.10 S 10.94 Br 27.26 Gef. C 36.84 H 3.07 S 10.91 Br 27.35.

(Z)-Ethyl-2-(2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-3-phenyl-2-thienyliden)-acetat (12n)

Man erhitzt die Lösung von 226 mg (1 mmol) **26** in 100 ml trockenem Benzol mit katalytischen Mengen Rhodium(II)-acetat 12 h unter Rückfluß. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt, der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Diisopropylether/Ameisensäure (200:1), R_f = 0.45. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Dichlormethan durch Zugabe von Petrolether. Gelbes Pulver, Schmp. 170°C (Dichlormethan/Petrolether), Ausb. 30 mg (10%); braune FeCl₃-Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3360 cm⁻¹; 2984; 1698; 1627; 1585.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 255 nm (3.91), 312 (4.17), 375 (sh).- ¹H-NMR (CD₃CN): δ = 8.02 (s, br., 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 276 [M⁺].- C₁₄H₁₂O₄S (276.31) Ber. C 60.86 H 4.38 S 11.61 Gef. C 60.64 H 4.34 S 11.50.

(Z)-Ethyl-2-(3-tert-butoxy-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)-acetat (12o)

Man erhitzt die Lösung von 226 mg (1 mmol) **26** in 100 ml trockenem tert-Butanol mit katalytischen Mengen Rhodium(II)-acetat 2 h unter Rückfluß. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt, und der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Diisopropylether/Ameisensäure (200:1), R_f = 0.75. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether/Petrolether. Hellgelbes Pulver, Schmp. 132°C (Diisopropylether/Petrolether), Ausb. 80 mg (30%); braune FeCl₃-Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3344 cm⁻¹; 2975; 2927; 1699; 1676; 1621; 1593.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 212 nm (3.94), 242 (3.51), 303 (4.24), 370 (3.16).- ¹H-NMR (CD₃CN): δ = 7.57 (s, br., 1H), 6.42 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 272 (10) [M⁺].- C₁₂H₁₆O₅S (272.32) Ber. C 52.93 H 5.92 S 11.77 Gef. C 52.97 H 5.90 S 11.71.

(Z)-Ethyl-2-(2,5-dihydro-3,4-dihydroxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12p)

1. Man erhitzt die Lösung von 226 mg (1 mmol) **26** in 100 ml trockenem tert-Butanol mit katalytischen Mengen Rhodium(II)-acetat 2 h unter Rückfluß. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt, der Rückstand wird unter N₂ mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 h wird die Lösung i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus Dichlormethan kristallisiert. Ausb. 115 mg (53%).

2. Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Synthese von **27** und wird sc isoliert; Elutionsmittel: Diisopropylether/Ameisensäure

(200:1), R_f = 0.45. Der Verdampfungsrückstand wird aus Dichlormethan kristallisiert. Ausb. 75 mg (35%). Gelbes Pulver, Zers. bei 205°C (Dichlormethan); Entfärbung von Tillmans-Reagenz; unbeständige blauschwarze FeCl₃-Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3312 cm⁻¹; 2982; 1698; 1678; 1631; 1597.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 213 nm (4.14), 302 (4.27), 406 (3.02).- ¹H-NMR (CD₃CN): δ = 8.30-7.50 (s, br., 2H), 6.44 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 216 [M⁺].- C₈H₈O₅S (216.21) Ber. C 44.44 H 3.73 S 14.83 Gef. C 44.45 H 3.70 S 14.83.

(Z)-Ethyl-2-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (12q)

Die Lösung von 216 mg (1 mmol) **12p** in 100 ml trockenem Diethylether wird unter Eiskühlung mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 10 min werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt, der Rückstand wird aus Ligroin kristallisiert. Ausb. 220 mg (90%). Gelbliche Nadeln, Schmp. 78°C (Ligroin).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2991 cm⁻¹; 2938; 1701; 1627; 1604.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 209 nm (4.17), 296 (4.39).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.34 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 244 [M⁺].- C₁₀H₁₂O₅S (244.27) Ber. C 49.17 H 4.95 S 13.13 Gef. C 49.19 H 4.94 S 13.12.

