

43. Stereoselektive Synthesen von (*Z*)-(10-Methoxy-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-yliden)essigsäure

von Erwin Waldvogel

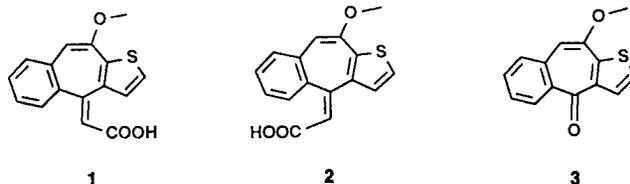
Chemische Verfahrens-Forschung und -Entwicklung der Sandoz Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel

(29. X. 93)

Stereoselective Syntheses of (*Z*)-(10-Methoxy-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-ylidene)acetic Acid

Two stereoselective syntheses for the antiinflammatory compound **1** ((*Z*)-isomer) are described. In the first approach (*Strategy A, Scheme 1*) the stereoselective synthesis of **1** was realized *via* the bicyclic compound **11** under thermodynamic conditions, followed by a thiophene annelation with retention of the double-bond geometry (*Schemes 2-4*). Optimized conditions were necessary to avoid (*E/Z*)-isomerization during annelation. In the second approach (*Strategy B, Scheme 1*), diastereoisomer **17b** was obtained selectively from a mixture of the diastereoisomers **17b** and **18b** by combining thermodynamic epimerization and solubility differences (*Scheme 5*). Diastereoisomer **17b** was converted into the tricyclic compound **23** using a novel thiophene annelation method which we described recently (*Scheme 6*). In a final step, a stereospecific '*syn*'-elimination transformed the sulfoxide **24** into the target compound **1** (*Scheme 7*). To avoid (*E/Z*)-isomerization, it was necessary to trap the sulfenic acid liberated during the reaction. The key reactions of both approaches are highly stereoselective (> 97:3).

1. Einleitung. – Kürzlich sind von *Bollinger et al.* [1] (*E*)- und (*Z*)-(4*H*-Benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-4-yliden)essigsäuren mit interessanten antirheumatischen Aktivitäten beschrieben worden. Die wirksamste Verbindung aus der Reihe ist das (*Z*)-Isomere **1**, das entsprechende (*E*)-Isomere **2** ist deutlich weniger aktiv. Die von den Autoren beschriebene Synthese von **1**, eine *Horner-Emmons*-Olefinierung des Ketons **3** [2] mit (Diethoxyphosphoryl)essigsäure-ethylester, verläuft nicht stereoselektiv und liefert ein Diastereoisomerengemisch **1/2** im Verhältnis von *ca.* 6:4. Die Abtrennung des pharmakologisch interessanten (*Z*)-Isomeren **1** ist infolge der ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Isomeren aufwendig und sehr verlustreich.

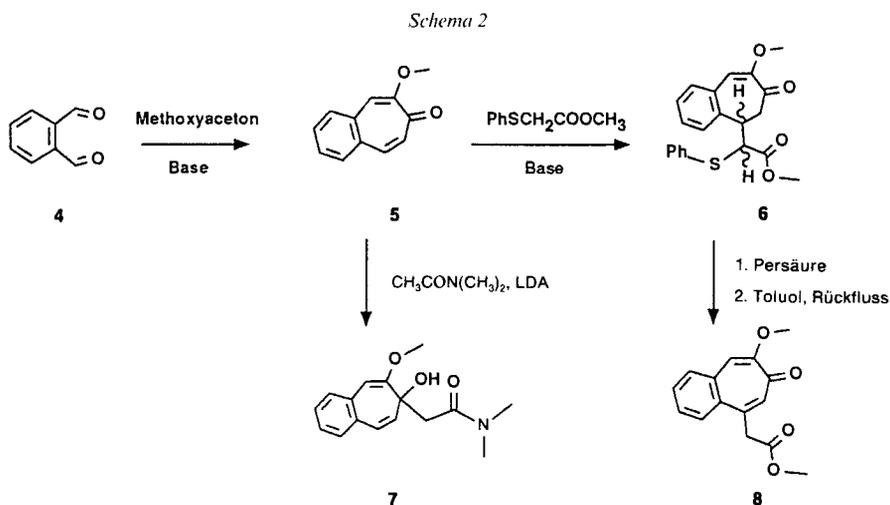


Ziel unserer Bearbeitung war die Entwicklung einer stereoselektiven Synthese für **1**, die als Grundlage eines technischen Herstellungsprozesses dienen sollte. Aufwendige Trennoperationen sollten möglichst vermieden werden, eine Diastereoselektivität von mindestens 97:3 wurde daher angestrebt. Erschwerend erwies sich die leichte Isomerisierbarkeit des Zielmoleküls. Die Verbindungen **1** und **2** oder deren Ester isomerisieren sich

oder (Arylthio)essigsäureestern an **5** zu erhalten hofften. Dank vielseitigen Variationsmöglichkeiten (sterisch verschiedene Reste R^1 und R^2 beim *Michael*-Donor, Epimerisierung der *Michael*-Addukte *via* Ester-Enolate, Anwendung kinetisch oder thermodynamisch kontrollierter Reaktionsbedingungen) bestanden gute Chancen, eines der beiden Diastereoisomeren **D** oder **E** selektiv zu erhalten. Nach der Thiophen-Annellierung zu den tricyclischen Diastereoisomeren **F** bzw. **G** (wie bei *Strategie A* formal mit dem C_2S -Baustein **C**) ist in der Endphase der Synthese eine stereospezifische Eliminierung erforderlich. **F** benötigt eine 'syn'-, **G** eine 'anti'-Eliminierung zur Überführung in das (*Z*)-konfigurierte Zielmolekül **1**.

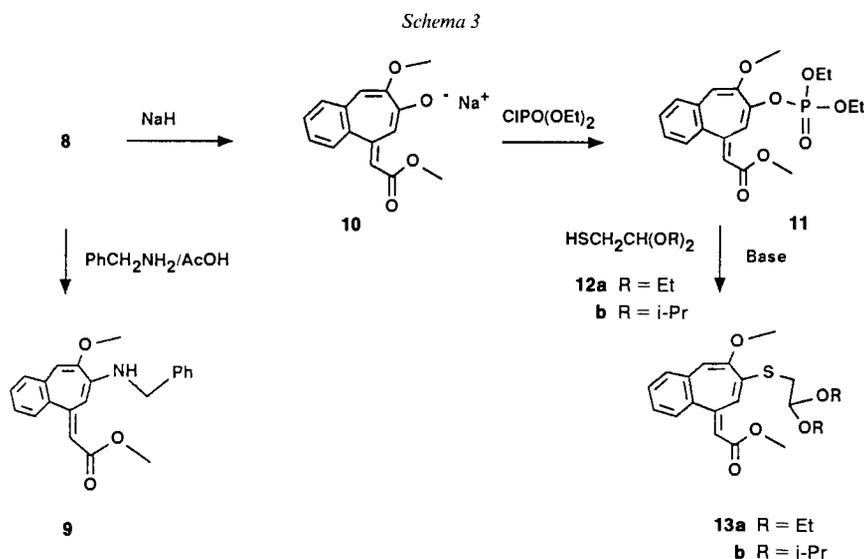
Im folgenden wird gezeigt, dass beide Synthesestrategien zum Ziel führten. Sämtliche in dieser Arbeit erwähnten chiralen Verbindungen sind Racemate, in den Schemen wird jeweils nur ein Antipode dargestellt.

