

64. Photoreaktionen des 3-(2-Thienyl)-2,2-dimethyl-2 *H*-azirins

von Karl-Heinz Pfoertner und Reinhard Zell

Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

(5. II. 80)

Synthesis and Photochemistry of 3-(2-Thienyl)-2,2-dimethyl-2 *H*-azirine

Summary

The synthesis of 3-(2-thienyl)-2,2-dimethyl-2 *H*-azirine (**1**) is described. UV-irradiation of **1** in benzene solution generates the nitrile isopropylide **2** which reacts in a regiospecific manner with activated C,C and C,O double bonds to give 1-pyrrolines and 3-oxazolines, respectively. With chelidonic acid diethyl ester the cycloaddition of **2** to the C,C double bond is preferred.

Durch 1,3-dipolare Cycloaddition von photochemisch aus 3-Aryl-2,2-dimethyl-2 *H*-azirinen erzeugten Benzonitril-isopropyliden an Vinylpyridine erhält man 1-Pyrroline, deren Hydrierung zu analgetisch wirksamen Pyrrolidinen führt [1]. Da uns auch die pharmakologischen Eigenschaften der entsprechenden Thienylverbindungen interessierten, haben wir das noch nicht beschriebene 3-(2-Thienyl)-2,2-dimethyl-2 *H*-azirin (**1**) synthetisiert und bei dieser Gelegenheit dieses nicht nur mit Vinylpyridinen, sondern auch mit anderen Dipolarophilen photochemisch zur Reaktion gebracht.

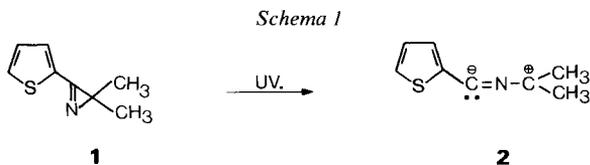
1. *Synthese von 3-(2-Thienyl)-2,2-dimethyl-2 H-azirin (1)*. Der durch *Grignard*-Reaktion von Thiophen-2-aldehyd mit 2-Brompropan erhaltene sekundäre Alkohol wurde nach *Corey & Suggs* [2] mit Pyridiniumchlorochromat zum Isopropyl-2-thienylketon oxydiert, welches analog der Synthese von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2 *H*-azirin [3] mit 1,1-Dimethylhydrazin das Dimethylhydrazon lieferte. Der Bildung des quarternären Ammoniumsalzes mit Methyljodid folgt dann der basenkatalysierte Ringschluss zum 2 *H*-Azirin **1**.

Das in [3] angegebene Verfahren lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Synthese von **1** übertragen, sondern muss in einigen Punkten modifiziert werden:

a) bei der Umsetzung des 1,1-Dimethylhydrazins mit Isopropyl-2-thienylketon ist es zweckmässig, das entstehende Wasser z.B. durch ein Molekularsieb zu binden. Trotzdem erfolgt diese Reaktion wesentlich langsamer als im Falle des Isobutyrophenons [3];

b) Isobutyrophenon-trimethylhydrazoniumjodid entsteht nach [3] aus dem Hydrazon und Methyljodid in Äthanol, während für die Herstellung der entsprechenden 2-Thienylverbindung Nitromethan das geeignete Lösungsmittel ist;

c) für die Herstellung von **1** gilt, was wir in verstärktem Masse schon bei den Synthesen anderer 2 *H*-Azirine beobachtet haben, dass nämlich der Reinigung des Hydrazoniumjodids besondere Bedeutung zukommt. Bis hierher mitgeschleppte oder aus dem Hydrazoniumjodid neu entstandene

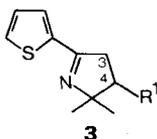


Verunreinigungen lassen sich aus **1** kaum noch entfernen (siehe Fussnote 1 im exper. Teil). Deswegen ist es auch notwendig, die zur Reinigung des Hydrazoniumjodids notwendige mehrfache Umkristallisation unter Ausschluss von Licht vorzunehmen und es anschliessend bei Temperaturen unterhalb 45° zu trocknen.

2. *Photoreaktionen von 1*. Photochemisch verhält sich **1** sehr ähnlich wie die Phenylverbindung, d.h. die Einwirkung von UV.-Licht auf Lösungen von **1** liefert das entsprechende Nitril-ylid **2** (Schema 1), welches ebenso wie die Benzonitril-isopropylid 1,3-dipolare Cycloadditionen einzugehen vermag.

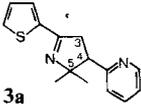
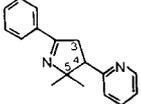
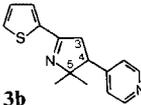
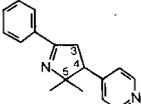
Dass man photochemisch aus 2*H*-Azirinen erzeugte Nitril-ylide mit aktivierten C,C-Doppelbindungen abfangen kann, ist bekannt [4-6], jedoch wurden einige der hier angegebenen Dipolarophile dieses Typs von uns erstmals in der Azirin-Photochemie zur Anwendung gebracht (vgl. auch [1]). Bei den von uns benutzten Dipolarophilen mit C,O-Doppelbindung ist dagegen nur das die Spiroverbindung **9** liefernde *N*-Acetyl-4-piperidon in der Azirin-Photochemie neu. Dabei ist anzumerken, dass *N*-Methyl-4-piperidon unter gleichen Bedingungen nicht reagiert.

