

**5-Alkylidenthiofen-2-one**  
**aus**  
**5-Phenoxythien-2-ylcarbinolen**

**Ein Beitrag zu Synthese und biologischen Eigenschaften**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Universität Hamburg  
Fachbereich Chemie

vorgelegt von  
**Thorsten Gumz**  
aus Diepholz

Hamburg 1999

Gutachter: Prof. Dr. D. Geffken  
Prof. Dr. P. Messinger

Tag der Prüfung: 17.05.1999

It is shaped, sir, like itself,  
and it is as broad as it hath breadth;  
it is just so high as it is,  
and moves with its own organs;  
it lives by that which nourisheth it;  
and the elements once out of it,  
it transmigrates.

W. Shakespeare



Die Vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 1995 bis April 1999 im Institut für Pharmazie der Universität Hamburg unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. D. Geffken

dem ich für die Überlassung des Themas, seine zahlreichen Anregungen, stete Diskussionsbereitschaft und engagierte Betreuung herzlich danke.

Herrn Prof. Dr. P. Messinger

möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Ferner gilt mein Dank

Herrn Dr. V. Sinnwell und seinen Mitarbeitern für das Anfertigen der NMR-Spektren,

Herrn Prof. W. König und seinen Mitarbeitern für das Anfertigen der Massenspektren,

Frau Martina Köthemann für das Korrekturlesen

und all denen, die in irgendeiner Form zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
aromat.	aromatisch
Ber.	berechnet
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett
d <sub>6</sub> -DMSO	Dimethylsulfoxid, deuteriert
Gef.	gefunden
H	Stunde(n)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
m	multiplett
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
quart.	quartär
s	singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
tert.	tertiär

## Inhalt

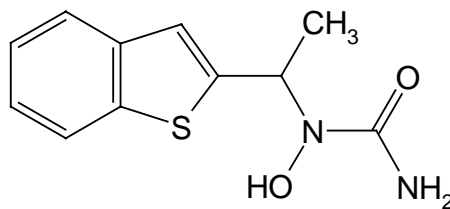
<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>STRUKTURAUFKLÄRUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>MECHANISMUS .....</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>DIE CHEMIE DER 5-ALKYLIDENTHIOPHEN-2-ONE .....</b>	<b>23</b>
4.1	ISOMERIE UND TAUTOMERIE.....	24
<b>5</b>	<b>SYNTHESE DER 5-ALKYLIDENTHIOPHEN-2-ONE.....</b>	<b>28</b>
5.1	2-ACETYL-5-PHENOXYTHIOPHENE.....	30
5.2	5-PHENOXYTHIEN-2-YLGLYOXYLSÄUREN .....	30
5.3	5-PHENOXYTHIEN-2-YLGLYOXYLSÄUREESTER .....	31
5.4	UMSETZUNG VON 2-PHENOXYTHIOPHENDERIVATEN MIT GRIGNARDREAGENTIEN ....	32
5.5	2-(1-HYDROXYETHYL)-5-PHENOXYTHIOPHENE UND 5-ETHYLIDENTHIOPHEN-2-ONE	34
5.5.1	<i>Umsetzung von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen mit Phenylmagnesiumbromid.....</i>	<i>36</i>
5.5.2	<i>Umsetzung von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen mit Methylmagnesiumbromid....</i>	<i>38</i>
5.6	5-PHENOXYTHIEN-2-YLGLYCOLSÄUREN UND 5-(1-CARBOXYALKYLIDEN)- THIOPHEN-2-ONE .....	43
5.7	5-PHENOXYTHIEN-2-YLGLYCOLSÄUREESTER UND 5-(1-ALKOXYCARBONYL)- ALKYLIDEN-THIOPHEN-2-ONE .....	46
5.7.1	<i>Umsetzung von 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureestern mit tert-Butylmagnesiumbromid.....</i>	<i>46</i>
5.7.2	<i>Umsetzung von 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureestern mit Phenylmagnesiumbromid.....</i>	<i>49</i>
5.7.3	<i>Umsetzung von 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureestern mit Benzylmagnesiumbromid und Allylmagnesiumbromid.....</i>	<i>51</i>
5.8	5-PHENOXYTHIEN-2-YL-ETHANDIONE .....	52
<b>6</b>	<b>BIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN DER 5-ALKYLIDEN- THIOPHEN-2-ONE .....</b>	<b>55</b>
6.1	ERGEBNISSE PHYTOMEDIZINISCHER TESTS.....	57
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>59</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>64</b>
9.1	ALLGEMEINES .....	64
9.2	2-ACETYL-5-PHENOXYTHIOPHENE.....	67
9.3	5-(4-CHLORPHENOXY)THIEN-2-YLGLYOXYLSÄURE .....	69
9.4	5-(4-FLUORPHENOXY)THIEN-2-YLGLYOXYLSÄURE.....	71
9.5	THIEN-2-YLGLYOXYLSÄUREESTER .....	72
9.6	THIEN-2-YLGLYCOLSÄUREESTER.....	75
9.7	5-ALKYLIDENTHIOPHEN-2-ONE.....	77

9.8	5-(1-CARBOXY-ETHYLIDEN)THIOPHEN-2-ON .....	79
9.9	5-(1-ALKOXYCARBONYL-ALKYLIDEN)THIOPHEN-2-ON .....	80
9.10	N,O-DIMETHYL-5-(4-CHLORPHENOXY)THIEN-2-YLGLYOXYLOHYDROXAMID .....	84
9.11	5-(1-ACYL-1-ALKYLIDEN)THIOPHEN-2-ONE.....	86
<b>10</b>	<b>ANHANG: GEFAHRSTOFFE.....</b>	<b>89</b>
10.1	LÖSEMITTEL .....	89
10.2	REAGENZIEN.....	90
<b>11</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>91</b>



## 1 Einleitung

Bei der Entwicklung neuartiger Arzneistoffe spielt die Suche nach Substanzen, die die Biosynthese von z.B. Mediatoren hemmen, eine große Rolle. Da Leukotriene wichtige Mediatoren bei entzündlichen und allergischen Reaktionen sind, können Hemmstoffe der Leukotrien-Biosynthese [Abbildung 1] als potentielle Wirkstoffe zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen angesehen werden. Verschiedene Verbindungen mit Hydroxamsäure- oder N-Hydroxyharnstoffstruktur haben sich als potente Inhibitoren der 5-Lipoxygenase erwiesen<sup>1-7</sup>. Zileuton **1** zeigte Wirksamkeit bei Asthma, rheumatischer Arthritis und Colitis Ulzerosa<sup>8-11</sup> und ist seit 1997 in den USA als Asthma-Therapeutikum zugelassen (Zyflo<sup>TM</sup>).



**1**

Im Rahmen ihrer Dissertation hatte *Schrader*<sup>12</sup> verschiedene Carbohydroxamsäuren und Hydroxyharnstoffe mit Phenoxythiophen-Grundkörpern synthetisiert [Abbildung 2] mit dem Ziel, dadurch neue potentielle 5-Lipoxygenasehemmstoffe zu erhalten und neue Synthesewege im Bereich der wenig untersuchten Phenoxythiophene zu erschließen.

## Abbildung 1

## Biosynthese der Leukotriene

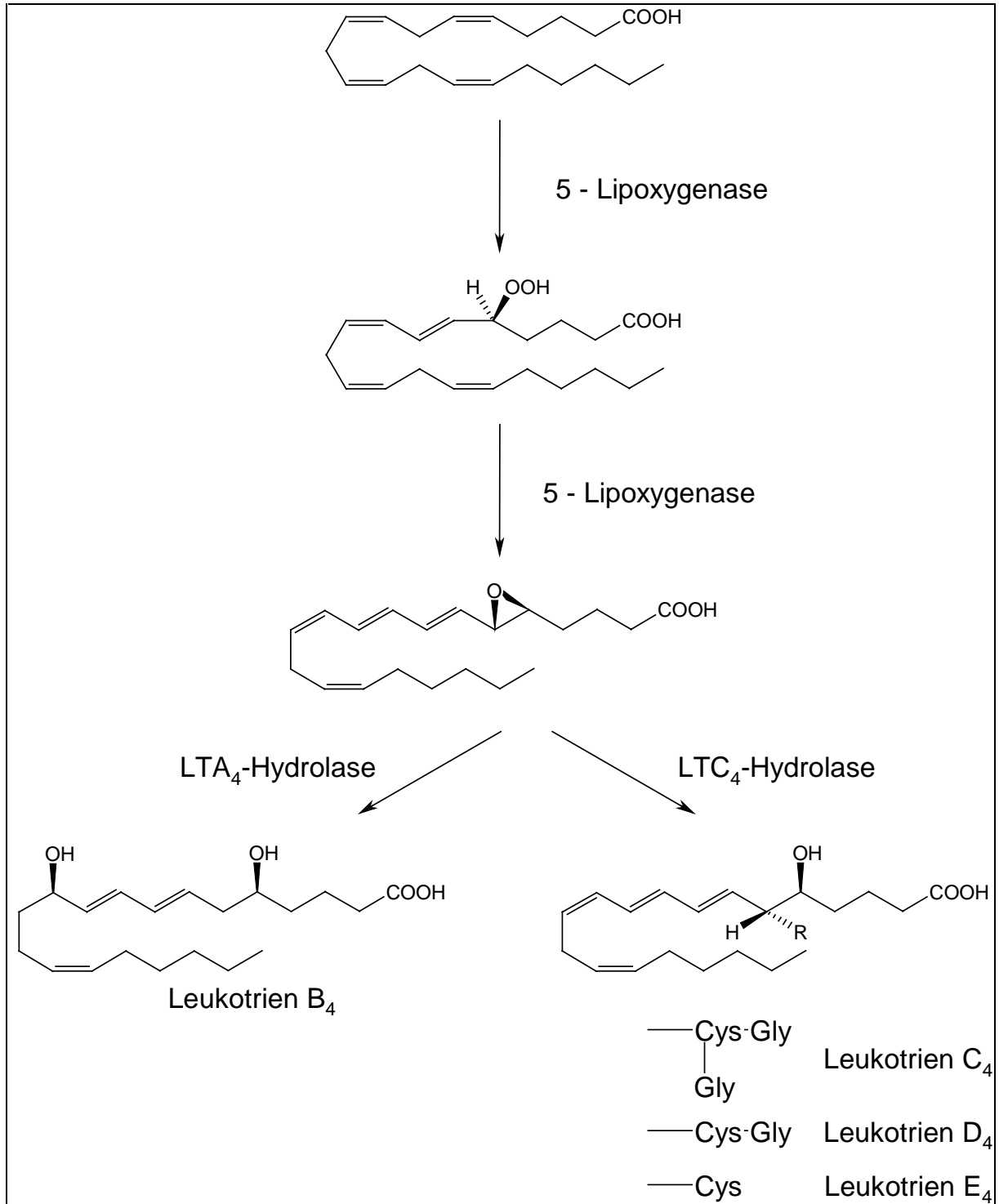
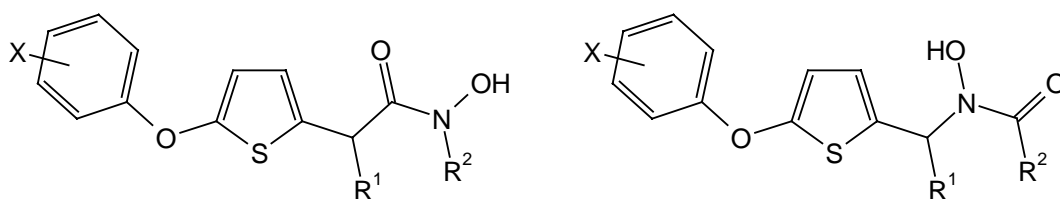
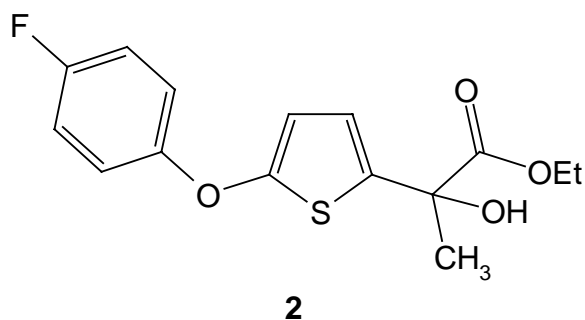


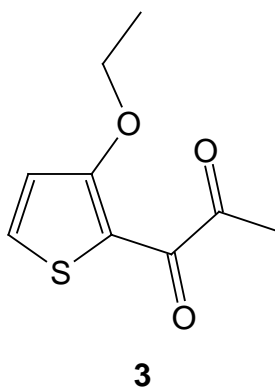
Abbildung 2



Im Laufe der Entwicklung einer effektiven Synthese für diese Verbindungen wurden auch Versuche unternommen, 2-(5-(4-Fluorphenoxy)-thien-2-yl)-2-hydroxypropansäureethylester **2** zu synthetisieren.



Diese Verbindung erwies sich als äußerst instabil und zersetzte sich innerhalb weniger Stunden zu einem schwarzbraunen Öl. Aus diesem Öl ließen sich durch Säulenchromatographie gelbliche Kristalle gewinnen, denen *Schrader* die Struktur **3** zugewiesen hat.

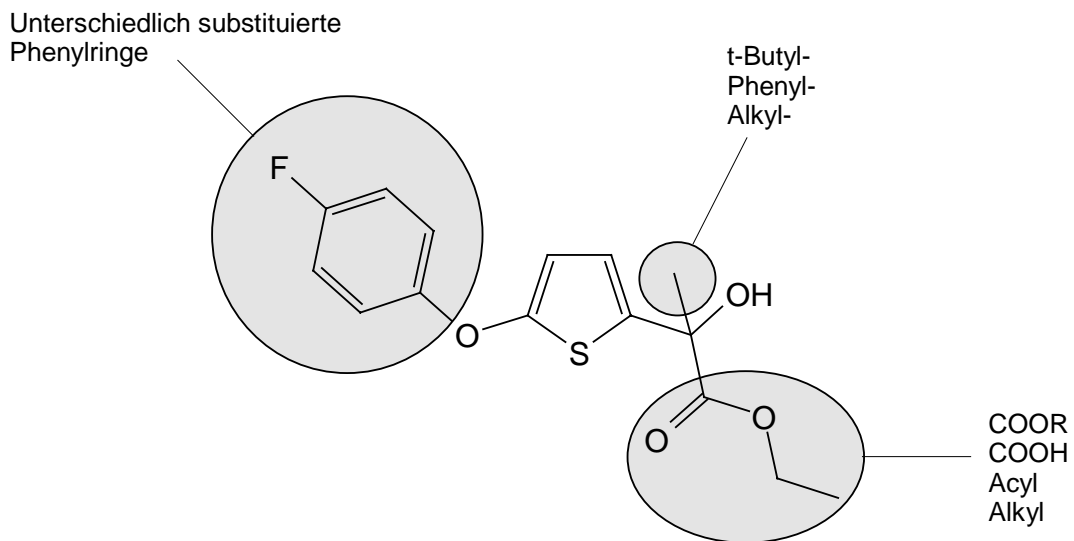


Anhand der vorliegenden spektroskopischen Daten konnte diese Struktur aber nicht zweifelsfrei belegt werden, so daß im Rahmen der vorliegenden

Dissertation durch weitere Untersuchungen die Struktur der Zersetzungsprodukte endgültig geklärt werden sollte.

Des Weiteren sollte anhand verschiedener Derivate [Abbildung 3] geprüft werden, ob auch andere Phenoxythienylglycolsäureester und verwandte Substanzen ähnliche Zersetzungsreaktionen zeigen, sowie ein plausibler Mechanismus für die Reaktion gefunden werden.

### Abbildung 3



## 2 Strukturaufklärung

Zu Beginn der Arbeit stand die Aufklärung der Struktur des aus der Zersetzung des 2-(5-(4-Fluorphenoxy)-thien-2-yl)-2-hydroxypropan-säureethylesters erhaltenen Hauptproduktes. Dieses läßt sich durch säulenchromatographische Aufarbeitung der resultierenden Öle in Form von gelben, nadelförmigen Kristallen erhalten.

Schon der starke Phenolgeruch der Rohöles deutet auf eine Spaltung der Phenoxythienylbindung hin. Das entsprechende Phenol kann durch Säulenchromatographie aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Die IR- und NMR-Spektren der gelben Kristalle bestätigen, daß in dieser Verbindung keine Phenoxygruppe mehr vorhanden ist.

Anhand des IR-Spektrums kann gesagt werden, daß die erhaltene Substanz keine OH-Gruppen mehr besitzt, da im Bereich von  $3600 - 3200 \text{ cm}^{-1}$  keine Absorptionsbande auftritt. Des Weiteren zeigt das IR-Spektrum eine auffällige Verschiebung der Carbonylbande von  $1720 \text{ cm}^{-1}$  nach  $1680 \text{ cm}^{-1}$ , was auf eine Veränderung im Bereich der Glycolesterstruktur hindeutet.

Die NMR-Spektren zeigen deutlich, daß sich in dem Molekül zwei Carbonylgruppen befinden, die sich aber auffällig in ihrer chemischen Verschiebung im  $^{13}\text{C}$ -NMR unterscheiden ( $\delta = 198 \text{ ppm}$  und  $\delta = 166 \text{ ppm}$ ); ein Hinweis darauf, daß es sich hierbei um Bestandteile chemisch unterschiedlicher Strukturen handelt.

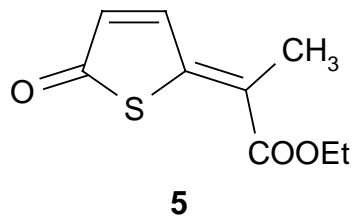
Das  $^1\text{H}$ -NMR deutet darauf hin, daß der Thiophenring mit zwei vicinalen Protonen erhalten geblieben ist. Da sich die Kopplungskonstante der beiden Ringprotonen stark verändert hat ( $J = 6,2$  anstelle von  $J = 4,02$ ), kann davon ausgegangen werden, daß sich das Substitutionsmuster des Ringes gewandelt hat. Des Weiteren kann man erkennen, daß in dem Molekül eine Methylgruppe sowie eine Ethoxygruppe vorhanden sind.

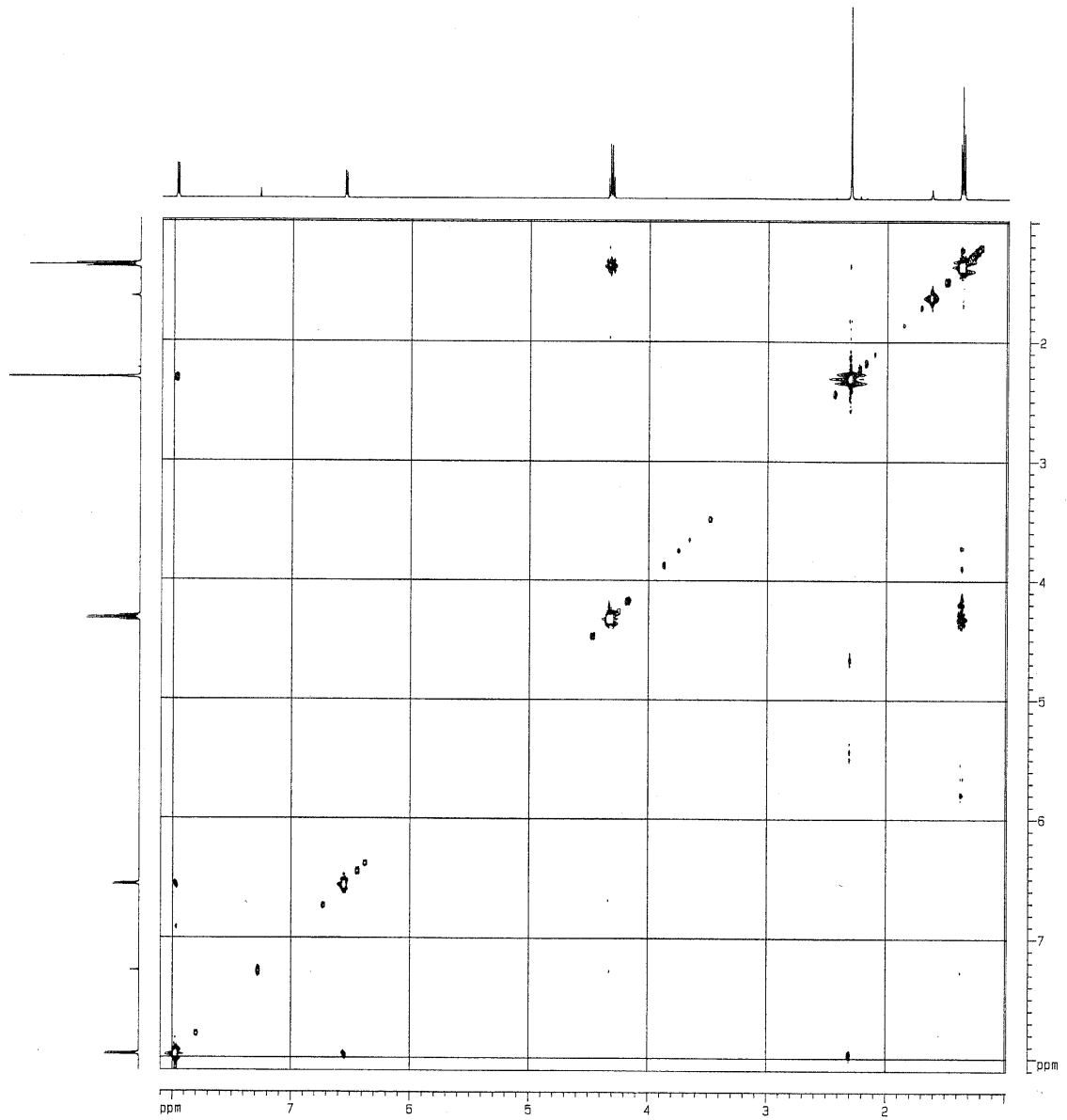
Anhand dieser Daten kann der Verbindung noch keine eindeutige Struktur zugewiesen werden. Auch mit Hilfe eines Massenspektrums kann noch keine zweifelsfreie Strukturzuweisung vorgenommen werden. Das Fragmentmuster des Massenspektrums kann mit der von *Schrader* vorgeschlagenen Struktur allerdings nur unzureichend erklärt werden.

Um weiteren Aufschluß über die Struktur der Verbindung zu erhalten, wurden ein NOESY – [Abbildung 4] und ein HMBC – Spektrum [Abbildung 6] angefertigt. Diese erhärteten die Zweifel an der von *Schrader* vorgeschlagenen Struktur, da verschiedene daraus gewonnene Daten damit nicht in Einklang zu bringen sind. So zeigt sich im NOESY – Spektrum eine NOE – Kopplung zwischen den Protonen der Methylgruppe und einem der Ringprotonen [Abbildung 5]. Dies ist nur möglich, wenn die beiden Strukturelemente räumlich dicht beieinander liegen.