2. Resultate und Diskussion. – 2.1. *Synthese A.* Schlüsselzwischenprodukte vom Typ **A** wurden aus dem Keton **5**, welches nach der Methode von *Nicholls* und *Tarbell* [4] aus Phthalaldehyd (**4**) und Methoxyaceton erhalten wurde, aufgebaut (*Schema 2*): Das Enolat von (Phenylthio)essigsäure-methylester, generiert mit starken Basen wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder NaOMe, reagiert mit **5** in aprotischen Lösungsmitteln (in protischem Milieu tritt keine Reaktion auf) zu einem Diastereoisomerengemisch **6**. Diese *Michael*-Addition verläuft regioselektiv [5] an der reaktiveren der beiden Akzeptorpositionen. Das Anion von Dimethylacetamid reagiert andererseits in einer 1,2-Addition **7**. Die verschiedenen Regioselektivitäten der beiden Reaktionen sind mit dem *Pearson*-schen 'principle of hard and soft acids and bases' [6] vereinbar. Das Diastereoisomerengemisch **6** wird mit 3-Chloroperbenzoesäure zum Sulfoxid oxidiert und ohne Reinigung durch thermische Eliminierung (Erhitzen in Toluol) direkt in die Verbindung **8** übergeführt (70% Ausbeute bzgl. **5**).



Der entscheidende Schritt der Synthese, die stereoselektive Einführung der exocyclischen Doppelbindung, gelang einfacher als erwartet: Die Verbindung **8** ist ein vinyloger β -Ketoester und zeigt ein entsprechendes chemisches Verhalten. Eine Modellreaktion mit

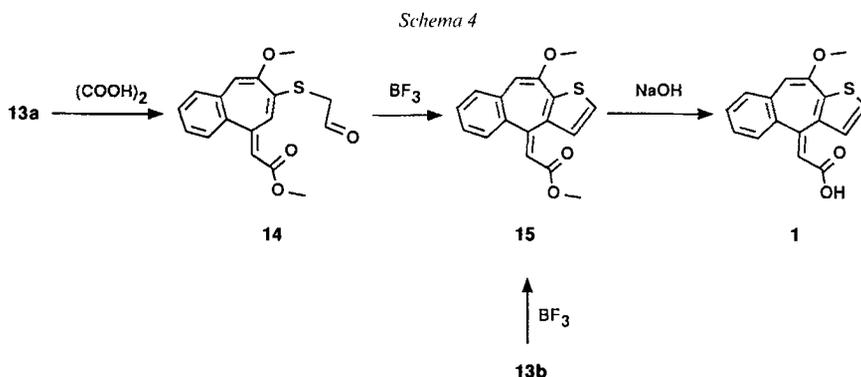
Benzylamin/AcOH (*Schema 3*) führt unter thermodynamisch kontrollierten Reaktionsbedingungen zum (*E*)-Enamin **9**. Andererseits wird aus **8** durch Deprotonierung mit starken Basen wie NaH oder *t*-BuOK in THF das Enolat **10** erhalten, welches mit Diethyl-chlorophosphat in nahezu quantitativer Ausbeute zum (*E*)-Enol-phosphat **11** reagiert. Die Bildung von **9** und **11** aus **8** verläuft hoch stereoselektiv zu den thermodynamisch stabileren (*E*)-Isomeren, die ¹H-NMR-Spektren zeigen keine Anzeichen von entsprechenden (*Z*)-Isomeren. Die Konfiguration ist durch NOE-Messungen belegt.



Die anschliessende Thiophen-Anellierung erfolgte in Anlehnung an die bekannte Synthese von Benzo[*b*]thiophenen aus 2-(Arylthio)acetaldehyd-acetalen [7]: Über eine vinyloge *Michael*-addition und Eliminierung [8] von Diethyl-phosphat werden aus dem Enol-phosphat **11** mit den Mercaptoacetaldehyd-acetalen **12a** [9] und **12b** die Thioenol-ether **13a** bzw. **13b**, unter Retention [10] der Geometrie der exocyclischen Doppelbindung erhalten (Ausbeute 56 % (**13a**) bzw. 71 % (**13b**) bzgl. **8**). Laut ¹H-NMR-Spektren (NOE) sind **13a** und **13b** ausschliesslich (*E*)-konfiguriert.

Die elektrophile Ringschlussreaktion zum Thiophen-Derivat **15** erwies sich als sehr heikel und bedurfte einer eingehenden Optimierung (*Schema 4*): Mit milden *Lewis*-Säuren wie BF₃·Et₂O kann das Diethyl-acetal **13a** nicht cyclisiert werden, stärkere *Lewis*-Säuren führen lediglich zu Zersetzungsprodukten. Durch milde Acetal-Spaltung mit Aceton/Oxalsäure [11] kann **13a** jedoch in den Aldehyd **14** übergeführt werden, welcher sich mit BF₃·Et₂O zu **15** cyclisieren lässt. Akzeptable Ausbeuten werden bei der Ringschlussreaktion aber nur bei geringer Eduktkonzentration (< 1%) und milden Reaktionsbedingungen erzielt. Forcierte Bedingungen oder stärkere *Lewis*-Säuren führen zur (*E/Z*)-Isomerisierung des Produktes, die im Extremfall das thermodynamische Gleichgewichtsverhältnis von 4:6 erreichen kann. Als Nebenprodukt entsteht ein Polymer, welches bei höherer Eduktkonzentration (> 10%) zum Hauptprodukt wird. Die 5-Ringbildung ist offensichtlich durch die vinyloge Akzeptorgruppe (Ester) stark gehemmt, sodass

als Konkurrenzreaktion eine intermolekulare Polymerisation möglich wird. Optimal wird die Reaktion durch langsames Zutropfen einer 1%-Lösung von **14** in AcOEt zu $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei -20° unter Lichtausschluss ausgeführt. Auf diese Weise kann der (*Z*)-Ester **15** in 46% Ausbeute ohne wesentliche Isomerisierung erhalten werden (Anteil des entsprechenden (*E*)-Isomeren im Rohprodukt $< 3\%$). Das infolge sterischer Spannung [12] aktivierte Diisopropyl-acetal **13b** lässt sich unter ähnlichen Bedingungen direkt zu **15** cyclisieren, wobei aber ebenfalls Polymerenbildung auftritt (Ausbeute 62%). Die Verseifung von **15** mit NaOH/MeOH unter Lichtausschluss führt schliesslich zum Zielmolekül, der (*Z*)-Säure **1**, die nach Umkristallisation rein erhalten wird (Ausbeute 83%; Anteil (*E*)-Isomer **2** $< 0,5\%$).



Wegen der hohen Verdünnung und Polymerenbildung bei der Anellierung schien uns die *Synthese A* für die Ausarbeitung eines technischen Prozesses wenig geeignet. Wir suchten deshalb nach einer besseren Lösung.