2.1. *1-Pyrroline durch Reaktion von 2 mit aktivierten C,C-Doppelbindungen*. Die Cycloaddition von **2** an Vinylverbindungen kann sowohl 1-Pyrroline vom Typ **3** mit R¹ an C(4) als auch solche mit R¹ an C(3) ergeben. Für die aus Benzonitril-isopropylid und Vinylpyridinen entstandenen 1-Pyrroline ist durch Deuterierungsexperimente der Beweis geliefert worden, dass der Pyridylrest mit C(4) verknüpft ist [1]. Ein Vergleich von chemischen Verschiebungen der Thienylpyrroline **3a** und **3b** mit denjenigen der entsprechenden Phenylverbindungen (Tab.) belegt, dass sich auch **2** regiospezifisch in gleicher Weise wie Benzonitril-isopropylid an Vinylpyridine cycloaddiert. Dieser Befund wurde durch eine unabhängige Synthese von **3b** bestätigt [1]. Wir nehmen an, dass die Einwirkung von **2** auf Phenylvinylsulfon zum gleichen Substitutionsmuster (**3c**) führt, was aber mit spektroskopischen Daten allein nicht mit Sicherheit zu beweisen ist. Bei der analogen Reaktion von Benzonitril-isopropylid hat man bisher nur das aus dem 1-Pyrrolin durch Abspaltung von Phenylsulfinsäure entstandene 2*H*-Pyrrol gefasst [7], während uns ausgehend von **2** die Isolierung des Primärproduktes mit der angenommenen Struktur **3c** gelang. Die in beiden Fällen mögliche *retro-Michael*-



- 3a** R¹ = 2-Pyridyl
3b R¹ = 4-Pyridyl
3c R¹ = Phenylsulfonyl

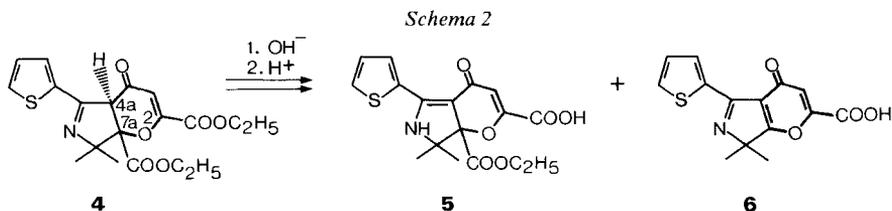
Tabelle. Vergleich der chemischen Verschiebungen (in ppm) von **3a** und **3b** (in CDCl₃ bei 60 MHz) mit denjenigen der entsprechenden Phenylverbindungen [1]

1-Pyrrolin	$>C(CH_3)_2$	2 H-C(3) und H-C(4)
 3a	0,83 _s und 1,55 _s	3,1-4,0 _m
	0,83 _s und 1,55 _s	3,1-4,2 _m
 3b	0,89 _s und 1,48 _s	3,34 _s
	0,87 _s und 1,48 _s	3,35 _m , fast _s

Addition der Phenylsulfinsäure spricht jedoch dafür, dass der Phenylsulfonylrest an C(4) und nicht an C(3) des 1-Pyrrolins gebunden ist. Im Gegensatz zu den entsprechenden Phenylverbindungen sind weder die Pyrrolone **3a** und **3b** noch die davon abgeleiteten Pyrrolidine analgetisch wirksam.

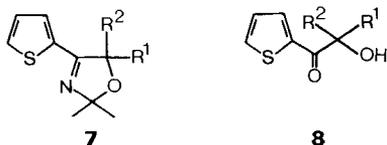
In welcher Weise sich **2** an eine der C,C-Doppelbindungen von Chelidonsäurediäthylester addiert, lässt sich ebenfalls nicht mit Sicherheit allein aus spektroskopischen Daten ableiten. Wir konnten das aus dieser Reaktion hervorgegangene Imin **4** jedoch durch Basenkatalyse in das tautomere Enamin **5** überführen, wobei das im ¹H-NMR.-Spektrum von **4** bei 3,21 ppm vorhandene scharfe Singulett des abgeschirmten Protons an C(4a) verschwand. Dafür trat im IR.-Spektrum von **5** eine bei **4** nicht zu beobachtende NH-Bande bei 3362 cm⁻¹ auf. Da nur die Struktur **4**, nicht aber eine aus der umgekehrten Verknüpfung von **2** mit Chelidonsäurediäthylester hervorgegangene Struktur zur Imin-Enamin-Tautomerie befähigt, ist die Struktur von **4** somit bewiesen¹⁾. Schliesslich muss noch erwähnt werden, dass bei der basenkatalysierten Isomerisierung von **4** auch die Estergruppe an C(2) verseift wird, während die sterisch gehinderte Äthoxycarbonylgruppe an C(7a) intakt bleibt. Als Nebenprodukt dieser Reaktion wurde die

