

Eine ungewöhnliche Reaktion von Acetylendicarbonsäure-dimethylester mit 2-Amino-3-thiophencarbonsäure-ethylester

Helmut Biere*, Christoph Herrmann und Georg-Alexander Hoyer

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstr. 170–178, D-1000 Berlin 65

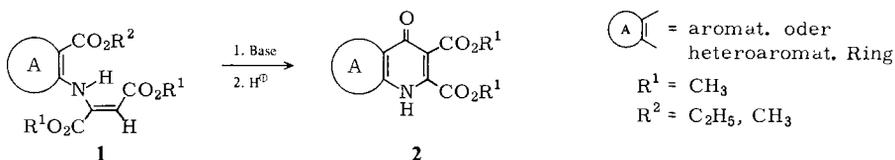
Eingegangen am 12. Mai 1977

2-Amino-3-thiophencarbonsäure-ethylester (3) reagiert mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester zu einem Mehrkomponentengemisch, das neben dem erwarteten Michael-Addukt 4 noch die Cycloaddukte 5, 6 und 7 enthält. Die Konstitution dieser Produkte wird ermittelt und ihre Bildung diskutiert.

An Unusual Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Ethyl 2-Amino-3-thiophenecarboxylate

Ethyl 2-amino-3-thiophenecarboxylate (3) reacts with dimethyl acetylenedicarboxylate to give a multiple component mixture which does not only contain the expected Michael adduct 4 in modest yield, but the cyclo-adducts 5, 6, and 7, too. The structures of these products are determined and the mechanism of their formation is discussed.

Kürzlich konnte gezeigt werden, daß aus den Verbindungen 1 durch basenkatalysierte Reaktion anellierte 4-Oxo-1,4-dihydro-2,3-pyridindicarbonsäure-Derivate 2 dargestellt werden können¹⁾.



Die für diese Reaktion benötigten Ausgangsprodukte 1 sind im allgemeinen gut zugänglich, z.B. durch Michael-Addition der entsprechenden *o*-Aminoarylester oder ähnlicher Derivate²⁾ an Acetylendicarbonsäureester. Bei Verwendung elektronreicher heteroaromatischer *o*-Aminoester muß jedoch mit Nebenreaktionen gerechnet werden, wie sie an folgendem Beispiel beobachtet wurden (Schema 1).

Wie berichtet¹⁾, führt die Umsetzung von 2-Amino-3-thiophencarbonsäure-ethylester (3)³⁾ mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester in *tert*-Butylalkohol unter Rückfluß nur

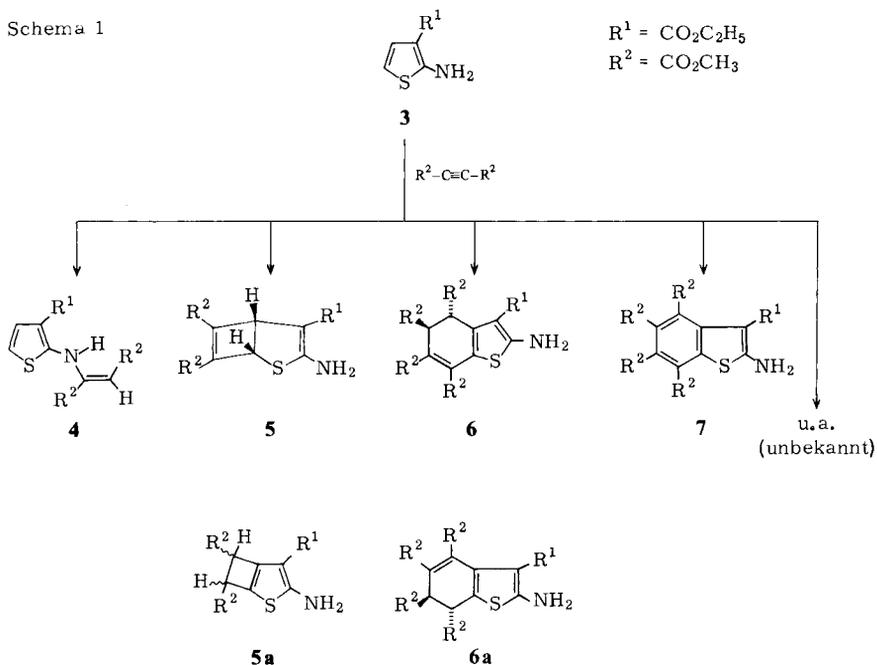
¹⁾ H. Biere und W. Seelen, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1972.

²⁾ ^{2a)} E. C. Taylor und N. D. Heindel, J. Org. Chem. 32, 3339 (1967). – ^{2b)} S. K. Khetan, J. G. Hiriyakkanavar und M. V. George, Tetrahedron 24, 1567 (1968).