2.2. *Synthese B*. Die Herstellung der Schlüsselprodukte vom Typ **D** oder **E** über die bereits erwähnte *Michael*-Addition von (Alkylthio)- oder (Arylthio)essigsäureestern an das Keton **5** ergab enttäuschende Resultate (*Schema 5*). Trotz sterisch stark unterschiedlicher Substituenten (R^1 und R^2) im Nucleophil **16a–e** wurden unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen nur geringe Diastereoselektivitäten erzielt (**17/18** ca. 6:4 bis 7:3). Die thermodynamisch kontrollierte Epimerisierung der *Michael*-Addukte *via* basenkatalysierte Ester-Enolisierung ergab ebenfalls keine befriedigenden Diastereoisomenverhältnisse, das Gleichgewicht **17/18** lag im Bereich von 4:6 bis 3:7. Dank stark verschiedener Löslichkeiten gelang es jedoch, Verbindungen **17** bzw. **18** durch Kristallisation unter epimerisierenden Bedingungen selektiv herzustellen: Das aus **5** erhaltene Diastereoisomerengemisch **17a/18a** ergibt bei langsamer Kristallisation aus *t*-BuOMe in Gegenwart von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) als Epimerisierungskatalysator ausschliesslich Kristalle des Diastereoisomeren **18a** (Ausbeute 72% bzgl. **5**). Andererseits werden bei langsamer Kristallisation des Diastereoisomerengemisches **17b/18b** aus MeOH in Gegenwart geringer Mengen NaOMe ausschliesslich Kristalle des Diastereoisomeren **17b** erhalten (Ausbeute 83% bzgl. **5**). Die Strukturzuordnung der Diastereoisomeren gelang überraschend einfach durch Vergleich ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Die jeweils dem Ph-Ringstromeffekt ausgesetzte Me-Gruppe (bei **17b** die MeS-Gruppe, bei **18a** und **18b** die MeO-Gruppe) zeigt eine markante Hochfeldverschiebung von ca. 0,2 ppm

gegenüber dem üblichen Wert. Für die weitere Reaktionsfolge zum Zielmolekül **1** wurde nur das Diastereoisomere **17b** verwendet, was im späteren Verlauf der Synthese eine 'syn'-Eliminierung erforderte.

Kinetisch kontrollierte Addition	R ¹	R ²	17/18
a ^{b)}	Me	Ph	57:43
b ^{a)}	Me	Me	63:37
c ^{a)}	<i>t</i> -Bu	Me	60:40
d ^{a)}	Me	Ph ₃ C	69:31
e ^{b)}	Me	TIPB ^{c)}	56:44

^{a)} LiN(SiMe₃)₂ in THF.

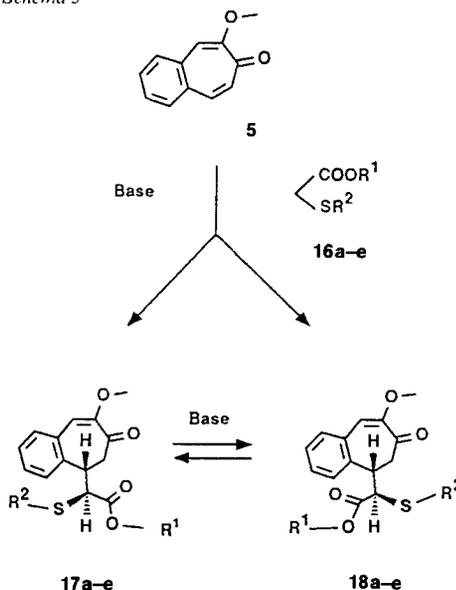
^{b)} MeONa in Toluol.

^{c)} TIPB = 2,4,6-Triisopropylbenzyl.

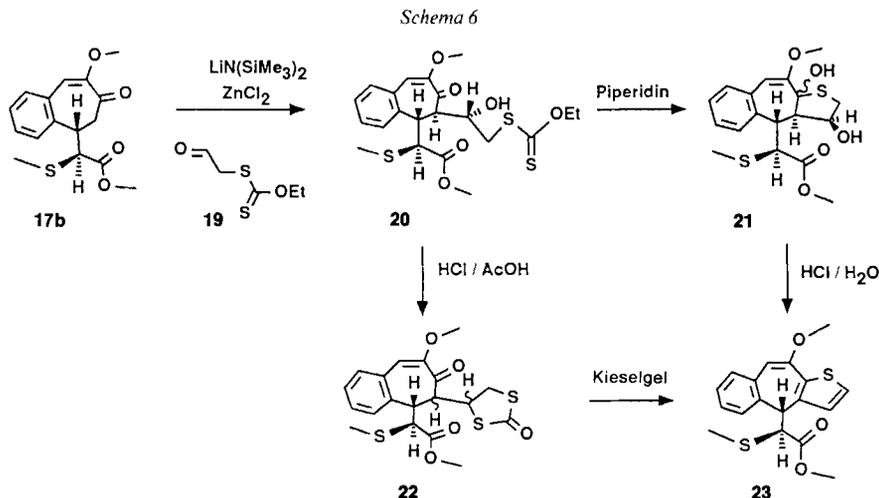
Thermo-dynamische Epimerisierung	R ¹	R ²	17/18
a ^{d)}	CH ₃	Ph	38:62
b ^{d)}	CH ₃	CH ₃	30:70

^{d)} MeONa in MeOH.

Schema 5

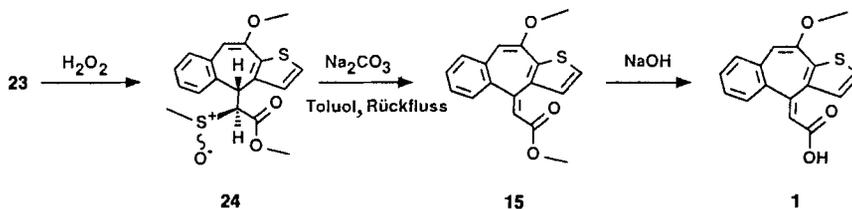


Zur Thiophen-Annellierung benutzten wir unsere bereits publizierte [13], eigens für diesen Zweck entwickelte Methode mit dem S-geschützten Mercaptoacetaldehyd-Derivat **19** [14] als C₂S-Baustein (Schema 6): Das Keton **17b** wird mit Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und nach Zugabe von ZnCl₂ bei -40° mit **19** umgesetzt. Als Produkt wird das Aldol **20** durch Kristallisation als einziges Diastereoisomer erhalten (Ausbeute 68%). Erwartungsgemäss verläuft die Reaktion mit einer *like*-Topizität [15]. Der Li/Zn-Metallaustausch ist zur Abschwächung der Basizität des Enolates notwendig. Das stark basische Li-Enolat führt zur weitgehenden Zersetzung des Aldehyds **19** während der Reaktion und ergibt **20** nur in schlechter Ausbeute. Die weitere Umsetzung von **20** zum Thiophen-Derivat **23** kann auf zwei Arten erfolgen: Durch Abspaltung der S-Schutzgruppe mit H₂O-freiem Piperidin [13] unter Ausschluss von Luft-O₂ wird das Hemithioacetal **21** erhalten, welches sich, ohne isoliert zu werden, durch Zugabe von wässriger Mineralsäure (pH *ca.* 1), spontan zum Thiophen-Derivat **23** aromatisiert (Ausbeute 80% bzgl. **20**). Andererseits wird aus **20** durch Behandlung mit HCl/AcOH das 1,3-Dithiolan-2-on-Derivat **22** erhalten, welches sich unter sehr milden Bedingungen (Kieselgel/Toluol 70°) zum Thiophen-Derivat **23** cyclisiert (Ausbeute 85% bzgl. **20**). Einzelheiten dieser Reaktion haben wir nicht untersucht. Interessanterweise reagieren die für die Methodenentwicklung eingesetzten, strukturell einfacheren Modellverbindungen wie z. B. 4-(2-Oxo-2-phenylethyl)-1,3-dithiolan-2-on nicht zu entsprechenden Thiophen-Derivaten [13]. Bei beiden Annellierungsvarianten wird keine Epimerisierung festgestellt, das Produkt **23** ist diastereoisomerenrein. Mit NaOMe/MeOH epimerisiert sich **23** jedoch leicht zum thermodynamischen (1:1)-Diastereoisomeregemisch.