¹⁾ Die Cycloaddition der aus 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirin, 3-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin und 2-Phenyl-1-azaspiro[2.5]oct-1-en photochemisch gebildeten Nitrilylide an Chelidonsäurediäthylester ergibt die zu **4** analogen Verbindungen 7,7-Dimethyl-4-oxo-5-phenyl-4a,7-dihydro-4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrrol-2,7a-dicarbonssäurediäthylester (Smp. 124-126°), 5-(*p*-Chlorphenyl)-7,7-dimethyl-4-oxo-4a,7-dihydro-4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrrol-2,7a-dicarbonssäurediäthylester (Smp. 138°) und Cyclohexanspiro[7'-4'-oxo-5'-phenyl-4',4'a-dihydro-7'a*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrrol]-2',7'a-dicarbonssäurediäthylester (Smp. 130-132°).



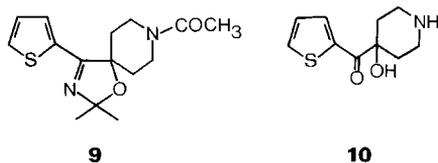
formal durch Eliminierung von Ameisensäureäthylester entstandene Verbindung **6** isoliert.

2.2. 3-Oxazoline durch Reaktion von **2** mit C, O-Doppelbindungen. Auch bei der Reaktion von photochemisch erzeugten Nitril-yliden mit C, O-Doppelbindungen sind zwei verschiedene Arten der Verknüpfung denkbar. Die eine führt zu 2-, die andere zu 3-Oxazolinen. Durch saure Hydrolyse eines auf diesem Wege synthetisierten Heterofünfringes zum entsprechenden Benzoin konnten Schmid *et al.* [8] zeigen, dass es sich dabei um ein 3-Oxazolin handelt. Auch wir haben dieses Verfahren auf die Photoprodukte **7a**, **7b**, **7c** und **9** angewendet und dabei die 2-Hydroxy-Ketone **8a**, **8b**, **8c** und **10** erhalten, was das Vorliegen von 3-Oxazo-



- 7a, 8a** R¹ = 2-Pyridyl, R² = Methyl
7b, 8b R¹ = 3-Pyridyl, R² = Methyl
7c, 8c R¹ = 4-Pyridyl, R² = Methyl
7d R¹ = 4-Dimethylaminophenyl, R² = H

linen bestätigte. Im Falle der durch Cycloaddition von **2** an *N*-Acetyl-4-piperidon synthetisierten Spiroverbindung **9**²⁾ wurde bei der Hydrolyse gleichzeitig der Acetylrest abgespalten und das am Stickstoff unsubstituierte Piperidin **10** als Hydrochlorid isoliert.



Für experimentelle Mitarbeit danken wir den Herren *K. Schaffner*, *F. Koch* und *M. Haldimann*. Ferner danken wir Herrn Dr. *W. Arnold*, Herrn *W. Meister* sowie Frau Dr. *M. Grosjean* für die Aufnahme und Interpretation der Spektren und dem Mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung Dr. *A. Dirscherl*) für die Elementaranalysen.

²⁾ Die Cycloaddition der aus 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirin, 3-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin und 2-Phenyl-1-azaspiro[2.5]oct-1-en photochemisch gebildeten Nitril-ylide an *N*-Acetyl-4-piperidon ergibt die zu **9** analogen Verbindungen 8-Acetyl-2,2-dimethyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en (Smp. 132°), 8-Acetyl-4-(*p*-Chlorphenyl)-2,2-dimethyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en (Smp. 179°) und 3-Acetyl-15-phenyl-7-oxa-3,14-diazadispiro[5.1.5.2]pentadec-14-en (Smp. 124°).

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Das Abdampfen der Lösungsmittel erfolgte im Rotationsverdampfer (RV.) bei 25–50°/12 Torr. Smp. auf einem Büchi-SMP-20-Gerät. ¹H-NMR.-Spektren bei 60 MHz, Angaben der chemischen Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (0 ppm); *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplet, *qa*=Quadruplett und *m*=Multiplet; Kopplungskonstanten *J* in Hz. Da sich bei den untersuchten 1-Pyrrolinen und 3-Oxazolinen innerhalb der von uns vorgenommenen strukturellen Variationen im Bereich der Signale für die aromatischen und heteroaromatischen Protonen keine charakteristischen Unterschiede ergaben, beschränken wir uns auf die Signale der Protonen an den C-Atomen des Fünfringes sowie auf diejenigen der Methylgruppen. IR.-Daten in cm⁻¹. Massenspektren (MS.): Es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt. Angabe in Massenzahlen (*m/z*), in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal (100%).

