Die approbierte Originalversion dieser Dissertation ist an der Hauptbibliothek der Technischen Universität Wien aufgestellt (http://www.ub.tuwien.ac.at).

The approved original version of this thesis is available at the main library of the Vienna University of Technology (http://www.ub.tuwien.ac.at/englweb/).

Dissertation

„Synthesestrategien zu Thienopyrrolidinonen als Grundgerüst für modifiziertes Thiolutin“

ausgeführt zum Zweck der Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der technischen Wissenschaften unter der Leitung von

A.o. Univ. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Stanetty

am Institut für Angewandte Synthesechemie (163)

eingereicht an der Technischen Universität Wien, Fakultät für Technische Chemie

von
Dipl.-Ing. Markus Peter Sušnik
Matr. Nr.: 9626516
Hetzendorfer Straße 58-60/1/9
1120 Wien

Wien, am 11. September 2006

Mami in atanu se zahvaljujem za dolgoletno podporo mojega študija. Brez trdne družinske podlage bi bilo veliko kaj težje. Tako sem lahko v kar dobrem času prispel do zelo dobre izobrazbe, ki mi v prihodnosti odpira veliko novih in zanimivih možnosti. Hvala vama.

Bei meiner Freundin Carrie bedanke ich mich für die Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Arbeit und für die oft notwendig gewesene Ablenkung weg von der Chemie.

Am Ende eines langen und bedeutenden Abschnittes meines Lebens möchte ich mich bei meinem langjährigen Betreuer Prof. Peter Stanetty für die Zusammenarbeit und das dadurch erlangte Wissen bedanken. Obwohl die Dissertation nicht immer nach Plan verlief, waren sowohl seine Hilfe, wie auch die Betreuung ausgezeichnet.

Weiterer besonderer Dank gilt meinen guten Freunden und Laborkollegen bzw. Labornachbarn Michael Schnürch und Christian Einzinger. Beide trugen ihren Teil dazu bei, dass das Studium nicht nur ein monotones Labordasein war, sondern auch ein freudiges und geselliges Erlebnis. Beim Thema Geselligkeit geht ein Dankschön auch in Richtung Florian Untersteiner, Freund und EDV-Taskforce.

Bei meinen Laborkollegen Johanna Hämmerle und Radoslav Flasik bedanke ich mich für geschwätzige Stunden – so auch bei Markus Holzweber, Ather Farooq Khan und Muhammad Farooq Zia.

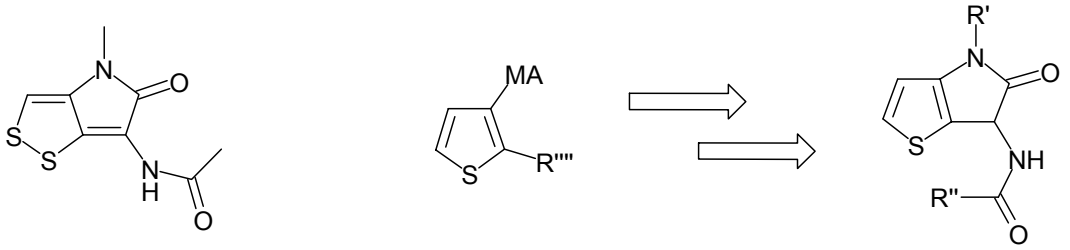
Ein besonderer Dank gilt Prof. Marko Mihovilovic für fachliche Ratschläge und seinem gesamten BioTrans-Team für ein angenehmes Arbeitsklima.

Bei Christian Hametner möchte ich mich für die Hilfe bei Fragen aus der NMR-Spektroskopie bedanken. Prof. Mereiter gebührt ein Dankeschön für Kristallstrukturanalysen. Prof. Gärtner möchte ich für die Hilfestellung in Fragen der Nomenklatur danken.