(Z)-Ethyl-2-(3-anilino-2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)-acetat (12r)

Man tropft eine Lösung von 226 mg (1 mmol) **26** in 100 ml trockenem 1,2-Dichlorethan unter N₂ zu einer siedenden Lösung von 100 mg (1.1 mmol) frisch destilliertem Anilin und katalytischen Mengen Rhodium(II)-acetat in 100 ml 1,2-Dichlorethan. Nach 2.5 h wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc gereinigt; Elutionsmittel: Diisopropylether/Ameisensäure (200:1), R_f = 0.45. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether unter Zusatz von Petrolether. Rote Kristalle, Schmp. 163°C (Diisopropylether/Petrolether), Ausb. 165 mg (56%); Entfärbung von Tillmans-Reagenz; unbeständige braune FeCl₃-Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3349 cm⁻¹; 3276; 2975; 1706; 1666; 1616; 1579.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 277 nm (4.17), 305 (4.21), 451 (3.36).- ¹H-NMR (CD₃CN): δ = 7.57 (s, br., 1H), 7.26-6.81 (m, 5H), 6.74 (s, br., 1H), 6.45 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 291 [M⁺].- C₁₄H₁₃NO₄S (291.33) Ber. C 57.72 H 4.50 N 4.81 S 11.01 Gef. C 57.46 H 4.47 N 4.86 S 11.04.

Ethyl-3a-acetoxy-6-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-3a,4,6,6a-tetrahydro-4-oxo-3H-thieno[3,4-c]pyrazol-6a-carboxylat (13)

Die Lösung von 1.57 g (5 mmol) **12d** in 100 ml trockenem Diethylether wird unter Eiskühlung mit etherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Man läßt 12 h bei Raumtemp. stehen und entfernt die flüchtigen Bestandteile i.Vak. Der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.45. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Ethanol. Farbloses Pulver, Zers. bei 121°C (Ethanol), Ausb. 0.45 g (25%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2990 cm⁻¹; 2941; 1764; 1732; 1693; 1612.- UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 204 nm (3.80), 259 (4.14).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.55 (s, 1H), 5.30 (d, J = 20 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 20 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 328 (10%) [M - N₂]⁺.- C₁₄H₁₆N₂O₇S (356.36) Ber. C 47.16 H 4.50 N 7.73 S 9.00 Gef. C 47.19 H 4.53 N 7.86 S 9.00.

Ethyl-4-diazomethyl-2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-5-oxo-3-thiophen-carboxylat (14)

Man rührt die Lösung von 712 mg (2 mmol) **13** in 100 ml Ethylacetat bei Raumtemp. 5 d mit 50 g Kieselgel 60 (Nr. 7734 Fa. Merck). Das Kieselgel wird abfiltriert und mit Ethylacetat erschöpfend eluiert. Die vereinigten org. Phasen werden i.Vak. eingedampft, der Rückstand wird sc ger-

einigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), $R_f = 0.60$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diethylether. Tiefgelbes Pulver, Schmp. 126°C (Diethylether), Ausb. 220 mg (37%).- IR: $\tilde{\nu} = 2986 \text{ cm}^{-1}$; 2117; 1699; 1679; 1576.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 216 \text{ nm} (4.05)$, 279 (4.21), 433 (4.28).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.05$ (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 194.6$ (SC=O), 166.9, 163.3 (C=O), 145.9, 142.7, 121.3 (C=C), 114.7 (C=CH), 61.9, 61.4 (OCH₂), 51.8 (CHN₂), 14.5, 14.5 (CH₃).- $^{13}\text{C} \ ^1\text{H-COSY}$: ^{13}C 114.7 und ^1H 7.05, ^{13}C 51.8 und ^1H 6.21.- MS (EI): m/z (%) = 296 (1) [M^{+}], 268 (100) [$\text{M} - \text{N}_2$] $^{+}$.- $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (296.30) Ber. C 48.64 H 4.08 N 9.46 S 10.82 Gef. C 48.76 H 4.07 N 9.44 S 10.83.