Die Belichtungen wurden mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe des Typs TQ 150 (*Quarzlampengesellschaft m.b.H., Hanau*) bei 23° in einem Ringmantelgefäß durch einen 3 mm dicken Pyrexglasfilter vorgenommen. Hierzu wurde das 2*H*-Azirin **1** zusammen mit der zweiten Komponente in 350 ml Benzol gelöst und vor und während der Photoreaktion mit Argon begast. Den Fortschritt der Reaktion verfolgten wir dünnschichtchromatographisch, indem wir alle 15 Min. Proben entnahmen. Nach beendeter Reaktion wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand im jeweils angegebenen Lösungsmittel aufgenommen und bei –18° zur Kristallisation gebracht. In Fällen, in denen dieses Verfahren nicht zum Erfolg führte, trennten wir zuvor die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien destillativ oder durch Chromatographie an Kieselgel ab. Mit Ausnahme des hochsiedenden Petroläthers (Fraktion 80–110°) waren alle verwendeten Lösungsmittel *p.a.* (*Merck*).

3-(2-Thienyl)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**). Durch Grignard-Reaktion von 170,9 g Isopropylmagnesiumbromid mit 112 g frisch destilliertem Thiophen-2-aldehyd wurden 145,7 g (93,3%) 1-(Thien-2-yl)-isobutylalkohol als farbloses Öl vom Sdp. 63°/0,2 Torr erhalten. Dieses wurde mit 466,4 g Pyridiniumchlorochromat [**2**] zum Thien-2-yl-isopropylketon oxidiert; Ausbeute: 130,8 g (91,0%) Öl vom Sdp. 56–58°/0,2 Torr. Zur Herstellung des N,N-Dimethylhydrazons wurde eine Mischung aus 130,8 g Thien-2-yl-isopropylketon, 101,9 g 1,1-Dimethylhydrazin und 3,5 ml Eisessig in Gegenwart von 35 g Molekularsieb (*Union Carbide*, Typ 4A) 144 Std. auf 110° (Badtemp.) erhitzt und dabei nach 24 und 48 Std. erneut je 13 g 1,1-Dimethylhydrazin zugegeben. Nach dem Abkühlen wurden 35 g *Hylflo Super Cel* in das Gemisch eingetragen und die flüssigen Bestandteile durch Filtration von den festen abgetrennt. Letztere wurden mit insgesamt 700 ml Äther gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde mit dem Filtrat vereinigt, die leichtflüchtigen Komponenten i.V. abgedampft und i.HV. fraktioniert. Ausbeute: 156,8 g (95,9%) N,N-Dimethylhydrazon des Thien-2-yl-isopropylketons, Sdp. 58–60°/0,65 Torr. Die 156,8 g N,N-Dimethylhydrazon wurden unter Argon als Schutzgas und unter Ausschluss von Licht zusammen mit 290 g Methyljodid und 315 ml Nitromethan 20 Std. bei 50° (Badtemp.) gerührt. Anschliessend wurde i.V. eingedampft und der Rückstand 2mal aus Aceton/Essigsäureäthylester umkristallisiert³⁾. Ausbeute: 113,7 g (42,1%) blassgelbe Kristalle des Jodids vom Smp. 119–121°. In der letzten Stufe wurde zu einer 30° warmen Lösung des Jodids in 580 ml wasserfreiem 2-Propanol ebenfalls unter Argon im Verlauf von 5 Min. eine Lösung von 7,8 g Natrium in 458 ml 2-Propanol unter Rühren gegeben. Dabei stieg die Temp. auf 50° an. Es wurde noch 1 Std. bei 50° gerührt, auf 5° abgekühlt und 30 Min. lang ein kräftiger CO₂-Strom durch die Lösung geleitet. Es wurde auf Eis gegossen, mehrfach mit Hexan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.V. wurde i.HV. destilliert. Ausbeute: 39,2 g (69,0–74,0%)⁴⁾ **1** als farbloses Öl vom Sdp. 39°/0,01 Torr. – IR. (KBr): 3086 (Thiophen-H); 1724 (C=N im Dreiring); 1509 (Heteroaromat). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,43 (*s*, C(CH₃)₂); 7,24, 7,61 und 7,80 (3*d* × *d*, H–C(4'), H–C(3') und H–C(5')). *J*_{3,4} = 3,8, *J*_{4,5} = 4,9, *J*_{3,5} = 1,0). – MS.: 151 (*M*⁺, 142), 110 (100), 109 (53).

- 3) Der Rückstand löst sich nicht vollständig in Aceton. Der dabei zurückbleibende Anteil besteht hauptsächlich aus dem Trimethylhydrazoniumjodid von Thiophen-2-aldehyd, Smp. 178–179°.
- 4) Je nach Reinheit des Jodids erhält man ein Produkt, dessen gas-chromatographisch bestimmter Gehalt an **1** zwischen 89,5% und 96% schwankt. Aus diesem Grund wird keine Elementaranalyse angegeben. Der Hauptbestandteil in den destillativ nicht abtrennbaren Verunreinigungen wurde als 2-Cyanothiophen identifiziert.