Kurzfassung

Thiolutin ist eine bioaktive Substanz aus der Verbindungsklasse der Pyrrothine. In zahlreichen Studien zeigt es eine mannigfaltige biologische Aktivität - so auch als Wirkstoff gegen lebende Organismen (z. B. Pilze, Insekten oder Bakterien), wie auch als potentieller Angiogenesehemmer in der Krebstherapie. Die exakte Wirkungsweise und insbesondere das aktive Zentrum von Thiolutin sind nicht bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Synthesestrategie zu modifizierten Thiolutin-derivaten zu entwickeln. Ausgehend von geeigneten Thiophenderivaten, sollte exemplarisch ein Thienopyrrolidinon-Grundkörper aufgebaut werden. Mit entsprechender Strategie als Grundlage könnten zahlreiche neue, potentiell bioaktive Substanzen hergestellt werden. Gezielte Modifikationen am Grundgerüst bzw. der Substituenten könnten weiters Aufschluss über das aktive Zentrum bzw. die aktiven Zentren geben.



Thiolutin

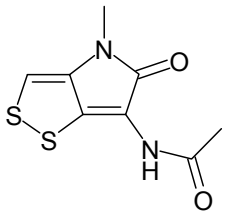
R', R'' = aliphat.
R''' = H, Cl
MA = geschütztes/maskiertes Amin

Um das gewünschte Thienopyrrolidinon-Grundgerüst zu erhalten, wurden zahlreiche Synthesemöglichkeiten in Betracht gezogen. Versucht wurden unter anderem *ortho*-dirigierende Metallierung, Zyklisierungsreaktionen, die Cyanhydrin- bzw. Strecker-Synthese, S_N-Reaktionen, Peptidkopplungsreaktionen, enzymatische Katalyse sowie Friedel-Crafts Strategie. Im Laufe dieser Arbeiten wurden einige interessante Verbindungen isoliert. Der gewünschte Grundkörper konnte schlussendlich mittels der Friedel-Crafts Strategie erhalten werden.

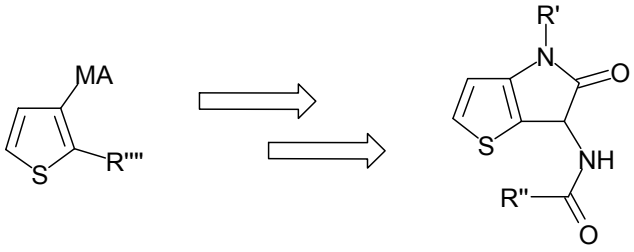
Abstract

Thiolutin is a bioactive compound of the pyrrothine class. In multiple studies, it has shown a broad biological activity, including various biological effects on living organisms (e. g. fungi, insects or bacteria). It might also be active as an angiogenesis inhibitor in cancer therapy. Neither the way in which thiolutin works nor its active center is known.

The intention of this work was to establish a strategy to modified thiolutin derivatives. Starting from appropriate thiophenes, a thienopyrrolidinone structure was chosen as the first target. Based on an appropriate strategy, numerous new, potentially bioactive compounds were obtained. Further selective modifications of the skeletal structure and the substitution pattern could give information about the active center/centers.



Thiolutin



R', R'' = aliphat.
R''' = H, Cl
MA = protected/masked amine

To obtain the thienopyrrolidinone structure, multiple synthetic possibilities were considered. Experiments were conducted using *ortho*-directed metallation, cyclization strategies, the cyanohydrine- and Strecker synthesis, S_N-reactions, peptide-coupling reactions, enzymatic catalysis, and a Friedel-Crafts strategy. Many interesting compounds were isolated during this work. The planned structure was finally obtained following the Friedel-Crafts strategy.

Legende

In der vorliegenden Arbeit geplante und hergestellte Substanzen werden mit arabischen Ziffern gekennzeichnet. In der Literatur unbekannte hergestellte Substanzen werden fett geschrieben. In der Literatur bekannte, jedoch wesentlich besser charakterisierte bzw. auf anderem Weg oder mit wesentlich besseren Ausbeuten hergestellte Subtanzen werden unterstrichen geschrieben.

Allgemeine Strukturen und Strukturen der Syntheseplanungen werden mit Großbuchstaben geschrieben.