Diethyl-2-[2,5-dihydro-5-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-2-thienyliden]malonat (15)

Man erhitzt 1.01 g (4 mmol) **12f** mit 0.5 g Phosphorylchlorid und 3.5 g Aluminiumchlorid in 300 ml Chlorameisensäureethylester 24 h unter Rückfluß (**Vorsicht: Heftige Gasentwicklung**). Die abgekühlte Lösung rührt man mit 200 ml Ethanol 2 h bei Raumtemp. Danach werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird durch zweimalige SC gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), $R_f = 0.45$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether. Orange filzige Nadeln, Schmp. 95°C (Diisopropylether), Ausb. 0.39 g (30%).- IR: $\tilde{\nu} = 2979 \text{ cm}^{-1}$; 1726; 1694; 1599; 1538.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 214 \text{ nm} (3.85)$, 275 (4.11), 334 (3.93), 447 (4.17).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.29$ (s, 1H), 4.33 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.57 (s, br., 4H), 1.95 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 325 [M^{+}].- $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (325.39) Ber. C 55.37 H 5.89 N 4.31 S 9.86 Gef. C 55.43 H 5.90 N 4.29 S 9.83.

Diethyl-2-(2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)malonat (16)

Man erhitzt 650 mg (2 mmol) **15** in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan mit 100 ml 2 N HCl 5 h unter Rückfluß. Anschließend wird mit Diethylether ausgeschüttelt. Die org. Phase wird mit 2 N HCl und wenig Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus wenig Acetonitril unter Zugabe von Hexan. Gelbes Pulver, Schmp. 116°C (Acetonitril/Hexan), Ausb. 390 mg (70%); braune FeCl_3 -Reaktion.- IR: $\tilde{\nu} = 3340 \text{ cm}^{-1}$; 3078; 2979; 1721; 1701; 1664; 1637; 1579.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 246 \text{ nm} (3.70)$, 317 (4.21), 429 (3.06).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.98$ (s, 1H), 6.75-6.25 (s, br., 1H), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 272 [M^{+}].- $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$ (272.28) Ber. C 48.52 H 4.44 S 11.78 Gef. C 48.31 H 4.65 S 11.74.

(E/Z)-Ethyl-2-[2,5-dihydro-5-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-2-thienyliden]-2-formylacetat (17)

Zu einer Lösung von 1.01 g (4 mmol) **12f** in 5 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid tropft man unter Eiskühlung 0.61 g (4 mmol) Phosphorylchlorid. Nach 1 h bei Raumtemp. wird auf Eis gegossen, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der erhaltene ölige, rote Rückstand enthält die Verbindungen **17** und **18**, die sc isoliert werden; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), Fraktion 1, $R_f = 0.45$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether. Dunkelrote Nadeln, Schmp. 125°C (Diisopropylether), Ausb. 0.35 g (31%); mit Dinitrophenylhydrazin dunkelrote Fällung.- IR: $\tilde{\nu} = 2984 \text{ cm}^{-1}$; 2877; 1699; 1683; 1656; 1587.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 213 \text{ nm} (3.95)$, 247 (3.79), 284 (3.85), 363 (3.94), 506 (4.25).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): *E/Z*-Isomerenverhältnis 1:1; $\delta = 10.14$ und 10.08 (s, 1H), 7.61 und 7.22 (s, 1H), 4.33 (q, J =

7 Hz, 2H), 3.90 und 3.48 (s, br., 4H), 2.00 (m, 4H), 1.37 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 281 [M^{+}].- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ (281.33) Ber. C 55.50 H 5.37 N 4.98 S 11.40 Gef. C 55.46 H 5.38 N 4.94 S 11.39.

(Z)-Ethyl-2-[3-formyl-2,5-dihydro-5-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-2-thienyliden]acetat (18)

Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt der Synthese von **17** und wird sc isoliert; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), $R_f = 0.22$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diethylether. Gelbe Kristalle, Schmp. 155°C (Diethylether), Ausb. 300 mg (27%); mit Dinitrophenylhydrazin rote Fällung.- IR: $\tilde{\nu} = 2985 \text{ cm}^{-1}$; 2936; 1683; 1635; 1547.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 246 \text{ nm} (4.06)$, 304 (4.17), 420 (4.14).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.14$ (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.90 (s, br., 4H), 2.00 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 281 [M^{+}].- $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ (281.33) Ber. C 55.50 H 5.37 N 4.98 S 11.40 Gef. C 55.51 H 5.38 N 5.00 S 11.34.