³⁾ ^{3a)} May u. Baker Ltd. (Erf. D. R. Brodd, J. R. Hatton und E. W. Parnell), D.O.S. 2040579 (25. Febr. 1971) [Chem. Abstr. 74, P141508m (1971)]. – ^{3b)} K. Gewalt, Chem. Ber. 98, 3571 (1965).

zu einer mäßigen Ausbeute (ca. 25%) an Michael-Addukt **4** neben hauptsächlich polareren Produkten. Die unter milderen Bedingungen in Dimethylsulfoxid wiederholte Reaktion ergab ein gleiches Produktspektrum (beurteilt nach dem Dünnschichtchromatogramm) mit wenig unterschiedlicher Produktverteilung. Nach mehrmaliger Chromatographie der Reaktionsprodukte an Kieselgel konnten die Verbindungen **5**, **6** und **7** rein erhalten und ihre Konstitutionen ermittelt werden.

Schema 1



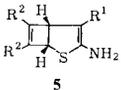
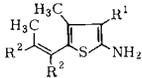
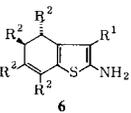
Konstitutionsermittlung der Verbindungen **5**, **6** und **7**

Die Molekülgrößen für **5**, **6** und **7** ergeben sich aus den Massenspektren. Danach liegt bei **5** ein Addukt aus einem Molekül **3** und einem Molekül Acetylendicarbonsäure-dimethylester vor, während bei **6** und **7** das Verhältnis von **3** zu Acetylendicarbonsäure-ester 1 : 2 beträgt.

Einen starken Hinweis auf die Konstitution von **5** liefert das UV-Spektrum (s. Tab. 1), das dem eines entsprechenden Thiophenderivates widerspricht, da die mittelstarke Bande bei 262 nm fehlt und die Extinktion der langwelligen Bande bei 297 nm ($\epsilon = 12400$) für ein aromatisches System zu hoch ist. Damit muß die isomere Konstitution **5a** ausgeschlossen werden. Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, in dem beide Methoxycarbonylgruppen magnetisch äquivalent sind und in ihrer Signallage Methoxycarbonylgruppen an $\text{sp}^2\text{-C}$ -Zentren und nicht an $\text{sp}^3\text{-C}$ -Zentren entsprechen (in CDCl_3 : Propionsäure-methylester $\delta = 3.67$; Acrylsäure-methylester

$\delta = 3.78^4)$. Danach sollte **5** und nicht ein anderes Doppelbindungsisomeres im Vier-ring vorliegen. Die Größe der vicinalen Kopplung der beiden Cyclobutenprotonen von $J = 4.5 \text{ Hz}$ ist analog zu denen von ähnlichen anellierten Systemen⁵⁾.

Tab. 1. Experimentelle und berechnete UV-Daten von Thiophenderivaten

	experimentell		berechnet ^{d)}		berechnet ^{e)}	
	λ_{max} (nm)	ϵ	λ (nm)	$f^f)$	λ (nm)	$f^f)$
a)	221	27600	214	0.40		
	262	3680		220	0.38	
	295	5820		255	0.16	
				295	0.28	
b)	219	15700		211	0.15	
	297	12400		218	0.12	
				300	0.43	
c)	212.5	8910				
				218	0.12	219
				221	0.73	228
b)	220	19000		237	0.27	249
	266	3420		240	0.09	255
	316	5180		267	0.07	264
	400	18400		294	0.07	302
				352	0.68	389

a) Gemessen in Methanol; hergestellt in den Forschungslaboratorien der Schering AG.

b) Gemessen in Methanol.

c) Gemessen in Ethanol; vgl. Lit.¹⁹⁾.

d) Berechnet mit experimentellen Geometriedaten von Thiophenen¹⁷⁾ sowie Standardbindungs-längen und -winkeln¹⁸⁾ für die Seitenketten.

e) Berechnet wie unter d) angegeben, jedoch mit Bindungsausgleich im chromophoren System (alle entsprechenden C-C-Bindungslängen 1.40 Å).

f) Oszillatorstärke.

Für die Konstitutionsermittlung von **6** ist wichtig, daß nach den ¹H-NMR-Signal-lagen der vier Methoxycarbonylgruppen zwei Gruppen an sp²- und zwei Gruppen an sp³-Zentren gebunden sind (s. o.). Damit bleiben unter Beachtung der UV-Absorption (s. u.) als mögliche Konstitutionen nur **6a** und **6** übrig. Die sehr langwellige und intensive UV-Absorption bei 400 nm läßt ein ausgedehntes konjugiertes System mit Donor-

⁴⁾ C. J. Pouchert und J. R. Campbell, The Aldrich Library of NMR Spectra, Vol. III, S. 22a und 37a, Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee 1974.

