

Notiz über die Synthese einiger natürlicher Thiophenverbindungen¹⁾

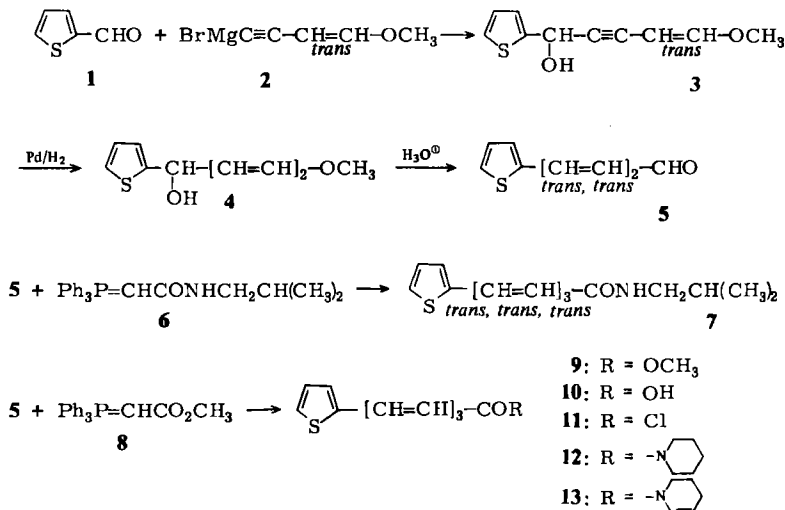
Ferdinand Bohlmann* und Cornelia Hühn

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12, Germany

Eingegangen am 1. Juni 1976

Vor einiger Zeit haben wir aus *Otanthus maritima* verschiedene Amide isoliert²⁾, die sich alle von der 7-Thienylheptatriensäure (Otanthussäure) ableiten. Für die Synthese dieser Naturstoffe beschränkten wir zwei Wege. Ausgehend von 2-Thiophencarbaldehyd (**1**) erhält man mit der Grignard-Verbindung des 1-Methoxy-1-buten-3-ins das Carbinol **3**, das nach partieller Hydrierung und Hydrolyse mit verdünnter Säure den Aldehyd **5** liefert. Die Wittig-Reaktion mit dem Ylen **6** liefert das Isobutylamid **7**, das mit dem Naturstoff in allen Eigenschaften übereinstimmt. Daneben isoliert man jedoch beträchtliche Mengen an *cis-trans*-Isomeren, so daß die Isolierung des reinen *all-trans*-Isomeren verlustreich ist.

Für die Synthese der beiden anderen Amide haben wir daher **5** mit dem Ylen **8** umgesetzt und den erhaltenen Ester **9** nach Verseifung in das Säurechlorid **11** übergeführt. Dieses liefert mit Piperidin bzw. Δ^2 -Piperidein die Amide **12** und **13**, die wiederum in allen Eigenschaften mit denen der Naturstoffe übereinstimmen.



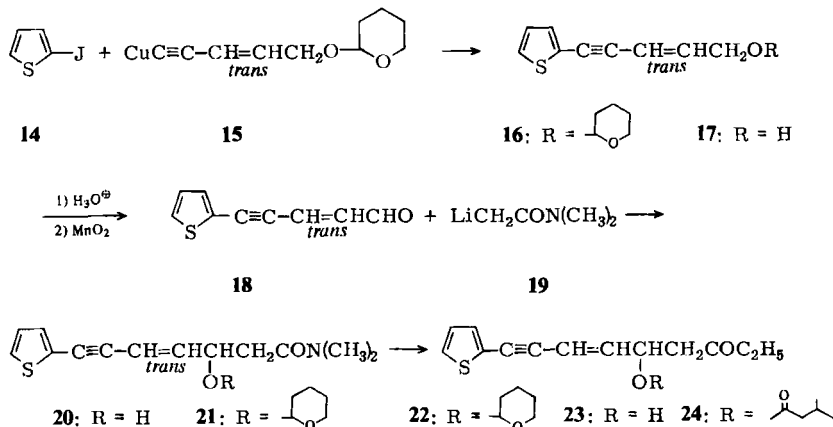
Aus *Anthemis saguramica* Sosn.³⁾ haben wir das Keton **24** isoliert. Als Ausgangsmaterial für die Synthese eines derartigen Thiophenderivates kommt praktisch nur der Aldehyd **18** in Betracht. Man erhält ihn durch Umsetzung von 2-Iodthiophen (**14**) mit dem Kupfersalz des Penten-

¹⁾ Polyacetylenverbindungen, 244. Mittel.; 243. Mittel.: F. Bohlmann und Ch. Zdero, Chem. Ber. 110, 468 (1977).