2-[5,5-Dimethyl-2-(2-thienyl)-1-pyrrolin-4-yl]pyridin (**3a**). Aus 3 g (20 mmol) **1** und 2,5 g (24 mmol) 2-Vinylpyridin. Belichtungsdauer: 4 Std. Ausbeute nach destillativer Entfernung des überschüssigen 2-Vinylpyridins und Kristallisation aus Pentan: 1,2 g (23,5%) **3a**, Smp. 79–80°. - IR. (KBr): 3104 (Thiophen-H); 1610, 1592, 1568, 1530 (C=N und Heteroaromat). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,83 und 1,55 (2s, C(CH₃)₂); 3,1–4,0 (m, 2 H–C(3) und H–C(4)). - MS.: 256 (M⁺, 9), 199 (100), 151 (16), 131 (20), 110 (28), 109 (12).

C₁₅H₁₆N₂S (256,37) Ber. C 70,28 H 6,29 N 10,93% Gef. C 70,40 H 6,35 N 10,82%

4-[5,5-Dimethyl-2-(2-thienyl)-1-pyrrolin-4-yl]pyridin (**3b**). Aus 2 g (13,2 mmol) **1** und 1,5 g (14,3 mmol) 4-Vinylpyridin. Belichtungsdauer: 6 Std. Ausbeute nach Kristallisation aus Petroläther (Fraktion 80–110°): 1,6 g (47,2%) **3b**, Smp. 116–117°. - IR. (KBr): 3082 (Thiophen-H); 1601, 1559, 1499 (C=N, Heteroaromat); 855 (4-Pyridyl). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,89 und 1,48 (2s, C(CH₃)₂); 3,34 (s, 2 H–C(3) und H–C(4)). - MS.: 256 (M⁺, 31), 151 (100), 110 (48), 109 (21).

C₁₅H₁₆N₂S (256,37) Ber. C 70,28 H 6,29 N 10,93% Gef. C 70,08 H 6,32 N 10,81%

5,5-Dimethyl-4-(phenylsulfonyl)-2-(2-thienyl)-1-pyrrolin (**3c**). Aus 3 g (20 mmol) **1** und 3 g (17,8 mmol) Phenylvinylsulfon. Belichtungsdauer: 4,5 Std. Rohausbeute nach der Kristallisation aus Äthanol: 4 g (63,1%) **3c**. Umkristallisiert aus 2-Propanol: Smp. 145–147°. - IR. (KBr): 3094 (Thiophen-H); 1615 (C=N); 1585, 1526, 1481 (Aromat und Heteroaromat); 1307 und 1145 (SO₂); 762, 722, 714, 703 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,60 (s, C(CH₃)₂); 2,75–3,85 (m, 2 H–C(4) und H–C(3)). - MS.: 319 (M⁺, 0,5), 177 (100), 176 (62), 162 (58), 142 (12), 141 (11), 135 (19), 78 (32), 77 (45).

C₁₆H₁₇NO₂S₂ (319,44) Ber. C 60,16 H 5,36 N 4,38% Gef. C 59,96 H 5,35 N 4,25%

7,7-Dimethyl-4-oxo-5-(2-thienyl)-4a,7-dihydro-4H-pyrano [2,3-c]pyrrol-2,7a-dicarbonyldiäthylester (**4**). Aus 2 g (13,2 mmol) **1** und 3,2 g (13,3 mmol) Chelidonsäurediäthylester. Belichtungsdauer: 1,5 Std. Ausbeute nach 2maliger Kristallisation aus 2-Propanol: 2,2 g (42,5%) **4**, Smp. 145°. - IR. (KBr): 3108 (Thiophen-H); 1757, 1734 (Ester-C=O); 1674 (konj. Keton); 1613 (C=N, Heteroaromat); 1264, 1246 (Ester). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,15 und 1,38 (2t, J ~ 7, Ester-CH₃); 1,19 und 1,68 (2s, C(CH₃)₂); 3,21 (s, H–C(4a)); 4,21 und 4,37 (2qa, Ester-CH₂); 6,33 (s, H–C(3)). - MS.: 391 (M⁺, 0,5), 318 (23), 151 (100), 110 (20), 109 (9).