Beispiele aus der Literatur werden nach folgendem Code bezeichnet: S[Schema Zahl].[fortlaufende Zahl] – z. B. die zweite angeschriebene Substanz in Schema 10 trägt die Bezeichnung S10.2.

Literaturzitate werden durch hochgestellte arabische Ziffern angegeben.

Inhaltsverzeichnis

1. Formelschemata 1
1.1. Strategie über *ortho*-dirigierte Metallierung 1
1.1.1. Edukte 1
1.1.2. Oxalsäure-Derivate als Elektrophile 2
1.1.3. Acetoxy-Glycin-Derivat als Elektrophil 3
1.2. Zyklisierungstrategie zu 2, 3-substituierten Thiophenen 4
1.3. Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie 5
1.4. S_N-Reaktionen an 2-Chlor-3-nitrothiophen-Derivaten 6
1.4.1. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Glycinestern 6
1.4.2. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Amino-malonsäurediestern 8
1.5. Synthese ausgehend von 2-(3-Nitro-thien-2-yl)malonsäure-diethylester (96) 13
1.5.1. Synthesepfad 1 13
1.5.2. Synthesepfad 2 14
1.5.3. Synthesepfad 3 14
1.6. Friedel-Crafts Strategie 16
2. Allgemeiner Teil 19
2.1. Pyrrothine – ein Überblick 19
2.2. Pyrrothine – biologische Aktivität 22
2.3. Thiolutin - biologische Aktivität 23
2.3.1. Wirkung als Antibiotikum 23
2.3.2. Wirkung als Krebstherapeutika 25
2.3.2.1. Thiolutin – ein Angiogenesehemmer 25
2.3.3. Überlegungen zur vorliegenden Arbeit 27
2.3.3.1. Modifikationen an (z1) 28
2.3.3.2. Modifikationen an (z2) 28
2.3.3.3. Modifikationen an (z3) 29
2.3.3.4. Allgemeiner Literaturüberblick 29
3. Spezieller Teil 33
3.1. Retrosynthetische Betrachtungen und Allgemeines 33
3.2. Strategie über *ortho*-dirigierte Metallierung 35
3.2.1. Synthese der Edukte 36

3.2.1.1. N-(Thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (3) 36
3.2.1.2. 2-Acetoxy-N-(diphenylmethylen)glycinethylester (5) 36
3.2.2. Metallierungsreaktionen an 3-substituierten Thiophenen 37
3.2.2.1. Oxalsäure-Derivate als Elektrophile 39
3.2.2.2. Glycin-Derivat 10 als Elektrophil 44
3.3. Zyklisierungstrategie zu 2, 3-substituierten Thiophenen (P) 48
3.3.1. Sulfoxide aus Cysteinen 49
3.3.2. Thioether aus 2-Brombrenztraubensäureester 50
3.4. Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie 53
3.4.1. Cyanhydrin-Synthese 54
3.4.2. Strecker-Synthese 55
3.4.2.1. Schützung der α-Aminonitrile 57
3.4.2.2. Alkoholyse in Anlehnung an die Pinner-Synthese 60
3.4.2.3. Zyklisierungsversuche zum Thienopyrrolidinon-System 64
3.5. S_N-Reaktionen an 2-Chlor-3-nitrothiophen-Derivaten 68
3.5.1. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Glycinestern 73
3.5.1.1. Herstellung der Chlor-nitrothiophene 45 und 46 74
3.5.1.2. N-(Diphenylmethylen)glycinethylester (32) als Reagens 75
3.5.1.3. (2,2,5,5-Tetramethyl-(1-aza-2,5-disilacyclopent-1-yl)-essigsäure-ethylester 79
3.5.1.4. Bis-BOC geschützter Glycinmethylester 33b als Reagens 80
3.5.1.5. Phthalimidolylessigsäureethylester 35 als Reagens 82
3.5.1.6. Isocyanessigsäureethylester (34b) als Reagens 83
3.5.2. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Amino-malonsäurediestern 84
3.5.2.1. 2-(Acetylamino)malonsäurediethylester (37) als Reagens 85
3.5.2.1.1. Strukturaufklärung der „unerwünschten“ Produkte 88
3.5.2.1.2. Folgereaktionen des „unerwünschten“ Produktes **75a** 93
3.5.2.1.2.1. Reaktionen zwecks NMR-Aufklärung 93
3.5.2.1.2.2. Reaktionen zwecks Mechanismus-Aufklärung 94
3.5.2.1.3. Brückenschlag zur Glycin-Derivat Reihe 95
3.5.2.1.4. Mechanistische Betrachtungen zu **85a, b** bzw. **86a, b** 99
3.5.2.1.5. Nitrobenzole als Elektrophile 101
3.5.2.1.6. Mechanistische Betrachtungen zu den „unerwünschten“ Produkten **75a, b** 103