(E/Z)-Ethyl-2-brom-2-[2,5-dihydro-5-oxo-4-(1-pyrrolidinyl)-2-thienyliden]acetat (19)

Zu einer Lösung von 253 mg (1 mmol) **12f** in 100 ml Dichlormethan tropft man bei -20°C eine Lösung von 177 mg (1.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan. Nach 2 h bei -20°C werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Petrolether/Diisopropylether (3:1), $R_f = 0.60$. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Methanol. Gelbes Pulver, Schmp. 92°C (Methanol), Ausb. 195 mg (59%).- IR: $\tilde{\nu} = 2982 \text{ cm}^{-1}$; 2874; 1723; 1672; 1592.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 215 \text{ nm} (3.93)$, 278 (4.09), 346 (3.95), 443 (4.24).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): *E/Z*-Isomerenverhältnis 5:1; *E*: $\delta = 6.23$ (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.60 (s, br., 4H), 1.95 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H); *Z*: $\delta = 7.02$ (s, 1H), 4.30 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.60 (s, br., 4H), 1.95 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z (%) = 331/333 (90/90) [M^{+}].- $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{S}$ (332.22) Ber. C 43.39 H 4.25 N 4.22 S 9.65 Br 24.05 Gef. C 43.31 H 4.24 N 4.30 S 9.61 Br 24.16.

(Z)-Ethyl-2-brom-2-(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (20)

Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt der Synthese von **21**. Sie kristallisiert nach dem Einengen der Mutterlauge aus Diisopropylether. Farbloses Pulver, Schmp. 85°C (Diisopropylether), Ausb. 235 mg (4%).- IR: $\tilde{\nu} = 2970 \text{ cm}^{-1}$; 1700; 1600; 1540.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 205 \text{ nm} (3.90)$, 244 (3.68), 329 (4.28).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.73$ (s, 1H), 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z (%) = 292/294 (80/80) [M^{+}].- $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_4\text{S}$ (293.15) Ber. C 36.88 H 3.10 S 10.94 Br 27.26 Gef. C 36.80 H 2.98 S 10.88 Br 27.20.

(E)-Ethyl-2-brom-2-(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat (21)

Zu einer Suspension von 4.28 g (20 mmol) **7** in 100 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 3.52 g Brom (22 mmol) in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff. Nach 6 h bei Raumtemp. werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. Beige Kristalle, Schmp. 141°C (Methanol), Ausb. 4.8 g (82%).- IR: $\tilde{\nu} = 2970 \text{ cm}^{-1}$; 1690; 1670; 1600; 1540.- UV: $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 206 \text{ nm} (3.55)$, 242 (3.45), 333 (4.15).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.00$ (s, 1H), 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7 Hz, 3H).- $^1\text{H-NMR}$ NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei $\delta = 7.00$ Signalverstärkung bei $\delta = 3.98$.- MS (EI): m/z (%) = 292/294 (80/80) [M^{+}].- $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_4\text{S}$ (293.15) Ber. C 36.88 H 3.10 S 10.94 Br 27.26 Gef. C 36.93 H 3.16 S 10.96 Br 27.19.

(E)-Ethyl-2-brom-2-(2,5-dihydro-4-hydroxy-5-oxo-2-thienyliden)-acetat (22)

Eine Lösung von 2.93 g (10 mmol) **21** und 2.0 g wasserfreiem Lithiumchlorid in 100 ml trockenem *N,N*-Dimethylformamid wird unter N_2 5 h auf 100°C erhitzt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i.Vak. entfernt, der Rückstand wird in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und mit Diisopropylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 2 N HCl angesäuert und mehrmals mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und über Aktivkohle filtriert, die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus wenig Dichlormethan. Gelbes Pulver, Schmp. 174°C (Dichlormethan), Ausb. 1.5 g (55%); braune $FeCl_3$ -Reaktion.- IR: $\tilde{\nu}$ = 3172 cm^{-1} ; 2924; 1706; 1654; 1605; 1539.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 253 nm (3.67), 335 (4.21), 425 (sh).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.17 (s, 1H), 6.44 (s, br., 1H), 4.35 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z (%) = 278/280 (80/80) [M^{+}].- $C_8H_7BrO_4S$ (279.11) Ber. C 34.43 H 2.53 S 11.49 Br 28.63 Gef. C 34.46 H 2.50 S 11.57 Br 28.71.