Aus den Fernkopplungen im HMBC - Spektrum kann man erkennen, daß die Struktur der Seitenkette mit Ethylester und dazu  $\alpha$  – ständiger Methylgruppe teilweise erhalten geblieben ist. Aufgrund des Kopplungsmusters des Carbonyls bei 198 ppm ist zu vermuten, daß dieses Bestandteil des Rings ist.

Aus der Gesamtheit der spektroskopischen Daten läßt sich dem Zersetzungsprodukt die Struktur **5** zuweisen.





**Abbildung 4 NOESY-Spektrum**

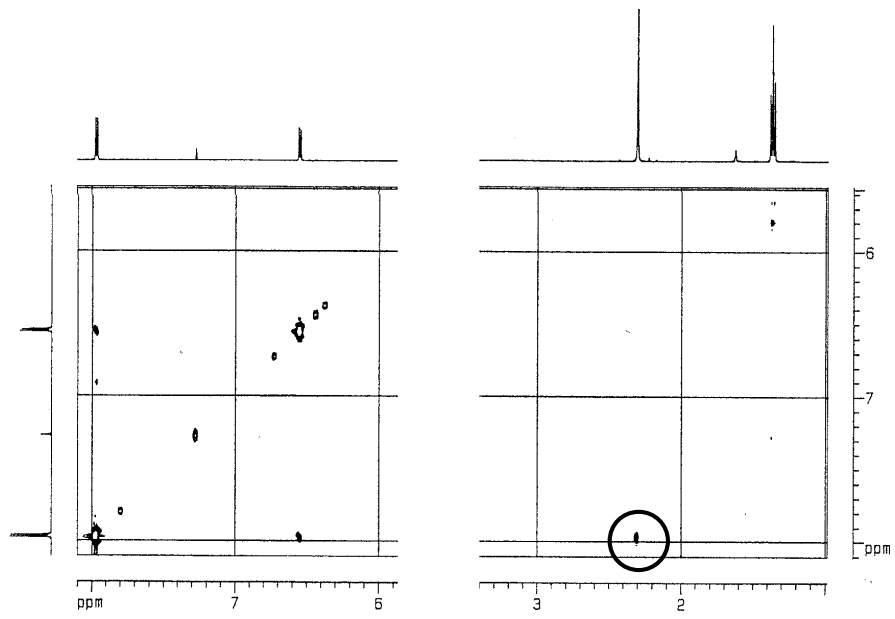


Abbildung 5 NOESY - Ausschnitt

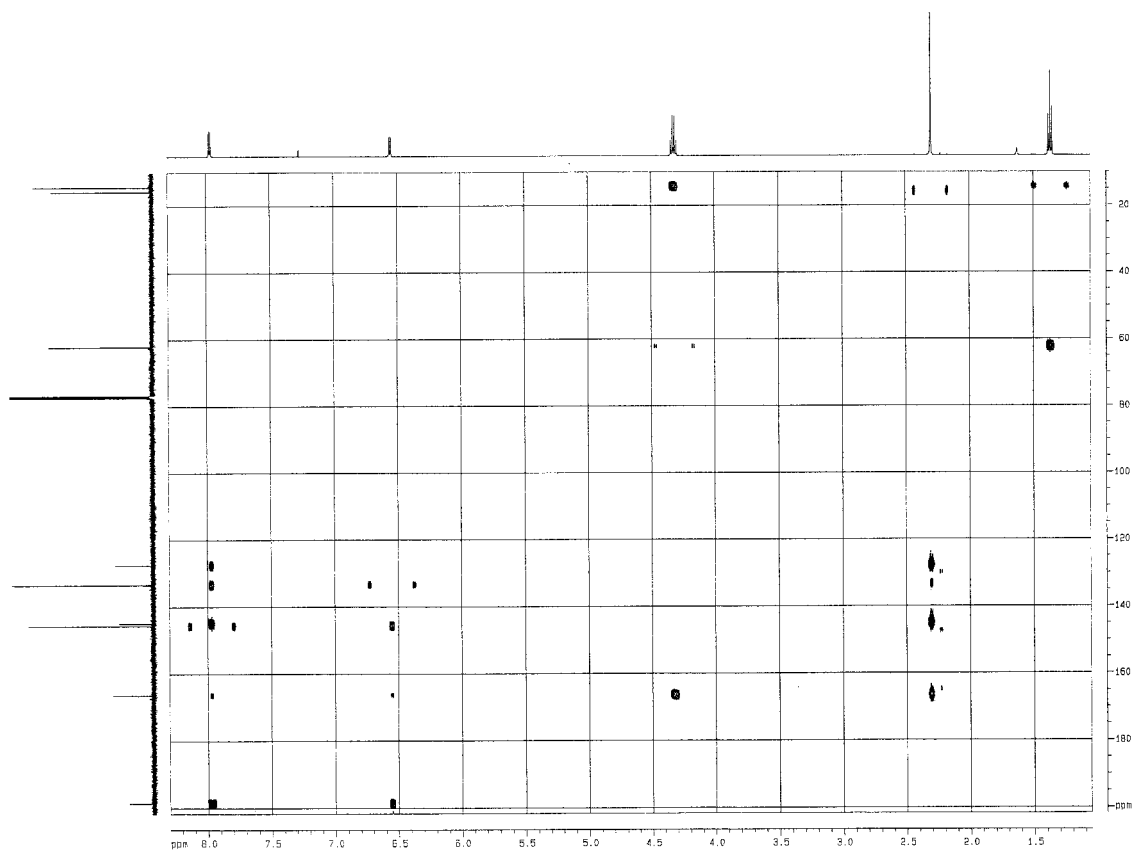


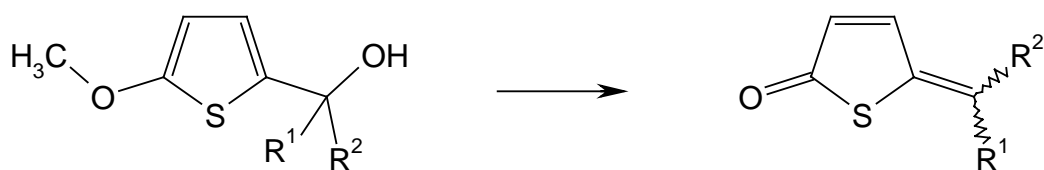
Abbildung 6 HMBC-Spektrum



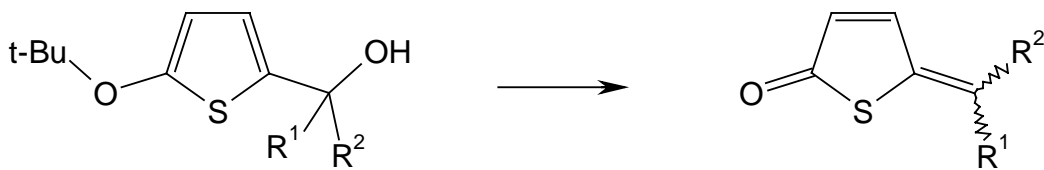
### 3 Mechanismus

Die Zersetzung von 5-Alkoxythien-2-ylcarbinolen zu Alkylidenthiofenonen wurde bereits von Biggerstaff (1963)<sup>13,14</sup> und Jakobsen (1963)<sup>15</sup> [Abbildung 7] beobachtet.

**Abbildung 7**



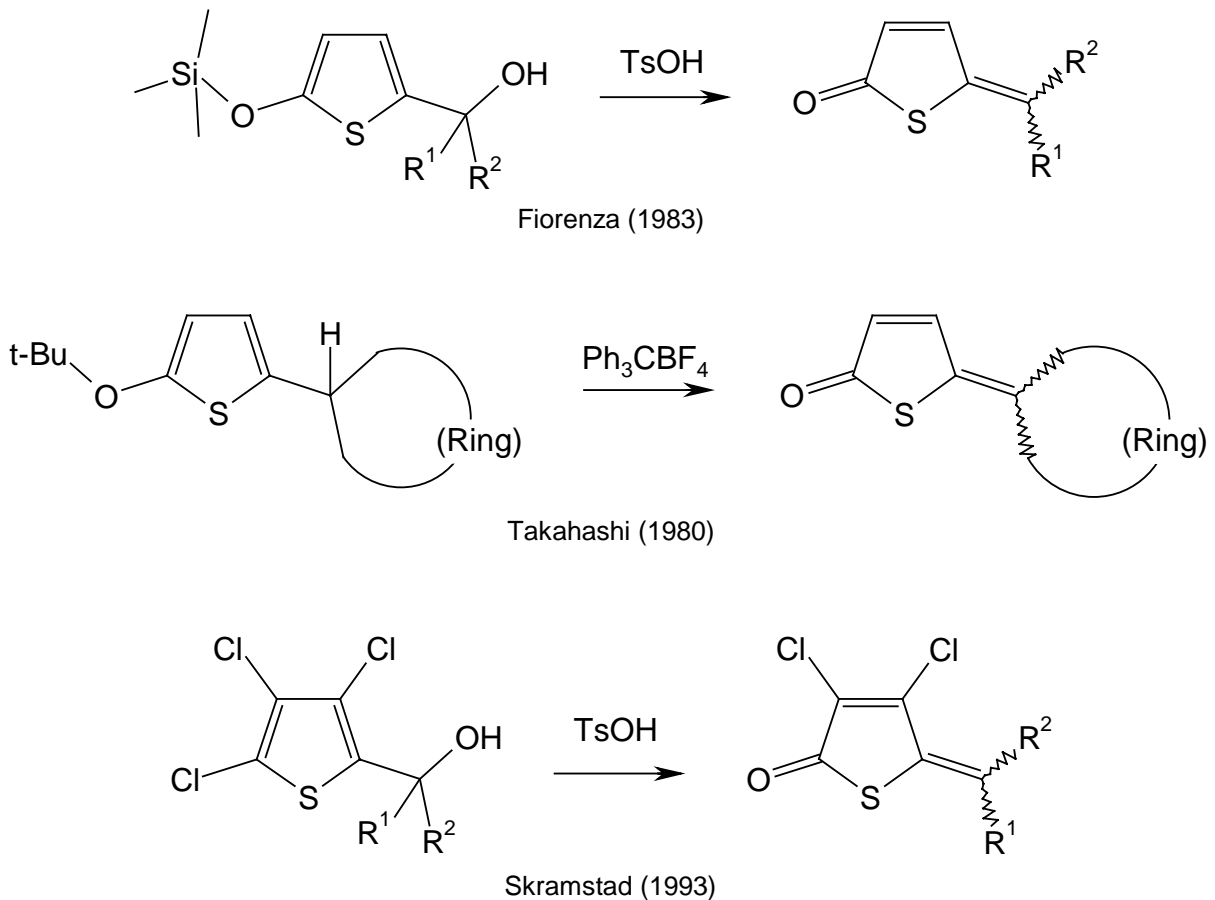
Biggerstaff (1963)



Jakobsen (1963)

Einige Varianten dieser Eliminierung finden sich in den Arbeiten von *Fiorenza*<sup>16</sup>, *Takahashi*<sup>17-20</sup> und *Skramstad*<sup>21</sup> [Abbildung 8].

## Abbildung 8

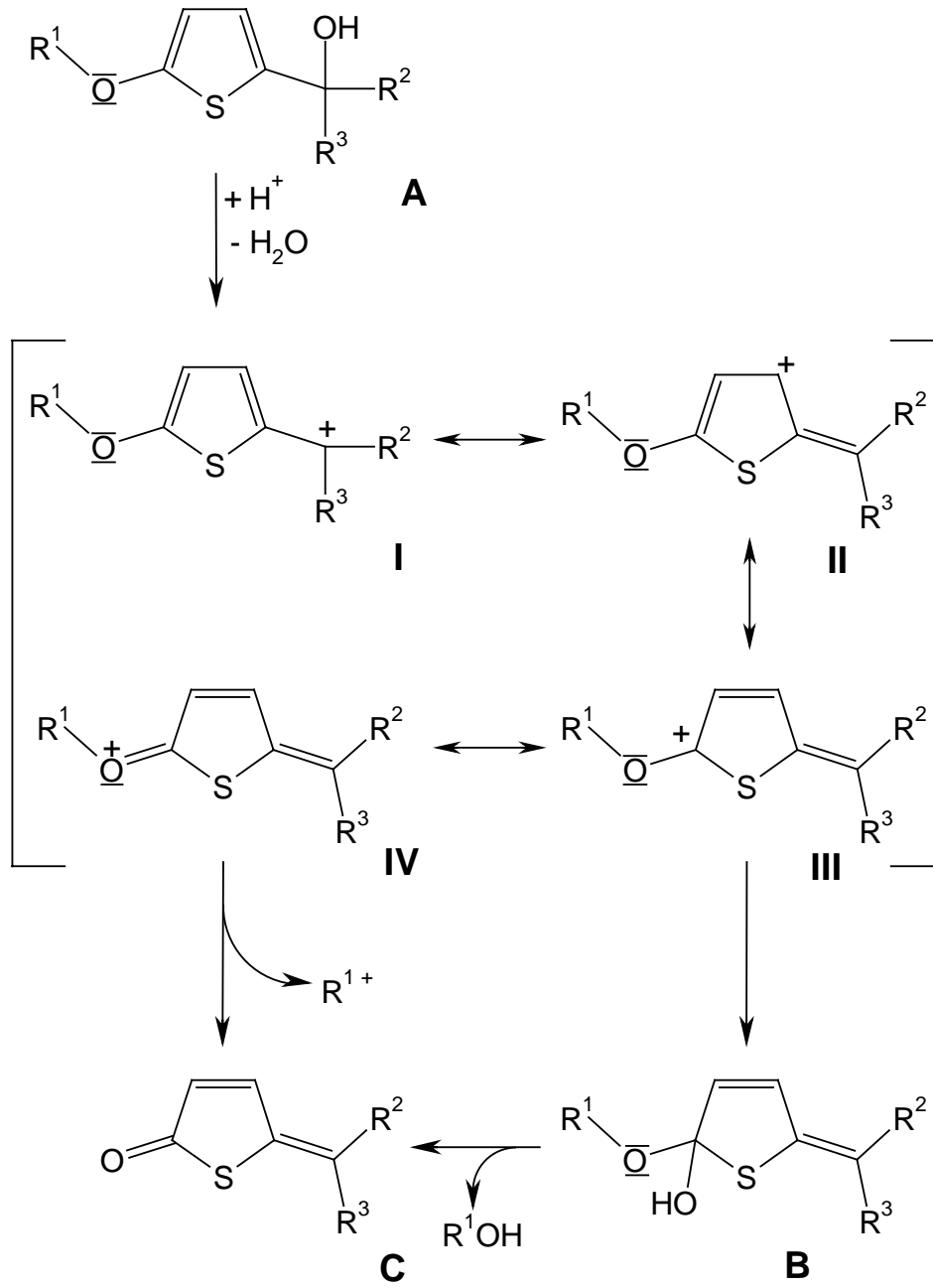


Besonders beachtenswert scheinen mir dabei die Arbeiten von *Takahashi* zu sein, welche sich mit Annulenonen, bei denen zwischen dem Sauerstoffatom und dem Ring ein konjugiertes  $\pi$ -Elektronensystem eingefügt wurde, beschäftigen. Diese Arbeiten sind insofern interessant, als daß als Ausgangssubstanzen für die Eliminierung keine Carbinole gewählt wurden. *Takahashi* erzeugte im ersten Reaktionsschritt ein Carbokation, indem er mit Hilfe von Tritylsalzen ein Hydridion abspaltete, welches sich dann unter Abspaltung der tert.-Butylgruppe zum 5-Alkylidenthiophen-2-on stabilisierte.

Auch wenn *Biggerstaff* Versuche unternahm, den Mechanismus der Zersetzung der 5-Alkoxythien-2-ylcarbinole zu klären, wurde meines Wissens noch kein Vorschlag für einen Mechanismus veröffentlicht. An dieser Stelle soll daher ein plausibler Mechanismus für diese interessante Reaktion diskutiert werden.

Da die Reaktion offenbar nur in Anwesenheit von Säuren abläuft, kann davon ausgegangen werden, daß der erste Schritt die Protonierung der Hydroxylgruppe und anschließende Abspaltung von Wasser unter Ausbildung eines Carbeniumions ist [Abbildung 9]. Dieses Carbeniumion ist durch Mesomerie (**I-IV**) stabilisiert. Naheliegender wäre es davon auszugehen, daß die Grenzstruktur **III** mit Wasser zur der Orthoester-Struktur **B** reagiert und diese sich durch Abspaltung von Phenol stabilisiert. Eine Untersuchung von *Biggerstaff*, der die Reaktion in  $^{18}\text{O}$ -angereichertem Wasser durchführte, konnte dieses aber nicht bestätigen, da keine Erhöhung des  $^{18}\text{O}$ -Anteils im Endprodukt festgestellt werden konnte. Betrachtet man die eingesetzten Substituenten in den verschiedenen Arbeiten, so stellt man fest, daß es sich in allen Fällen um Organyle handelt, die ein relativ stabiles Carbokation ausbilden können. Man kann also vermuten, daß der Rest als Kation aus der Grenzstruktur **IV** abspalten wird. Dieses entspricht auch der Beobachtung von *Jacobsen*, der die Abtrennung des tert.-Butylrestes als Isobutylen beschreibt.

Abbildung 9



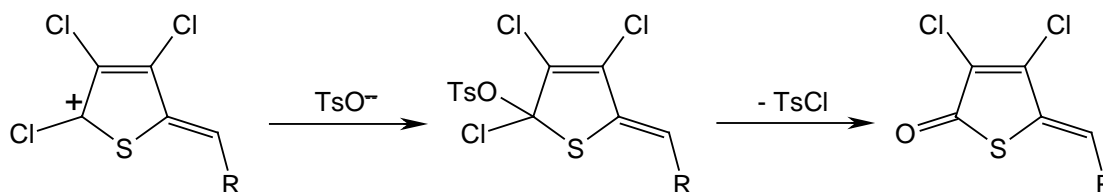
Bei der Beurteilung des Mechanismus´ ist zu beachten, daß der Ablauf der Reaktion durchaus von der Abgangsgruppe abhängig sein kann. Es ist also möglich, daß im Falle von Abgangsgruppen, welche weniger stabile Kationen bilden, die Reaktion über die Orthoester-Stufe abläuft.

Dies zeigt sich schon an der Arbeit von *Skramstad*, dem es gelang, 5-Alkylidenthiophen-2-one aus Trichlor-2-thienylcarbinolen herzustellen. Bei seinen Synthesen diente also keine alkoholische Funktion als Abgangsgruppe, sondern Chlor.

In diesem Fall ist der Carbonylsauerstoff des Thiophenons nicht in Form einer Alkoxy- oder Phenoxygruppe im Edukt vorgegeben und muß daher aus der Toluolsulfonsäure oder aus dem freiwerdenden Reaktionswasser stammen.

Entsprechend formuliert *Skramstad* als Zwischenstufe für die Zersetzung der Trichlor-2-thienylcarbinole eine Orthoester-Struktur [Abbildung 10].

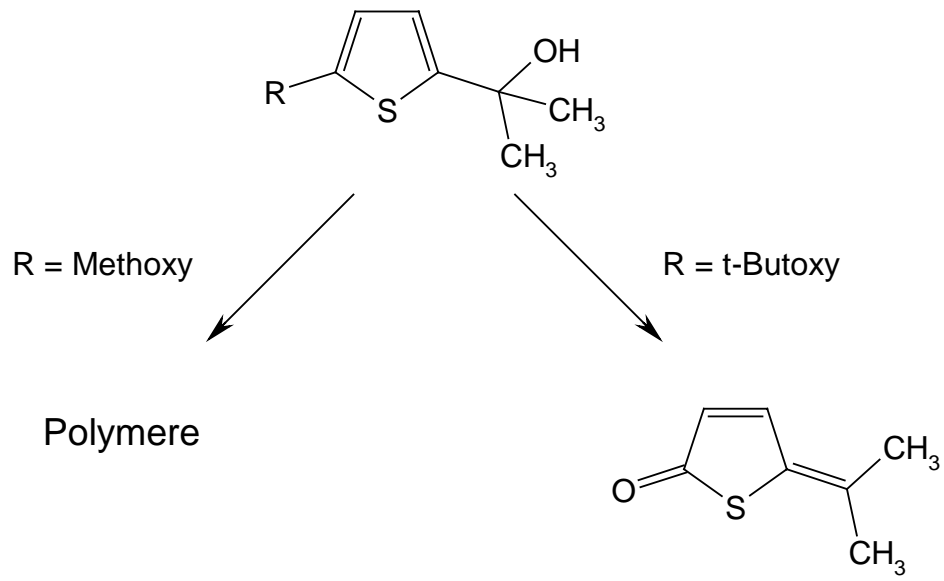
**Abbildung 10**



Ein weiterer Hinweis auf den Einfluß der Abgangsgruppe auf den Reaktionsablauf zeigt sich daran, daß die Zersetzung von 2-(5-Alkoxythien-2-yl)propan-2-olen zu 5-(1-Methyl-)ethylidenthiophen-2-on nur gelingt, wenn als Abgangsgruppe ein tert-Butylrest gewählt wurde. Wird hingegen als Abgangsgruppe eine Methyl- oder Phenylgruppe eingesetzt, so entstehen anstelle der gewünschten Alkylidenthiophenone verschiedene polymere Substanzen [Abbildung 11].

Weiterführende Untersuchungen über den Einfluß der Abgangsgruppe auf den Ablauf der Reaktion werden nötig sein, um dieses zu klären.

Abbildung 11

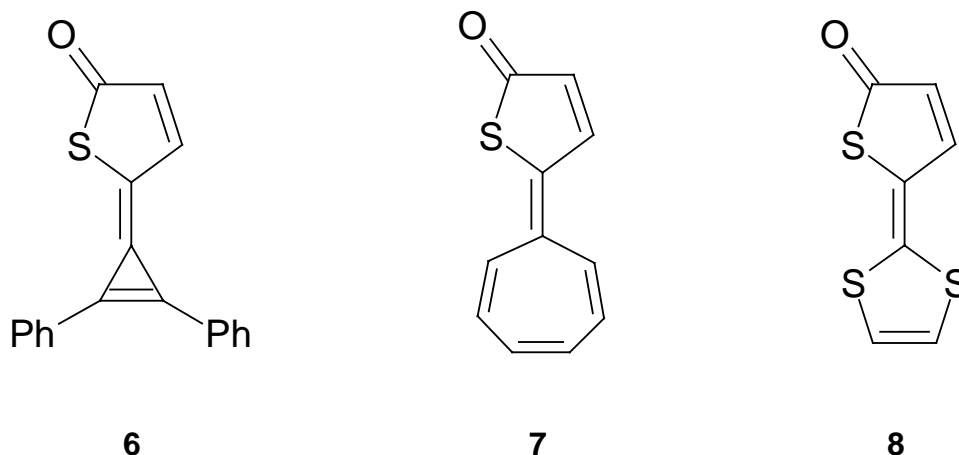


#### 4 Die Chemie der 5-Alkylidenthiofhen-2-one

Die Eigenschaften der 3,4-unsubstituierten 5-Alkylidenthiofhen-2-one sind in der Literatur bisher nur wenig beschrieben worden. In den meisten Fällen wurde nur auf die Synthese dieser Verbindungen eingegangen, wohingegen ihre chemischen Eigenschaften nur wenig Beachtung fanden.