Die Einführung der exocyclischen Doppelbindung durch thermische 'syn'-Eliminierung des Sulfoxides **24** (Schema 7) nach *Kingsbury* und *Cram* [16] gelang anfänglich nicht ohne (*E/Z*)-Isomerisierung des Produktes **15**. Die bei der Eliminierung freiwerdende Methansulfinsäure, bzw. davon abgeleitete Disproportionierungsprodukte [17], bewirkten eine säure- oder radikal-katalysierte Isomerisierung. Durch Entfernung der Sulfinsäure während der Reaktion, z. B. durch Abziehen im Vakuum oder Abfangen mit Triethyl-phosphit [18] liess sich die Isomerisierung jedoch weitgehend unterdrücken: Das aus **23** mit H_2O_2 erhaltene Sulfoxid-Diastereoisomerengemisch **24** ergibt bei kurzem Erhitzen auf 150° im Vakuum (ohne Lösungsmittel) das (*Z*)-Isomere **15** praktisch ohne (*E/Z*)-Isomerisierung. Vorzugsweise wird die Eliminierung jedoch durch Erwärmen von **24** in Xylol unter dem Wasserabscheider in Gegenwart von Na_2CO_3 als Sulfinsäure-Fänger ausgeführt. Überraschenderweise wird dabei trotz basischer Reaktionsbedingungen das CH-acide Sulfoxid **24** nicht epimerisiert. Die 'syn'-Eliminierung verläuft hoch stereoselektiv, das Rohprodukt **15** enthält $< 3\%$ des entsprechenden (*E*)-Isomeren. Nach Umkristallisation wird reines (*Z*)-Isomer **15** (Anteil (*E*)-Isomer $< 0,5\%$) erhalten (Ausbeute 80% bzgl. **23**). Durch Verseifung mit NaOH wird aus **15** das Zielmolekül **1** als reines (*Z*)-Isomer in 83% Ausbeute erhalten (Anteil (*E*)-Isomer $< 0,5\%$). Die Synthese *B* ist als Grundlage zur Ausarbeitung eines technischen Herstellungsprozesses geeignet.

Schema 7



Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von *Dominique Grimler* und *Bruno Heitmann*

Allgemeines. S. [13]. In Ergänzung dazu: NMR-Spektren: CDCl_3 als Lsgm., wenn nichts anderes vermerkt; (*E*)- bzw. (*Z*)-Konfigurationen wurden durch NOE-Messungen bestimmt. Von sämtlichen umkristallisierten, diastereoisomerenreinen Verbindungen wurden Mikroanalysenwerte erhalten, die mit den Berechnungen übereinstimmen.

6-Methoxy-7H-benzocyclohepten-7-on (**5**) [4]. Eine Lsg. von 100 g (745 mmol) Phthalaldehyd (**4**), 65,7 g (745 mmol) Methoxyaceton und 350 ml MeOH wird in 5 h bei 40° zu einer Suspension von 51,5 g (373 mmol) K_2CO_3 und 650 ml MeOH getropft. Nach 1 h Rühren bei 40° werden 45 g AcOH und 150 ml H_2O zugegeben. Das MeOH wird abgedampft, der ölige Rückstand in AcO(*i*-Pr) gelöst und die Lsg. mit H_2O salzfrei gewaschen. Die org. Phase wird eingedampft und der Rückstand aus AcO(*i*-Pr) umkristallisiert: 77 g (55%) **5**. Schmp. 88–91°. IR (CH_2Cl_2): 1630 (CO). $^1\text{H-NMR}$: 3,97 (*s*, MeO); 6,95–7,06 (*m*, H–C(5), H–C(8)); 7,45–7,63 (*m*, H–C(2), H–C(3), H–C(9)); 7,64–7,75 (*m*, H–C(1), H–C(4)). MS: 186 (M^+).

6,7-Dihydro-8-methoxy-7-oxo- α -(phenylthio)-5H-benzocyclohepten-5-essigsäure-methylester (**6**). Zu einer Lsg. von 13 g (128,5 mmol) (*i*-Pr) $_2$ NH in 200 ml THF werden bei –10° 93 ml (123,5 mmol) 8,5% BuLi in Hexan gegeben. Dann wird bei –70° eine Lsg. von 21,5 g (118 mmol) (Phenylthio)essigsäure-methylester in 75 ml THF in 20 min zugetropft. Nach 20 min Rühren wird bei –70° eine Lsg. von 20 g (107,5 mmol) **5** in 200 ml THF in 20 min zugetropft und die Lsg. bei –70° 30 min weitergerührt. Darauf wird in 30 min auf 0° erwärmt und nach 90 min Rühren mit H_2O und Toluol versetzt. Die org. Phase wird abgetrennt, mit H_2O gewaschen und eingedampft und der kristalline Rückstand (41,3 g) aus 120 ml 90% EtOH umkristallisiert: 35,8 g (90%). Gemisch **6** als gelbliches Kristallisat. HPLC: **6** = **17a/18a** 72:28 (Trennung von **17a/18a**, s. unten). Das Gemisch **6** wird ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt.

7-Hydroxy-6-methoxy-N,N-dimethyl-7H-benzocyclohepten-7-acetamid (**7**). Zu einer Lsg. von 290 mg (2,86 mmol) (*i*-Pr) $_2$ NH in 10 ml THF werden bei –15° 1,78 ml (2,36 mmol) 8,5% BuLi in Hexan getropft. Dann wird eine Lsg. von 210 mg (2,41 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid in 3 ml THF bei –70° in 10 min zugegeben. Nach 10 min Rühren werden bei –70° 300 mg (1,61 mmol) **5** in 5 ml THF zugetropft. Nach 1 h Rühren bei gleicher Temp. wird mit H_2O zersetzt und das Produkt mit Toluol extrahiert. Die org. Phase wird eingedampft und der Rückstand (370 mg) aus Toluol umkristallisiert: 250 mg (57%) **7**. Hellbeiges Kristallisat. Schmp. 75–85°. IR (CH_2Cl_2): 1630 (CON), 3350 (br., OH). $^1\text{H-NMR}$: 2,25 (*d*, *J* = 15, CHCON); 2,44 (*d*, *J* = 15, CHCON); 2,62 (*s*, MeN); 2,90 (*s*, MeN); 3,79 (*s*, MeO); 5,84 (*s*, H–C(5), OH); 5,95 (*d*, *J* = 11, H–C(8)); 6,66 (*d*, *J* = 11, H–C(9)); 7,13–7,37 (*m*, H–C(1), H–C(2), H–C(3), H–C(4)). MS: 256 ($[M + 1 - \text{H}_2\text{O}]^+$).