C₁₉H₂₁NO₆S (391,44) Ber. C 58,30 H 5,41 N 3,58% Gef. C 58,23 H 5,39 N 3,45%

7a-(Äthoxycarbonyl)-7,7-dimethyl-4-oxo-5-(2-thienyl)-4,6,7,7a-tetrahydro-pyrano[2,3-c]pyrrol-2-carbonsäure (**5**) und 7,7-Dimethyl-4-oxo-5-(2-thienyl)-4,7-dihydro-pyrano[2,3-c]pyrrol-2-carbonsäure (**6**). Die Lösung von 4,4 g (11,2 mmol) **4** in 100 ml Äthanol wurde im Verlauf von 20 Min. tropfenweise mit einer Lösung von 1,5 g KOH in 10 ml Wasser versetzt. Dabei färbte sich das Gemisch gelb an. Es wurde noch 1 Std. bei RT. gerührt, mit Salzsäure auf pH 3 gestellt und mit Äther extrahiert: 3,3 g Öl, welches in Benzol/Aceton 9:1 aufgenommen wurde. Daraus kristallisierten 0,24 g (7,4%) **6**, welches sich oberhalb 210° ohne zu schmelzen zersetzte. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand 30 Min. mit Wasser gerührt. Der bei der Filtration erhaltene Feststoff wurde in Aceton aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Aus der eingeeengten Aceton-Lösung kristallisierten 1,2 g (29,3%) **5** vom Smp. 92–95°.

Daten von **5**. IR. (KBr): 3116 (Thiophen-H); 2558 (NH⁺); 1739 (Ester-CO); 1714 (Carbonsäure-CO); 1675 (Keton, conj.); 1525 (Heteroaromat); 1416 (COO⁻); 1246 (Ester). - ¹H-NMR. (CF₃COOH): 1,30 (t, J = 7, Ester-CH₃); 1,60 (s, C(CH₃)₂); 4,33 (~qa, J = 7, Ester-CH₂); 6,60 (s, H–C(3)). - MS.: 318 (11), 249 (100), 221 (32), 220 (26), 204 (60), 203 (20), 202 (24), 176 (20), 151 (21). - CI-MS. (CH₄): 366 (imp., 3), 364 (M+H, 6), 318 (7), 250 (27), 249 (20), 232 (10), 204 (100).

C₁₇H₁₇NO₆S (363,38) Ber. C 56,19 H 4,72 N 3,85% Gef. C 56,26 H 4,76 N 3,89%

Daten von **6**⁵⁾. IR. (KBr): 2728, 2532, 2440 (COOH); 1638 (Keton, conj.); 1604, 1580, 1556, 1502 (C=N, Heteroaromat). - ¹H-NMR. (90 MHz, DMSO-d₆): 1,47 (s, C(CH₃)₂); 7,00 (s, H–C(3)).

C₁₄H₁₁NO₄S Ber. C 58,12 H 3,83 N 4,84 S 11,08%
(289,31) Gef. ,, 58,26 ,, 3,91 ,, 4,75 ,, 10,98%

⁵⁾ Verbindung **6** liess sich nicht verdampfen, daher konnte kein Massenspektrum aufgenommen werden.

2-[2,2,5-Trimethyl-4-(2-thienyl)-3-oxazolin-5-yl]pyridin (**7a**). Aus 3,3 g (21,8 mmol) **1** und 3,3 g (27,2 mmol) 2-Acetylpyridin. Belichtungsdauer: 5 Std. Das Photoprodukt wird bei 125°/0,04 Torr destilliert und dann aus Hexan kristallisiert. Ausbeute: 5 g (84,1%) **7a**, Smp. 102–104°. - IR. (KBr): 3102 (Thiophen-H); 1614, 1585, 1566 (C=N, Heteroaromaten); 1114 (Oxazolin-O). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,68 und 1,72 (2s, C(CH₃)₂); 2,06 (s, CH₃-C(5)). - MS.: 272 (M⁺, 5), 257 (73), 216 (26), 215 (57), 194 (26), 174 (26), 173 (20), 163 (90), 151 (51), 148 (100), 122 (26), 110 (58), 109 (25), 78 (25), 43 (22).

C₁₅H₁₆N₂OS Ber. C 66,15 H 5,92 N 10,29 S 11,77%
(272,37) Gef. „ 66,26 „ 5,90 „ 10,19 „ 11,86%

3-[2,2,5-Trimethyl-4-(2-thienyl)-3-oxazolin-5-yl]pyridin (**7b**). Aus 2 g (13,2 mmol) **1** und 1,6 g (13,2 mmol) 3-Acetylpyridin. Belichtungsdauer: 5,5 Std. Ausbeute nach Kristallisation aus Hexan/Aceton: 2,4 g (66,7%) **7b**, Smp. 141–142°. - IR. (KBr): 3116 (Thiophen-H); 1617, 1587, 1571 (C=N, Heteroaromaten); 1092 (Oxazolin-O); 860, 807, 720 (3-Pyridyl). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,63 (s, C(CH₃)₂); 2,02 (s, CH₃-C(5)). - MS.: 272 (M⁺, 1), 257 (25), 216 (30), 215 (20), 163 (100), 162 (24), 151 (41), 110 (43), 109 (18), 105 (35), 78 (16), 43 (27).