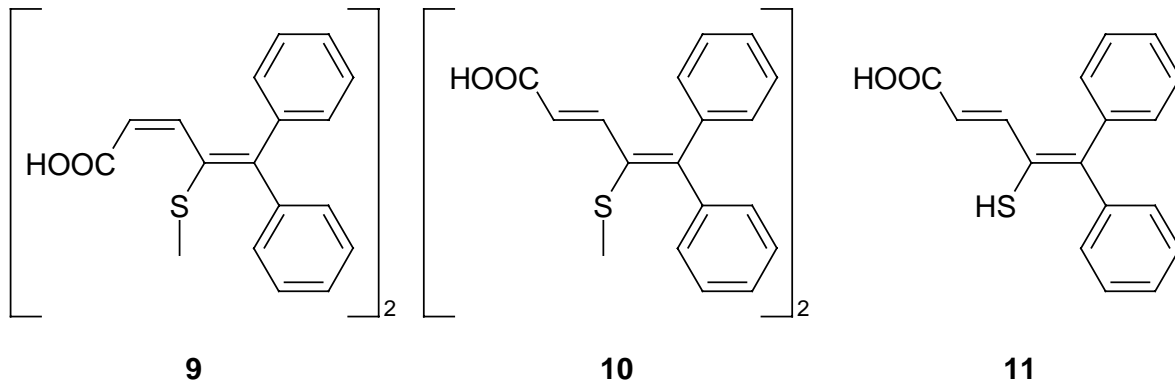
*Takahashi et al.* führten umfangreiche Untersuchungen an den Verbindungen **6 - 8** durch [Abbildung 12]. Diese befaßten sich aber vornehmlich mit dem Resonanzverhalten dieser Verbindungen und galten ausschließlich deren Eigenschaft als Annulenone <sup>17-20</sup>.

**Abbildung 12**



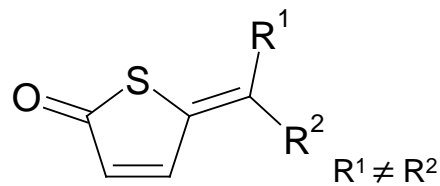
Zur Reaktivität der 5-Alkylidenthiofhen-2-one findet sich nur eine Veröffentlichung von *Biggerstaff*<sup>22</sup>. Er untersuchte die Produkte, die aus der Hydrolyse von 5-Diphenylmethylene-thiofhen-2-on mit Kalilauge resultieren. Als Hydrolyseprodukt konnte er 5,5-Diphenyl-4-mercapto-2,4-pentadiensäure **11** und das korrespondierende Disulfid **10** isolieren. Abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen konnte das Disulfid in cis- **9** oder trans- **10** Form isoliert werden.

Abbildung 13



#### 4.1 Isomerie und Tautomerie

Wenn die Seitenkette des Alkylidenthiophenons unsymmetrisch substituiert ist, besteht die Möglichkeit, daß es zwei geometrische Isomere gibt.

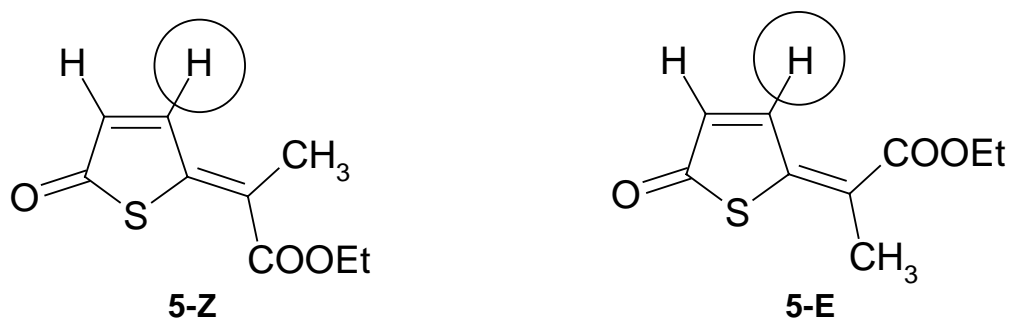


Die Möglichkeit des Auftretens geometrischer Isomere wurde verschiedentlich erwähnt<sup>13,15,16</sup>, aber die Isomere wurden bisher nicht einzeln nachgewiesen oder getrennt.

Vom Ethoxycarbonylethylidenthiophenon **5** konnte ich erstmals beide Isomere mit Hilfe der Zentrifugalchromatographie isolieren. Dabei wurde das Isomerengemisch durch mehrfaches Eluieren mit Diethylether von allen Nebenprodukten befreit und anschließend die Isomere mit Chloroform als Laufmittel voneinander getrennt.



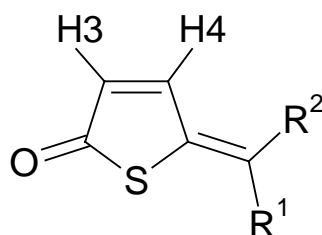
Anhand der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren war es möglich die beiden Isomere eindeutig zuzuordnen.



Dies ist möglich, da die chemische Verschiebung des Protons in Position 4 des Ringes aufgrund von Anisotropieeffekten stark durch den jeweils benachbarten Substituenten am Alkyldenrest beeinflusst wird<sup>23,24</sup>.

#### Abbildung 14

#### Chemische Verschiebung der Thiophenonprotonen (in $\text{CDCl}_3$ )



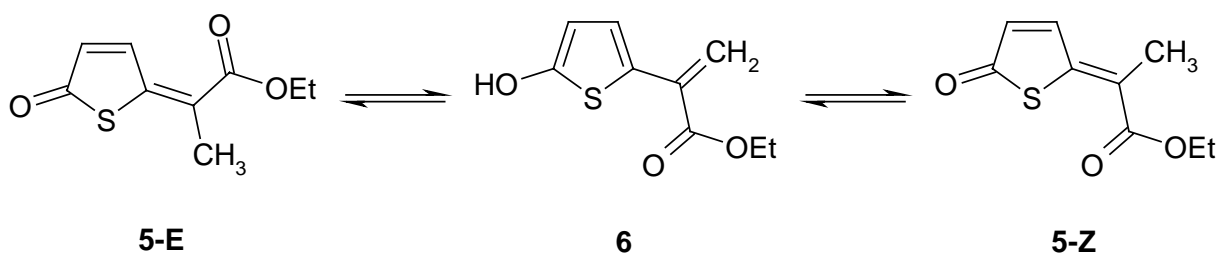
$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\delta\text{-H3}$ (ppm)	$\delta\text{-H4}$ (ppm)
$\text{CH}_3$	$\text{COOEt}$	6.43	8.62
$\text{COOEt}$	$\text{CH}_3$	6.54	7.96
$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{COOEt}$	6.43	8.51
$\text{COOEt}$	$\text{C}_2\text{H}_5$	6.55	7.93
$\text{COOEt}$	tert-Butyl	6.29	7.46
$\text{COCH}_3$	$\text{CH}_3$	6.56	7.94
$\text{CH}_3$	$\text{COCH}_3$	6.41	8.21
$\text{CH}_3$	Phenyl	6.32	7.56
Phenyl	$\text{CH}_3$	6.43	7.99

Anhand der NMR-Spektren konnte ich auch zeigen, daß bei sperrigen Substituenten (tert-Butyl-, Phenyl-) die Form bevorzugt ist, bei der diese Substituenten transständig zum Schwefel sind. Dies ist durch den relativ

großen Atomradius des Schwefels zu erklären, welcher zur Folge hat, daß die sterische Beeinflussung durch den Schwefel größer ist als durch das Proton in Position 4 des Ringes.

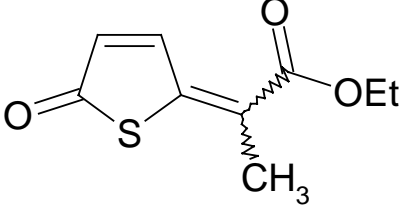
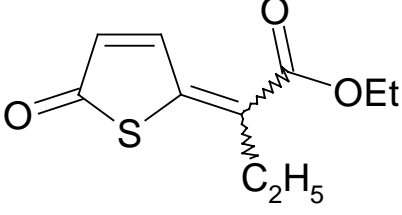
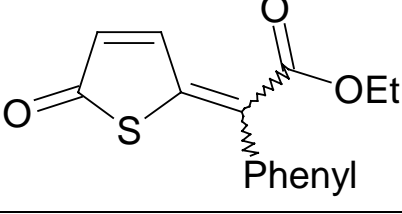
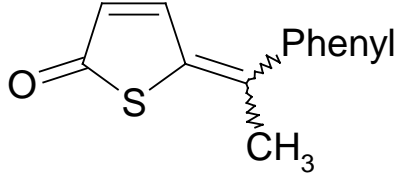
Im Laufe meiner Untersuchungen am Ethoxycarbonylethylidenthiophenon zeigte sich, daß sich in DMSO E-Form und Z-Form ineinander umwandeln. Löst man eines der beiden Isomere in DMSO und erwärmt diese Lösung auf dem Wasserbad, so stellt sich binnen kurzer Zeit ein Gleichgewicht der beiden Isomere **5-Z** und **5-E** im Verhältnis 3:1 ein. Diese Isomerisierung wurde nur in DMSO beobachtet, nicht aber in Chloroform. Dies dürfte darin begründet sein, daß DMSO die Tautomerie zum Hydroxythiophen **6** begünstigt [Abbildung 15].

**Abbildung 15**



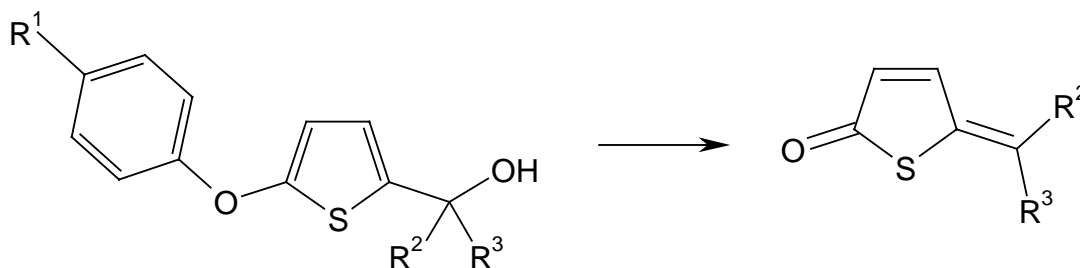
Um dies zu bestätigen, wurden verschiedene Alkylidenthiophenone in DMSO gelöst und nach einstündigem Erwärmen auf 100 °C ein <sup>1</sup>H-NMR Spektrum angefertigt. Wie erwartet trat eine Isomerisierung nur bei Verbindungen auf, die aufgrund einer Methyl- oder Methylengruppe in der Seitenkette ein entsprechendes Tautomer ausbilden können.

**Abbildung 16**  
**Isomerenverhältnis in DMSO**

Verbindung	E:Z-Ratio
 <p>Chemical structure of ethyl 2-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)thiophene-3-carboxylate. The thiophene ring is substituted at the 3-position with a carboxylate group (-COOEt) and at the 2-position with a propenyl chain that has a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 2-position.</p>	1:3
 <p>Chemical structure of ethyl 2-(2-ethyl-1-oxo-2-propenyl)thiophene-3-carboxylate. The thiophene ring is substituted at the 3-position with a carboxylate group (-COOEt) and at the 2-position with a propenyl chain that has an ethyl group (-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) at the 2-position.</p>	1:3
 <p>Chemical structure of ethyl 2-(1-oxo-2-phenylprop-1-en-1-yl)thiophene-3-carboxylate. The thiophene ring is substituted at the 3-position with a carboxylate group (-COOEt) and at the 2-position with a propenyl chain that has a phenyl group (-Phenyl) at the 2-position.</p>	keine Isomerisierung
 <p>Chemical structure of ethyl 2-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)thiophene-3-carboxylate. The thiophene ring is substituted at the 3-position with a carboxylate group (-COOEt) and at the 2-position with a propenyl chain that has a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 2-position.</p>	4:1

## 5 Synthese der 5-Alkylidenthiophen-2-one

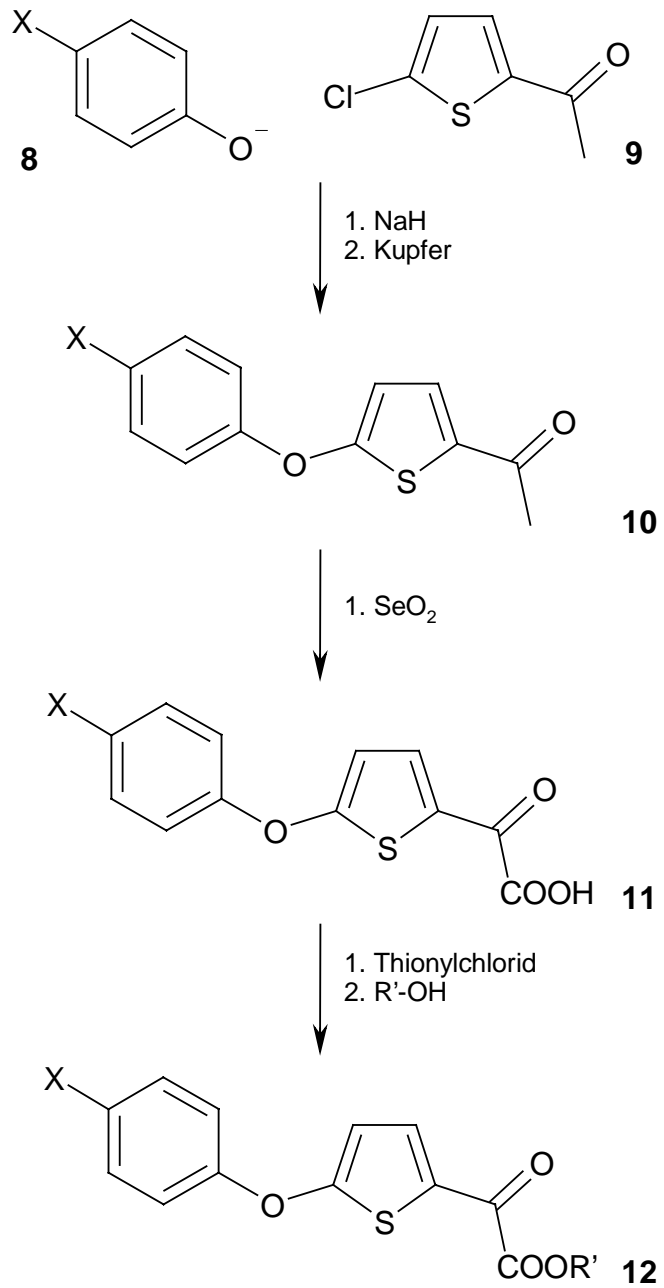
Es wurden verschiedene Abwandlungen an der Struktur des 2-(5-(4-Fluorphenoxy)-thien-2-yl)-2-hydroxypropansäureethylesters vorgenommen, um zu prüfen, welchen Einfluß eine Variation der Substituenten auf die Reaktion hat.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
F	CH <sub>3</sub>	COOEt
Cl	CH <sub>3</sub>	COOEt
F	CH <sub>3</sub>	COOH
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COOEt
F	Phenyl	COOEt
Cl	tert-Butyl	COOEt
F	Phenyl	Benzoyl
F	Phenyl	CH <sub>3</sub>
Cl	CH <sub>3</sub>	Acetyl

Grundlage für alle Synthesen war die von *Schrader*<sup>12</sup> beschriebene Synthesesequenz [Abbildung 17].

Abbildung 17



### **5.1 2-Acetyl-5-phenoxythiophene**

Aus 2-Acetyl-5-chlorthiophenen und Natriumphenolaten werden durch mehrstündiges Erhitzen in DMA, unter Zugabe von Kupferpulver, die entsprechenden 2-Acetyl-5-phenoxythiophene **10** gewonnen. Als Nebenprodukt dieser Reaktionen entstehen zahlreiche Di- und Polymere<sup>25,26</sup>, so daß die Ausbeute oft deutlich geringer als 50% ausfällt. Die Produkte lassen sich allerdings durch Destillation im Vakuum und anschließendem Umkristallisieren aus Diethylether einfach reinigen.

Als Phenolkomponenten verwendete ich 4-Chlorphenol **8-1** und 4-Fluorphenol **8-2**. Im Laufe meiner Untersuchungen über die Reaktionen zu den Alkylidenthiofenonen zeigte sich, daß beide unterschiedliche Vorzüge hatten.

Bei der Verwendung von 4-Chlorphenol lief die untersuchte Zersetzungsreaktion deutlich schneller ab als bei den entsprechenden 4-Fluorphenoxyderivaten. Auch war die Ausbeute an Alkylidenthiofenonen erheblich höher. Die 4-Fluorphenoxyderivate erwiesen sich aber als praktischer in der Anwendung, da im Laufe der Synthesesequenz weniger Nebenprodukte entstanden und die jeweiligen Endprodukte wesentlich einfacher zu isolieren waren als bei den entsprechenden 4-Chlorphenoxyderivaten.

### **5.2 5-Phenoxythien-2-ylglyoxylsäuren**

Aus den 2-Acetyl-5-phenoxythiophenen erhält man durch Oxidation mit Selendioxid<sup>27</sup> in siedendem Pyridin die korrespondierenden Glyoxylsäuren **11**. Nach Abtrennen des Selens und Entfernen des Pyridins am Rotationsverdampfer werden die Glyoxylsäuren durch Extraktion und anschließende säulenchromatographische Reinigung gewonnen.

Für die 5-(4-Chlorphenoxy)-thien-2-ylglyoxylsäure **11-2** wurde ein einfacheres Verfahren angewendet. Sie wurde mit Natriumcarbonatlösung als Natriumsalz gefällt, welches sich dann aus Wasser umkristallisieren ließ.

### ***5.3 5-Phenoxythien-2-ylglyoxylsäureester***

Die Thienylglyoxylsäuren werden durch Reaktion mit Thionylchlorid unter Erwärmen zu den korrespondierenden Säurechloriden umgesetzt. Diese werden ohne weitere Reinigungsschritte in gekühlten, wasserfreien Alkohol gegeben. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhält man die Thienylglyoxylsäureester **12** in Form von gelben Kristallen.

#### 5.4 Umsetzung von 2-Phenoxythiophenderivaten mit Grignardreagentien

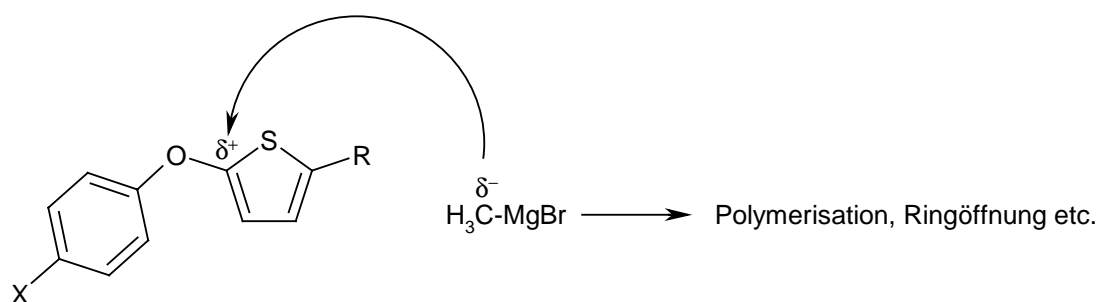
Alle Synthesen, bei denen ich Phenoxythiophenderivate mit Grignardreagentien umsetzte, erwiesen sich in der Praxis als äußerst problematisch. In allen Fällen war das Ergebnis der Reaktionen ein komplexes Produktgemisch, durch das die Aufarbeitung zu einer anspruchsvollen und zeitintensiven Aufgabe wurde.

Als Ursache für die große Zahl der Nebenprodukte sind zwei Gründe zu nennen.

Zum einen sind die Endprodukte äußerst instabil und zersetzen sich innerhalb kürzester Zeit. Da auch diese Zersetzung nicht einheitlich verläuft, resultieren neben den 5-Alkylidenthiofen-2-onen eine Vielzahl anderer Zersetzungsprodukte.

Des Weiteren können im Verlauf der Grignard-Reaktion verschiedene Nebenreaktionen auftreten. Besonders hingewiesen sei dabei auf die Phenoxythiophenstruktur, die einen potentiellen Angriffspunkt für nucleophile Reagenzien bietet<sup>28</sup> und dadurch eine Vielzahl von Nebenreaktionen ermöglicht (Ringöffnung, Umlagerung, Polymerisation etc.).

**Abbildung 18**



Zur Isolierung der Hauptprodukte waren in allen Fällen mehrere chromatographische Aufarbeitungsschritte nötig, um die Produkte am Ende in ausreichender Reinheit zu erhalten. Dabei kamen verschiedene chromatographische Verfahren zur Anwendung. Die ersten Reinigungsschritte wurden mit Hilfe der Säulenchromatographie durchgeführt, um das Gros der polymeren Verunreinigungen zu entfernen.



Für die weitere Reinigung mußte in fast allen Fällen auf chromatographische Verfahren zurückgegriffen werden, die ein besseres Trennvermögen zeigen. Als besonders effektiv erwies sich dabei die Zentrifugalchromatographie mit Hilfe des Chromatotrons. Damit war es möglich, selbst kleine Substanzmengen ohne verfahrensbedingte Verluste zu reinigen.

Bei der Auswahl der Fließmittel zeigte sich, daß bei Anwendung von reinen Lösungsmitteln deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden konnten als bei Verwendung von Lösungsmittelgemischen. Aufgrund der uneinheitlichen, komplexen Zusammensetzung der Produktgemische führte die Anwendung von Lösungsmittelgemischen nur selten zu reproduzierbaren Trennergebnissen. Einzige Ausnahme war die präparative Dünnschichtchromatographie, bei der ein Gemisch aus Methanol, Ethylacetat und n-Pentan (im Verhältnis 1:1:8) zur Anwendung kam.