3.5.2.2. Andere N - substituierte Aminomalonsäurediethylester als Reagenzien 106
3.6. Synthese ausgehend von 2-(3-Nitro-thien-2-yl)malonsäure-diethylester (96) 113
3.6.1. Synthesepfad 1 115
3.6.2. Synthesepfad 2 122
3.6.3. Synthesepfad 3 123
3.7. Friedel-Crafts Strategie 128
3.7.1. Dichloressigsäurechlorid (115) 129
3.7.2. Diethoxyessigsäure (114) 130
3.7.3. Bis(acetylamino)essigsäure (113a) 131
3.7.4. N,N'-(Carboxymethyl)biscarbaminsäuremethylester (112a) 132
3.7.4.1. Herstellung von 112a und 112b 132
3.7.4.2. Acylierung von Anilin 132
3.7.4.3. Acylierung von Thiophen-3-ammonium oxalat 133
3.7.4.4. Acylierung von 4-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester (**130**) 133
3.7.4.5. Acylierung von 4-Aminothiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester 135
4. Experimenteller Teil 137
4.1. Allgemeine Bemerkungen 137
4.1.1. Verwendete Abkürzungen: 137
4.1.2. Analytik und praktische Hinweise: 138
4.2. Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie 139
4.2.1. *N*-(Thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (1) 139
4.2.1.1. Variante 1: 139
4.2.1.2. Variante 2:[59] 139
4.2.2. *N*-(2-Formylthien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (8) 140
4.2.3. *N*-(2-(Aminocyanomethyl)thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethyl-ethylester (**24**) 141
4.2.4. *N*-(2-((Acetylamino)cyanomethyl)thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethyl-ethylester (**26a**) 142
4.2.5. *N*-(2-((2,2-Dimethylpropanoylamino)cyanomethyl)thien-3-yl)-carbamin-säure-1,1-dimethylethylester (**26b**) 143
4.2.6. α-(Acetylamino)-3-aminothiophen-2-essigsäuremethylester (**28a**) 145
4.2.7. α-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-3-((1,1dimethylethoxy)carbonyl-amino)thiophen-2-essigsäuremethylester (**28c**) 146