C₁₅H₁₆N₂OS (272,37) Ber. C 66,15 H 5,92 N 10,29% Gef. C 66,20 H 5,91 N 10,25%

4-[2,2,5-Trimethyl-4-(2-thienyl)-3-oxazolin-5-yl]pyridin (**7c**). Aus 3,0 g (20 mmol) **1** und 2,4 g (20 mmol) 4-Acetylpyridin. Belichtungsdauer: 4 Std. Das Photoprodukt wurde bei 125°/0,04 Torr destilliert, dann aus Äther/Hexan und noch einmal aus Hexan/Aceton kristallisiert. Ausbeute: 3,6 g (66,6%) **7c**, Smp. 124–126°. - IR. (KBr): 3120 (Thiophen-H); 1620 (C=N); 1594, 1556, 1494 (Heteroaromaten); 1107 (Oxazolin-O); 856, 804 (3-Pyridyl). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,63 (s, C(CH₃)₂); 1,97 (s, CH₃-C(5)). - MS.: 272 (M⁺, 1), 257 (43), 216 (50), 215 (17), 188 (13), 163 (100), 151 (26), 148 (28), 110 (36), 109 (17), 78 (15), 43 (25).

C₁₅H₁₆N₂OS (272,37) Ber. C 66,15 H 5,92 N 10,29% Gef. C 66,26 H 5,96 N 10,41%

5-[p-(Dimethylamino)phenyl]-2,2-dimethyl-4-(2-thienyl)-3-oxazolin (**7d**). Aus 3 g (20 mmol) **1** und 2 g (13,4 mmol) p-Dimethylaminobenzaldehyd. Belichtungsdauer: 8 Std. Ausbeute nach der Chromatographie an Kieselgel (Benzol) und Kristallisation aus 2-Propanol: 2,3 g (38,6%) **7d**, Smp. 110–112°. - IR. (KBr): 3102 (Thiophen-H); 1620 (C=N); 1559, 1525 (Aromat, Heteroaromat); 1035 (Oxazolin-O); 808 (p-disubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,56 und 1,68 (2s, C(CH₃)₂); 2,87 (s, N(CH₃)₂); 5,88 (s, H-C(5)). - MS.: 300 (M⁺, 31), 191 (38), 151 (100), 148 (39), 133 (66), 132 (29), 118 (16), 110 (44), 109 (18).

C₁₇H₂₀N₂OS (300,42) Ber. C 67,97 H 6,71 N 9,32% Gef. C 68,00 H 6,68 N 9,24%

2-Hydroxy-2-(2-pyridyl)-1-(2-thienyl)-1-propanon (**8a**). Ein Gemisch von 10 g (36,7 mmol) **7a** und 50 ml 14proz. Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Neutralisation wurde mit Äther extrahiert und destilliert; 7,3 g (85,2%) **8a** als farbloses Öl vom Sdp. 100°/0,01 Torr. - IR. (KBr): 3440, 3352 (OH); 3108 (Thiophen-H); 1665 (Keton, konj.); 1500, 1515, 1542, 1571 (Heteroaromat). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,87 (s, CH₃); ~6,45 (br. s, OH); 7,02 (d×d, Thiophen H-C(4)); 7,15–8,05 (m, Thiophen H-C(3), H-C(5), Pyridin H-C(3), H-C(4) und H-C(5)); 8,57 (d×d×d, J=5, J=1,5, J~1,5, Pyridin H-C(6)). - MS.: 122 (100), 111 (14), 104 (22), 80 (15), 78 (12), 39 (10).

C₁₂H₁₁NO₂S (233,28) Ber. C 61,78 H 4,75 N 6,00% Gef. C 61,62 H 4,81 N 5,95%

2-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-1-(2-thienyl)-1-propanon (**8b**). Ein Gemisch von 7 g (25,7 mmol) **7b** und 50 ml 14proz. Salzsäure wurde 75 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach der Neutralisation wurde mit Äther extrahiert und aus 2-Propanol/hochsied. Petroläther kristallisiert; 3,8 g (63,4%) **8b** vom Smp. 129°. - IR. (KBr): 3160 (OH); 1657 (Keton, konj.); 1515, 1580, 1595 (Heteroaromat); 852, 744, 709 (3-Pyridyl). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,90 (s, CH₃); 6,3 (s, OH); 6,99 (d×d, J=4, J=5, H-C(4) im Thiophenring); 7,22 (d×d×d, H-C(5) im Pyridinring); 7,87 (d×d×d, H-C(4) im Pyridinring); 8,38 (d×d, H-C(6) im Pyridinring); 8,76 (d×d, H-C(2) im Pyridinring); (J_{2,4}=2,3, J_{2,5}=0,8, J_{4,5}~2, J_{5,6}=4,8); 7,56 (d×d, J=5, J=1, H-C(3) im Thiophenring); 7,78 (d×d, J=4, J=1, H-C(5) im Thiophenring). - MS.: 233 (M⁺, 8), 122 (100), 111 (43), 104 (4), 80 (11), 78 (8), 43 (52), 39 (15).