### 5.5 2-(1-Hydroxyethyl)-5-phenoxythiophene und 5-Ethylidenthiofen-2-one

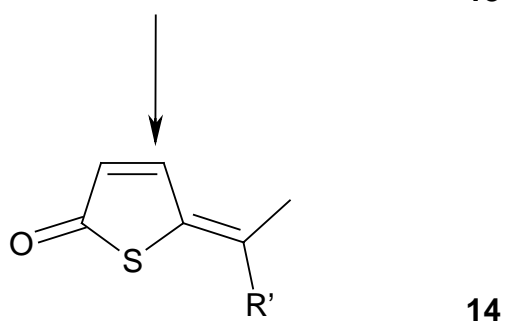
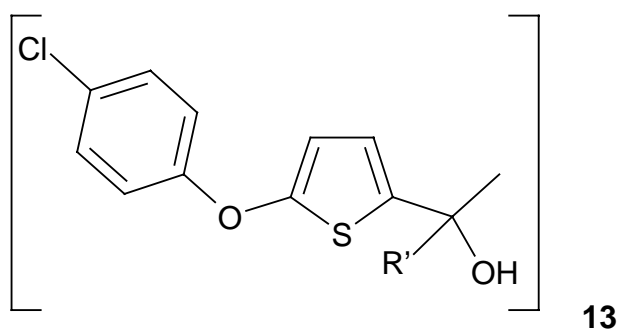
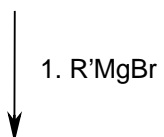
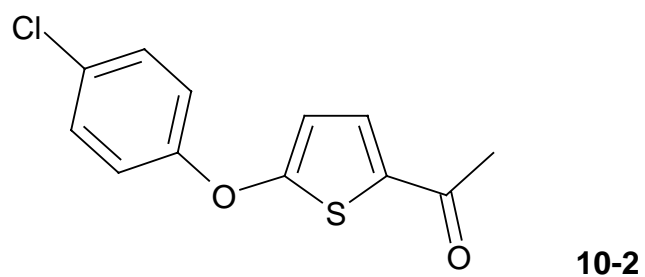
Die Zersetzung von 5-Alkoxy-2-(1-hydroxyethyl)-thiophenen zu 5-Ethylidenthiofen-2-onen wurde bereits von *Biggerstaff* und *Jacobsen* beschrieben. Da für diese Reaktionen in Abhängigkeit von der Art der 5-Alkoxy-Funktion unterschiedliche Endprodukte beschrieben wurden, führte ich einige Versuche durch, die Aufschluß über die Auswirkungen einer Phenoxygruppe als Abgangsgruppe geben sollten.

Dazu wurde 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen **10-2** mit Grignard-Reagenzien zu den entsprechenden 5-(4-Chlorphenoxy)-2-(1-hydroxyethyl)-thiophenen **13** umgesetzt [Abbildung 19].

Der vollständige Ablauf der Reaktion konnte leicht mit Hilfe der IR-Spektroskopie kontrolliert werden. Nach zwei Stunden Reaktionszeit war die Carbonylbande des 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophens **10-2** vollständig verschwunden. Dafür war eine deutliche OH-Bande bei 3500-3600  $\text{cm}^{-1}$  zu erkennen. Eine Kontrolle der Rohprodukte durch Dünnschichtchromatographie zeigte aber deutlich eine größere Anzahl von Nebenprodukten.

Jegliche Versuche, die 5-(4-Chlorphenoxy)-2-(1-hydroxyethyl)-thiophene **13** aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, scheiterten, da sich die Rohprodukte schon nach kürzester Zeit zu zersetzen begannen.

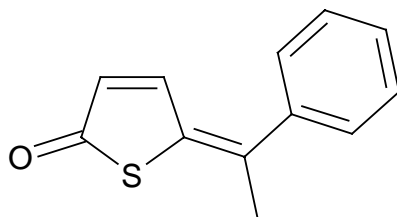
Abbildung 19



R' = Methyl , Phenyl

### 5.5.1 Umsetzung von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen mit Phenylmagnesiumbromid

Das Ergebnis der Umsetzung von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen **10-2** mit Phenylmagnesiumbromid war - wie erwartet - das 5-(1-Methylbenzyliden)-thiophen-2-on **14-1**. Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt die für 5-Alkylidenthiophen-2-one typische Carbonylabsorption bei ca.  $1680\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen die beiden Protonen des Thiophenrings die für diese Verbindungsklasse charakteristische Kopplungskonstante von  $J = 6.2\text{ Hz}$ .



**14-1**

Mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte gezeigt werden, daß es sich bei dem gewonnenen Produkt um ein Gemisch aus E- und Z-Form handelte. Als Hauptprodukt konnte dabei die E-Form identifiziert werden (E/Z : 10/1). Dies entspricht den Voraussagen des Molecular Modelling, nach denen die E-Form die bevorzugte ist, da das Schwefelatom im Vergleich zur CH-Gruppe sterisch anspruchsvoller ist.

**Abbildung 20**  
**Modell von 14-1-E<sup>a</sup>**



Winkel	Energie
90°	25,75 kcal
111,3°	25,71 kcal

**Modell von 14-1-Z**

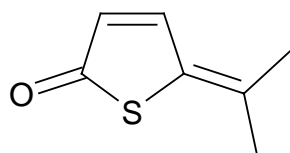


Winkel	Energie
0,75° (coplanar)	28,50 kcal
90°	26,43 kcal
101,1°	26,43 kcal

<sup>a</sup> Dargestellt als Stäbchenmodelle mit der solvatisierbaren Oberfläche. Für unterschiedliche Torsionswinkel zwischen Phenylring und Thiophenring wurden jeweils die Energien mit Hilfe der semiempirischen Methoden AM1 und PM3, unter Verwendung der Programmes Spartan<sup>29</sup>, berechnet.

### 5.5.2 Umsetzung von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen mit Methylmagnesiumbromid

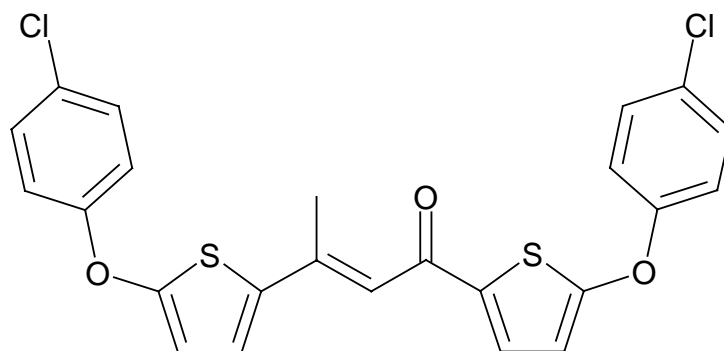
Aus der Umsetzung von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen **10-2** mit Methylmagnesiumbromid konnte eine gelbe Substanz isoliert werden. Im IR-Spektrum dieser Substanz fehlte die für Thiophen-2-one typische Carbonylabsorption bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  [Abbildung 22]. Anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren war deutlich zu erkennen, daß die Phenoxygruppe noch erhalten war, so daß es sich bei der Verbindung nicht um das 5-Isopropylidenthiofen-2-on **14-2** handeln konnte.



**14-2**

Da für die Protonen des Phenylringes und des Thiophenringes jeweils zwei Signalsätze vorhanden waren, konnte davon ausgegangen werden, daß es sich bei der isolierten Substanz um ein Dimer handelt.

Mit Hilfe der  $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massen-Spektren konnte die Struktur der Substanz als die Folgende **15** bestimmt werden:

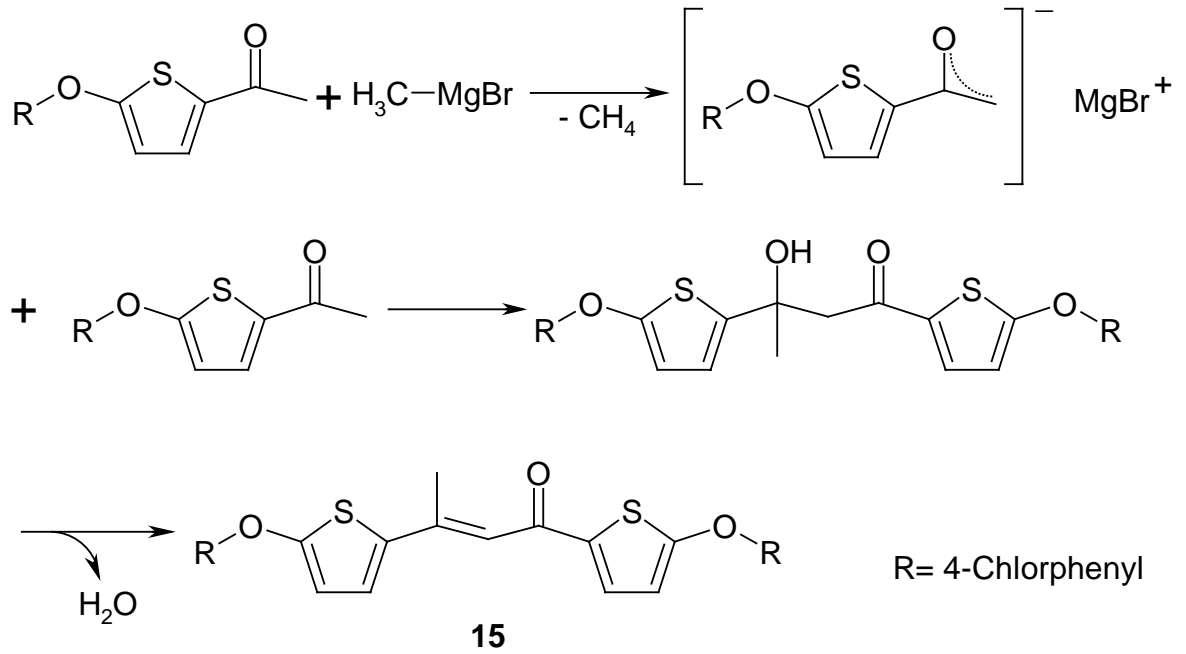


**15**

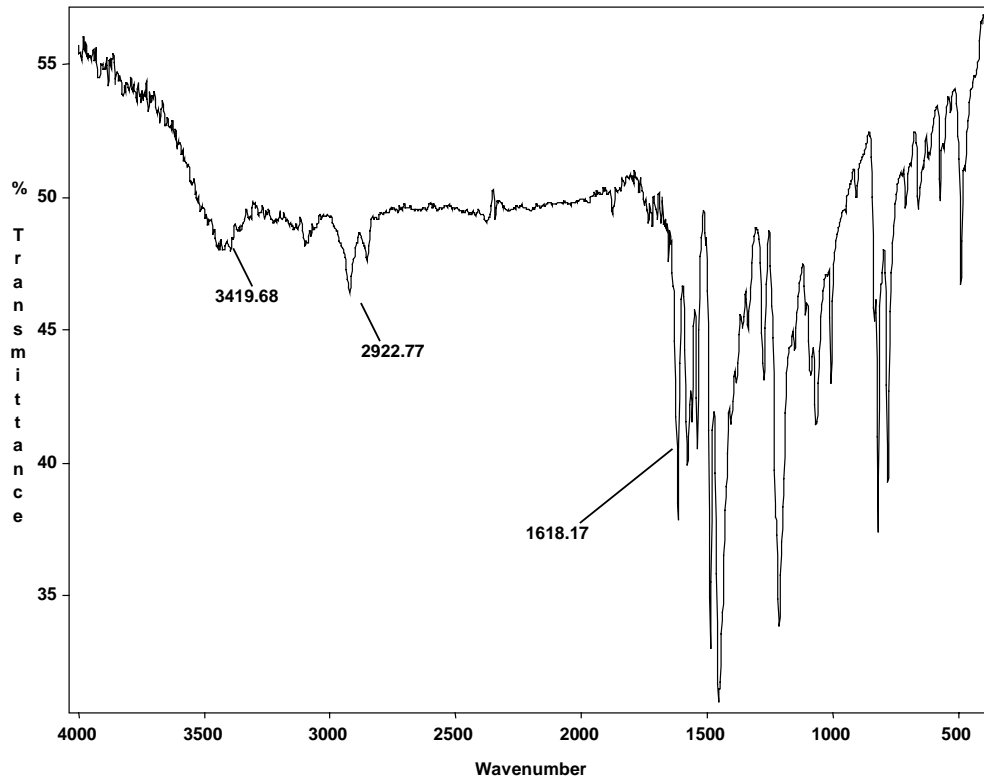
Diese Verbindung stellt nicht das Produkt der Zersetzung von 5-(4-Chlorphenoxy)-2-(2-hydroxy-2-propyl)-thiophen **13-2** dar, sondern ist ein Nebenprodukt der Grignard-Reaktion [Abbildung 21]. Ursache ist eine bekannte Nebenreaktion der Grignard-Reaktion, die Enolat-Bildung. Bei Aryl-Alkylketonen kann die Ladungsverteilung in dem gebildeten

Enolat so beschaffen sein, daß dieses, im Sinne einer Aldol-Reaktion, als Nucleophil mit überschüssigem Keton reagieren kann<sup>30</sup>.

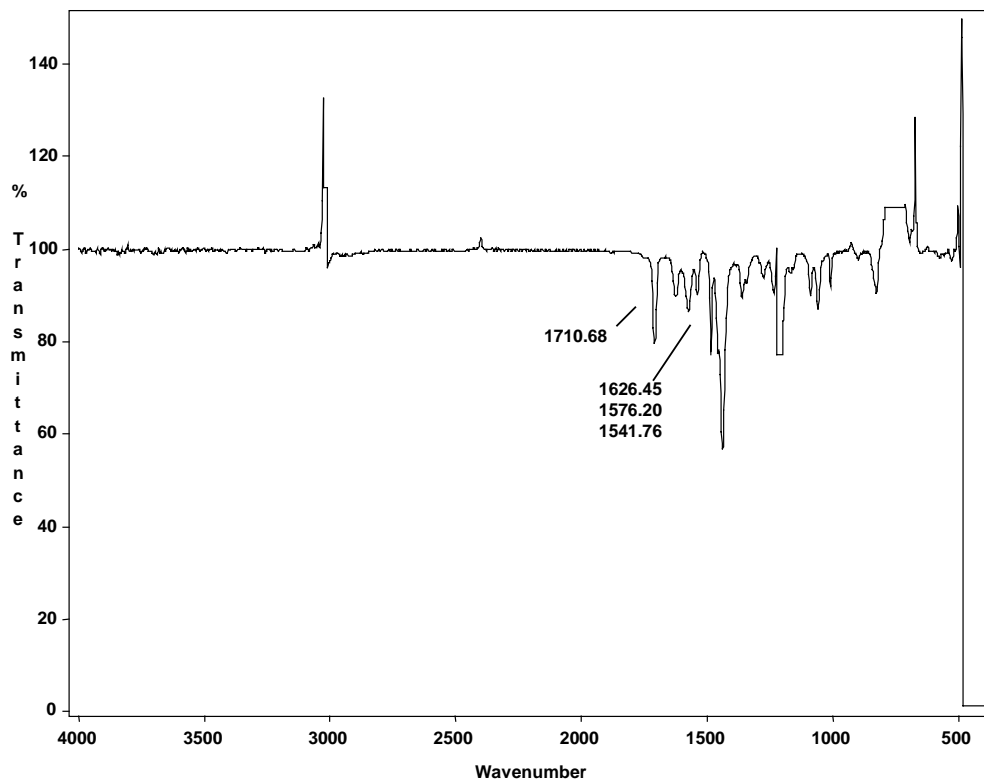
**Abbildung 21**



**Abbildung 22**  
**KBr-Pressling**



**Abbildung 23**  
**Lösung in Chloroform**

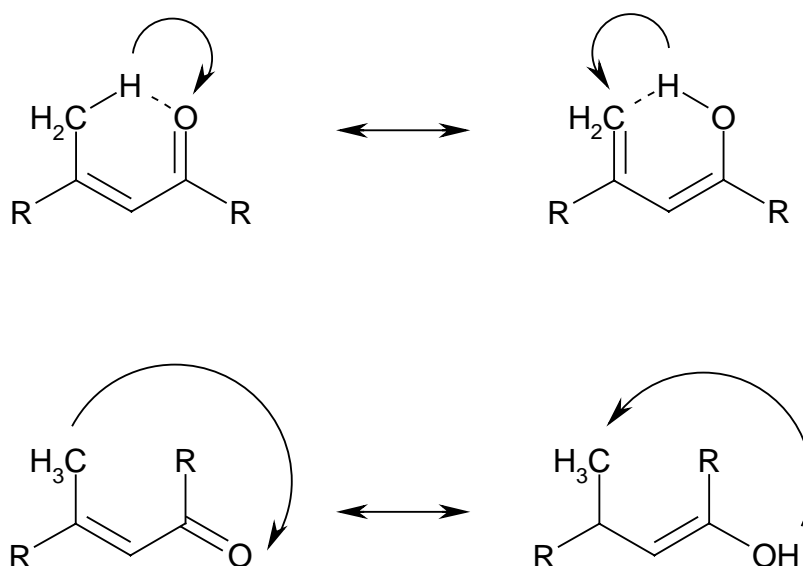




Auffällig ist das Fehlen der Carbonylabsorption im IR-Spektrum [Abbildung 22] dieser Substanz, während anhand der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten ein Carbonylkohlenstoff eindeutig nachweisbar ist. Auch im Massenspektrum sind entsprechende Fragmentierungen zu erkennen. Zur weiteren Klärung wurde ein IR-Spektrum von einer Lösung der Substanz in Chloroform aufgezeichnet [Abbildung 23]. Das IR-Spektrum der Lösung zeigt deutlich eine Carbonylabsorption bei  $1710\text{ cm}^{-1}$ , die bei dem IR-Spektrum der Festsubstanz fehlt. Dieses ließ vermuten, daß die Verbindung in kristallinem Zustand vorwiegend in ihrer Enol-Form vorliegt, während in verdünnten Lösung die Ketoform begünstigt ist. Dieses würde auch die schwache OH-Absorption bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  erklären, die im IR-Spektrum des Feststoffes auftritt.

Eine Erklärung für diesen ungewöhnlichen Befund könnte darin liegen, daß sich im kristallinen Zustand eine feste Wasserstoffbrücke zwischen der Methylgruppe und dem Carbonylsauerstoff bilden kann [Abbildung 24]. Innerhalb des resultierenden Sechsrings wäre die Tautomerie deutlich erleichtert. In gelöstem Zustand ist die Struktur frei beweglich. Es kann sich dort keine so stabile Wasserstoffbrücke ausbilden, mit der Folge, daß die Enolisierungstendenz geringer ausgeprägt ist. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um dieses interessante Phänomen zu klären.

**Abbildung 24**



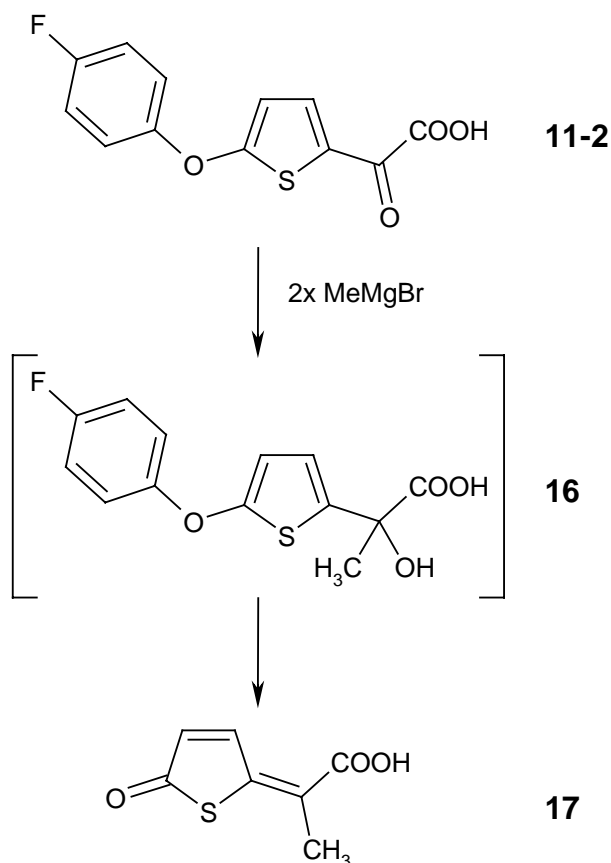
Neben dieser Verbindung konnte nur eine Vielzahl nicht weiter definierter polymerer Verbindungen in dem Reaktionsgemisch gefunden werden. Auch nach Veränderung der Reaktionsbedingungen konnte kein 5-Isopropylidenthiofen-2-on im Reaktionsgemisch nachgewiesen werden. Die Phenoxyfunktion ist also als Abgangsgruppe für die Synthese von 5-Isopropylidenthiofen-2-on ungeeignet.

### 5.6 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäuren und 5-(1-Carboxyalkylen)-thiophen-2-one

Um zu prüfen, ob die Phenoxythienylglycolsäuren **16** ein ähnliches Zersetzungsverhalten zeigen, wie wir es bei dem korrespondierenden Ester **18-1** beobachtet hatten, versuchte ich durch Umsetzung der Phenylglyoxyssäure **11-2** mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid die Glycolsäure **16** zu synthetisieren<sup>31</sup>.

Dazu wurde die Säure **11-2** in wenig abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid versetzt. Anhand der IR-Spektren konnte der Verlauf der Reaktion beobachtet werden. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden war die Carbonylabsorption der Ketofunktion bei  $1630\text{ cm}^{-1}$  vollständig verschwunden. Durch Ausschütteln mit Ether isolierte ich die Glycolsäure **16** in Form eines gelblich-braunen Öls, das sich innerhalb kurzer Zeit zersetzte.