4.2.8. α-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-3-aminothiophen-2-essigsäure-methylester (**28b**) ... 147
4.2.8.1. Variante 1: ... 147
4.2.8.2. Variante 2: ... 147
4.2.9. 2-(1,1-Dimethylethyl)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**29c**) ... 148
4.2.10. α-Amino-thiophen-2-acetonitril (23) ... 150
4.2.11. *N*-(Cyanothien-2-ylmethyl)acetamid (**25a**) ... 151
4.2.11.1. Variante 1: ... 151
4.2.11.2. Variante 2: ... 151
4.2.12. *N*-(Cyanothien-2-ylmethyl)-2,2-dimethylpropanamid (**25b**) ... 152
4.2.13. α-((Triphenylmethyl)amino)thiophen-2-acetonitril (**25c**) ... 153
4.2.14. α-(Acetylamino)thiophen-2-essigsäuremethylester (27a) ... 154
4.2.15. α-(2,2-Dimethylpropanoylamino)thiophen-2-essigsäuremethylester (**27b**) ... 155
4.3. S_N-Reaktionen an 2-Chloro-3-nitrothiophen-Derivaten ... 156
4.3.1. Edukte ... 156
4.3.1.1. 2-Chlor-3-nitrothiophen (45)[170] ... 156
4.3.1.2. 5-Chlor-4-nitrothiophen-2-carbonsäuremethylester (46) ... 157
4.3.1.3. 4-Fluoro-3-nitrobenzoesäuremethylester (92) ... 157
4.3.2. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Glycinestern ... 158
4.3.2.1. N-((1,1-Dimethylethoxy)carbonyl)glycinmethylester (33a) ... 158
4.3.2.2. N,N-Bis((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)glycinmethylester (33b) ... 159
4.3.2.2.1. Variante 1: ... 159
4.3.2.2.2. Variante 2: ... 160
4.3.2.3. (Formylamino)essigsäureethylester (34a)[179] ... 160
4.3.2.4. Isocyanessigsäureethylester (34b)[179] ... 161
4.3.2.5. 9-Hydroxyimino-2,2-diphenyl-1-oxa-6-thia-3-aza-spiro[4.4]-nona-3,7-dien-4,7-dicarbonsäure-4-ethylester-7-methylester (**49**) ... 162
4.3.2.6. N-(5-Methoxycarbonyl-3-nitrothien-2-yl)glycinethylester (**53**) ... 164
4.3.2.6.1. Variante 1 ... 164
4.3.2.6.2. Variante 2 ... 165
4.3.3. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Aminomalonsäurediestern ... 166
4.3.3.1. 2-(Formylamino)malonsäurediethylester (36) ... 166
4.3.3.2. 2-(2,2-Dimethylpropanoylamino)malonsäurediethylester (38) ... 166

4.3.3.3. 2-((1,1-Dimethylethox)carbonylamino)malonsäure-diethylester (39)[200] ... 167
4.3.3.4. 2-((Triphenylmethyl)amino)malonsäurediethylester (**42**) ... 168
4.3.3.5. 2-((Ethoxy(oxo)acetyl)amino)malonsäurediethylester (**43**) ... 169
4.3.3.6. 2-(Trifluoracetylamino)malonsäurediethylester (44) ... 170
4.3.3.7. Ethylen-1,1,2,2-tetracarbonsäureethylester (60) ... 170
4.3.3.8. 5-Ethoxy-4-nitrothiophen-2-carbonsäureethylester (**59**) ... 171
4.3.3.9. 2-(Acetylamino)-2-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)malon-säurediethylester (**61a**) ... 172
4.3.3.10. 2-(Formylamino)-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)malon-säurediethylester (**62**) ... 173
4.3.3.11. 2-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-2-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitro-thien-2-yl)malonsäurediethylester (**63**) ... 174
4.3.3.12. 2-(((1,1-Dimethylethoxy)carbonyl)amino)-2-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-malonsäurediethylester (**64**) ... 175
4.3.3.13. 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-2-((trifluoracetyl)-amino)malonsäurediethylester (**65**) ... 176
4.3.3.14. 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-2-((ethoxy(oxo)acetyl)-amino)malonsäurediethylester (**66**) ... 177
4.3.3.15. 2-(Acetylamino)-(2,4-dinitrobenz-2-yl)malonsäurediethylester (**91**) ... 178
4.3.3.16. 2-(Acetylamino)-2-(3-amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-malonsäure-diethylester (**69**) ... 179
4.3.3.17. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (**75a**) und 2-Methyl-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-dimethylester (**75b**) via 2-(Acetylamino)-2-(3-amino-5-(methoxy-carbonyl)thien-2-yl)-malon-säurediethylester (**69**) ... 180
4.3.3.18. Thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (**76a**) via 2-(Formyl-amino)-(3-amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)malon-säurediethylester (**70**) ... 182
4.3.3.19. 2-(1,1-Dimethylethyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredi-methylester (**77a**) und 2-(1,1-Dimethylethyl)-6,7-di-hydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-di-carbonsäuredimethylester (**77b**) via 2-(2,2-Di-methylpropanoylamino)-2-(3-amino-5-(methoxycar-bonyl)thien-2-yl)malonsäurediethylester (**71**) ... 184