8-Methoxy-7-oxo-7H-benzocyclohepten-5-essigsäure-methylester (**8**). Eine Lsg. von 35 g (95 mmol) **6** in 200 ml CH_2Cl_2 wird in 30 min bei –25° mit 30,2 g (100 mmol) 57% 3-Chloroperbenzoesäure versetzt. Dann wird 30 min bei –25° und 3 h bei 0° gerührt (DC: **6** → Sulfoxid vollständig). Zur Aufarbeitung wird das Gemisch mit H_2O und 10% NaOH-Lsg. versetzt und die org. Phase mit 10% NaOH-Lsg. und H_2O peroxid-frei gewaschen und eingedampft. Zur thermischen Eliminierung wird der Rückstand (39,5 g) in 450 ml Toluol gelöst und 1 h unter Rückfluss gekocht (DC: Sulfoxid → **8** vollständig). Nach Eindampfen wird der Rückstand aus MeOH umkristallisiert: 19,1 g (78%) **8**. Hellbeige Kristalle. Schmp. 137–139°. IR (CH_2Cl_2): 1620 (CO), 1740 (COOC). $^1\text{H-NMR}$: 3,70 (*s*, COOMe); 3,94 (*s*, CH_2COO); 3,98 (*s*, MeO); 7,03 (*s*, H–C(9)); 7,14 (*s*, H–C(6)); 7,49–7,60 (*m*, H–C(2), H–C(3)); 7,71 (*2d*, *J* = 8, 1, H–C(4)); 7,85 (*2d*, *J* = 8, 1, H–C(1)). MS: 258 (M^+).

(*E*)-[7-(Benzylamino)-8-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-yliden]essigsäure-methylester (**9**). Ein Gemisch von 200 mg (0,77 mmol) **8** 123 mg (1,15 mmol) Benzylamin, 10 mg (0,16 mmol) AcOH und 8 ml CHCl_3 wird 24 h unter Rückfluss gekocht (DC: Reaktionsstillstand bei einem Gleichgewichtsumsatz von ca. 50%). Zur Aufarbeitung wird mit H_2O versetzt, das Produkt mit Toluol extrahiert und die org. Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft (DC: neben **8** nur **9**). 'Flash'-Chromatographie (Kieselgel) ergibt, praktisch ohne Verlust, 90 mg (34%) **9**. Gelber Farbstoff. Schmp. 116–119°. IR (CH_2Cl_2): 1695 (COOC), 3240 (NH). $^1\text{H-NMR}$: 3,70 (*s*, COOMe); 3,76 (*s*, MeO); 4,34 (*d*, *J* = 5, CH_2N); 5,03 (br. *s*, NH); 5,59 (*d*, *J* = 1, CHCOO); 6,14 (*s*, H–C(9)); 6,95 (*d*, *J* = 1, H–C(6)); 7,20–7,43 (*m*, H–C(1), H–C(2), H–C(3), Ph); 7,51 (*2d*, *J* = 8, 1, H–C(4)). MS: 347 (M^+).

(*E*)-[7-[(Diethoxyphosphoryl)oxy]-8-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-yliden]essigsäure-methylester (**11**). Zu einer Suspension von 1,74 g (58 mmol) 80% NaH und 50 ml THF wird in 1 h bei 25° eine Lsg. von 10 g (38,7 mmol) **8** in 350 ml THF getropft. Unter H_2 -Entwicklung bildet sich das Na-Enolat **10**, welches als gelb-oranges Kristallisat ausfällt. Nach 30 min Rühren wird bei 25° eine Lsg. von 8,7 g (50 mmol) Diethyl-chlorophosphat in 50 ml THF zugetropft und die Mischung 2 h bei 25° gerührt (**10** geht in Lsg.; DC: Reaktion vollständig). Nach Zugabe von 300 ml Toluol und 300 ml H_2O wird die org. Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 15,3 g (100%) **11** als gelbes Öl ($^1\text{H-NMR}$: kein (*Z*)-Isomeres), welches ohne weitere Reinigung direkt

in die Folgereaktion eingesetzt wird. Zur Charakterisierung werden 500 mg (1,27 mmol) durch 'flash'-Chromatographie (Kieselgel) gereinigt: 350 mg (70% **11**). Gelbliches Öl. IR (CH_2Cl_2): 1710 (COOC). $^1\text{H-NMR}$: 1,34, 1,35 ($2t, J = 6, \text{MeCH}_2\text{O}$); 3,75 (s, COOMe); 3,79 (s, MeO); 4,14–4,27 ($m, \text{MeCH}_2\text{O}$); 5,75 ($d, J = 1, \text{CHCOO}$); 6,21 ($s, \text{H-C}(9)$); 7,24–7,42 ($m, \text{H-C}(1), \text{H-C}(2), \text{H-C}(3), \text{H-C}(4), \text{H-C}(6)$). MS: 395 ($[M + 1]^+$).

(*E*)-{7-[(2,2-Diethoxyethyl)thio]-8-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-yliden}essigsäure-methylester (**13a**). Zu einer Suspension von 7,28 g (243 mmol) 80% NaH in 220 ml THF werden bei 20° in 1 h 36,5 g (243 mmol) Mercaptoacetaldehyd-diethylacetal (**12a**) [9] in 110 ml THF getropft ($\rightarrow \text{H}_2$ -Entwicklung und weisse Suspension des Natriothio-Derivats). Nach 1 h Rühren bei 20° wird eine Lsg. von 31,9 g (81 mmol) **11** in 165 ml THF bei 0–5° in 30 min zugetropft und die Mischung 5 h bei 0–5° gerührt. Dann wird mit Toluol und H_2O versetzt und die org. Phase eingedampft. Der ölige Rückstand (31,5 g; $^1\text{H-NMR}$: kein (*Z*)-Isomeres) wird aus Hexan-Fraktion kristallisiert: 17,6 g (56%) **13a**. Gelbe Kristalle. Schmp. 77–82°. $^1\text{H-NMR}$ ((D_5) Pyridin): 1,15 ($t, J = 6, \text{MeCH}_2\text{O}$); 3,37 ($d, J = 5, \text{CH}_2\text{S}$); 3,52–3,80 ($m, \text{CH}_2\text{O}$); 3,63 (s, COOMe); 3,68 (s, MeO); 5,05 ($t, J = 5, \text{OCHO}$); 5,92 ($d, J = 1, \text{CHCOO}$); 6,39 ($s, \text{H-C}(9)$); 7,34–7,50 ($m, \text{H-C}(1), \text{H-C}(2), \text{H-C}(3), \text{H-C}(4)$); 7,60 ($d, J = 1, \text{H-C}(6)$). MS: 390 (M^+).

Mercaptoacetaldehyd-diisopropylacetal (**12b**) wurde nach [9] aus Bromoacetaldehyd-diisopropylacetal [19] durch Umsetzung mit Na_2S_3 und anschliessender Reduktion mit Na hergestellt und durch Destillation gereinigt: 43% **12b**. Sdp. 74–76°/10 mbar. $^1\text{H-NMR}$: 1,19, 1,21 ($2d, J = 6, \text{Me}_2\text{CHO}$); 1,58 ($t, J = 8, \text{SH}$); 2,62 ($2d, J = 8, 6, \text{CH}_2\text{S}$); 3,87 ($sept., J = 6, \text{Me}_2\text{CHO}$); 4,60 ($t, J = 6, \text{OCHO}$).