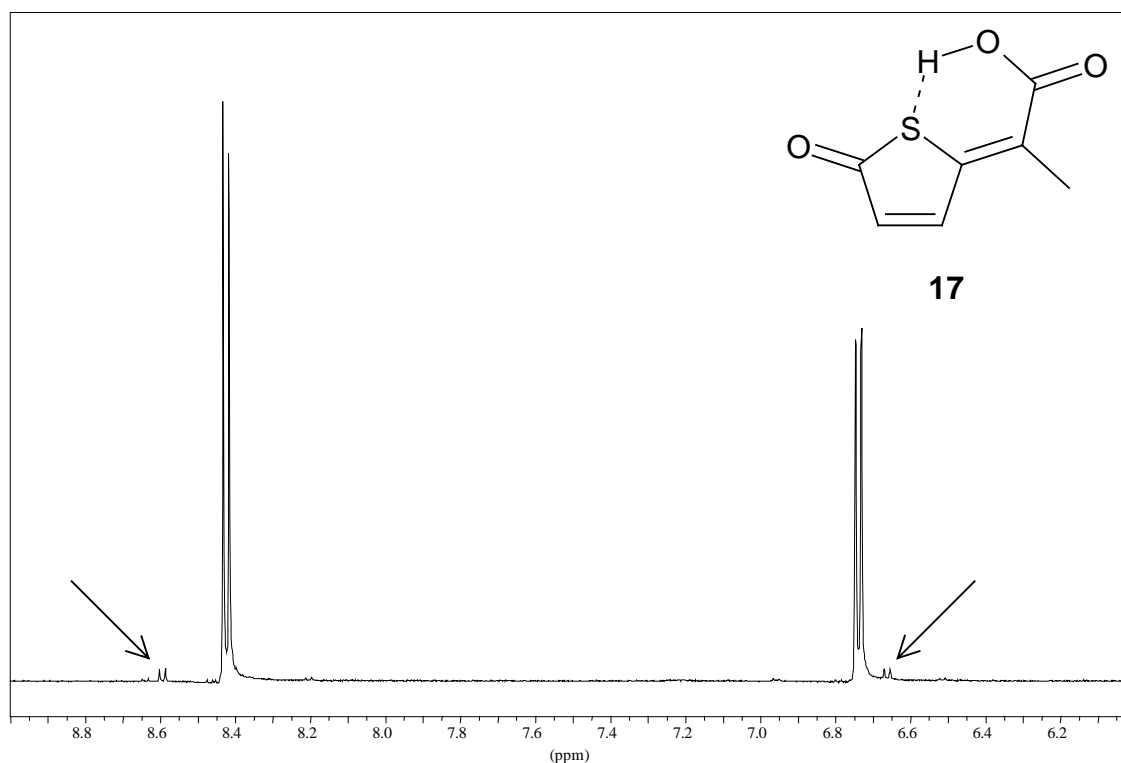
Abbildung 25



Aus dem resultierenden schwarzen Öl erhält man nach chromatographischer Aufarbeitung das 5-(1-Carboxyethyliden)-thiophen-2-on **17** in Ausbeuten von 25%. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum [Abbildung 26] ist zu erkennen, daß beide Formen dieser Verbindung gebildet wurden, wobei eines der Isomere (Pfeile) nur in sehr geringen Mengen auftritt (Verhältnis ~1:30).

### Abbildung 26

#### $^1\text{H-NMR}$ der Verbindung **17** (Ausschnitt)



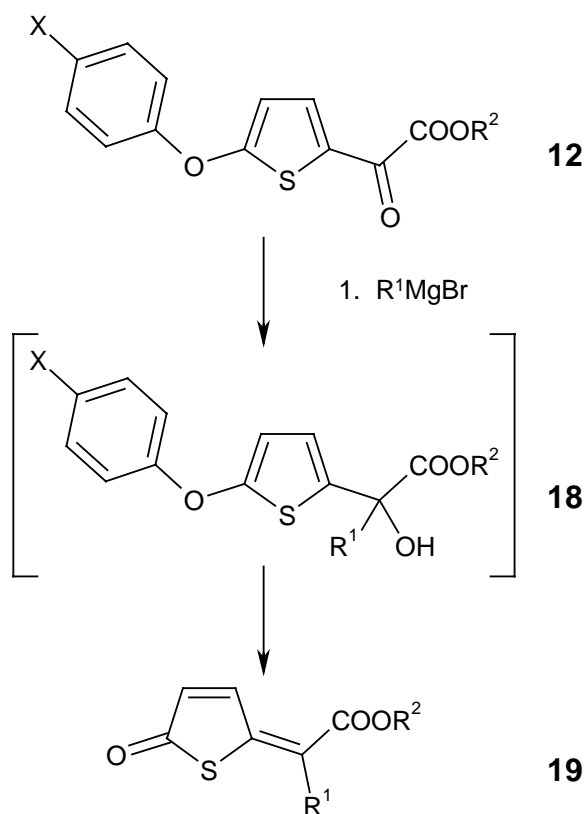
Wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt, können die Isomere anhand der chemischen Verschiebung der Thiophenonprotonen eindeutig zugeordnet werden<sup>23,24</sup>. Aufgrund des Anisotropieeffektes der  $\text{C}=\text{O}$ -Bindung findet sich die Absorption des Wasserstoffes an Position 4 des Thiophenonringes, bei der E-Form in tieferem Feld als bei der Z-Form. Entsprechend kann die Absorption bei 8.59 ppm der E-Form zugeordnet werden, wohingegen die Absorption bei 8.49 ppm von der dominierenden Z-Form stammt. Da auch bei weiterer chromatographischer Aufarbeitung des Reaktionsgemisches keine nennenswerten Mengen der E-Form gefunden wurden, kann davon ausgegangen werden, daß die Z-Form in diesem Falle die bevorzugte ist.

Dies könnte dadurch bedingt sein, daß sich bei der Z-Form eine Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Gruppe und dem Schwefel bilden kann.

### 5.7 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureester und 5-(1-Alkoxy-carbonyl)-alkyliden-thiophen-2-one

Aus den Glyoxylsäureestern **12** lassen sich durch Umsetzung mit Grignardreagenzien Glycolsäureester **18** gewinnen<sup>32,33</sup>. Diese sind als Rohprodukte sehr instabil und zersetzen sich binnen weniger Stunden zu schwarz-braunen Ölen<sup>12</sup>, als deren Hauptbestandteil 5-(1-Alkoxy-carbonyl)-alkyliden-thiophen-2-one **19** isoliert werden können.

Abbildung 27



#### 5.7.1 Umsetzung von 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureestern mit tert-Butylmagnesiumbromid

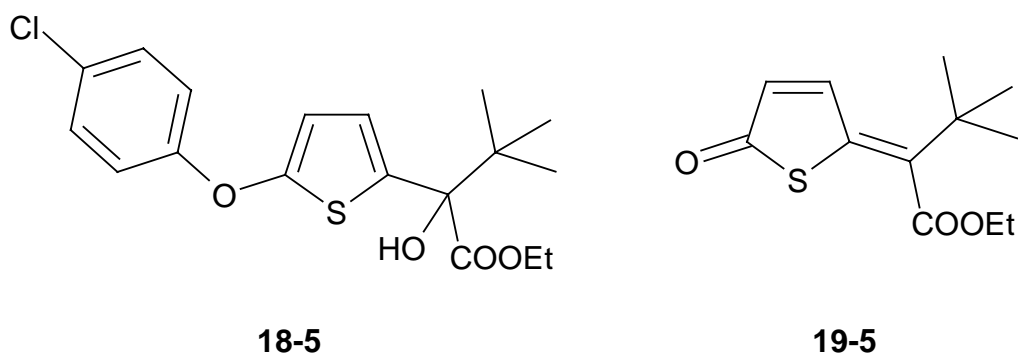
Durch Einführen einer Phenyl- bzw. einer tert-Butylgruppe wollte ich prüfen, welchen Einfluß sterisch anspruchsvolle Gruppen auf den Verlauf der Zersetzungsreaktion haben. Als besonders problematisch erwies sich dabei der Versuch, eine tert-Butylgruppe mit Hilfe metallorganischer

Verbindungen einzuführen. Die Umsetzung von 5-(4-Chlorphenoxy)-thien-2-yl-glyoxylsäureester mit tert-Butylmagnesiumbromid führte nur zur unvollständigen Umsetzung. Verschiedene Versuche, die Ausbeuten durch Veränderungen der Reaktionsbedingungen zu optimieren, brachten keine Verbesserung. In allen Fällen wurden maximal 50% des eingesetzten 5-(4-Chlorphenoxy)-thien-2-yl-glyoxylsäureesters umgesetzt.

Durch intensive chromatographische Aufarbeitung konnte schließlich das erstrebte Alkylidenthiofenon **19-5** aus dem durch Grignardierung erhaltenen Reaktionsgemisch isoliert werden. Sie zeigt das für diese Verbindungsklasse typische Signalmuster im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Die beiden Thiophenonprotonen finden sich bei  $\delta = 6.29$  ppm und  $\delta = 7.46$  ppm mit der für Thiophenone typischen Kopplungskonstante von  $J = 6.11$  Hz. Die Absorption für die tert-Butyl-Protonen liegt bei  $\delta = 1.34$  ppm.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$  ist der Kohlenstoff des Thiophenoncarbonyls deutlich an der extremen chemischen Verschiebung von  $\delta = 194.46$  ppm zu erkennen.

In diesem Fall gelang es auch, den 5-(4-Chlorphenoxy)-thien-2-ylglyoxylsäureester **18-5** zu isolieren.



Zusätzlich unternahm ich einige Versuche, bei denen ich 5-(4-Chlorphenoxy)-thien-2-ylglyoxylsäureester mit tert-Butyllithium umsetzte. Diese führten alle zu dunkelbraunen Ölen, in denen weder 5-(4-Chlorphenoxy)-thien-2-ylglyoxylsäureester noch Alkylidenthiofenone nachgewiesen werden konnten.

## Spektroskopische Daten der Verbindungen 18-5 und 19-5<sup>a</sup>

### 18-5 5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-yl-2-tert-butyl-glycolsäureethylester

IR (Film) : 3486  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2960  $\text{cm}^{-1}$  (CH), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO):

$\delta = 0.97$  ppm (s, 9H, CH<sub>3</sub>),

$\delta = 1.12$  ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

$\delta = 4.21$  ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

$\delta = 6.59$  ppm (Thiophen-H-3, **J = 4.07 Hz**)

$\delta = 6.90$  ppm (Thiophen-H-4, **J = 4.07 Hz**)

$\delta = 6.08$  ppm (s, 1H, OH)

$\delta = 7.11$  ppm (m, 2H, AA' Teil des AA'XX'-Syst. aromat.)

$\delta = 7.45$  ppm (m, 2H, XX' Teil des AA'XX'-Syst. aromat.)

### 19-5 5-(1-Ethoxycarbonyl-1-tert-butyl-methyliden)thiophen-2-on

IR (Film) : **1681  $\text{cm}^{-1}$**  (C=O), 1722.7  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 1.34$  ppm (s, 9H, CH<sub>3</sub>)

$\delta = 1.39$  ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

$\delta = 4.35$  ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

$\delta = 6.29$  ppm (Thiophenon-H-3, **J = 6.11 Hz**)

$\delta = 7.46$  ppm (Thiophenon-H-4, **J = 6.11 Hz**)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 167.6$  ppm (C=O, Ester)

$\delta = \mathbf{194.5}$  (C=O, Thiophenon)

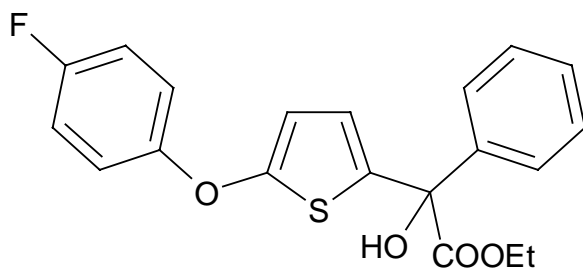
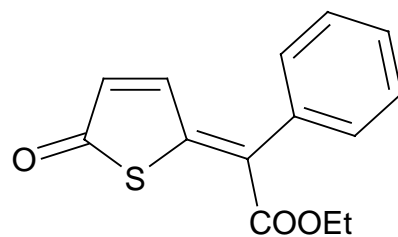
---

<sup>a</sup> Die für die jeweilige Verbindung charakteristischen Signale sind fett hervorgehoben. Für die <sup>13</sup>C-NMR-Daten sind nur die charakteristischen Signale angegeben.

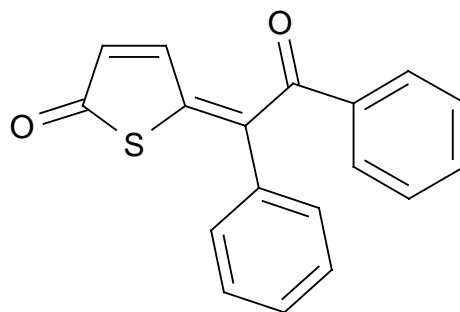


### 5.7.2 Umsetzung von 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureestern mit Phenylmagnesiumbromid

Effektiver als die Versuche, eine tert-Butylgruppe einzuführen, waren die Umsetzungen mit Phenylmagnesiumbromid. Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden war der eingesetzte Phenoxythienylglyoxyssäureester fast vollständig umgesetzt. Mittels Zentrifugalchromatographie gelang es sowohl den Glycolsäureester **18-4** als auch die aus der Zersetzung des Glycolesters resultierenden 5-Alkylidenthiophen-2-one **19-4** zu isolieren.

**18-4****19-4**

Als Nebenprodukt der Reaktion konnte die Verbindung **20** isoliert werden.

**20**

**Spektroskopische Daten der Verbindungen 18-4, 19-4 und 20<sup>a</sup>****18-4** 5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-yl-2-phenylglycolsäureethylesterIR (KBr) : 3476 cm<sup>-1</sup> (OH), **1723 cm<sup>-1</sup>** (C=O)<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :δ = 1.18 ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)δ = 4.19 ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)δ = 6.49 ppm (Thiophen-H-3, **J = 3,78 Hz**)δ = 6.76 ppm (Thiophen-H-4, **J = 3,78 Hz**)

δ = 7.00 ppm (s, 1H, OH)

δ = 7.15-7.43 ppm (m, 5H + 4H, arom.)

**19-4** 5-(1-Ethoxycarbonyl-1-benzyliden)thiophen-2-onIR (Film) : **1688 cm<sup>-1</sup>** (C=O)<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):δ = 1.27 ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)δ = 4.29 ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)δ = 6.46 ppm (Thiophenon-H-3, **J = 6.11 Hz**)δ = 7.49 ppm (Thiophenon-H-4, **J = 6.11 Hz**)

δ = 7.20-7.47 ppm (m, 5H, arom.)

**20** 5-(1-Benzoylbenzyliden)thiophen-2-onIR (KBr) : **1685 cm<sup>-1</sup>** (C=O)<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):δ = 6.53 ppm (Thiophenon-H-3, **J = 6.11 Hz**)δ = 7.85 ppm (Thiophenon-H-4, **J = 6.11 Hz**)

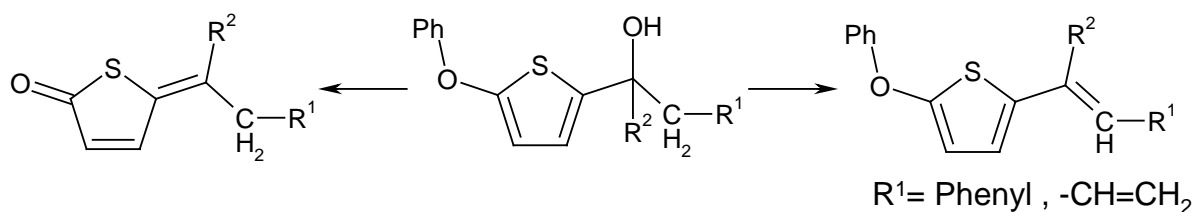
δ = 7.35-7.80 ppm (m, 5+5H, arom.)

<sup>a</sup> Die für die jeweilige Verbindung charakteristischen Signale sind fett hervorgehoben.

### 5.7.3 Umsetzung von 5-Phenoxythien-2-ylglycolsäureestern mit Benzylmagnesiumbromid und Allylmagnesiumbromid

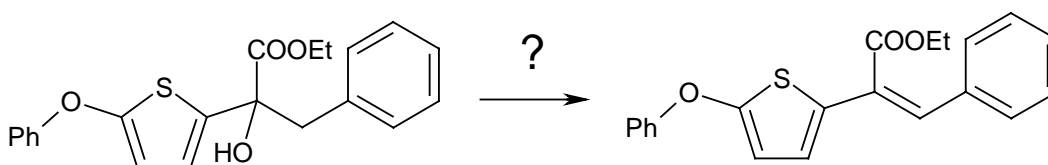
Weitere Versuche wurden unternommen um zu prüfen, ob es möglich ist, die Richtung der Eliminierung zu beeinflussen [Abbildung 28].

**Abbildung 28**



Dazu wurde versucht, durch Umsetzung mit entsprechenden Grignardreagenzien eine Allyl- bzw. Benzylgruppe in die Seitenkette einzubringen. Zugrunde lag die Überlegung, daß diese Substituenten die Eliminierung in Richtung der Seitenkette lenken, weil sich dadurch ein ausgedehntes konjugiertes Doppelbindungssystem ausbilden würde [Abbildung 29].

**Abbildung 29**



Als Endprodukte dieser Reaktion erhielt ich in allen Fällen nur undefinierte polymere Substanzgemische, aus denen sich weder Alkylidenthiophenone noch die erwarteten Benzylidenessigsäureester isolieren ließen.

### 5.8 5-Phenoxythien-2-yl-ethandione

Die Verbindung **20**, welche bei der Umsetzung von 5-(4-Fluorphenoxy)-thien-2-ylglyoxylsäureethylester **12-1** mit Phenyl-magnesiumbromid als Nebenprodukt auftrat, war der Anlaß für den Versuch, derartige Ketone gezielt zu synthetisieren [Abbildung 30].

Dafür wählte ich die von *Weinreb*<sup>34</sup> entwickelte Ketonsynthese, die es ermöglicht, Carbonsäuren mit Grignardreagentien zu Ketonen umzusetzen, ohne daß dabei als Nebenprodukt tert. Alkohole entstehen<sup>35-37</sup>. Dazu wurde die Glyoxylsäure **11-2** mit Thionylchlorid aktiviert und mit N,O-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid zu dem N,O-Dimethylhydroxamid **21** umgesetzt<sup>38</sup>.

Die Verbindung **21** reagierte mit zwei Äquivalenten Methylmagnesiumbromid zu dem  $\alpha$ -Hydroxyketon **22**. Die Umsetzung läßt sich leicht mittels der IR-Spektroskopie verfolgen. Nach ca. zwei Stunden Reaktionszeit sind die beiden Carbonylabsorptionen (bei  $1670\text{ cm}^{-1}$  und  $1636\text{ cm}^{-1}$ ) des Eduktes vollständig verschwunden. Das resultierende Hydroxyketon **22** war ähnlich instabil wie die Phenoxythienylglycolsäure-Derivate und zersetzte sich innerhalb weniger Stunden zu dem 5-(1-Acetyl)-ethylidenthiofen-2-on **23**. Dieses zeigt im IR-Spektrum nur eine breite Carbonylabsorption bei  $1651\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum finden sich die typischen Signale der Thiophenonprotonen mit der Kopplungskonstante  $J = 6.1\text{ Hz}$ .

## Spektroskopische Daten der Verbindungen 21 und 23<sup>a</sup>

### 20 N,O-Dimethyl-5-(4-chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylohydroxamid

IR(KBr) : **1670 cm<sup>-1</sup>** (C=O), **1636 cm<sup>-1</sup>** (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ = 3.27 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

δ = 3.63 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

δ = 6.75 ppm (Thiophen-H-4, **J = 4.42 Hz**)

δ = 7.70 ppm (Thiophen-H-3, **J = 4.42 Hz**)

δ = 7.40 (m, 2H, AA'-Teil des AA'XX'-Syst., aromat.)

δ = 7.57 (m, 2H, XX'-Teil des AA'XX'-Syst., aromat.)

### 23 5-(1-Acetylethyliden)thiophen-2-on

IR (KBr) : 2923 cm<sup>-1</sup> (CH), **1665 cm<sup>-1</sup>** (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ = 2.40 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

δ = 2.43 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

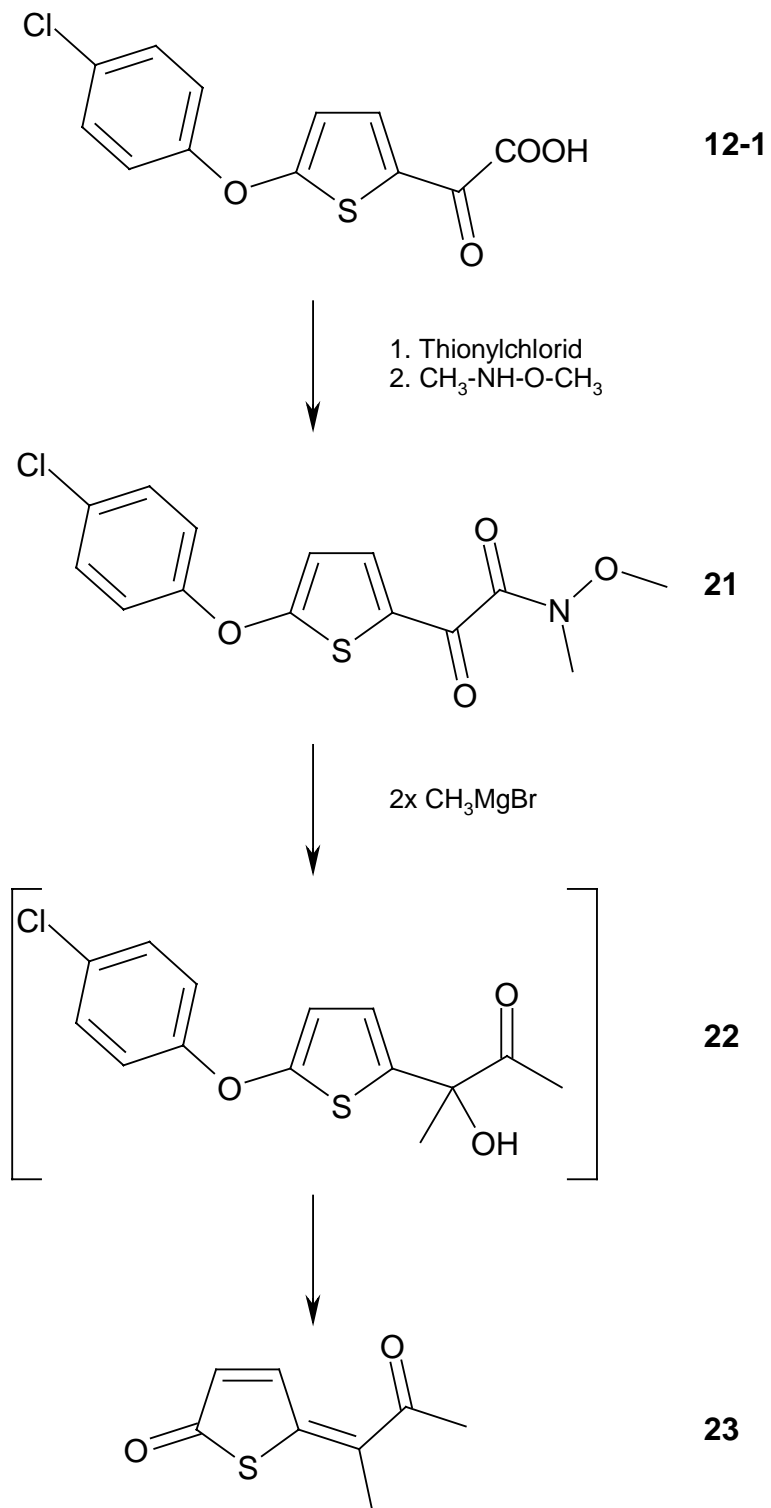
δ = 6.56 ppm (Thiophenon-H-3, **J = 6.1 Hz**)

δ = 7.94 ppm (Thiophenon-H-4, **J = 6.1 Hz**)

---

<sup>a</sup> Die für die jeweilige Verbindung charakteristischen Signale sind fett hervorgehoben.