4.3.3.20. 2-(3-Amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-2-((trifluoracetyl)-amino)malonsäurediethylester (**73**) 186
4.3.3.21. 2-(3-Amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-2-((ethoxy(oxo)-acetyl)amino)-malonsäurediethylester (**74**) 187
4.3.3.22. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-1-oxid (**85a**) 188
4.3.3.23. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester-1-oxid (**86a**) und 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)thieno[3,2-d] pyrimidin-4,6-di-carbonsäuredimethylester (**86b**) via (**85a**) und 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitro-thien-2-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure (**85b**) 189
4.3.3.24. 3-(Acetylamino)-6-nitro-2-oxoindolin-3-carbonsäureethylester (**95**) 191
4.3.3.25. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure (**82**) 192
4.3.3.26. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-6-carbonsäure (**81**) 193
4.3.3.26.1. Variante 1: 193
4.3.3.26.2. Variante 2: 194
4.3.4. Synthese ausgehend von 2-(3-Nitrothien-2-yl)malonsäure-di-ethylester (96) 195
4.3.4.1. 2-(3-Nitrothien-2-yl)malonsäurediethylester (96) und 2,2'-Thio-bis(3-nitro-thiophen) (101) 195
4.3.4.2. 3-Nitrothiophen-2-essigsäure (97) 196
4.3.4.3. 3-Nitrothiophen-2-essigsäuremethylester (98) 197
4.3.4.3.1. Variante 1 197
4.3.4.3.2. Variante 2 198
4.3.4.4. 3-Nitrothiophen-2-essigsäureethylester (**107**) 198
4.3.4.5. 2-Methyl-3-nitrothiophen (108) 199
4.3.4.6. 3-Aminothiophen-2-essigsäuremethylester (99) 200
4.3.4.7. 2-(3-Aminothien-2-yl)malonsäurediethylester (**100**) 201
4.3.4.8. 3-(Methoxycarbonyl)aminothiophen-2-essigsäuremethylester (**105**) 202
4.3.4.9. 2-(3-(Methoxycarbonyl)amino)thien-2-yl)malonsäure-diethylester (**106a**) 202
4.3.4.10. 3-(Methoxycarbonylamino)thiophen-2-essigsäure (**111b**) 203
4.3.4.11. 4,6-Dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-on (30) 204
4.3.4.12. 2-(3-((1,1-Dimethylethyl)carbonyl)amino)thien-2-yl)malonsäure-diethylester (**110**) 205