(*E*)-{7-[(2,2-Diisopropoxyethyl)thio]-8-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-yliden}essigsäure-methylester (**13b**). Zu einer Suspension von 8,18 g (72,9 mmol) *t*-BuOK in 25 ml THF werden in 15 min bei 20° 13,0 g (72,9 mmol) **12b** in 50 ml THF getropft (\rightarrow weisser Niederschlag des Kaliothio-Derivats). Nach 30 min Rühren wird bei 0–5° eine Lsg. von 13,94 g (35,3 mmol) **11** in 65 ml THF in 30 min zugetropft und 2 h bei 0° und dann 1 h bei 25° gerührt. Dann wird mit Toluol und H_2O versetzt und die org. Phase eingedampft. Der ölige Rückstand ($^1\text{H-NMR}$: kein (*Z*)-Isomeres) wird aus Hexan-Fraktion kristallisiert: 10,5 g (71%) **13b**. Gelbe Kristalle. Schmp. 63–78°. $^1\text{H-NMR}$: 1,11, 1,15 ($2d, J = 6, \text{Me}_2\text{CHO}$); 2,97 ($d, J = 6, \text{CH}_2\text{S}$); 3,73 (s, COOMe); 3,79 (s, MeO); 3,85 ($sept., J = 6, \text{Me}_2\text{CHO}$); 4,75 ($t, J = 6, \text{OCHO}$); 5,70 ($d, J = 1, \text{CHCOO}$); 6,16 ($s, \text{H-C}(9)$); 7,21–7,39 ($m, \text{H-C}(1), \text{H-C}(2), \text{H-C}(3), \text{H-C}(4), \text{H-C}(6)$).

(*Z*)-[10-Methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-yliden]essigsäure-methylester (**15**) aus **13a** via (*E*)-{7-[(Formylmethyl)thio]-8-methoxy-5H-benzocyclohepten-5-yliden}essigsäure-methylester (**14**). Eine Lsg. von 2,8 g (7,17 mmol) **13a**, 280 ml Aceton und 8,4 g Oxalsäure-dihydrat wird unter Lichtausschluss 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dann werden bei 20° 140 ml Toluol und 250 ml H_2O zugegeben. Die org. Phase wird mit H_2O mehrmals gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: rohes **14** als Öl. $^1\text{H-NMR}$: 3,54 ($d, J = 3, \text{CH}_2\text{S}$); 3,74 (s, COOMe); 3,78 (s, MeO); 5,70 ($d, J = 1, \text{CHCOO}$); 6,19 ($s, \text{H-C}(9)$); 7,20–7,40 ($m, \text{H-C}(1), \text{H-C}(2), \text{H-C}(3), \text{H-C}(4), \text{H-C}(6)$); 9,55 ($t, J = 3, \text{CHO}$).

Das instabile **14** wird in 230 ml AcOEt gelöst und direkt weiterverarbeitet. Unter Lichtausschluss werden zu dieser Lsg. bei –20° in 20 min 6,1 g (43 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in 60 ml AcOEt getropft. Nach 45 min Rühren bei –20° werden dann bei –18 bis –5° 80 ml 10% Na_2CO_3 -Lsg. zugetropft. Das Gemisch wird mit H_2O verdünnt und die org. Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der ölige Rückstand (HPLC und DC: **15** und Polymer: (*Z*)-Isomer **15**/(*E*)-Isomer [1] 97:3) wird aus MeOH umkristallisiert, wobei das polymere Material als unlöslicher Anteil abgetrennt wird: 0,98 g (46%) **15**. Leicht beiges Kristallisat. Schmp. 129–130°. HPLC: < 0,5% (*E*)-Isomer [1]. IR (CH_2Cl_2): 1720 (COOC). $^1\text{H-NMR}$: 3,64 (s, COOMe); 3,89 (s, MeO); 5,90 (s, CHCOO); 6,15 ($s, \text{H-C}(9)$); 7,07 ($d, J = 5, \text{H-C}(3)$); 7,27–7,36 ($m, \text{H-C}(2), \text{H-C}(6), \text{H-C}(7), \text{H-C}(8)$); 7,42–7,47 ($m, \text{H-C}(5)$). MS: 298 (M^+).

Methylester **15** aus **13b**. Zu einer Suspension von 1,02 g (7,18 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 45 ml AcOEt und 500 mg (4,96 mmol) ZnO wird unter Lichtausschluss bei –20° in 90 min eine Lsg. von 500 mg (1,19 mmol) **13b** in 5 ml AcOEt getropft. Dann wird 1,5 h bei –20° und 2,5 h bei –10° gerührt (DC: **15** und Polymer (Startfleck)). Nach Zutropfen von 25 ml 10% Na_2CO_3 -Lsg. bei –10 bis 0° wird die org. Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 341 mg (1,14 mmol) gelbes Harz (HPLC: 65% **15**; (*Z*)-Isomer **15**/(*E*)-Isomer [1] 98:2). Ausbeute: 62% **15**. Durch Umkristallisation aus MeOH kann in analoger Weise zum vorangehenden Experiment reines **15** erhalten werden.

(*Z*)-[10-Methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-yliden]essigsäure (**1**) aus **15**. Unter Lichtausschluss werden 5 g (16,8 mmol) **15** in 50 ml MeOH und 6,6 g (49,5 mmol) 30% NaOH-Lsg. 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lsg. wird eingedampft und der Rückstand in 50 ml H_2O gelöst. Durch Zutropfen von 35 ml 10% AcOH-Lsg. wird **1** ausgefällt. Filtration und Trocknen ergeben 4,65 g **1** als gelbes Kristallisat (HPLC: < 0,5% (*E*)-Isomer **2**). Umkristallisation aus MeOH liefert 3,94 g (83%) reines **1**. HPLC: < 0,5% (*E*)-Isomer **2**. Schmp. 181–182°. IR (KBr): 1689 (COO), 2960 (br., OH). $^1\text{H-NMR}$: 3,90 (s, MeO); 5,91 (s, CHCOO); 6,17 ($s, \text{H-C}(9)$); 7,09 ($d, J = 5,0, \text{H-C}(3)$); 7,3–7,37 ($m, \text{H-C}(2), \text{H-C}(6), \text{H-C}(7), \text{H-C}(8)$); 7,43–7,49 ($m, \text{H-C}(5)$); 11 (br. *s*, COOH). Das Produkt ist mit dem von Bollinger *et al.* [1] erhaltenen Referenzmaterial identisch.

(α RS,5RS)- und (α RS,5SR)-6,7-Dihydro-8-methoxy-7-oxo- α -(phenylthio)-5H-benzocyclohepten-5-essigsäure-methylester (**17a** bzw. **18a**) durch chromatographische Trennung aus **6**. Das aus 500 mg (2,68 mmol) **5** erhaltene, nicht umkristallisierte Diastereoisomergemisch **6** wird durch 'flash'-Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 8:2) getrennt: 300 mg (30%) **18a**, gefolgt von 590 mg (60%) **17a**.

18a: Schmp. 125–128°. IR (CH₂Cl₂): 1685 (CO), 1740 (COOC). ¹H-NMR: 3,02–3,12 (*m*, H–C(6)); 3,44 (*s*, COOMe); 3,42–3,56 (*m*, H–C(5), H–C(6)); 3,76 (*s*, MeO); 4,04–4,13 (*m*, CHCOO); 6,42 (*s*, H–C(9)); 7,12–7,35 (*m*, H–C(2), H–C(3), Ph); 7,40–7,46 (*m*, H–C(1), H–C(4)). MS: 368 (*M*⁺).