Abbildung 30



## 6 Biologische Eigenschaften der 5-Alkylidenthiophen-2-one

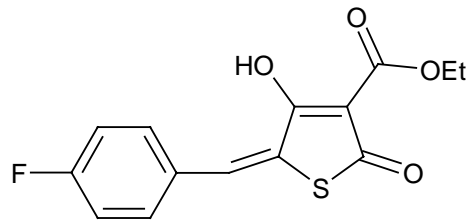
Besonders die pharmakologischen Eigenschaften der 3,4-unsubstituierten 5-Alkylidenthiophen-2-one sind nur wenig untersucht worden. Nur *Biggerstaff* beschreibt die Arbeit mit 2-Thienolanaloga des Stilbestrols [Abbildung 31] bei der Suche nach antiöstrogenen Substanzen.

**Abbildung 31**

R	R <sup>1</sup>
CH <sub>3</sub>	H
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>3</sub> CO	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Da keine der Verbindungen eine antiöstrogene Aktivität aufwies, wurden keine weiteren Untersuchungen veröffentlicht.

Etwas umfangreicher wurde die Wirksamkeit von 5-Alkylidenthiophen-2-onen untersucht, die in 3- oder 4-Stellung funktionalisiert sind. Bereits 1965 wurden verschiedene 3-Acyl-5-aryliden-4-hydroxy-2,5-dihydro-2-thiophenone als antiallergisch wirksame Substanzen zum Patent angemeldet<sup>39</sup>. Von diesen wurde die Verbindung ICI 47776 (**7**) von verschiedenen Arbeitsgruppen bearbeitet, um Erkenntnisse über die pharmakologische Wirkung und den Wirkmechanismus der Substanz zu erhalten<sup>40,41</sup>.



7

ICI 47776

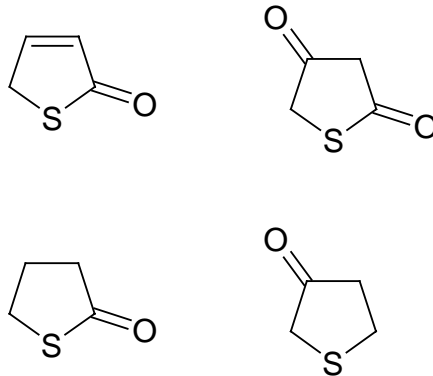
Es konnte gezeigt werden, daß die Wirksamkeit von ICI 47776 auf der Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in Mitochondrien und Chloroplasten basiert. Dieser Wirkmechanismus dürfte die Erklärung für die vielfältigen Wirkungen dieser Substanzen sein, für die neben der antiallergischen Wirksamkeit auch antiinflammatorische, antibiotische und herbizide Wirkungen nachgewiesen wurden<sup>39-41</sup>. Da bis heute keine Verbindungen dieser Art als Arzneistoffe Verwendung finden, ist zu vermuten, daß die Wirkungen dieser Substanzen zu unspezifisch sind, als daß sie sinnvoll in der Therapie eingesetzt werden könnten.



## 6.1 Ergebnisse phytomedizinischer Tests<sup>a</sup>

*Inamori et al.*<sup>42</sup> beschäftigten sich in einer neueren Arbeit mit der Wirkung von Stoffen mit einfachem Hydroxythiophengrundkörper auf Pflanzen.

### Abbildung 32



Inamori (1993)

Für 2-Hydroxythiophene konnte eine herbizide Wirkung nachgewiesen werden, welche bei 2,4-Dihydroxythiophenen besonders ausgeprägt ist.

Dies ließ vermuten, daß auch die von mir synthetisierten 5-Alkyliden-thiophen-2-one biologisch wirksam sind. Wenn davon ausgegangen wird, daß bei diesen Substanzen ein ähnlicher Wirkmechanismus wie bei ICI 47776 zugrunde liegt, sollten sie ein recht vielseitiges Wirkspektrum zeigen. Da für eine optimale Wirkung offensichtlich eine Funktionalisierung in Position 4 des Rings notwendig ist, war eine eher schwach ausgeprägte Wirksamkeit zu erwarten. Um dieses zu prüfen, wurde eine Auswahl dieser Substanzen [Abbildung 33] einem Screening unterzogen, bei dem diese auf fungizide, insektizide und herbizide Wirkung getestet wurden.

---

<sup>a</sup> Unter Phytomedizin versteht man die Wissenschaft von den kranken und beschädigten Pflanzen und die Fertigkeit, sie gesund zu erhalten oder zu heilen<sup>43</sup>

Abbildung 33

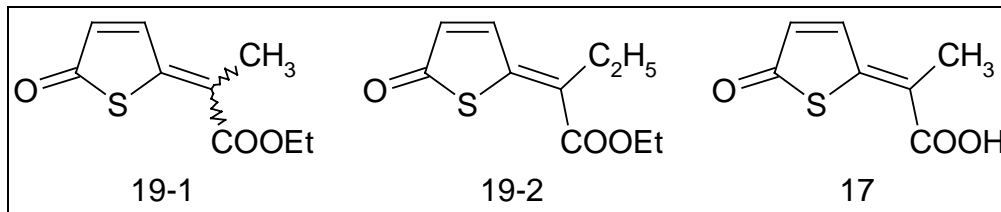


Abbildung 34

Hemmung des Pilzwachstums in Prozent (bei 0.5 ppm)<sup>a</sup>

Substanz	WFR	WGB	RCB	RSB	PLB	PBB
19-1 Z	0	0	0	39	0	0
19-1 E	0	0	0	24	0	0
19-2	12	15	0	14	0	0
17	25	3	0	16	0	11

Wie erwartet zeigten die Verbindungen in allen getesteten Bereichen eine gewisse Wirksamkeit. Wie aus der Tabelle ersichtlich [Abbildung 34] ist die fungizide Wirkung eher schwach ausgeprägt. Auch im Screening auf herbizide Aktivität konnte nur eine moderate Wirkung der Substanz **19-1 Z** gegen *Tobaccum nicotiana rustica* festgestellt werden.

Lediglich das Screening auf Insektizidität offenbarte eine Mortalität von bis zu 90 Prozent der Population verschiedener Schadinsekten bei allen eingesetzten Verbindungen.

Insgesamt bestätigten die Daten aus dem Screening die von mir gemachten Voraussagen. Es bleibt fraglich, inwiefern die Alkyli-thiophen-2-one geeignete Grundkörper für die Synthese von Wirkstoffen darstellen.

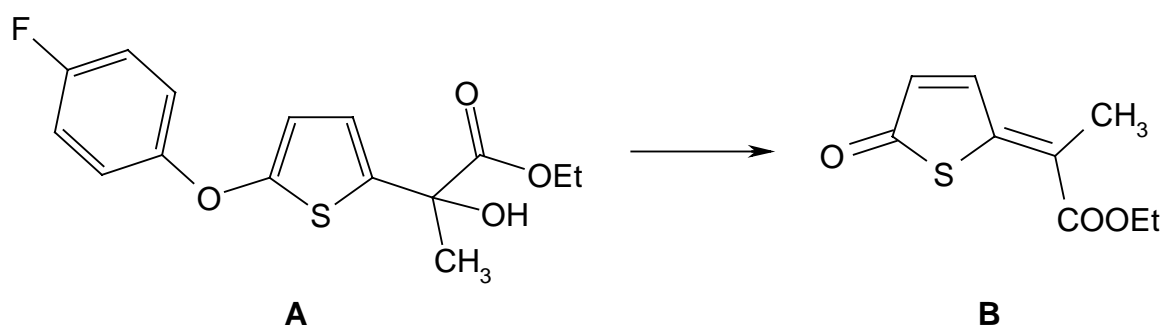
<sup>a</sup>

WFR	Wheat Foot Rot	( <i>Pseudocercospora herporichoides</i> )
WGB	Wheat Glume Blotch	( <i>Septoria nodorum</i> )
RCB	Rice Blast	( <i>Pyricularia grisea</i> )
RSB	Rice Sheat Blight	( <i>Rhizoctonia solani</i> )
PLP	Potato Late Blight	( <i>Phytophthora infestans</i> )
PBB	Peach Blossom Blight	

## 7 Zusammenfassung

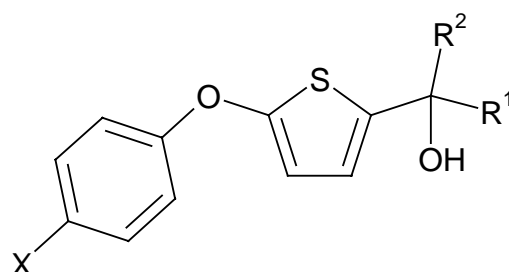
Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von 5-Alkylidenthiofen-2-onen aus 5-Phenoxythien-2-ylcarbinolderivaten, sowie mit den Eigenschaften dieser Verbindungen.

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie konnte die Struktur der Substanz, die bei der Zersetzung von 2-(5-(4-Fluorphenoxy)-thien-2-yl)-2-hydroxypropansäureethylester **A** entsteht, dem 5-(1-Ethoxycarbonyl-ethyliden)-thiophen-2-on **B** zugeordnet werden.



Im folgenden Abschnitt wurde ein Mechanismus für diese Reaktion formuliert.

Da es zu dieser Reaktion bisher nur wenige Untersuchungen gibt, wurden verschiedene Modifikationen im Bereich der Seitenkette vorgenommen, um zu prüfen, welchen Einfluß diese auf die Reaktion haben.



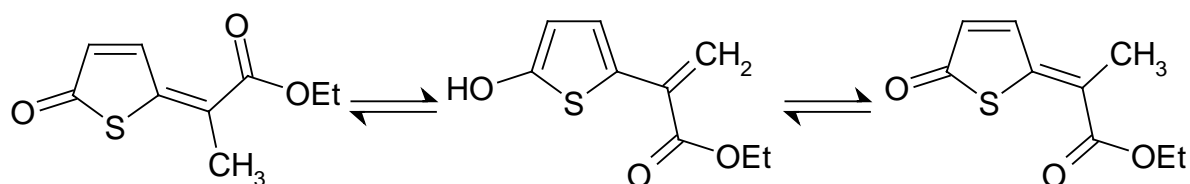
$R^1 = \text{COOH, COOR, Acyl, Alkyl}$

$R^2 = \text{Methyl, Ethyl, t-Butyl, Phenyl, Benzyl}$

Es gelang mir, neben 5-Alkylidenthiofen-2-onen mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen in der Seitenkette auch Derivate mit sterisch anspruchsvollen Substituenten wie tert-Butyl und Phenyl zu synthetisieren.

Anhand der von mir synthetisierten 5-Alkylidenthiofen-2-one konnte ich weitere Erkenntnisse über die Eigenschaften dieser gewinnen. So gelang es erstmals, die geometrischen Isomere einiger dieser Verbindungen zu isolieren. Es konnte gezeigt werden, daß die einzelnen Isomere leicht anhand der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zugeordnet werden können.

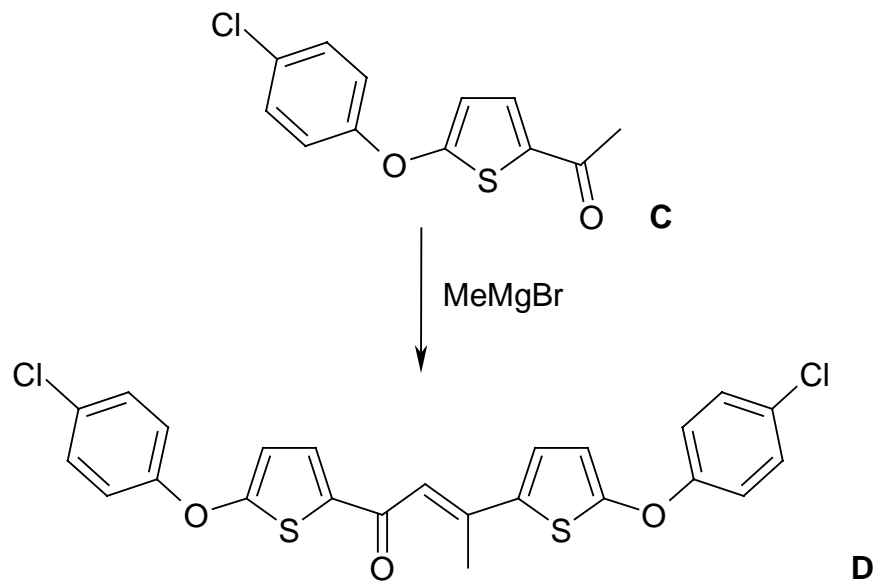
Ebenfalls mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte ich zeigen, daß die geometrischen Isomere sich ineinander umwandeln, wenn die Verbindung eine Methyl- oder Methylen-gruppe in Nachbarschaft zur Doppelbindung aufweist.



Verschiedene weiterführende Fragestellungen haben sich im Laufe der Arbeit ergeben :

- Da die Abgangsgruppe offensichtlich großen Einfluß auf den Ablauf der Reaktion hat, sind Untersuchungen nötig, um weitere Erkenntnisse darüber zu erlangen.
- Die Entwicklung eines effektiven Syntheseweges, über den 5-Alkyliden-thiofen-2-one in größeren Mengen erhalten werden können ist nötig, um weitere Untersuchungen an dieser interessanten Verbindungsklasse zu ermöglichen.
- Die Reaktivität der 5-Alkylidenthiofen-2-one ist bisher nur wenig untersucht.

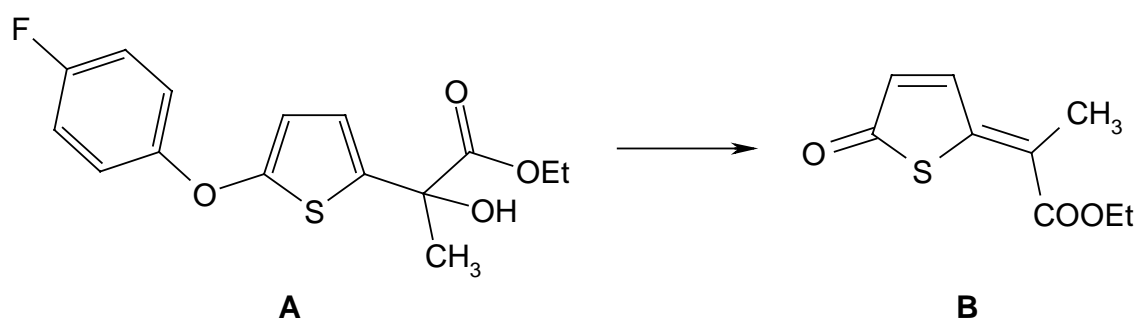
- Das 1,3-Di(5-(4-chlorphenoxy)-thion-2-yl)-but-2-en-1-on **D**, welches als Produkt der Reaktion von 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)-thiophen **C** mit Methylmagnesiumbromid gewonnen werden konnte, bietet Möglichkeit für weitere Arbeiten. Zum einen ist diese Substanzklasse bisher wenig beachtet worden, zum anderen bedürfen die ungewöhnlichen IR-spektroskopischen Befunde weiterer Untersuchungen.



## 8 Summary

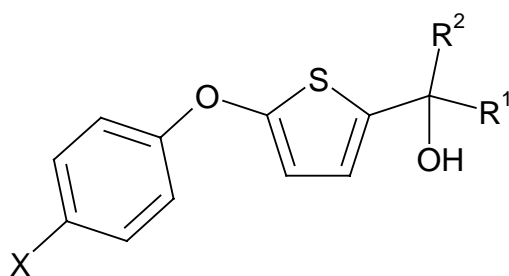
The main subject of this study is the decomposition of 5-Phenoxythien-2-yl-carbinols.

The structure of the product resulting from decomposition of the ethyl 2-(5-(4-fluorophenoxy)-2-thienyl)-2-hydroxypropionate **A**, was assigned as ethyl 2-(5-oxo-2-thiolenylidene)-propanoate **B** by NMR-spectroscopy.



An appropriate mechanism is discussed in chapter three.

5-Alkylidenethiophene-2-ones derivatives containing different carbonyls, were prepared by reacting (5-phenoxy-2-thienyl)-ketones with grignard reagents.

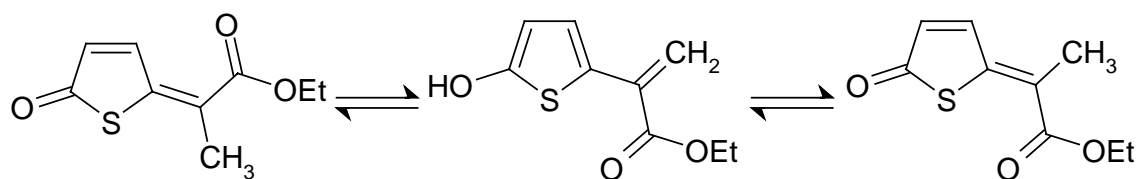


$R^1 = \text{COOH, COOR, Acyl, Alkyl}$

$R^2 = \text{Methyl, Ethyl, t-Butyl, Phenyl, Benzyl}$

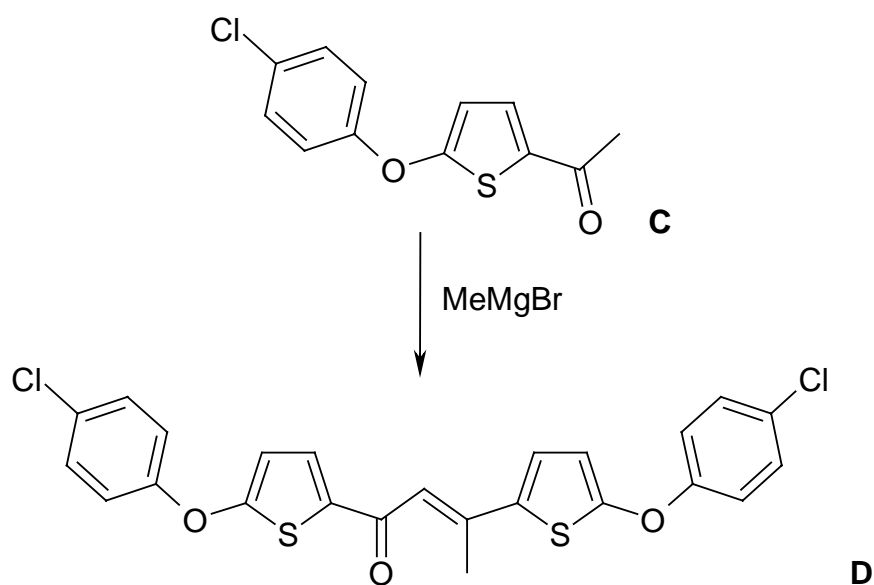
The geometric isomers of some 5-alkylidenethiophene-2-ones have been separated by chromatography and assigned by  $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy.

Isomerisation occurred, while heating a solution of 5-alkylidene thiophene-2-ones in DMSO.



Tasks for further studys:

- A new synthetic pathway to prepare 5-alkylidene thiophene-2-ones in high yields
- Further investigations on the reactivity of 5-alkylidene thiophene-2-ones
- The influence of the leaving group on the decomposition
- The surprising behaviour of 1,3-di(5-(4-chlorophenoxy)-thio-2-yl)-but-2-en-1-one **D**



## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Allgemeines

#### Schmelzpunkte

- a) Mettler FP (korrigiert)
- b) Elektrothermal 9100

#### IR-Spektren

Perkin Elmer Serie 1600 FTIR-Spektrometer; vermessen als Film oder KBr-Preßling

#### <sup>1</sup>H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Angaben der chemischen Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm;

jeweils mit Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard;

Feststellung der Protonenzahl durch Integration;

Nachweis der OH- und NH-Protonen durch Austausch mit D<sub>2</sub>O;

Für Spin-Kopplungen werden folgende Abkürzungen verwendet:

(s) = Singulett, (d) = Dublett, (t) = Triplett, (q) = Quartett, (m) = Multiplett

#### <sup>13</sup>C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (100 MHz)

Angaben der chemischen Verschiebung mit  $\delta$ -Werten in ppm;

jeweils mit Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard;

alle Spektren wurden Breitbandenkoppelt aufgenommen,

zusätzlich wurde routinemäßig ein DEPT-Spektrum angefertigt.



## Massenspektren

Massenspektrometer MAT 311A

## Elementaranalysen

C,H,N : Heraeus CHN-O-Rapid, Heraeus, Gießen

S : Titration mit 0.005 M  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Sulfonazo III nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“ und anschließender Oxidation mit Wasserstoffperoxid.

Cl : Titration des Chlorids mit 0.005 M  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung gegen Diphenylcarbazon nach Verbrennung in der „Mikroverbrennungsapparatur nach Schöniger“

## Dünnschichtchromatographie (DC)

DC-Mikrokarten Polygram Sil G/UV<sub>254</sub>, Machery und Nagel, Düren

## Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100-200 aktiv, Säulendurchmesser 2 cm,  
Füllhöhe 20 cm

Kieselgel S, Riedel-de Haen, Säulendurchmesser 2 cm, Füllhöhe 20 cm

## **Präperative Dünnschichtchromatographie**

PSC Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>256+366</sub>, Merck, Darmstadt

Chromatotron 8924, Harrison Research, 840 Moana Court,  
Palo Alto (USA)

Beschichtung : Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> gipshaltig, Merck, Darmstadt

Fließgeschwindigkeit : 2, 4, 7 ml/min bei 1, 2 oder 4 mm Schichtdicke

## **Trockenmittel für organische Phasen**

wasserfreies Magnesiumsulfat

## **Molecular Modelling**

Hyperchem V 3.0 für Windows, Hypercube Inc., Sausalito (USA)

Spartan V 5.1, Wavefunction Inc., Irvine (USA)

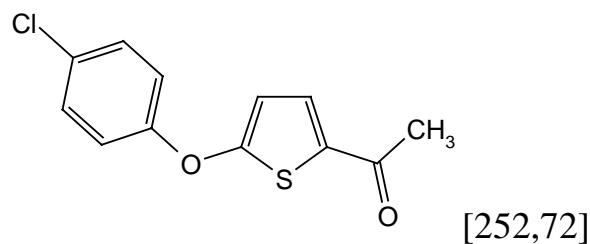
Soweit die aufgeführten Verbindungen literaturbekannt sind, sind die angegebenen Daten Ergänzungen zu den Literaturwerten. Daten, die der Literatur entnommen wurden, sind mit einem \* gekennzeichnet.

## 9.2 2-Acetyl-5-phenoxythiophene (10)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 1

1,6 g Natriumhydrid (67 mmol; als 60%ige Dispersion in Paraffin) werden in 5 ml Dimethylacetamid (DMA) suspendiert und unter kräftigem Rühren vorsichtig 50 mmol des jeweiligen Phenols, in 10 ml DMA gelöst, hinzutropft. Nachdem die Gasentwicklung beendet ist, gibt man zügig eine Lösung von 50 mmol 2-Acetyl-5-chlorthiophen in 15 ml DMA und anschließend ca. 1,5 g Kupferpulver hinzu. Man erhitzt 8 h unter Rückfluß, dampft das DMA unter Vakuum weitgehend ein und versetzt mit 200 ml Diethylether. Es wird je zweimal mit 50 ml 10%iger Natronlauge und 50 ml Eiswasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden vereinigt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält ein schwarzes Öl, welches im Feinvakuum destilliert wird. Die resultierenden Öle kristallisieren meist spontan oder aus apolaren Lösungsmitteln.