4.3.4.13. 1-Methyl-1,3-dihydro-2H-indolin-2-on (139) 206
4.4. Friedel-Crafts Strategie 207
4.4.1. 4-Amino-5-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester (128) 207
4.4.2. 4-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester (**130**) *via* 4-Amino-thiophen-2-carbonsäure (**129**) 208
4.4.3. Thiophen-3-ammonium oxalat (3) *via* 3-Aminothiophen-2-carbonsäure (2)[60] 209
4.4.4. Diethoxyessigsäure (114) 210
4.4.5. 2,2-Dimethoxy-*N*-(thien-3-yl)acetamid (**119**) 210
4.4.6. 2,2-Dichlor-*N*-(thien-3-yl)acetamid (**116**) 211
4.4.7. *N,N'*-(Carboxymethylen)biscarbaminsäuremethylester (112a) 212
4.4.8. *N,N'*-(2-Chlor-2-oxo-1,1-ethyliden)biscarbaminsäure-methyl-ester (112b) 213
4.4.8.1. Variante 1[55] 213
4.4.8.2. Variante 2 213
4.4.9. Bis(acetylamino)essigsäure (113a) 214
4.4.10. *N,N'*-(2-Oxo-2-(thien-3-ylamino)-1,1-ethyliden)biscarbamin-säure-methylester (**126**) 214
4.4.10.1. Variante 1: 214
4.4.10.2. Variante 2: 215
4.4.11. *N,N'*-(2-Oxo-2-(5-(methoxycarbonyl)thien-3-yl)amino)-1,1-ethyliden)bis-carbaminsäuremethylester (**131**) 216
4.4.12. 131 und *N,N'*-Bis(5-(methoxycarbonyl)thien-3-yl)harnstoff (**132**) 217
4.4.13. 4-((Bis((methoxycarbonyl)amino)acetyl)amino)thiophen-2,3-dicarbonsäure-dimethylester (**135**) 218
4.4.14. 135 und *N,N'*-Bis(4,5-di(methoxycarbonyl)thien-3-yl)harnstoff (**136**) 219
4.4.15. 6-(Methoxycarbonylamino)-5-oxo-5,6-dihydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrol-2,3-dicarbonsäuremethylester (**137**) 220
5. Anhang 222
5.1. Lebenslauf 222
5.1.1. Persönliche Daten 222
5.1.2. Schulung und universitäre Erfahrungen 222
5.1.3. Weitere Erfahrungen 223
5.1.4. Sprachkenntnisse 223