C₁₂H₁₁NO₂S (233,28) Ber. C 61,78 H 4,75 N 6,00% Gef. C 61,81 H 4,63 N 5,90%

2-Hydroxy-2-(4-pyridyl)-1-(2-thienyl)-1-propanon (8c). Ein Gemisch von 10 g (36,7 mmol) **7c** und 50 ml 14proz. Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Neutralisation wurde mit Äther extrahiert und aus Äthanol kristallisiert: 3,3 g (38,4%) **8c** vom Smp. 191°. - IR. (KBr): 3114 (OH); 1643 (Keton, konj.); 1602, 1556, 1510 (Heteroaromat). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,77 (*s*, CH₃); 6,70 (*s*, OH); 7,00 (*d* × *d*, *J* = 4, *J* = 5, H-C(4) im Thiophenring); 7,50 (*AA'*-Teil vom *AA'**BB'*-System, H-C(3) und H-C(5) im Pyridinring); 8,48 (*BB'*-Teil vom *AA'**BB'*-System, H-C(2) und H-C(6) im Pyridinring); ~7,62 (*d* × *d*, *J* = 5, *J* = 1, H-C(3) im Thiophenring); 7,92 (*d* × *d*, *J* = 4, *J* = 1, H-C(5) im Thiophenring). - MS.: 233 (*M*⁺, 22), 122 (9), 111 (100), 43 (32), 39 (16).

C₁₂H₁₁NO₂S (233,28) Ber. C 61,78 H 4,75 N 6,00% Gef. C 61,76 H 4,75 N 5,95%

8-Acetyl-2,2-dimethyl-4-(2-thienyl)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en (9). Aus 3,3 g (21,8 mmol) **1** und 3,3 g (23,4 mmol) *N*-Acetyl-4-piperidon. Belichtungsdauer: 5 Std. Kristallisation aus Aceton. Ausbeute: 3,7 g (58,0%) **9**, Smp. 169-171°. - IR. (KBr): 3102 (Thiophen-H); 1642 (Amid-C=O); 1614, 1526, 1474 (C=N, Heteroaromat); 1106 (Oxazolin-O). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,55 (*s*, C(CH₃)₂); 2,17 (*s*, Acetyl-CH₃). - MS.: 292 (*M*⁺, 4), 277 (100), 274 (14), 235 (19), 207 (26), 206 (13), 194 (33), 192 (18), 176 (17), 164 (22), 152 (24), 151 (53), 110 (55), 109 (2), 43 (44).

C₁₅H₂₀N₂O₂S (292,40) Ber. C 61,62 H 6,89 N 9,58% Gef. C 61,54 H 6,70 N 9,47%

(4-Hydroxy-4-piperidyl)-(2-thienyl)-keton-hydrochlorid (10 · HCl). Ein Gemisch von 6 g (20,5 mmol) **9** und 50 ml 14proz. Salzsäure wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Neutralisation wurde mit Äther extrahiert und aus äthanolischer Salzsäure kristallisiert: 3,5 g (68,8%) **10 · HCl** vom Smp. 232°. - IR. (KBr): 3352 (OH); 3100 (Thiophen-H), 2808, 2722, 2664, 2466 (NH⁺); 1646 (C=O, konj.); 1549, 1510 (Heteroaromat); 1052 (OH-II-Bande). - ¹H-NMR. (D₂O): 1,2-2,7 (*m*, 2 H-C(3) und 2 H-C(5) im Piperidinring); 3,3-3,7 (*m*, 2 H-C(2) und 2 H-C(6) im Piperidinring); 7,30 (*d* × *d*, *J* = 4, *J* = 5, H-C(4) im Thiophenring); 7,95 und 8,20 (*d* × *d*, *J* = 5, *J* = 1 und *J* = 4, *J* = 1, H-C(3) und H-C(5) im Thiophenring). - MS.: 211 (*M*⁺, 25), 193 (9), 123 (20), 111 (27), 100 (53), 71 (28), 57 (54), 56 (59), 43 (42), 42 (100).

C₁₀H₁₃NO₂S · HCl Ber. C 48,48 H 5,70 Cl 14,31 N 5,65 S 12,94%
(211,28 + 36,46) Gef. „ 48,51 „ 5,80 „ 14,42 „ 5,55 „ 12,97%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Aepli, K. Bernauer, F. Schneider, K. Strub, W. E. Oberhäusli & K.-H. Pfoertner, *Helv.* 63, 630 (1980).
- [2] E. J. Corey & J. W. Suggs, *Tetrahedron Letters* 1975, 2647.
- [3] N. J. Leonard & B. Zwanenburg, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 4456 (1967).
- [4] P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid & H.-J. Hansen, *Heterocycles* 6, 143 (1977).
- [5] A. Padwa, *Accounts chem. Res.* 9, 371 (1976).
- [6] U. Gerber, H. Heimgartner, H. Schmid & W. Heinzelmann, *Helv.* 60, 687 (1977).
- [7] U. Widmer, N. Gakis, B. Arnet, H. Heimgartner & H. Schmid, *Chimia* 30, 453 (1976).
- [8] H. Giezendanner, H. Heimgartner, B. Jackson, T. Winkler, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 56, 2611 (1973).