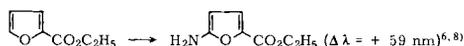
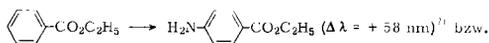
⁵⁾ L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Edition, S. 320, Pergamon Press, Oxford-London-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Paris-Braunschweig 1969.

und Acceptorgruppen an den Enden vermuten. Nur **6** besitzt ein derartiges System. Eine grobe Abschätzung der UV-Daten aus ähnlichen Systemen ist aus Tab. 2 ersichtlich. Die Übereinstimmung mit den experimentellen UV-Werten ist befriedigend.

Tab. 2. UV-Daten von Thiophenderivaten

System/Gruppe	λ [nm]	ϵ	Lit.
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	311	18200	6)
5-NH ₂	+ 59		a)
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	370	≈ 20000	

a) Abgeschätzt nach



Nach der gegenseitigen Kopplung der beiden Cyclohexadienprotonen von $J = 1.2$ Hz muß der Torsionswinkel zwischen ihnen nahezu 90° betragen. Das ist nach Dreiding-Modellen nur möglich, wenn die beiden Methoxycarbonylgruppen an den sp^3 -Zentren quasiaxial *trans*-ständig sind. Aus Gründen der sterischen Wechselwirkung dieser Gruppen miteinander und mit den anderen Estergruppen ist diese *trans*-Konfiguration energetisch begünstigt. Auffälligerweise erscheint die Methylengruppe der Ethoxycarbonylgruppe im NMR als doppeltes Quartett. Die beiden mittleren Signallinien eines AB-Systems sind durch die vicinale Methylgruppe aufgespalten; die äußeren Linien sind nicht zu erkennen. Die beiden Methylprotonen sind also diastereotop, was durch die räumliche Nähe der prochiralen Ethoxycarbonylgruppe zu einem chiralen Zentrum verursacht wird⁹⁾. Diese Verhältnisse liegen bei **6**, aber nicht bei **6a** vor.

Zur endgültigen Absicherung der Konstitutionen **5** und **6** haben wir quantenchemische Berechnungen der UV-Spektren nach der PPP-Methode^{10, 11)} mit dem Programm OPSZDO¹²⁾ durchgeführt. Die benutzten Parameter wurden der Literatur^{11, 13-16)} entnommen. Einige wurden etwas modifiziert, um Estergruppen beschreiben zu können. Die Eichung erfolgte an einfachen ungesättigten Estern.

6) G. Pappalardo, Gazz. Chim. Ital. **89**, 540 (1959).

7) D. H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 32, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.

8) G. M. Klein, J. P. Heotis und J. A. Buzard, J. Biol. Chem. **238**, 1625 (1963).

9) W. B. Jennings, Chem. Rev. **75**, 307 (1975).

10) R. G. Parr, The Quantum Theory of Molecular Electronic Structure, W. A. Benjamin, Inc., New York-Amsterdam 1964.

11) I. Fischer-Hjalmars und M. Sundbom, Acta Chem. Scand. **22**, 607 (1968).

12) M. Sundbom, University of Stockholm, Institute of Theoretical Physics.

13) B. Roos, Acta Chem. Scand. **21**, 2318 (1967).

14) H. Jensen und P. N. Skancke, Acta Chem. Scand. **22**, 2899 (1968).

15) G. Höjer, Acta Chem. Scand. **23**, 2589 (1969).

16) A. Skancke und P. N. Skancke, Acta Chem. Scand. **24**, 23 (1970).

$$\begin{aligned}
 W^0(\dot{O}) &= -0.5880 \text{ statt } -0.7203 \text{ a. u.} \\
 \gamma_{\mu\mu}(\dot{O}) &= 0.5597 \text{ statt } 0.6946 \text{ a. u.} \\
 \beta_{\mu\nu}^0(\dot{O}) &= -0.1100 \text{ statt } -0.0904 \text{ a. u.} \\
 \gamma_{\mu\nu}^0(\dot{O}) &= 0.2900 \text{ statt } 0.3429 \text{ a. u.}
 \end{aligned}$$

Da keine experimentellen Geometrien für **5** und **6** bekannt sind, haben wir das Thiophensystem durch experimentelle Daten ähnlicher Verbindungen angenähert¹⁷⁾ und für die Seitenketten Standardbindungsängen und -winkel¹⁸⁾ verwendet.

Als Testverbindung haben wir 2-Amino-3-thiophencarbonsäure-methylester benutzt. Die Werte der Tab. 1 zeigen, daß das UV-Spektrum dieser Verbindung nach Bandenlagen und Intensitäten gut wiedergegeben wird. Bei **5** wurde nur das entsprechende Dihydrothiophen-System berechnet. Unter Kombination mit dem experimentellen UV-Spektrum von Dimethylmaleinsäure-dimethylester¹⁹⁾ ergibt sich ein Zweibandenspektrum, wie es für **5** gefunden wurde (s. Tab. 1).