17a: Schmp. 112–114°. IR (CH₂Cl₂): 1685 (CO), 1740 (COOC). ¹H-NMR: 3,02–3,06 (*m*, 2 H–C(6)); 3,46–3,54 (*m*, H–C(5)); 3,65 (*s*, COOMe); 3,75 (*s*, MeO); 4,13 (*d*, *J* = 11, CHCOO); 6,32 (*s*, H–C(9)); 7,05–7,4 (*m*, H–C(1), H–C(2), H–C(3), H–C(4), Ph). MS: 368 (*M*⁺).

Reines **17a** bzw. **18a** epimerisiert sich in MeOH-Lsg. in Gegenwart geringer Mengen NaOMe bei 20° rasch zum thermodynamischen Gleichgewichtsgemisch **17a/18a** 38:62.

(α RS,5SR)-Diastereoisomer **18a** durch Kristallisation unter basenkatalysierter Epimerisierung von **6**. Eine Suspension von 5 g (13,6 mmol) **6** (= **17a/18a** 72:28) wird in 35 ml *t*-BuOMe und 0,42 g DBU 4 h unter Rückfluss gerührt. Dann wird die Suspension langsam auf RT. abgekühlt. Die Kristalle werden abfiltriert, mit wenig *t*-BuOMe gewaschen und getrocknet: 4,0 g (80%) reines **18a**.

(α RS,5RS)-6,7-Dihydro-8-methoxy- α -(methylthio)-7-oxo-5H-benzocyclohepten-5-essigsäure-methylester (**17b**) aus **5**. Zu einer Suspension von 26,1 g (483 mmol) NaOMe in 600 ml Toluol werden bei RT. unter Ar in 30 min 51,3 g (483 mmol) 2-Mercaptoessigsäure-methylester getropft. Dann werden 60,9 g (483 mmol) Dimethylsulfat in 1 h bei RT. zugetropft, und es wird noch 2 h gerührt. Zur Mischung ((Methylthio)essigsäure-methylester) werden darauf bei 0–5° in jeweils 30 min 60 g (322 mmol) **5** und dann 34,8 g (644 mmol) NaOMe gegeben. Es wird 18 h bei 0–5° gerührt und dann mit 48 g AcOH und H₂O versetzt. Die org. Phase wird nach Waschen mit H₂O eingedampft, der kristalline Rückstand (**17b/18b** ca. 6:4) bei 50° in 600 ml MeOH suspendiert und mit 3,7 g (68 mmol) NaOMe versetzt, die Suspension in 3 h auf 0° abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 81,9 g (83%) **17b**. Hellbeige Kristalle. HPLC: 98% **17b** und 2% **18b**. Schmp. 158–160°. IR (CH₂Cl₂): 1677 (CO), 1732 (COOC). ¹H-NMR: 1,95 (*s*, MeS); 3,05 (*d*, *J* = 5, 2 H–C(6)); 3,39–3,46 (*m*, H–C(5)); 3,70 (*d*, *J* = 12, CHCOO); 3,77 (*s*, COOMe); 3,81 (*s*, MeO); 6,46 (*s*, H–C(9)); 7,23–7,35 (*m*, H–C(1), H–C(2), H–C(3), H–C(4)). MS: 307 (*[M* + 1]⁺).

(α RS,5SR)-Diastereoisomer **18b**. Aus der MeOH-Mutterlauge aus dem vorangehenden Experiment wird durch Eindampfen und 2malige 'flash'-Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂) **18b** als Öl isoliert. ¹H-NMR: 2,15 (*s*, MeS); 3,03 (2*d*, *J* = 15, 2, H–C(6)); 3,35 (2*d*, *J* = 15, 6, H–C(6)); 3,46–3,54 (*m*, H–C(5)); 3,53 (*s*, COOMe); 3,75 (*d*, *J* = 12, CHCOO); 3,84 (*s*, MeO); 6,47 (*s*, H–C(9)); 7,15–7,34 (*m*, H–C(1), H–C(2), H–C(3), H–C(4)).

(α RS,1'RS,5RS,6SR)-6-[2'-(Ethoxythiocarbonylthio)-1'-hydroxyethyl]-6,7-dihydro-8-methoxy- α -(methylthio)-7-oxo-5H-benzocyclohepten-5-essigsäure-methylester (**20**). Zu einer Lsg. von 68,5 (424 mmol) Hexamethyldisilazan in 700 ml THF werden bei –20° in 40 min 203 ml 14% BuLi (444 mmol) in Cyclohexan getropft. Dann werden 100 g (326 mmol) **17b** in 1 h bei –20° zugegeben. Die gelbe Enolat-Lsg. wird 30 min gerührt, dann bei –20° in 30 min mit 89 g (651 mmol) H₂O-freiem ZnCl₂ versetzt und auf 20° erwärmt (→Zn-Enolat). Zur Suspension des Zn-Enolates werden bei –40° in 1 h 161 g (979 mmol) **19** [14] in 300 ml Toluol getropft. Die Mischung wird 1 h bei –45° weitergerührt und dann nach Zutropfen von 300 ml Toluol, 300 ml AcOH und 300 ml H₂O aufgearbeitet. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen und eingedampft und der ölige Rückstand aus *t*-BuOMe kristallisiert: 105 g (68%) diastereoisomerenreines **20**. Weisse Kristalle. Schmp. 153–154°. IR (CH₂Cl₂): 1679 (CO), 1732 (COOC), 3577 (br., OH). ¹H-NMR: 1,37 (*t*, *J* = 6, MeCH₂O); 1,90 (*s*, MeS); 2,13 (*d*, *J* = 5, OH); 3,07–3,22 (*m*, H–C(5), H–C(6)); 3,42 (2*d*, *J* = 12, 5, CH₂S); 3,55 (2*d*, *J* = 12, 3, CH₂S); 3,57 (*d*, *J* = 12, CHCOO); 3,79, 3,80 (2*s*, COOMe, MeO); 3,86–3,95 (*m*, CH(OH)); 4,59 (*q*, *J* = 6, MeCH₂O); 6,44 (*s*, H–C(9)); 7,28–7,42 (*m*, H–C(1), H–C(2), H–C(3), H–C(4)). MS: 470 (*M*⁺).

(α RS,3RS,3aSR,4RS)-3,10a-Dihydroxy-2,3,3a,10a-tetrahydro-10-methoxy- α -(methylthio)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-essigsäure-methylester (**21**). Eine Suspension von 12,5 g (26,6 mmol) **20** in 50 ml Toluol wird unter striktem Ausschluss von Luft-O₂ unter Ar bei 0° mit 6,8 g (79,7 mmol) Piperidin versetzt (→Lsg.). Nach 2 h Rühren bei 0° werden 5,3 g (88 mmol) AcOH und dann 25 ml Toluol und 25 ml H₂O zugegeben. Das dabei ausgefallene Kristallinat wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Das Kristallinat (9,5 g) wird aus Toluol umkristallisiert: 6,4 g (63%) **21**. Weisses Kristallinat. Diastereoisomerenverhältnis ca. 8:2 (¹H- und ¹³C-NMR). Schmp. 153–155°. IR (KBr): 1700 (COOC), 3426 (OH). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO; Hauptprodukt): 13,27; 35,17; 39,70; 48,44; 52,09; 55,18; 61,37; 73,27; 90,18; 96,01; 124,61; 126,1; 127,8; 128,5; 133,14; 134,34; 159,85; 171,27. MS: 382 (*M*⁺).