²⁾ F. Bohlmann, Ch. Zdero und A. Suwita, Chem. Ber. 107, 1038 (1974).

³⁾ F. Bohlmann, K. M. Kleine und C. Arndt, Chem. Ber. 99, 1642 (1966).

inol-tetrahydropyranylethers **15**, Hydrolyse und Mangandioxid-Oxidation. Nach vielen vergleichlichen Versuchen, **18** in das β -Hydroxyketon **23** zu überführen, führte der folgende Weg zum Ziel. Lithio-*N,N*-dimethylacetamid (**19**) liefert bei der Umsetzung mit **18** das Amid **20**, das nach Überführung in den Tetrahydropyranylether **21** mit Ethylmagnesiumbromid nach Hydrolyse das Ethylketon **23** liefert. Veresterung mit Isovalerylchlorid liefert den Ketoester **24**, der in allen spektroskopischen Eigenschaften mit dem Naturstoff übereinstimmt.



Dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, in CCl_4 ; $^1\text{H-NMR}$: Varian HA 100, in CCl_4 , TMS als innerer Standard; MS: Varian MAT 711 mit Datenverarbeitung, Direkteinlaß, 70 eV. Säulenchromatographie (SC): Al_2O_3 , Akt.-St. II; DC: SiO_2 GF 254 (Laufmittel Ether/Petrolether-(=E/PE)-Gemische).

Otanthussäure-isobutylamid (**7**): 4.0 g 1-Methoxy-1-buten-3-in in 20 ml absol. Ether versetzte man bei 0°C mit Ethylmagnesiumbromid (aus 1.2 g Mg) in 20 ml absol. Ether. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. tropfte man 4.5 g 2-Thiophencarbaldehyd (**1**) in 10 ml absol. Ether hinzu und rührte 4 h bei Raumtemp. Nach Zersetzen mit Ammoniumchlorid-Lösung nahm man in Ether auf. Den Eindampfrückstand (5.3 g) reinigte man sorgfältig durch SC (E/PE 1:3). Ausb. 1.0 g **3**, IR: OH 3590; $\text{C} \equiv \text{C}$ 2210, 2180; $\text{CH} = \text{CH}$ (*trans*) 1635, 970 cm^{-1} . 0.5 g **3** in 20 ml Ether hydrierte man unter Zusatz von 25 mg Palladium/ BaSO_4 (10proz.) bis zur Aufnahme von 1 Äquiv. Wasserstoff. Das Hydrierungsprodukt **4** löste man in 10 ml THF und rührte 3 h bei Raumtemp. mit 4 ml 20proz. Schwefelsäure. Man erhielt in 91proz. Ausb. **5**, farbloses Öl, IR: $(\text{CH} = \text{CH})_2\text{CHO}$ 1685, 1610, 983 cm^{-1} ; UV (Et_2O): λ_{max} = 340, 234 nm.

0.7 g des Ylens **6** (dargestellt aus dem entsprechenden Chlorid in Benzol mit Butyllithium) wurden in 10 ml absol. Benzol mit 0.3 g **5** versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. erwärmte man $1\frac{1}{2}$ h zum Sieden, zersetzte mit verd. Schwefelsäure und erhielt 0.5 g der isomeren Amide **7**. Nach SC (E/PE 1:1) erhielt man zunächst das 2-*cis*-Isomere, dann eine Mischfraktion und schließlich das „*all*“-*trans*-Isomere **7**, gelbliche Kristalle, Schmp. 187°C, UV-, IR- und NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs²⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (261.4) Ber. C 69.00 H 7.29 N 5.36 Gef. C 69.57 H 7.22 N 5.36

Otanthussäure-piperidid (**12**): 0.4 g **5** erwärmte man mit 0.82 g (Triphenylphosphoranylidene)-essigsäure-methylester (**8**) in 10 ml absol. Benzol 5 h zum Sieden. Nach Zersetzen mit verd.

Schwefelsäure reinigte man durch SC (E/PE 1:3) und erhielt 0.35 g **9** (65%), gelbgefärbtes Öl, IR: CO₂R 1710; $-\text{[CH=CH]}_3-$ 1625, 1600, 1585, 1560; Thiophen 855 cm⁻¹.

0.2 g **9** erwärmte man mit 10 ml 2 N NaOH auf 70°C, bis der Ester in Lösung gegangen war. Nach Ansäuern erhielt man 150 mg **10**, zähes, gelbgefärbtes Öl, IR: CO₂H 3300–2700, 1700; $-\text{[CH=CH]}_3$ (*trans*) 995; Thiophen 850 cm⁻¹. 70 mg **10** in 1 ml Benzol rührte man 2 h bei Raumtemp. mit 0.06 ml Oxalylchlorid (→ **11**). Nach mehrfachem Eindampfen i. Vak. unter Zusatz von absol. Benzol versetzte man mit 0.7 ml Piperidin in 3 ml absol. Benzol, dampfte i. Vak. ein, reinigte durch DC (E/PE 1:1) und erhielt in 49proz. Ausb. **12**, gelbgefärbte Kristalle, Schmp. 96.5°C, UV-, IR- und NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs²⁾.