Das experimentelle UV-Spektrum von **6** wird durch zwei intensive Banden bei 220 und 400 nm bestimmt. Die Berechnung gibt diese Verhältnisse gut wieder, wobei die Berücksichtigung des Bindungsausgleichs im chromophoren System analog den Verhältnissen bei Merocyaninen eine bathochrome Verschiebung vor allem der langwelligen Bande bringt (s. Tab. 1). Analoge Berechnungen für andere Doppelbindungsisomere, besonders **6a**, ergeben keine intensiven UV-Absorptionen > 320 nm.

Nach dem Massenspektrum liegt bei **7** das aromatische Benzothiophenderivat vor. Die ¹H-NMR-Signallagen der vier Methoxycarbonylgruppen entsprechen denen von aromatischen Carbonsäure-methylestern (in CDCl₃: Benzoesäure-methylester $\delta = 3.90$; Phthalsäure-dimethylester $\delta = 3.91$ ²⁰⁾). Erwartungsgemäß erscheinen jetzt die Methylenprotonen der Ethoxycarbonylgruppe als einfaches Quartett, weil kein chirales Zentrum mehr vorhanden ist.

Mechanismus der Reaktion und Diskussion

Aus den in Tab. 3 wiedergegebenen Produktausbeuten ergibt sich ein Verhältnis von Michael-Addukt/Cycloaddukten von etwa 1:1, wobei das Verhältnis geringfügig abhängig von der eingesetzten Menge Acetylderivat zu sein scheint. (Für eine eingehendere Diskussion sind die erhaltenen Daten ungeeignet, weil größere Mengen Reaktionsprodukt mit unbekannter Konstitution unberücksichtigt bleiben mußten.)

Tab. 3. Produktausbeuten der Reaktionen von **3** mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester

3	Edukte (Moläquivv.) Acetylendicarbonsäure- dimethylester	nicht- umgesetztes 3	Produkte (%) ^{a)}			
			Michael- Addukt 4	5	Cycloaddukte 6 7	
1	1.1	24	12.8	4.3	2.4	2.2
1	2.0	—	14.7	3.4	6.8	4.6

^{a)} Bezogen auf eingesetzte Menge an **3**.

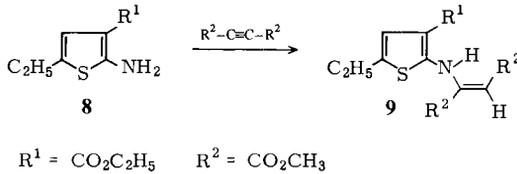
¹⁷⁾ A. R. Katritzky, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York-London 1972.

¹⁸⁾ J. A. Pople und M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4253 (1967).

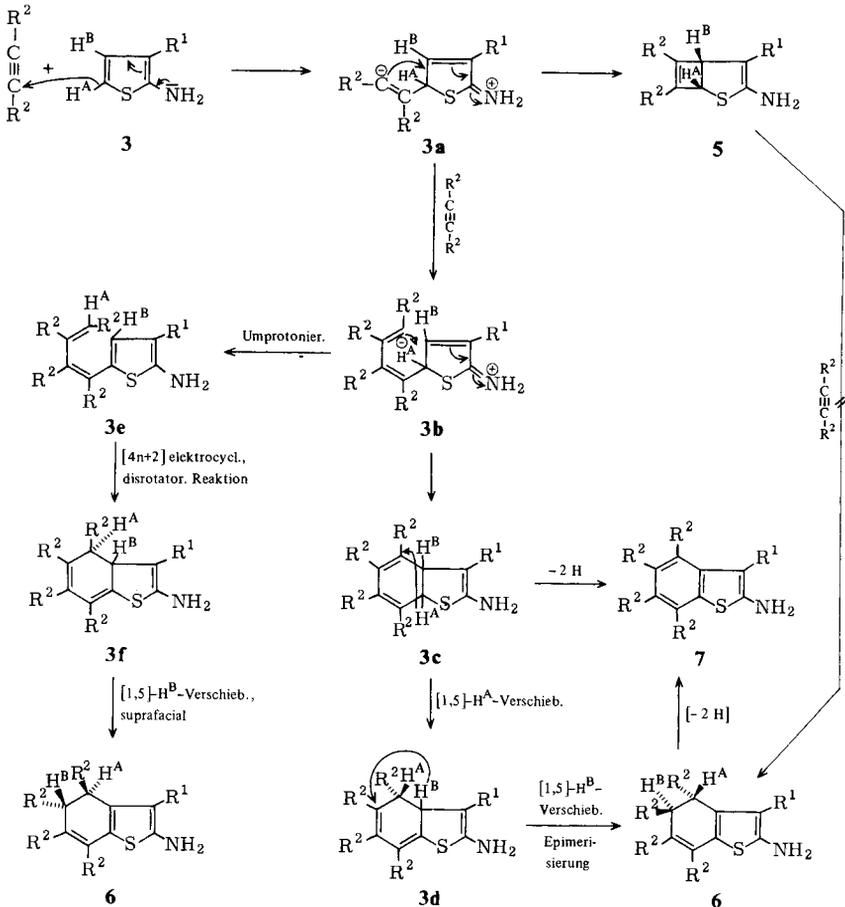
¹⁹⁾ R. F. Rekker, P. J. Brombacher, H. Hamann und W. Th. Nauta, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **73**, 410 (1954).