### 9.2a) 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)thiophen (10-1)<sup>12</sup>

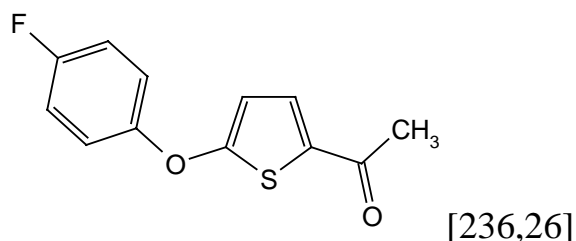


Aus 8,03 g 2-Acetyl-5-chlorthiophen (50 mmol) und 6,43 g 4-Chlorphenol (50 mmol) nach AAV 1

Ausbeute : 6,5 g (51,4%)  
 Aussehen : gelbliche Kristalle  
 Schmp.\* : 34 °C (Diethylether)  
 IR (KBr)\* : 1635 cm<sup>-1</sup> (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
 AX-System ( $\delta_{\text{A}} = 6.45$ , Thiophen-H-4,  
 $\delta_{\text{X}} = 7.45$ , Thiophen-H-3,  $J = 4.07$  Hz, 2H, arom.),  
 7.10 (m, 2H, AA'-Teil des AA'XX'-Systems, arom.),  
 7.34 (m, 2H, XX'-Teil des AA'XX'-Systems, arom.)

9.2b) 2-Acetyl-5-(4-fluorphenoxy)thiophen (10-2)<sup>12</sup>



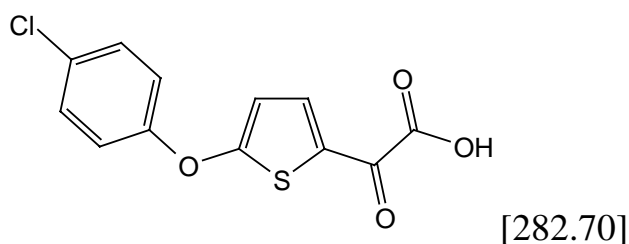
Aus 8,03 g 2-Acetyl-5-chlorthiophen (50 mmol) und 5,61 g 4-Fluorphenol (50 mmol) nach AAV 1

Ausbeute : 5,7 g (48 %)  
 Aussehen : gelbliche Kristalle  
 Schmp.\* : 36 °C (Diethylether)  
 IR (KBr) : 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)  
 $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
 AX-System ( $\delta_{\text{A}} = 6.42$ , Thiophen-H-4,  
 $\delta_{\text{X}} = 7.46$ , Thiophen-H-3,  $J = 4.07$  Hz, 2H, arom.),  
 7.05 – 7.20 (m, 4H, arom.)

### 9.3 5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäure (11-1)

50 mmol (12,7 g) des 2-Acetyl-5-(4-chlorphenoxy)thiophen **10-1** werden in 40 ml abs. Pyridin gelöst und mit 9,3 g (85 mmol) gepulverten Selendioxid versetzt. Anschließend wird die Suspension 3 h unter Rückfluß erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur belassen, und das ausgefallene Selen durch Filtration abgetrennt. Nach dem Einengen im Vakuum wird der verbleibende Rückstand mit 50 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung versetzt. Das abgeschiedene Natriumsalz der Glyoxylsäure wird abgesaugt und in Wasser umkristallisiert. Anschließend löst man das Salz in 6M HCl und extrahiert 3 mal mit Diethylether. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet und im Vakuum eingengt. Das resultierende Öl kristallisiert meist spontan oder aus apolaren Lösungsmitteln.

#### 5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäure (11-1)



- Ausbeute : 9,61 g (68 %)  
 Aussehen : gelblich-braunes Pulver  
 Smp. : 152 °C  
 IR (KBr) : 3300 - 2300 cm<sup>-1</sup> (OH), 1731 cm<sup>-1</sup> und 1640 cm<sup>-1</sup> (2 x C=O)  
<sup>1</sup>H-NMR : (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm) = AX-System (δ<sub>A</sub> = 6.78, Thiophen-H-4, δ<sub>X</sub> = 8.00, Thiophen-H-3, J = 4.07 Hz, 2H, aromat.),  
 7.39 (m, 2H, AA'-Teil des AA'XX'-Systems, aromat.),  
 7.58 (m, 2H, XX'-Teil des AA'XX'-Systems, aromat.)

5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäure-Natriumsalz (11-1 Na)

Aussehen : beiges Pulver

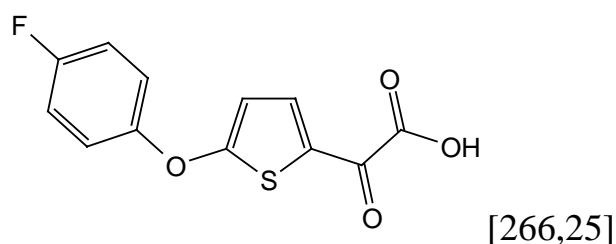
IR (KBr) : 1648  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1623  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = AX-System ( $\delta_A = 6.63$ , Thiophen-H-4,  $\delta_X = 7.51$ , Thiophen-H-3,  $J = 4.07$  Hz, 2H, aromat.),  
7.28 (m, 2H, AA'-Teil des AA'XX'-Systems, aromat.),  
7.50 (m, 2H, XX'-Teil des AA'XX'-Systems, aromat.)

#### 9.4 5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäure (11-2)

50 mmol (11,8 g) des 2-Acetyl-5-(4-fluorphenoxy)thiophen **10-2** werden in 40 ml abs. Pyridin gelöst und mit 9,3 g (85 mmol) gepulverten Selendioxid versetzt. Anschließend wird die Suspension 3 h unter Rückfluß erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur belassen, und das ausgefallene Selen durch Filtration abgetrennt. Nach dem Einengen im Vakuum wird der verbleibende Rückstand in 50 ml 10 %iger Natriumcarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert, den man anschließend verwirft. Die wäßrige Phase wird vorsichtig mit 6M HCl angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und im Vakuum eingengt. Das resultierende Öl kristallisiert meist spontan oder aus apolaren Lösungsmitteln.

#### 5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäure (11-2)<sup>12</sup>



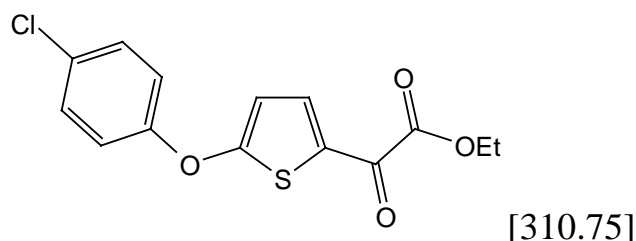
- Ausbeute : 8.92 g (67 %)  
 Aussehen : gelbes Pulver  
 Schmp.\* : ~125 °C  
 IR (KBr) : 3300 - 2300 cm<sup>-1</sup> (OH), 1720 cm<sup>-1</sup> und 1630 cm<sup>-1</sup> (2 x C=O)  
<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) AX-System (δ<sub>A</sub> = 6.42, Thiophen-H-4, δ<sub>X</sub> = 7.46, Thiophen-H-3, J = 4.07 Hz, 2H, aromat.), 7.28-7.35 (m, 4H, aromat.)

### 9.5 Thien-2-ylglyoxylsäureester (12)

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2

Eine Lösung von 20 mmol der entsprechenden Glyoxylsäure **11** in 40 ml abs. Dichlormethan wird mit 7,0 g Thionylchlorid versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Verbleibende Rückstand in 20 mm abs. Diethylether aufgenommen und unter Eiskühlung in 20 ml wasserfreien Alkohol getropft. Man läßt 1 - 2 h bei RT rühren und gibt 20 ml Diethylether dazu. Die Etherphase wird dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch mit Diethylether oder Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Durch Einengen der Fraktionen im Vakuum erhält man die Produkte als schwach bis stark gefärbte Öle.

#### 9.5a) 5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäureethylester(12-1)



Aus 5,65 g Glyoxylsäure **11-1** und Ethanol nach AAV 2

Ausbeute : 3,73 g (60 %)

Aussehen : gelbe Kristalle

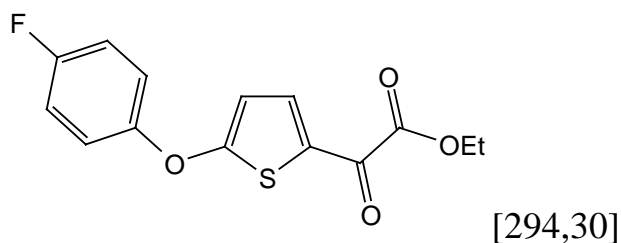
Schmp. : 32 °C (Diethylether)

IR (KBr) : 2988 cm<sup>-1</sup> (CH), 1728 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1653 cm<sup>-1</sup> (C=O)



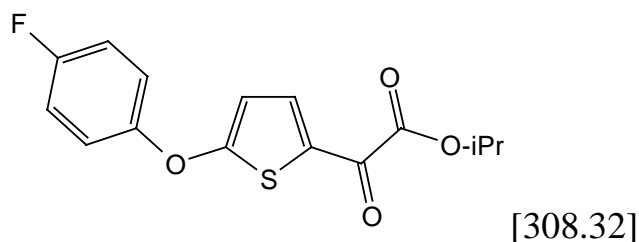
- $^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 1.3 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
 4.35 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.78$ , Thiophen-H-4,  
 $\delta_X = 7.98$ , Thiophen-H-3,  $J = 4.07$  Hz, 2H, aromat.),  
 7.39 (m, 2H AA'-Teil des AA'XX'-Syst., aromat.)  
 7.56 (m, 2H XX'-Teil des AA'XX'-Syst., aromat.)
- $^{13}\text{C-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 13.71 ( $\text{CH}_3$ ), 62.38 ( $\text{CH}_2$ ), 113.13,  
 138.60 (2 t. aromat. C, Thiophen), 121.21, 130.36 (4 t. aromat.  
 C, Phenyl), 127.34, 155.01 (2 q. aromat. C, Phenyl), 130.20,  
 175.66 (2 q. aromat. C, Thiophen), 161.31, 172.46 (C=O)

9.5b) 5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäureethylester (12-2)<sup>12</sup>



Aus 4,84 g Glycolsäure **11-2** und Ethanol nach AAV 2

- Ausbeute : 3,83 g (65 %)  
 Aussehen : gelb-orange Kristalle  
 Schmp. : 26 °C (Diethylether)  
 IR (Film) : 2980-2850  $\text{cm}^{-1}$  (CH), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)  
 $^1\text{H-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 1.5 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
 4.30 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.52$ , Thiophen-H-4,  
 $\delta_X = 7.76$ , Thiophen-H-3,  $J = 4.07$  Hz, 2H, aromat.),  
 7.10-7.25 (m, 4H, aromat.)

5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-ylglyoxylsäureisopropylester (12-3)

Aus 4,84 g Glycolsäure **11-2** und Isopropanol nach AAV 2

Ausbeute : 3,48 g (58 %)

Aussehen : gelb-orange Kristalle

Schmp. : 44.5 °C (Diethylether)

IR (Film) : 2980 - 2900  $\text{cm}^{-1}$  (CH), 1724.7  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1653.3 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 1.12 (d, 6H, CH<sub>3</sub>),

4.95 (m, 1H, CH), AX-System ( $\delta_{\text{A}} = 6.51$ , Thiophen-H-4,

$\delta_{\text{X}} = 7.72$ , Thiophen-H-3,  $J = 4.07$  Hz, 2H, aromat.),

7.12-7.25 (m, 4H, aromat.)

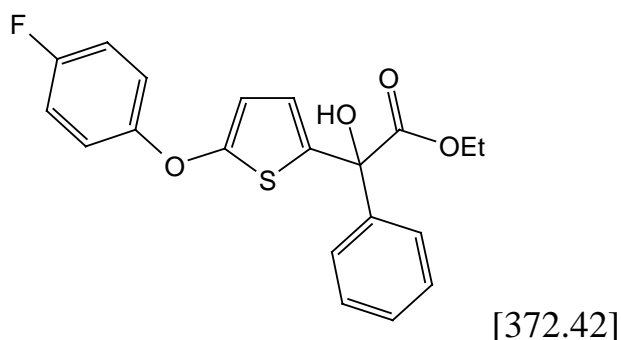
$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 21.23 (CH<sub>3</sub>), 70.71 (CH), 112.26, 116.90, 117.38, 121.65, 138.64 (tert. C aromat.), 126.82, 152.32, 158.53, 160.64 (quart. C aromat.), 173.67, 175.97 (C=O)

## 9.6 Thien-2-ylglycolsäureester (18)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 3

Eine Lösung von 5 mmol des Glyoxylsäureesters **12** in 7 ml abs. Diethylether wird auf ca. 0°C gekühlt und unter Rühren und Eiskühlung 7,5 mmol des jeweiligen Grignardreagenzes (als Lösung in Diethylether) hinzugefügt. Man läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren, gibt etwas Eis, wenig 3M HCl und 20 ml Diethylether hinzu. Nach kurzem, intensivem Rühren erhält man eine klare Lösung. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die etherische Phase zweimal mit eisgekühlter 3M HCl extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen werden mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vacuum entfernt und die erhaltenen Öle sofort (!) säulenchromatigraphisch aufgearbeitet (Laufmittel: Chloroform). Man erhält die Produkte in Form von weißen Kristallen oder schwachgelben Ölen.

### 9.6a) 5-(4-Fluorphenoxy)thien-2-yl-2-phenylglycolsäureethylester (18-4)



Aus 1,5 g (5 mmol) Glyoxylester **12-2** und Phenylmagnesiumbromid nach AAV 3

Ausbeute : 0,2 g (11 %), als Rohprodukt 1,4 g (70 %)

Aussehen : weiße Nadeln

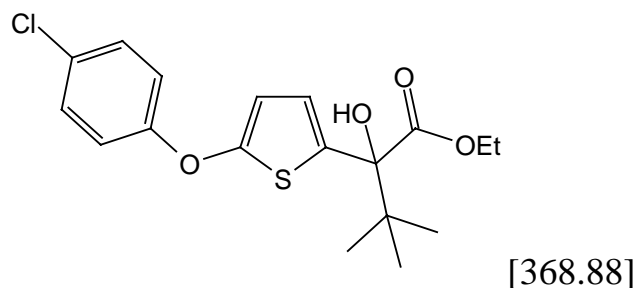
Schmp. : 59,6 °C (Chloroform)

IR (KBr) : 3476 cm<sup>-1</sup> (OH), 1723 cm<sup>-1</sup> (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 1.18 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),  
 4.19 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.49$ , Thiophen-H-3,  
 $\delta_X = 6.76$ , Thiophen-H-4,  $J = 3,78$  Hz, 2H, aromat.),  
 7.00 (s, 1H, OH), 7.15-7.43 (m, 5H + 4H, aromat.)

$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 14.24 ( $\text{CH}_3$ ), 62.03 ( $\text{CH}_2$ ), 78.96 (C-  
 OH), 112.26, 116.82, 119.51, 123.67, 226.42, 128.23, 128.34  
 (tert. C aromat.), 138.03, 142.90, 154.58, 157.86, 160.31  
 (quart. C aromat.), 173.14 (C=O)

9.6b) 5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-yl-2-tert-butyl-glycolsäureethylester  
**(18-5)**



Aus 1,6 g (5 mmol) Glyoxylester **12-1** und tert-Butylmagnesiumbromid  
 nach AAV 3

Ausbeute : 0,055 g (3 %), als Rohprodukt 0,65 g (35 %)

Aussehen : schwach gelbes Öl

IR (Film) :  $3486\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $2960\text{ cm}^{-1}$  (CH),  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 0.97 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ),  
 1.12 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.21 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System  
 ( $\delta_A = 6.59$ , Thiophen-H-3,  $\delta_X = 6.90$ , Thiophen-H-4,  $J = 4.07$   
 Hz, 2H, aromat.), 6.08 (s, 1H, OH),  
 7.11 (m, 2H, AA' Teil des AA'XX'-Syst. aromat.)  
 7.45 (m, 2H, XX' Teil des AA'XX'-Syst. aromat.)

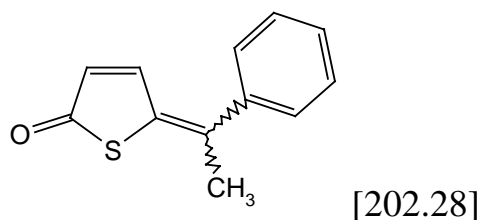
$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 14.38 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 25.74 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  
 39.50 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 61.67 ( $\text{CH}_2$ ), 81.60 (C-OH), 113.75, 118.88,  
 123.79, 130.21 (tert. C aromat.), 127.89, 136.22, 157.61,  
 158.13 (quart. C aromat.), 172.69 (C=O)

### 9.7 5-Alkylidenthiophen-2-one (14)

Allgemeine AAV 4

Aus 5 mmol 2-Acetyl-5-phenoxythiophenen **10** und 7,5 mmol Grignardreagenz nach der unter 9.6 gegebenen Vorschrift. Das resultierende Öl wird in 5 ml Methanol aufgenommen und mit 5 ml 6M HCl versetzt. Man läßt 8 - 16 h bei Raumtemperatur rühren und versetzt anschließend mit 20 ml Ethylacetat. Anschließend wird dreimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt, und man erhält als Produkt hellgelb gefärbte Kristalle, welche gegebenenfalls durch Sublimation weiter gereinigt werden.

#### 9.7a) 5-(1-Methyl-benzyliden)thiophen-2-on (14-1)



Aus 1.22 g (5 mmol) Keton **10-2** und Phenylmagnesiumbromid nach AAV 4

Ausbeute : 0.16 g (16 %)

Aussehen : gelbes Pulver

Schmp. : 84.2 °C (Dichlormethan)

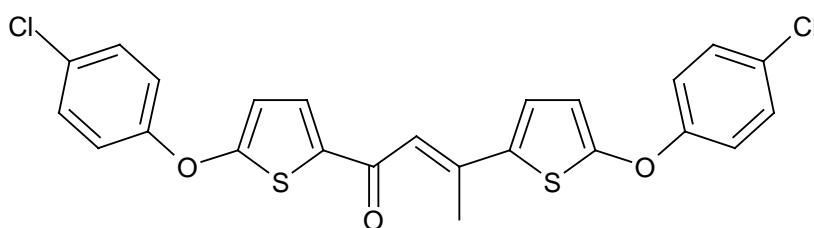
IR (KBr) : 1667  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (E-Form) : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.42 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ),

AX-System ( $\delta_A = 6.32$ , Thiophen-H-3,  $\delta_X = 7.56$ , Thiophen-H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, arom.), 7.25-7.46 (m, 5H, arom.)

$^1\text{H-NMR}$  (Z-Form) : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.50 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ), AX-System  
 ( $\delta_{\text{A}} = 6.43$ , Thiophen-H-3,  $\delta_{\text{X}} = 7.99$ , Thiophen-H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, aromat.), 7.25-7.46 (m, 5H, aromat.)  
 $^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 25.16 ( $\text{CH}_3$ ), 128.40, 128.59, 128.78, 130.45, 147.29 (5 tert. C), 135.50, 139.56, 144.57 (3 quart. C), 194.80 (C=O)

9.7b) 1,3-Di(5-(4-chlorophenxy)-thion-2-yl)-but-2-en-1-on (20)



[487.43]

Entsteht als Produkt aus **10-1** und Methylmagnesiumbromid nach AAV 4

Ausbeute : 0.35 g (29 %)

Aussehen : gelbes Pulver

Schmp. : 138 °C (Diethylether/n-Pentan/Methanol)

IR (KBr) : 3419  $\text{cm}^{-1}$  (Enol-OH), 2922  $\text{cm}^{-1}$  (CH)

IR (Lösung): ( $\text{CHCl}_3$ ) 1711  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.68, 6.75, 7.54, 7.91 (2 AX-Systeme, 4H,  $J = 4.07$  Hz), 7.09 (s, 1H, CH), 7.25 – 7.53 (m, 8H, aromat.)

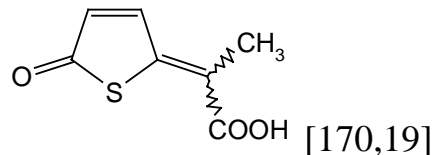
$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (ppm) = 16.85 ( $\text{CH}_3$ ), 113.17, 114.5, 114.70, 119.61, 120.46, 127.59, 130.01, 130.14, 131.87 (9 tert. C), 128.61, 129.31, 135.15, 139.91, 146.94, 155.57, 156.26, 161.58, 167.98 (9 quart. C), 181.54 (C=O)

MS (70 eV) :  $m/z = 486$  ( $\text{M}^+$ ), 359 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 237 ( $\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{SOCl}$ ), 128 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCl}^+$ ), 111 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$ ),

### 9.8 5-(1-Carboxy-ethyliden)thiophen-2-on (17)

Eine Lösung von 5 mmol der Glyoxylsäure **11-1** in 7 ml abs. THF wird auf ca. 0°C gekühlt und unter Rühren und Eiskühlung 15 mmol des jeweiligen Grignardreagenzes (als Lösung in Diethylether) hinzugefügt. Man läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren, gibt etwas Eis, wenig 3M HCl und 20 ml Diethylether hinzu. Nach kurzem, intensivem Rühren erhält man eine klare Lösung. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die etherische Phase zweimal mit eisgekühlter 3M HCl extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vacuum eingeeengt. Das resultierenden Öl verfärbt sich innerhalb kurzer Zeit (30 min). Durch säulenchromatographische Aufarbeitung (Diethylether) erhält man das Produkt in Form eines gelb-braunen Pulvers.