C₁₆H₁₉NOS (273.4) Ber. C 70.40 H 6.94 N 5.11 Gef. C 69.58 H 7.02 N 4.99

Otanthussäure-piperideid (**13**): Das Säurechlorid **11** (aus 70 mg **10**) erwärmte man in 2 ml absol. Benzol 1 h mit 85 mg trimerem Piperidin. Nach DC (E/PE 1:1) erhielt man in 44proz. Ausb. **13**, gelbgefärbte Kristalle, Schmp. 116°C, UV-, IR- und NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs²⁾.

C₁₆H₁₇NOS (271.4) Ber. C 70.80 H 6.27 N 5.17 Gef. C 70.77 H 6.45 N 4.97

5-Isovaleryloxy-9-(2-thienyl)-6-nonen-8-in-3-on (**24**): Zu 16 g Cu₂Cl₂ in 100 ml konz. Ammoniak und 100 g Eis gab man 0.15 mol 5-(Tetrahydro-2-pyraniloxy)-3-penten-1-in in 40 ml Ethanol. Nach 10 h Stehenlassen bei ca. 4°C wurde abfiltriert, mit Methanol und Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet (**15**). 6 g **15** und 5.5 g 2-Iodthiophen wurden in 100 ml absol. Pyridin unter N₂ 6 h zum Sieden erhitzt (vgl. Lit.⁴⁾). Nach Zugabe von Ether wurde mit verd. Schwefelsäure neutral gewaschen und das Reaktionsprodukt durch SC (E/PE 1:2) gereinigt. Man erhielt in 58proz. Ausb. **17**, ¹H-NMR: Thiophen-H m δ = 7.25 (2), dd 6.97 (1) (*J* = 5, 4 Hz); ≡CCH=CHCH₂OH d(br) 5.94 (1) (*J* = 16 Hz), dt 6.35 (1) (*J* = 16, 5 Hz), d(br) 4.18 (2) (*J* = 5 Hz), s(br) 2.67 ppm (1).

0.6 g **17** in 20 ml Ether rührte man 2 h mit 3.6 g Mangandioxid. Nach SC (E/PE 1:10) erhielt man in 90proz. Ausb. **18**.

1.11 g *s*-Trithian in 20 ml absol. THF versetzte man bei -40°C mit der äquivalenten Menge Butyllithium in Hexan. Nach 2 h Rühren bei -20°C wurden bei -30°C 0.8 g *N,N*-Dimethylacetamid zutropft und 4 h bei 0°C gerührt (vgl. Lit.⁵⁾). Bei -30°C tropfte man 1.3 g **18** in 15 ml absol. THF hinzu, zersetzte nach 12 h Rühren bei -30°C mit 10proz. Ammoniumacetat-Lösung, extrahierte mit Chloroform, überführte das Rohprodukt **20** in den Tetrahydropyranylether und reinigte durch SC (E/PE 1:1). Ausb. 2.1 g (79%) **21**, farbloses Öl, IR: CON< 1640; CH=CH(*trans*) 960; Thiophen 855 cm⁻¹.

0.4 g **21** in 10 ml absol. Ether versetzte man unter N₂ bei 0°C mit 1.2 Äquiv. etherischer Ethylmagnesiumbromid-Lösung. Nach 1 h fügte man ein weiteres Äquivalent Grignard-Lösung hinzu und zersetzte nach 1 h mit Ammoniumchlorid-Lösung. Man reinigte durch DC (E/PE 1:3) und erhielt 75 mg **22**, farbloses Öl, IR: C≡C 2200; C=O 1715; CH=CH 1630, 950 cm⁻¹.

68 mg **22** schüttelte man in 5 ml Ether mit 5 ml 40proz. Schwefelsäure. Das Spaltprodukt (**23**) wurde in 0.5 ml absol. Ether und 0.1 ml absol. Pyridin mit 0.2 ml Isovaleryloxychlorid 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralwaschen reinigte man durch DC (E/PE 1:3) und erhielt in 38proz. Ausb. **24**, UV-, IR- und NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs³⁾.
— MS: M⁺ *m/e* = 318.129 (ber. für C₁₈H₂₂O₃S 318.129).

⁴⁾ R. D. Stephens und C. E. Castro, J. Org. Chem. **28**, 3313 (1963).

⁵⁾ D. N. Crouse und D. Seebach, Chem. Ber. **101**, 3113 (1968).