²⁰⁾ Lit.⁴⁾, Vol. VII, S. 27b und 36a.

Demgegenüber wird bei der Umsetzung von 2-Amino-5-ethyl-3-thiophencarbonsäureethylester³⁾ (**8**) mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester nur das Michael-Addukt **9** in ca. 50proz. Ausbeute erhalten, während keinerlei Hinweise auf Cycloadditionsprodukte vom Typ **5**, **6** oder **7** gefunden wurden. Der Ethyl-Substituent in 5-Position blockiert demnach den Zutritt des Elektrophils an die reaktive C-5-Stelle.



Schema 2. Mechanismus ($\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$)



Über die Bildung von Cycloadditionsprodukten aus Thiophenderivaten und Acetylenverbindungen sowohl in $[2 + 2]$ - als auch $[4 + 2]$ -Cycloaddition ist gerade in neueren Arbeiten^{21a-e)} berichtet worden.

Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß die Reaktionsprodukte **5**, **6** bzw. **7** durch einen Synchronprozeß gebildet werden. Vielmehr schlagen wir als mögliche Bildungswege die in Schema 2 skizzierten Sequenzen vor:

Durch Reaktion von **3** mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester entsteht die dipolare Zwischenstufe **3a**, die sowohl direkt das 1:1-Addukt **5** bilden als auch mit einem zweiten Molekül Acetylendicarbonsäureester über mehrere Zwischenstufen in **6** übergehen kann. **6** entsteht jedoch nicht aus **5** durch Einwirkung von Acetylendicarbonsäure-dimethylester, wie überprüft wurde.

Die Bildung des Benzothiophens **7** erfolgt wahrscheinlicher aus den Dihydrobenzothiophen-Zwischenprodukten **3c-f** als aus **6**, und zwar vermutlich durch Disproportionierung oder durch Reaktion mit Dimethylsulfoxid. Für diese Überlegungen sprechen zwei Gründe:

1. Die Überführung von **6** nach **7** in Dimethylsulfoxid-Lösung unter den üblichen Reaktionsbedingungen (bei zusätzlicher Belüftung mit Luftsauerstoff) gelingt nur sehr langsam und unvollständig.

2. Bei der Umsetzung von **3** mit Acetylendicarbonsäureester unter Luftausschluß bildet sich ebenfalls **7**.

Weitere Umsetzungen

Dehydrierungsversuche an **6** mit Pd/C oder Mangandioxid blieben erfolglos. Demgegenüber verläuft — wie erwähnt — die autoxidative Reaktion mit Luftsauerstoff zwar langsam und unvollständig, aber doch eindeutig zu **7** ab. Rascher und nahezu vollständig gelingt die Umsetzung zu **7**, wenn **6** in Gegenwart von Cu^{II} -Ionen in Dimethylformamid unter Durchleiten von Luft gerührt wird²²⁾; als Zwischenprodukt tritt hierbei vermutlich ein Hydroxyderivat auf, das unter Verlust von Wasser in **7** übergeht.

Herrn *W. Seelen* danken wir für engagierte und geschickte präparative Mitarbeit. Die Herren *Dr. G. Cleve* und *Dr. D. Rosenberg* waren bei der Interpretation von Spektren behilflich. Gleichfalls danken wir den Mitarbeitern des Analytischen Kontrollabors für die Ausführung von Mikroanalysen und *Dr. P. Blaszkiewicz* für bereitgestelltes Ausgangsmaterial. Herrn Prof. *Dr. E. Winterfeldt* schulden wir schließlich besonderen Dank für die Diskussion unserer Ergebnisse.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Gerät Büchi SMP-20. — Die Reaktionen wurden routinemäßig dünnschichtchromatographisch an Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) mit dem Laufmittel Toluol/Methanol (10:1) kontrolliert. — Für Säulenchromatographie wurde Kieselgel (Korngröße 0.063–0.1 mm, Fa. Woelm) verwendet.