(α RS,4SR)-10-Methoxy- α -(methylthio)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-essigsäure-methylester (**23**) aus **20** via **21**. Eine Suspension von 100 g (212 mmol) **20** in 400 ml Toluol wird unter Ausschluss von Luft-O₂ in 1 h bei 0° mit 54 g (635 mmol) Piperidin versetzt und die entstandene Lsg. 2 h bei 0° gerührt (DC: Umsetzung zu **21**

vollständig). Dann wird zum Gemisch MeOH (100 ml) zugesetzt und bei 0° eine Lsg. von 70 g (709 mmol) H₂SO₄ in 120 ml MeOH zugegossen (pH 1–2). Nach 2 h Rühren bei 0° (Dehydratisierung zu **23** vollständig) wird bei 0° mit 400 ml 8% NaHCO₃-Lsg. versetzt (pH 3) und mit 400 ml Toluol verdünnt. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen und eingedampft und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert: 58,9 g (80%) **23**. Weisses Kristallinat. Schmp. 127–129°. IR (CH₂Cl₂): 1731 (COOC). ¹H-NMR: 1,89 (s, MeS); 3,53 (s, COOMe); 3,83 (d, *J* = 12, CHCOO); 3,93 (s, MeO); 4,95 (d, *J* = 12, H–C(4)); 6,24 (s, H–C(9)); 6,93 (d, *J* = 5, H–C(3)); 7,25–7,35 (m, H–C(2), H–C(5), H–C(6), H–C(7), H–C(8)). MS: 347 ([*M* + 1]⁺).

(*α* RS, 5 RS)-6,7-Dihydro-8-methoxy-*α*-(methylthio)-7-oxo-6-(2-oxo-1,3-dithiolan-4-yl)-5H-benzocyclohepten-5-essigsäure-methylester (**22**). Bei 20° werden 5 g (10,6 mmol) **20** zu 125 ml 4,4% HCl in AcOH gegeben. Die Lsg. wird 1 h gerührt (DC: vollständige Reaktion zu einem Diastereoisomerenmischung im Verhältnis ca. 6:4) und dann mit 150 ml Toluol versetzt. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft und der kristalline Rückstand (4,66 g) aus Toluol/AcOEt umkristallisiert: 2 g (44%) **22**. Weisses Kristallinat, Diastereoisomerenverhältnis ca. 8:2 (¹H- und ¹³C-NMR, HPLC). Schmp. 120–150°. IR (KBr): 1662 (CO), 1727 (COOC). ¹³C-NMR (Hauptprodukt): 14,34; 38,97; 48,02; 48,28; 51,31; 52,47; 55,01; 56,03; 117,29; 128,86; 128,99; 131,31; 132,95; 133,29; 134,15; 149,85; 170,21; 191,35; 195,29. MS: 424 (*M*⁺).

Methylester **23** aus **20** via **22**. Bei 20° werden 2 g (4,24 mmol) **20** in 50 ml 4,4% HCl in AcOH gegeben (nach 10 min → Lsg.). Nach 1 h Rühren bei 20° wird die Mischung auf H₂O gegossen, das Produkt mit Toluol extrahiert und die org. Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 1,76 g **22**. Dieses Produkt wird in 30 ml Toluol bei 70° gelöst und mit 1,5 g Kieselgel 2 h bei 70° gerührt (DC: nur **23**). Das Kieselgel wird dann abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Umkristallisation aus MeOH ergibt 1,25 g (85%) reines **23**.

(*α* RS, 4 SR)-10-Methoxy-*α*-(methylsulfinyl)-4-H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-essigsäure-methylester (**24**). Eine Lsg. von 11,94 g (34,5 mmol) **23** in 225 ml MeOH wird mit 4,5 ml (51,7 mmol) 39% H₂O₂-Lsg. 28 h unter Rückfluss erhitzt. Dann werden bei 20° 200 ml H₂O und 300 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Die CH₂Cl₂-Phase wird mit 50 ml 10% Na₂S₂O₃-Lsg. peroxid-frei gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 12,4 g (99%) kristallines **24** als Diastereoisomerenmischung, das ohne weitere Reinigung direkt in die Folgereaktion eingesetzt wird. Zur Analyse wird eine Probe aus *i*-PrOH umkristallisiert: 80% **24**, Sulfoxid-Epimerenverhältnis ca. 6:4 (¹H-NMR). IR (KBr): 1731 (COOC). ¹H-NMR: 2,32, 2,42 (2s, SOMe); 3,57, 3,64 (2s, COOMe); 3,90, 4,44 (2d, *J* = 12, CHCOO); 3,92, 3,94 (2s, MeO); 4,80, 5,10 (2d, *J* = 12, H–C(4)); 6,19, 6,29 (2s, H–C(9)); 6,94, 7,01 (2d, *J* = 5, H–C(3)); 7,2–7,5 (m, H–C(2), H–C(5), H–C(6), H–C(7), H–C(8)). MS: 362 (*M*⁺).

Methylester **15** aus **24**. Ein Gemisch von 10 g (27,6 mmol) **24**, 200 ml Xylol und 4,39 g (41,4 mmol) Na₂CO₃ wird unter Lichtausschluss 2 h unter dem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Dann wird bei 25° H₂O zugegeben und die org. Phase eingedampft: 9,15 g rohes, kristallines **15**, (*Z*)/(*E*)-Verhältnis 97:3. Nach Umkristallisation aus MeOH werden 6,68 g (81%) reines **15** erhalten, Anteil (*E*)-Isomeres [*I*] < 0,5% (HPLC). Spektroskopische Daten: identisch mit denjenigen von **15** aus **13a**.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Bollinger, P. Cooper, H. U. Gubler, A. Leutwiler, T. Payne, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1197.
- [2] E. Waldvogel, G. Schwarb, J. M. Bastian, J. P. Bourquin, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 866.
- [3] D. J. Ager, *Synthesis* **1984**, 384.
- [4] G. A. Nicholls, D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4935.
- [5] S. Yamagiwa, N. Hoshi, H. Sato, H. Kosugi, H. Uda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 214.
- [6] T. L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1.
- [7] B. D. Tilak, *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1950**, *32*, 390.
- [8] H. Mastalerz, M. Ménard, *Heterocycles* **1991**, *32*, 93.
- [9] W. E. Parham, H. Wynberg, *Org. Synth.* **1955**, *35*, 51.
- [10] D. V. Gardner, D. E. Mc Creer, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2104.
- [11] S. Tsuboi, T. Masuda, A. Takeda, *Chem. Lett.* **1983**, 1829.
- [12] A. Skrabal, H. H. Eger, *Z. Phys. Chem.* **1926**, *122*, 349.
- [13] E. Waldvogel, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 907.
- [14] E. Kopp, J. Smith, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *693*, 117.
- [15] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696.
- [16] Ch. A. Kingsbury, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1810.
- [17] D. R. Hogg, 'Sulfenic Acids and Their Derivatives', in 'Comprehensive Organic Chemistry', Eds. D. Barton und W. D. Ollis, Pergamon Press, 1979, Vol. 3, S. 262–267.
- [18] B. M. Trost, K. K. Leung, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *48*, 4197.
- [19] F. J. L. Aparicio, F. Z. Benitez, F. S. Gonzalez, *Carbohydr. Res.* **1982**, *111*, 157.