(E)-Methyl-3-(2-[(Z)-ethoxycarbonylmethylen]-2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-3-thienyl)-2-propenoat (23)

Die Lösung von 293 mg (1 mmol) **12m** in 100 ml trockenem Acetonitril wird unter N_2 mit 110 mg (1.3 mmol) Acrylsäuremethylester, der Katalysatormischung¹⁹) aus 5 mg Palladium(II)-acetat, 15 mg Triphenylphosphin sowie 20 mg (0.2 mmol) Triethylamin 3 d unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt. Der Rückstand wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.45. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether. Gelbliches Pulver, Schmp. 82°C (Diisopropylether), Ausb. 30 mg (10%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2963 cm^{-1} ; 1725; 1711; 1698; 1673; 1590; 1573.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 249 nm (4.16), 297 (3.90), 329 (4.01).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 298 [M^{+}].- $C_{13}H_{14}O_6S$ (298.32) Ber. C 52.34 H 4.73 S 10.75 Gef. C 52.25 H 4.83 S 10.79.

(E)-5-Ethyl-1-methyl-4-[(Z)-2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden]-2-pentendioat (24)

Die Lösung von 586 mg (2 mmol) **21** in 100 ml trockenem Acetonitril wird unter N_2 mit 215 mg (2.5 mmol) Acrylsäuremethylester, der Katalysatormischung¹⁹) aus 10 mg Palladium(II)-acetat, 30 mg Triphenylphosphin sowie 220 mg (2.2 mmol) Triethylamin 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden i.Vak. entfernt. Der Rückstand, der **24** und **25** enthält, wird sc gereinigt; Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.20. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether. Gelbliches Pulver, Schmp. 56°C (Diisopropylether), Ausb. 225 mg (43%).- IR: $\tilde{\nu}$ = 2991 cm^{-1} ; 2952; 1710; 1690; 1616; 1602.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (3.96), 349 (4.32).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7 Hz, 3H).- 1H -NMR NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei δ = 6.98 Signalverstärkung bei δ = 7.70 und 3.98.- MS (EI): m/z = 298 [M^{+}].- $C_{13}H_{14}O_6S$ (298.32) Ber. C 52.34 H 4.73 S 10.75 Gef. C 52.10 H 4.98 S 10.68.

(E)-5-Ethyl-1-methyl-4-[(E)-2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden]-2-pentendioat (25)

Die Verbindung entsteht als Nebenprodukt bei der Synthese von **24** und wird sc isoliert. Elutionsmittel: Cyclohexan/Ethylacetat (2:1), R_f = 0.30. Der Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Diisopropylether. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 103°C (Diisopropylether), Ausb. 90 mg (15%).- IR: $\tilde{\nu}$ =

2991 cm^{-1} ; 2954; 1716; 1699; 1591.- UV: λ_{max} (lg ϵ) = 224 nm (4.01), 348 (4.43).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.33 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 298 [M^{+}].- $C_{13}H_{14}O_6S$ (298.32) Ber. C 52.34 H 4.73 S 10.75 Gef. C 52.26 H 4.81 S 10.68.

(Z)-Ethyl-2-(3-diazo-4,5-dioxo-2-thiolanyliden)acetat (26)

Zur Lösung von 2.00 g (10 mmol) **12a** in 5 ml frisch destilliertem Dimethylsulfoxid tropft man im Verlauf 1 h bei Raumtemp. eine Lösung von 3.2 g (11 mmol) 2-Azido-*N*-ethylbenzthiazolium-tetrafluorborat²⁰) in 10 ml Dimethylsulfoxid. Die rote Lösung wird drei mal mit je 250 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden auf 50 ml eingedampft, drei mal mit salzsaurer ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration über Aktivkohle i.Vak. eingedampft. Es hinterbleibt ein rotes Öl, das aus Isopropanol kristallisiert. Ausb. 1.55 g (68%). Beiges Pulver, Zers. bei 109°C (Isopropanol); **Hinweis**: Veränderung bei DC auf Kieselgel.- IR: $\tilde{\nu}$ = 2992 cm^{-1} ; 2128; 1721; 1694; 1673; 1600.- UV (CH_3CN): δ = 214 nm (3.86), 248 (4.23), 294 (4.33), 376 (3.71).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 5.95 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H).- MS (EI): m/z = 226 [M^{+}].- $C_8H_6N_2O_4S$ (226.21) Ber. C 42.48 H 2.67 N 12.38 S 14.18 Gef. C 42.68 H 2.91 N 12.55 S 14.17.