²¹⁾ ^{21a)} *R. Helder* und *H. Wynberg*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 605. — ^{21b)} *H. J. Kuhn* und *K. Gollnick*, ebenda **1972**, 1909; *Chem. Ber.* **106**, 674 (1973). — ^{21c)} *H. Wynberg* und *R. Helder*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3647. — ^{21d)} *D. N. Reinhoudt*, *H. C. Volger*, *C. G. Kouwenhoven*, *H. Wynberg* und *R. Helder*, ebenda **1972**, 5269. — ^{21e)} *D. N. Reinhoudt* und *C. G. Kouwenhoven*, *Tetrahedron* **30**, 2093 (1974).

²²⁾ *K. Krohn*, *H.-W. Ohlendorf* und *E. Winterfeldt*, *Chem. Ber.* **109**, 1389 (1976).

IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 621, in getemperten KBr-Tabletten. — UV-Spektren: Cary 14, in Methanol. — ¹H-NMR-Spektren: Bruker HX 90, in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard. — Massenspektren: Varian MAT CH 7A, bei 70 eV.

*Umsetzung von 2-Amino-3-thiophencarbonsäure-ethylester*²³⁾ (3)

a) Mit ca. 1 Moläquiv. Acetylendicarbonsäure-dimethylester: Zu 10.3 g (60 mmol) **3** in 15 ml Dimethylsulfoxid werden unter Rühren 9.4 g (66 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester getropft, wobei die Temp. der Mischung von 22°C auf 26°C ansteigt. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. (12 Torr, 110°C Badtemp.) abdestilliert und der dunkelrote ölige Rückstand (21 g) säulenchromatographisch an Kieselgel (5 × 45 cm) mit Hexan/Ethylacetat (ansteigend 5–20 Vol.-%) getrennt. Man erhält als

Fraktion 1: 2.34 g (24%) Ausgangsmaterial **3** (DC: *R_F* 0.55);

Fraktion 2: 2.4 g (12.8%²³⁾ 2-(3-Ethoxycarbonyl-2-thienylamino)fumarsäure-dimethylester¹⁾ (**4**) (DC: *R_F* 0.6).

Durch Elution mit Methanol wird

Fraktion 3: 13.4 g erhalten, die aus mehreren Produkten besteht. Erneute Säulenchromatographie an Kieselgel (5 × 40 cm) mit Toluol/Ethylacetat (ansteigend 5–25 Vol.-%) ergibt

Fraktion 31: 1.97 g Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus CCl₄ 0.8 g (4.3%²³⁾ 3-Amino-4-thiabicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-2,6,7-tricarbonsäure-2-ethylester-6,7-dimethylester (**5**), Schmp. 122–123°C (DC: *R_F* 0.39).

IR: 3380, 3280, 3190, 3120 (NH₂), 1740, 1725 (CO₂CH₃), 1650 (CO₂C₂H₅), 1615, 1515 (νC=C + δNH₂), 1220 cm⁻¹ (=C–O). — NMR: δ = 1.24 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3.78 (s, 6H, 2 × CO₂CH₃), 4.13 (q, *J* = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.55 d und 4.68 d (AB-System, *J* = 4.5 Hz, 2H, >CH–CH<), 6.24 (breites s, 2H, NH₂). — MS: *m/e* = 313 (24%; M⁺), 281 (28; M⁺ – CH₃OH), 268 (5; M⁺ – OC₂H₅), 255 (8), 254 (10; M⁺ – CO₂CH₃), 240 (6; M⁺ – CO₂C₂H₅), 223 (6), 222 (8; 281 – CO₂CH₃), 209 (15), 208 (14; 254 – C₂H₅OH), 171 (95; A⁺), 125 (100; 171 – C₂H₅OH), 97 (11; 125 – CO), 59 (12; CO₂CH₃).

C₁₃H₁₅NO₆S (313.3) Ber. C 49.83 H 4.82 N 4.47 S 10.23

Gef. C 49.40 H 4.96 N 4.40 S 10.42

Fraktion 32: 2.88 g Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus CCl₄ 0.64 g (2.4%²³⁾ 2-Amino-4,5-dihydrobenzo[*b*]thiophen-3,4,5,6,7-pentacarbonsäure-3-ethylester-4,5,6,7-tetramethylester (**6**), Schmp. 174–175°C, als orangegelbe Kristalle (DC: *R_F* 0.33).