#### 5-(1-Carboxy-ethyliden)thiophen-2-on (17)



Ausbeute : 0.22 g (25%)

Aussehen : gelb-braunes Pulver

IR (KBr) : 3100-2800 cm<sup>-1</sup> (OH), 1684 cm<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-NMR (Z-Form): (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm) 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  
 AX-System (δ<sub>A</sub> = 6.65, Thiophenon-H-3, δ<sub>X</sub> = 8.59,  
 Thiophenon-H-4, J = 6.1 Hz, 2H, Ring)

<sup>1</sup>H-NMR (E-Form): (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm) 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  
 AX-System (δ<sub>A</sub> = 6.74, Thiophenon-H-3,  
 δ<sub>X</sub> = 8.42, Thiophenon-H-4, J = 6.1 Hz, 2H, Ring)

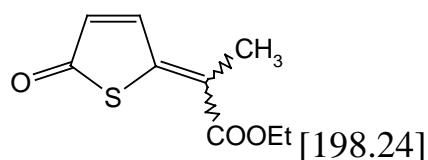
<sup>13</sup>C-NMR : (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm) 16.38 (CH<sub>3</sub>), 132.59, 148.47 (2 tert. C.),  
 131.91, 148.61 (2 quart. C), 168.11 (C=O), 203.81 (C=O)

### 9.9 5-(1-Alkoxy-carbonyl-alkyliden)thiophen-2-on (19)

#### Allgemeine AAV 5

Aus 5 mmol Thien-2-ylglyoxylsäureester **12** und 7,5 mmol Grignardreagenz nach der unter 9.6 gegebenen Vorschrift. Das resultierende Öl wird in 5 ml Methanol aufgenommen und mit 5 ml 6M HCl versetzt. Man läßt 8 - 16 h bei Raumtemperatur rühren und versetzt anschließend mit 20 ml Ethylacetat. Anschließend wird dreimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt, und man erhält als Produkt hellgelb gefärbte Kristalle, welche gegebenenfalls durch Sublimation weiter gereinigt werden.

#### 9.9a) 5-(1-Ethoxycarbonyl-ethyliden)thiophen-2-on (19-1)



Aus 1.5 g (5 mmol) Glyoxylester **12-2** und Methylmagnesiumbromid nach AAV 5

#### E-Form

Ausbeute : 0.09 g (9 %)  
 Aussehen : gelbe Nadeln  
 IR (KBr) : 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O)  
<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1.36 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.31 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), AX-System (δ<sub>A</sub> = 6.43, Thiophenon-H-3, δ<sub>X</sub> = 8.62, Thiophenon-H-4, J = 6.1 Hz, 2H, Ring)



$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.20 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.38 ( $\text{CH}_3$ ), 61.65 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 133.01 , 146.79 (tert. C. Ring ), 129.79 (quart. C. Seitenkette), 147.31 (quart. C. Ring), 164.71 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 193.06 ( $\text{C}=\text{O}$ )

### Z-Form

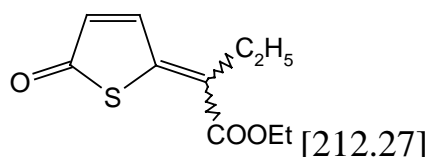
Ausbeute : 0.26 g (26.2 %)

IR (KBr) :  $1681\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ )

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.36 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.31 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.54$ , Thiophenon-H-3,  $\delta_X = 7.96$ , Thiophenon-H-4,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , 2H, Ring)

$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 14.20 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.60 ( $\text{CH}_3$ ), 62.04 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 127.57 , 144.85 (tert. C. Ring ), 133.30 (quart. C. Seitenkette), 145.58 (quart. C. Ring), 166.30 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 198.40 ( $\text{C}=\text{O}$ )

### 9.9b) 5-(1-Ethoxycarbonyl-propyliden)thiophen-2-on (19-2)



Aus 1.6 g (5 mmol) Glyoxylester **12-1** und Ethylmagnesiumbromid nach AAV 5

### E-Form

Ausbeute : 0.16 g (15 %)

Aussehen : gelbe Nadeln

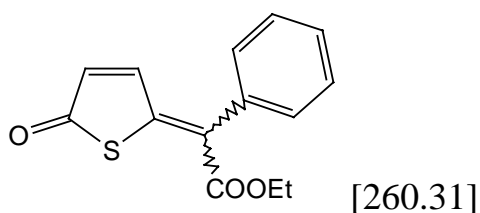
IR (KBr) :  $1707\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1687\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $2977\text{ cm}^{-1}$  (CH)

- $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.19 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.74 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.39 (q, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.43$ , Thiophenon H-3,  $\delta_X = 8.51$ , Thiophenon H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, Ring)
- $^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 12.91 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.22 ( $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.44 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.57 ( $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ ) 132.98 , 146.91 (tert. C. Ring ), 136.02 (quart. C. Seitenkette), 146.12 (quart. C. Ring), 164.61, 193.24 (C=O)

### Z-Form

- Ausbeute : 0.24 g (22.6 %)
- IR (KBr) :  $1704\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1681\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $2977\text{ cm}^{-1}$  (CH)
- $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.57 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.32 (q, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.55$ , Thiophenon H-3,  $\delta_X = 7.93$ , Thiophenon H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, Ring)

### 9.9c) 5-(1-Ethoxycarbonyl-1-benzyliden)thiophen-2-on (19-4)

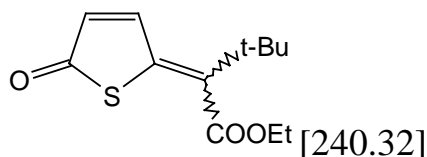


Aus 1.6 g (5 mmol) Glyoxylester **12-1** und Phenylmagnesiumbromid nach AAV 5

- Ausbeute : 130 mg (10 %)
- Aussehen : gelbe Kristalle
- IR (Film) :  $1688\text{ cm}^{-1}$  (C=O)

- $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.27 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.29 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.46$ , Thiophenon-H-3,  $\delta_X = 7.49$ , Thiophenon-H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, Ring), 7.20-7.47 (m, 5H, arom.)
- $^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 14.12 ( $\text{CH}_3$ ), 62.24 ( $\text{CH}_2$ ), 128.39, 134.08, 147.71 (3 quart. C), 128.2, 129.13, 130.62, 133.33, 148.12 (5 tert. C), 165.76 (C=O Ester), 197.69 (C=O Thiophenon)

9.9d) 5-(1-Ethoxycarbonyl-1-tert-butyl-methyliden)thiophen-2-on (19-5)



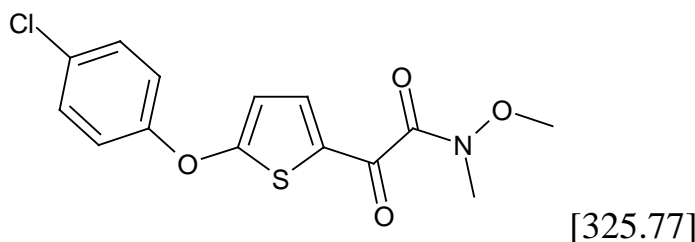
Aus 1.5 g (5 mmol) Glyoxylester **12-2** und tert-Butylmagnesiumbromid nach AAV 5

- Ausbeute : 30 mg (2.5 %), aus 0.3 g (25 %) Rohprodukt
- Aussehen : gelbes Öl
- IR (Film) :  $1681\text{ cm}^{-1}$ ,  $1722.7\text{ cm}^{-1}$  (C=O)
- $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.34 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.35 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), AX-System ( $\delta_A = 6.29$ , Thiophenon-H-3,  $\delta_X = 7.46$ , Thiophenon-H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, Ring)
- $^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.5 (tert-But- $\text{CH}_3$ ), 36.2 (quart. C), 61.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 128.7 (CH, Ring), 134.8 (quart. C), 148.3 (CH, Ring), 148.6 (quart. C, Ring), 167.6 (C=O), 194.5 (C=O)

### 9.10 *N,O*-Dimethyl-5-(4-chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylohydroxamid (21)

20 mmol *N,O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid werden in 100ml Diethylether suspendiert und anschließend mit 40 mmol Natriumhydrogencarbonat in Form einer gesättigten wässrigen Lösung versetzt. Unter Eiskühlung und intensivem Rühren wird eine frisch bereite Lösung des 5-Phenoxy-thien-2-yl-glyoxylsäurechlorids (bereitet aus 20 mmol **12-1** und 60 mmol Thionylchlorid in 60 ml Dichlormethan durch 4 stündiges Erhitzen unter Rückfluß) in 30 ml abs. Diethylether zügig hinzuge tropft. Nach Beendigung der heftigen Gasentwicklung und Entfernen der Eiskühlung rührt man weitere 30 Minuten. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 3N-Salzsäure gewaschen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung neutralisiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Öl wird durch Säulenchromatographie (Laufmittel Dichlormethan) gereinigt.

#### *N,O*-Dimethyl-5-(4-chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylohydroxamid (21)



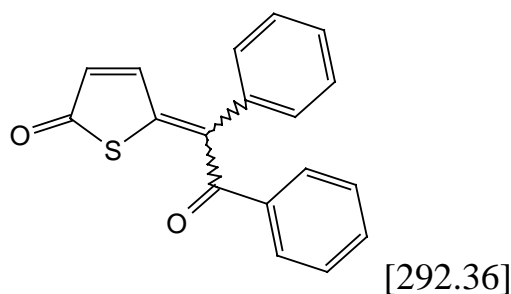
- Ausbeute : 4,0 g (62 %)  
 Aussehen : schwach gelbe Kristalle  
 Schmp. : 113 °C (Diethylether/n-Pentan)  
 IR(KBr) : 1670 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1636 cm<sup>-1</sup> (C=O)  
<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 3.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  
 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), AX-System (δ<sub>A</sub> = 6.75, Thiophen-H-4,  
 δ<sub>X</sub> = 7.70, Thiophen-H-3, J = 4.42 Hz, 2H, aromat.),  
 7.40 (m, 2H AA'-Teil des AA'XX'-Syst., aromat.)  
 7.57 (m, 2H XX'-Teil des AA'XX'-Syst., aromat.)

$^{13}\text{C-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 31.24 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 61.94 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ),  
112.92, 137.48 (2 t. aromat. C, Thiophen), 121.18, 130.33  
(4 t. aromat. C, Phenyl), 127.83, 155.03 (2 q. aromat. C,  
Phenyl), 130.11, 171.22 (2 q. aromat. C, Thiophen),  
164.90, 182.66 (C=O)

### 9.11 5-(1-Acyl-1-alkyliden)thiophen-2-one

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 6

Eine Lösung von 5 mmol des N,O-Dimethyl-5-(4-Chlorphenoxy)thien-2-ylglyoxylohydroxamid **21** in 7 ml abs. Diethylether wird auf ca. 0°C gekühlt und unter Rühren und Eiskühlung 15 mmol des jeweiligen Grignardreagenzes (als Lösung in Diethylether) hinzugefügt. Man läßt 2 h bei Raumtemperatur rühren, gibt etwas Eis, wenig 3M HCl und 20 ml Diethylether hinzu. Nach kurzem, intensivem Rühren erhält man eine klare Lösung. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und die etherische Phase zweimal mit eisgekühlter 3M HCl extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Diethylether extrahiert, die Etherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vacuum eingeengt. Das resultierende Öl wird in 5 ml Methanol aufgenommen und mit 5 ml 6M HCl versetzt. Man läßt 8 - 16 h bei Raumtemperatur rühren und versetzt anschließend mit 20 ml Ethylacetat. Anschließend wird dreimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt, und man erhält als Produkt hellgelb gefärbte Kristalle, welche gegebenenfalls durch Sublimation weiter gereinigt werden.

9.11a) 5-(1-Benzoyl-1-benzyliden)thiophen-2-on (**20**)

Aus 1.68 g **21** (5 mmol) und 15 mmol Phenylmagnesiumbromid

Ausbeute : 0.03 g (2 %)

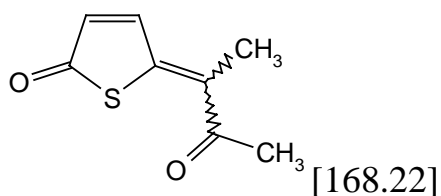
Aussehen : gelbe Kristalle

IR (KBr) : 1685  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = AX-System ( $\delta_{\text{A}} = 6.53$ , Thiophenon-H-3,  $\delta_{\text{X}} = 7.85$ , Thiophenon-H-4,  $J = 6.11$  Hz, 2H, Ring), 7.35-7.80 (m, 5+5H, arom.)

$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 128.72, 129.02, 129.45, 129.68, 130.00, 132.73, 133.86, 146.84 (8 tert. C), 134.49, 135.70, 140.19, 146.84 (4 quart. C), 194.27, 195.38 (C=O)

MS (70 eV) :  $m/z = 292$  ( $\text{M}^+$ ), 264 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ ), 187 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO}$ ), 105 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_5\text{H}_2\text{SO}$ )

9.11b) 5-(1-Acetyllethyliden)thiophen-2-on

Aus 1.68 g **21** (5 mmol) und 15 mmol Methylmagnesiumbromid

Ausbeute : 0.25 g (20 %)

Aussehen : gelbe Kristalle

IR (KBr) : 2923  $\text{cm}^{-1}$  (CH), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
AX-System ( $\delta_{\text{A}} = 6.56$ , Thiophenon-H-3,  $\delta_{\text{X}} = 7.94$ ,  
Thiophenon-H-4,  $J = 6.1$  Hz, 2H, Ring)

$^{13}\text{C-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 16.60 ( $\text{CH}_3$ ), 28.99 ( $\text{O}=\text{C}\underline{\text{CH}_3}$ ),  
130.50, 143.01 (2 quart. C), 133.28, 145.96 (2 tert. C),  
192.76, 199.23 ( $\text{C}=\text{O}$ )



## 10 Anhang: Gefahrstoffe

Über die toxikologischen Eigenschaften der meisten von mir verwendeten Chemikalien und dargestellten Verbindungen liegen im Sinne des Chemikaliengesetzes keine Daten vor. Gefährliche Eigenschaften können nicht ausgeschlossen werden. Die Substanzen sind mit der bei gefährlichen Chemikalien üblichen Vorsicht zu handhaben.

Nachfolgende von mir verwendete Reagenzien und Lösungsmittel sind nach Anhang 6 der Gefahrstoffverordnung mit Gefahrensymbolen und Sicherheitsratschlägen zu versehen.

### 10.1 Lösemittel

NAME	R-Sätze	S-Sätze	Kennzeichnung
Aceton	11	(2)-9-16-23-33	F
Chloroform	22-38-40-48/20/22	(2)-36/37	Xn
Dichlormethan	40	(2)-23-24/25-36/37	Xn, Carc. Cat. 3
Diethylether	12-19	(2)-9-16-29-33	F+
Ehanol	11	(2)-7-16	F
Ethylacetat	11	(2)-16-23-29-33	F
Isopropanol	11	(2)-7-16	F
Methanol	11-23/25	(1/2)-7-16-24-45	F,T
n-Pentan	11	(2)-9-16-29-33	F
Petrolether	11-52/53-65	(2)-9-16-29-33-62	F
Pyridin	11-20/21/22	(2)-26-28	F,Xn
Tetrahydrofuran	11-19-36/37	(2)-16-29-33	Xn,F

**10.2 Reagenzien**

NAME	R-Sätze	S-Sätze	Knz.
tert-Butyllithium	15-17-34	16-43	C,F
tert-Butylmagnesiumbromid	11-15-34	43	C,F
Allylmagnesiumbromid	11-15-34	7/8-30-36/37/38-43	C,F
Benzylmagnesiumbromid	11-15-34	7/8-30-36/37/38-43	C,F
4-Chlorphenol	20/21/22	2-28	Xn
Ethylmagnesiumbromid	11-15-34	7/8-30-36/37/38-43	C,F
4-Fluorphenol	22-36/37/38	2-28	Xn
Kaliumhydroxid	35	1/2-26-36/37/39-45	C
Magnesiumsulfat	22-24/24		
Methylmagnesiumbromid	11-15-34	7/8-7/8-30-36/37/38-43	C,F
Natriumcarbonat	36	22-26	Xi
Natriumhydrid	15	7/8-25/25-43	F
Natriumhydrogencarbonat		22-24/25	
Natriumhydroxid	35	2-26-37/39	C
Phenylmagnesiumbromid	11-14-34	7/8-30-36/37/38-43	C,F
Salzsäure	34-37	2-26	C
Schwefelsäure	35	2-26-30	C
Selendioxid	23/25-33	20/21-28-44	T

## 11 Literatur

1. Adams, J. L., Garigipati, R. S., Sorenson, M., Schmidt, S. J., Brian, W. R., Newton, J. F., Tyrrell, K. A., Garver, E., Yodis, L. A., Chabot-Fletcher, M., Tzimas, M., Webb, E. F., Breton, J. J., Griswold, D. E., *J. Med. Chem.* **39**, 5035 (1996)
2. Brooks, C. D. W., Steward, A. O., Basha, A., Bhatia, P., Ratajczyk, J. D., Martin, J. G., Craig, R. A., Kolasa, T., Bouska, J. B., Lanni, C., Harris, R. R., Malo, P. E., Carter, G. W., Bell, R. L., *J. Med. Chem.* **38**, 4768 (1995)
3. Brooks, C. D. W., Summers, J. B., *J. Med. Chem.* **14**, 2629 (1996)
4. Dickman, D. A., Ku, Y.-Y., Morton, H. E., Chemburkar, S. R., Patel, H. H., Thomas, A., Plata, D. J., Sawick, D. P., *Tetrahedron: Asymmetry* **8**, 1791 (1997)
5. Malamas, M. S., Carlson, R. P., Grimes, D., Howell, R., Glaser, K., Gunawan, I., Nelson, J. A., Kanzelberger, M., Shah, U., Hartmann, D. A., *J. Med. Chem.* **39**, 237 (1996)
6. McGill, K. A., Busse, W. W., *Lancet* **348**, 519 (1996)
7. Stoner, E. J., Roden, B. A., Chemburkar, S., *Tetrahedron Lett.* **28**, 4981 (1997)
8. *Drugs of the Future* **18**, 616 (1993)
9. Awni, W., *Pharm. Res.* **10**, 401 (1993)
10. Israel, E., Cohn, J., Dube, L., Drazen, J. M., *J. A. Med. Assoc.* **1996**, 931
11. Zingarelli, B., Squadrito, F., Graziani, P., Camerini, R., Caputi, A. P., *Agents and Actions* **39**, 150 (1993)
12. Schrader, K. *Dissertation* Hamburg 1995
13. Biggerstaff, W. R., *J. Org. Chem.* **28**, 733 (1963)
14. Biggerstaff, W. R., Arzoumanian, H., Stevens, K. L., *J. Med. Chem.* **7**, 110 (1963)
15. Jakobsen, H. J., Larsen, E. H., Lawesson, S.-O., *Tetrahedron* **19**, 1867 (1963)
16. Fiorenza, M., Reginato, G., Ricci, A., Taddei, M., *J. Org. Chem.* **49**, 551 (1983)

17. Takahashi, K., Nishijima, K., Takase, K., Katagiri, S., *Tetrahedron Letters* **24**, 205 (1983)
18. Takahashi, K., Sakae, T., Takase, K., *Chem. Lett.* , **1980**, 179
19. Takahashi, K., Nishijima, K., Makino, N., Takase, K., *Chem. Lett.* , **1982**, 1895
20. Takahashi, K., Nishijima, K., Takahase, K., Shimozawa, T., *Chem. Lett.* , **1982**, 875
21. Skramstad, J., Froyen, P., *Acta Chem. Scand.* **47**, 131 (1993)
22. Biggerstaff, W. R., Henson, W. L., Diebert, C. E., *J. Org. Chem.* **32**, 2621 (1967)
23. Breitmaier, E., In *Vom NMR-Spektrum zur Strukturformel organischer Verbindungen*, B.G. Teubner, Stuttgart, 1992 ( Auflage) S. 56 ff.
24. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., In *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1991 (4. Auflage) S. 101 ff.
25. Reinecke, M. G., Pedaga, P., In *The Chemistry Of Heterocyclic Compounds*, Gronowitz, S. Hrsg., Interscience Publications, 1985 (1. Auflage), Bd. 44/2 S. 363 ff.
26. Jean, G. N., Nord, F. F., *J. Org. Chem.* **20**, 1363 (1955)
27. Weickmann, A., Zeller, K. P., , Houben-Weyl-Müller Hrsg., Stuttgart, 1981 (4. Auflage), Bd. Bd 4/1a S. 354
28. Gronowitz, S., Hörnfeld, A.-B., In *The Chemistry Of Heterocyclic Compounds*, Gronowitz, S. Hrsg., Interscience Publications, 1986 (1. Auflage), Bd. 44/3 S. 118 ff.
29. Spartan V 5.1, Wavefunction Inc., Irvine (USA)
30. Nützel, K., In *Methoden der organischen Chemie*, Houben-Weyl Hrsg., Stuttgart, 1973 (4. Auflage), Bd. 13/2a S. 296 ff.
31. Nützel, K., In *Methoden der organischen Chemie*, Houben-Weyl Hrsg., Stuttgart, 1973 (4. Auflage), Bd. 13/2a S. 251 ff.
32. Grignard, V. A., *C.R.Hebd.Seances Acad.Sci.* **135**, 628 (1902)
33. Grignard, V. A., *Ann.Chim.(Paris)* **27**, 556 (1902)
34. Nahm, S., Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.* **22**, 3815 (1981)
35. Hlasta, D. J., Court, J. J., *Tetrahedron Lett.* **30**, 1773 (1989)
36. Keck, G. E., McHardy, S. F., Murry, J. A., *Tetrahedron Lett.* **34**, 6215 (1993)

37. Mukund, P. S., Marvin, M., Sharma, R., *J. Org. Chem.* **6**, 5016 (1995)
38. Froböse, J. *Dissertation* Hamburg 1992
39. Imperial Chemical Industries Ltd. *Belg. Pat.* 661.255, 6 Juli 1965 , *Chem. Abstr.* **65**, 13660, 1966
40. Franklin, T. J., Jones, C. W., Redfearn, E. R., *Biochim. Biophys. Acta* **131**, 240 (1967)
41. Gregory, R. P. F., *Biochim. Biophys. Acta* **368**, 228 (1974)
42. Inamori, Y., Muro, C., Yoshioka, M., Yamada, M., Tsujibo, H., Kusano, G., Watanabe, M., Fujimoto, M., *Biol. Pharm. Bull.* **16**, 813 (1993)
43. Hoffmann, G. M., Nienhaus, F., Poehling, H.-M., Schönbeck, F., Weltzien, H. C., Wilbert, H.; *Lehrbuch der Phytomedizin*, 3. Aufl., Blackwell, Berlin 1994



LebenslaufPersönliche Daten

Name: G U M Z, Thorsten  
 Geburtsdatum: 06.04.1968  
 Geburtsort: Diepholz  
 Familienstand: Ledig

1974 - 1978 Grundschole in Hamburg  
 1978 - 1988 Gymnasium in Hamburg  
 06.1988 Abitur am 08.06.1988  
 10.1988 - 02.1989 Praktikum bei der Elastogran (BASF),  
 Lemförde  
 03.1989 - 03.1993 Studium der Pharmazie an der Universität  
 Hamburg  
 05.1993 - 04.1994 Praktikum in der Columbus-Apotheke,  
 Hamburg  
 06.1994 Approbation als Apotheker am 01.06.94  
 01.1995 - 03.1995 Apotheker in der Bergstedter Markt  
 Apotheke, Hamburg  
 04.1995 - 10.1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der  
 Universität Hamburg