(Z)-Ethyl-2-(4-oxo-2-thietanyliden)acetat (27)

Man erhitzt die Lösung von 226 mg **26** (1 mmol) in 100 ml wassergesättigtem 1,2-Dichlorethan unter N_2 mit katalytischen Mengen Rhodium(II)-acetat 3 min unter Rückfluß. Dann wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand enthält die Verbindungen **27** und **12p**, die sc isoliert werden. Elutionsmittel: Petroether/Diisopropylether (3:1), R_f = 0.35. Der ölige Verdampfungsrückstand kristallisiert aus Hexan. Farblose Kristalle, Schmp. 37°C (Hexan), Ausb. 35 mg (20%); **Hinweis**: ohne Veränderung haltbar bei -15°C.- IR: $\tilde{\nu}$ = 2980 cm^{-1} ; 2929; 1796; 1703; 1647.- UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 251 nm (4.11).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.13 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H).- 1H -NMR NOE-Diff.: Nach Einstrahlung bei δ = 4.45 Signalverstärkung bei δ = 6.13.- MS (EI): m/z = 172 [M^{+}].- $C_7H_8O_3S$ (172.20) Ber. C 48.82 H 4.68 S 18.62 Gef. C 48.82 H 4.68 S 18.44.

Literatur

- Teil der Dissertation K. Zeitler, Universität München, 1992.
- R. Hänsel, A. Pelter, *Phytochemistry* **1971**, *10*, 1627-1634; H.-D. Stachel, K. Dandl, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2891-2892.
- H. Kohl, S.V. Bhat, J.R. Patell, N.M. Gandhi, J. Nazareth, P.V. Divekar, N.J. de Souza, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 983-986.
- H. Oishi, T. Moto, H. Sasaki, K. Susuki, T. Hayashi, H. Okazaki, K. Ando, M. Sawada, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 391-395.
- D.J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3821-3822; I. Rothberg, P. Shubiak, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 769-772.
- Y.S. Rao, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625-694; G. Pattenden, in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe* (Hrg.: W. Herz, H. Grisebach, G.W. Kirby), Springer-Verlag, Wien/New York, **1978**, Band 35, S. 133-198.
- T. Rosen, *Drugs Future* **1989**, *14*, 153-163.
- S. Miyakawa, T. Moto, H. Oishi, H. Endo and H. Okazaki, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 401-411.
- R.E. Ireland, W.J. Thompson, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3041-3052.
- G.A. Schiehsler, J.D. White, G. Matsumoto, J.O. Pezzanite, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5587-5590.

- 11 I. Uchida, Y. Itoh, T. Namiki, M. Nishikawa, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2015-2018; B.L. Mylari, T.A. Beyer, T.W. Siegel, *J. Med. Chem.* **1991**, 43, 1011-1018.
- 12 S.B. Kadin, *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 172-173.
- 13 L. Kletz, A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1254-1265.
- 14 H. Wasserman, J. Lues, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3573-3580; R.J. Sundberg, B.C. Pearce, J.P. Laurino, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 537-539; P.L. Southwick, R.T. Crouch, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3413-3417.
- 15 J.Z. Mortensen, B. Hegegaard, S.O. Lawesson, *Tetrahedron* **1971**, 27, 3839-3851.
- 16 R.W. Saalfrank, T. Lutz, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1064-1066.
- 17 J. Seidel, Dissertation, Universität München, **1988**.
- 18 E. Niccoli, U. Vaglini, C. Cioni, *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, 97, 158-172; J.H. Boothe, R.G. Wilkinson, S. Kushner, J.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1732-1733.
- 19 R.F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518-5526.
- 20 H. Balli, F. Kersting, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 647, 1-11.
- 21 M. Rosenfeld, B. Ravi Shankar, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2699-2705.
- 22 H.-D. Stachel, J. Schachtner, *Tetrahedron* **1993**, 49, 4871-4880.
- 23 O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, 40, 1242-1249.
- 24 S.K. Mitra, *J. Indian Chem. Soc.* **1933**, 10, 71-74.

[Ph278]