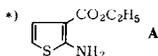
IR: 3410, 3300 (NH₂), 1730 (CO₂CH₃), 1675 (CO₂C₂H₅), 1580, 1510 (νC=C + δNH₂), 1235 cm⁻¹ (=C–O). — NMR: δ = 1.34 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3.65 s, 3.68 s, 3.79 s und 3.87 s (12H, 4 × CO₂CH₃), 4.29 (dq, Quartetaufspaltung der beiden mittleren Signallinien (Δδ = 0.03 ppm) eines AB-Systems, *J* = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 5.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, 4-H), 6.54 (breites s, 2H, NH₂). — MS: *m/e* = 455 (30%; M⁺), 424 (9; M⁺ – OCH₃), 395 (11; M⁺ – CH₃OH – CO), 364 (100; M⁺ – CH₃OH – CO₂CH₃), 350 (39; M⁺ – C₂H₅OH – CO₂CH₃), 337 (18; M⁺ – 2CO₂CH₃), 336 (15; 364 – CO), 318 (20; 364 – C₂H₅OH), 306 (21; 337 – OCH₃), 292 (18; 337 – OC₂H₅), 291 (15; 337 – C₂H₅OH), 260 (41; 306 – C₂H₅OH), 59 (11; CO₂CH₃).

Die UV-Daten von **5** und **6** sind in Tab. 1 zusammengestellt.

C₁₉H₂₁NO₁₀S (455.4) Ber. C 50.11 H 4.65 N 3.08 S 7.04

Gef. C 50.25 H 4.38 N 2.92 S 7.31

²³⁾ Die Ausbeuten wurden auf die eingesetzte Menge **3** bezogen.



Fraktion 33: 1.9 g Rohprodukt; nach Umkristallisation aus Ether 0.6 g (2.2%²³⁾ 2-Amino-benzo[b]thiophen-3,4,5,6,7-pentacarbonyl-3-ethylester-4,5,6,7-tetramethylester (**7**), Schmp. 148–150°C (7 fluoresziert intensiv hell im UV-Licht auf Kieselgel; DC: R_F 0.25).

UV: λ_{\max} (ϵ) = 223 (18400), 249 (21400), 282 (22100), 319 (7020), 362 nm (6520). – IR: 3440, 3320, 3270, 3190 (NH₂), 1740, 1730, 1720, 1705 (CO₂CH₃), 1672 (CO₂C₂H₅), 1605, 1560, 1510 (νC=C + δNH₂), 1235, 1215 cm⁻¹ (=C–O). – NMR: δ = 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3.85 s, 3.87 s, 3.88 s und 3.94 s (12H, 4 × CO₂CH₃), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 6.52 (breites s, 2H, NH₂). – MS: m/e = 453 (100%; M⁺), 422 (19; M⁺ – OCH₃), 407 (26; M⁺ – C₂H₅OH), 362 (94; M⁺ – CH₃OH – CO₂CH₃), 348 (12; M⁺ – C₂H₅OH – CO₂CH₃), 329 (28), 319 (17), 304 (13), 291 (43), 233 (28), 59 (10; CO₂CH₃).

C₁₉H₁₉NO₁₀S (453.4) Ber. C 50.33 H 4.22 N 3.09 S 7.07
Gef. C 50.18 H 4.37 N 2.89 S 6.96

b) *Mit 2 Moläquiv. Acetylendicarbonyl-dimethylester*: Zu 17.0 g (120 mmol) Acetylendicarbonyl-dimethylester wird unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 10.3 g (60 mmol) **3** in 15 ml Dimethylsulfoxid getropft und 17 h bei dieser Temp. gehalten, anschließend noch 3 h auf 50–60°C erhitzt. Die Aufarbeitung und Reinigung erfolgt wie unter a) beschrieben, und man erhält 2.76 g (14.7%) **4**; 0.63 g (3.4%) **5**, Schmp. 122–123°C; 1.86 g (6.8%) **6**, Schmp. 174 bis 175°C und 1.24 g (4.6%) **7**, Schmp. 149–150°C.

c) *Mit 2 Moläquiv. Acetylendicarbonyl-dimethylester unter Stickstoff*: Durch 5 ml Dimethylsulfoxid, die in einem 10-ml-Zweihalskolben mit Steigrohr vorgelegt werden, wird 20 min lang ein Strom von Reinstickstoff geleitet. Nach Zugabe von 1.7 g (12 mmol) Acetylendicarbonyl-dimethylester und 1.0 g (6 mmol) **3** wird unter Stickstoffballast bei Raumtemp. gerührt. Eine nach 15 h entnommene DC-Probe weist neben Ausgangsmaterial **3** und den Produkten **4**, **5** und **6** eindeutig **7** auf, kenntlich an seiner charakteristischen hellen Fluoreszenz unter langwelligem UV (366 nm) sowie seinem R_F (0.25). Nach 60 h bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel am Kugelrohr abdestilliert (0.1 Torr, bis 140°C) und der Rückstand (2.3 g) säulenchromatographisch an Kieselgel (2 × 80 cm) mit Toluol/Ethylacetat (ansteigend 0–20 Vol.-%) aufgetrennt. Man erhält 0.34 g (18.1%) **4**; 0.13 g (6.9%) **5** (CCl₄/Ether), Schmp. 123–124°C; 0.06 g (2.2%) **6**, Schmp. 170–172°C (CCl₄/Ether); 0.1 g (3.7%) **7**, Schmp. 149–150°C (CCl₄/Ether).

*Umsetzung von 2-Amino-5-ethyl-3-thiophencarbonyl-ethylester (**8**)³⁾ mit Acetylendicarbonyl-dimethylester*: 12.0 g (60 mmol) **8**, gelöst in 15 ml Dimethylsulfoxid, werden mit 9.4 g (66 mmol) Acetylendicarbonyl-dimethylester zunächst 14 h bei Raumtemp., anschließend noch 6 h bei 80°C (Badtemp.) gerührt. Nach Zusatz von weiteren 0.94 g (6.6 mmol) Acetylendicarbonyl-dimethylester wird weitere 5 h auf 80–100°C erhitzt, dann das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Öl wird am Kugelrohr destilliert (0.1–0.2 Torr, bis 215°C Ofentemp.), wobei 13.6 g flüchtige Bestandteile übergehen und ca. 7 g Rückstand²⁴⁾ verbleiben. Aus dem Destillat erhält man nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Säule 5 × 45 cm) mit Hexan/Ethylacetat (10 : 1) als Laufmittel neben 0.5 g zurückgewonnenem **8** 9.8 g (48%) 2-(3-Ethoxycarbonyl-5-ethyl-2-thienylamino)fumarsäure-dimethylester (**9**) mit n_D^{24} 1.5793.

¹H-NMR: δ = 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.36 (t, J = 7 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2.69 (dq, J = 1.2 und 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.79 s und 3.88 s (6H, 2 × CO₂CH₃), 4.35 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.43 (s, 1H, =CH–CO, *trans*)²⁵⁾, 6.83 (t, J = 1.2 Hz, 1H, 4-H).

*Umsetzung von **5** mit Acetylendicarbonyl-dimethylester*: Zu 0.63 g (2 mmol) **5** in 3 ml Dimethylsulfoxid werden 0.31 g (2.2 mmol) Acetylendicarbonyl-dimethylester hinzugefügt.

²⁴⁾ Nach dem DC beurteilt, enthält der Rückstand keine zu **5**, **6** oder **7** analogen Cycloaddukte.

²⁵⁾ R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl und H. Huber, Chem. Ber. **99**, 2526 (1966).

Die Mischung wird erst 5 h bei Raumtemp., dann 8 h bei 80°C (Badtemp.) gerührt. Anschließend wird erneut 0.12 g (0.8 mmol) Acetylenester zugegeben und weitere 2 h auf 80°C erhitzt.

Das DC der Mischung weist mehrere Produkte auf, von denen aber keines identisch ist mit **6** oder **7**. Hauptbestandteil ist Ausgangsmaterial **5**. Die chromatographische Auftrennung der Reaktionsprodukte an Kieselgel bleibt erfolglos.

Dehydrierungsversuche mit 6

a) 50 mg (0.11 mmol) **6** in 2 ml Dimethylsulfoxid werden 6 d bei Raumtemp. gerührt, wobei langsam Luft durch die Lösung geleitet wird. Nach Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Ethylacetat verbleibt ein organischer Rückstand (40 mg), der durch präp. SC [Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck)] mit Toluol/Methanol (10:1) getrennt wird. Man erhält nach Umkristallisation aus CCl₄/Ether 10 mg (20%) **7**, Schmp. 146–147°C. Das Produkt ist IR-spektroskopisch und dünn-schichtchromatographisch identisch mit einer Vergleichsprobe.

b) 110 mg (0.24 mmol) **6** in 2 ml Dimethylformamid werden in Gegenwart von 90 mg (0.45 mmol) CuCl₂·2H₂O unter Durchleiten von Luft 2 d bei Raumtemp. gerührt²⁵⁾. Nach Abdestillation des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und, wie unter a) beschrieben, durch präp. SC gereinigt. Nach Umkristallisation erhält man 50 mg (44.2%) **7**, Schmp. 147–148°C. (Der Mutterlaugenrückstand, ca. 50 mg, enthält ebenfalls noch **7**, das jedoch nicht weiter aufgereinigt wurde.)

c) 10 mg **6** in 2 ml Toluol werden in Gegenwart von 10 mg Palladiumkohle (10%) 24 h unter Rückfluß gekocht. Dünnschichtchromatographisch wird nur Ausgangsmaterial festgestellt.

d) 30 mg **6** in 5 ml Toluol werden mit 30 mg Mangandioxid (Fa. Merck) 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Mangandioxids und Nachwaschen mit Toluol hinterläßt die eingeeengte organische Phase einen Rückstand (20 mg), der nach DC hauptsächlich Ausgangsmaterial **6** neben geringen Mengen neuer Produkte unbekannter Konstitution enthält. Benzothiophen **7** ist nicht enthalten.

[162/77]