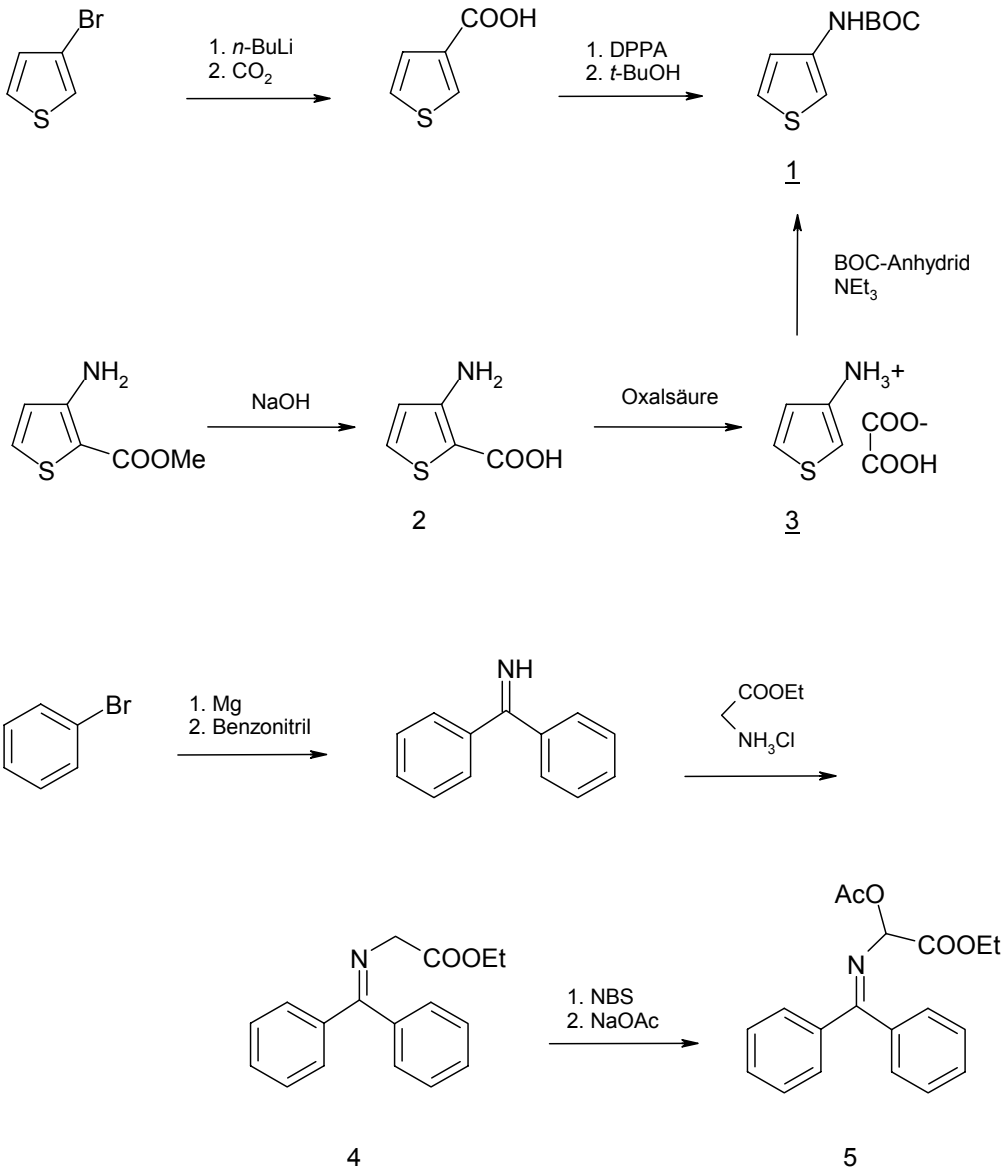
5.1.5. Zusätzliche Qualifikationen 224
5.2. Literaturverzeichnis 225
5.3. Kristallographische Daten 235
5.3.1. 2-(1,1-Dimethylethyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (**29c**) 235
5.3.1.1. Crystal data and structure refinement 235
5.3.1.2. Atomic coordinates ($*10^5$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 236
5.3.1.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 237
5.3.1.4. Hydrogen coordinates ($*10^4$) and isotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 237
5.3.1.5. Bond lengths [Å] and angles [deg] 238
5.3.1.5.1. Bond distances 238
5.3.1.5.2. Bond angles 238
5.3.1.5.3. Torsion angles 239
5.3.2. 9-Hydroxyimino-2,2-diphenyl-1-oxa-6-thia-3-aza-spiro[4.4]nona-3,7-dien-4,7-dicarbonsäure-4-ethylester-7-methylester (**49**) 240
5.3.2.1. Crystal data and structure refinement 240
5.3.2.2. Atomic coordinates ($*10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 241
5.3.2.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 242
5.3.2.4. Hydrogen coordinates ($*10^4$) and isotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 243
5.3.2.5. Bond lengths [Å] and angles [deg] 243
5.3.2.5.1. Bond distances 243
5.3.2.5.2. Bond angles 244
5.3.2.5.3. Torsion angles 245
5.3.3. 2-(1,1-Dimethylethyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-di-carbonsäure-dimethylester (**77b**) 247
5.3.3.1. Crystal data and structure refinement 247
5.3.3.2. Atomic coordinates ($*10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 248
5.3.3.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$) 248

5.3.3.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 249
5.3.3.5. Bond lengths [Å] and angles [deg] ... 250
5.3.3.5.1. Bond distances ... 250
5.3.3.5.2. Bond angles ... 250
5.3.3.5.3. Torsion angles ... 251
5.3.4. 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-di-carbonsäuredimethylester (**86b**) ... 253
5.3.4.1. Crystal data and structure refinement ... 253
5.3.4.2. Atomic coordinates (*10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 254
5.3.4.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 255
5.3.4.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 257
5.3.4.5. Bond lengths [Å] and angles [deg] ... 258
5.3.4.5.1. Bond distances ... 258
5.3.4.5.2. Bond angles ... 259
5.3.4.5.3. Torsion angles ... 261
5.3.5. 2,2'-Thiobis(3-Nitro-thiophen) (101) ... 264
5.3.5.1. Crystal data and structure refinement ... 264
5.3.5.2. Atomic coordinates (*10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 265
5.3.5.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 266
5.3.5.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$*10^3) ... 267
5.3.5.5. Bond lengths [Å] and angles [deg] ... 267
5.3.5.5.1. Bond distances ... 267
5.3.5.5.2. Bond angles ... 268
5.3.5.5.3. Torsion angles ... 269

1. Formelschemata

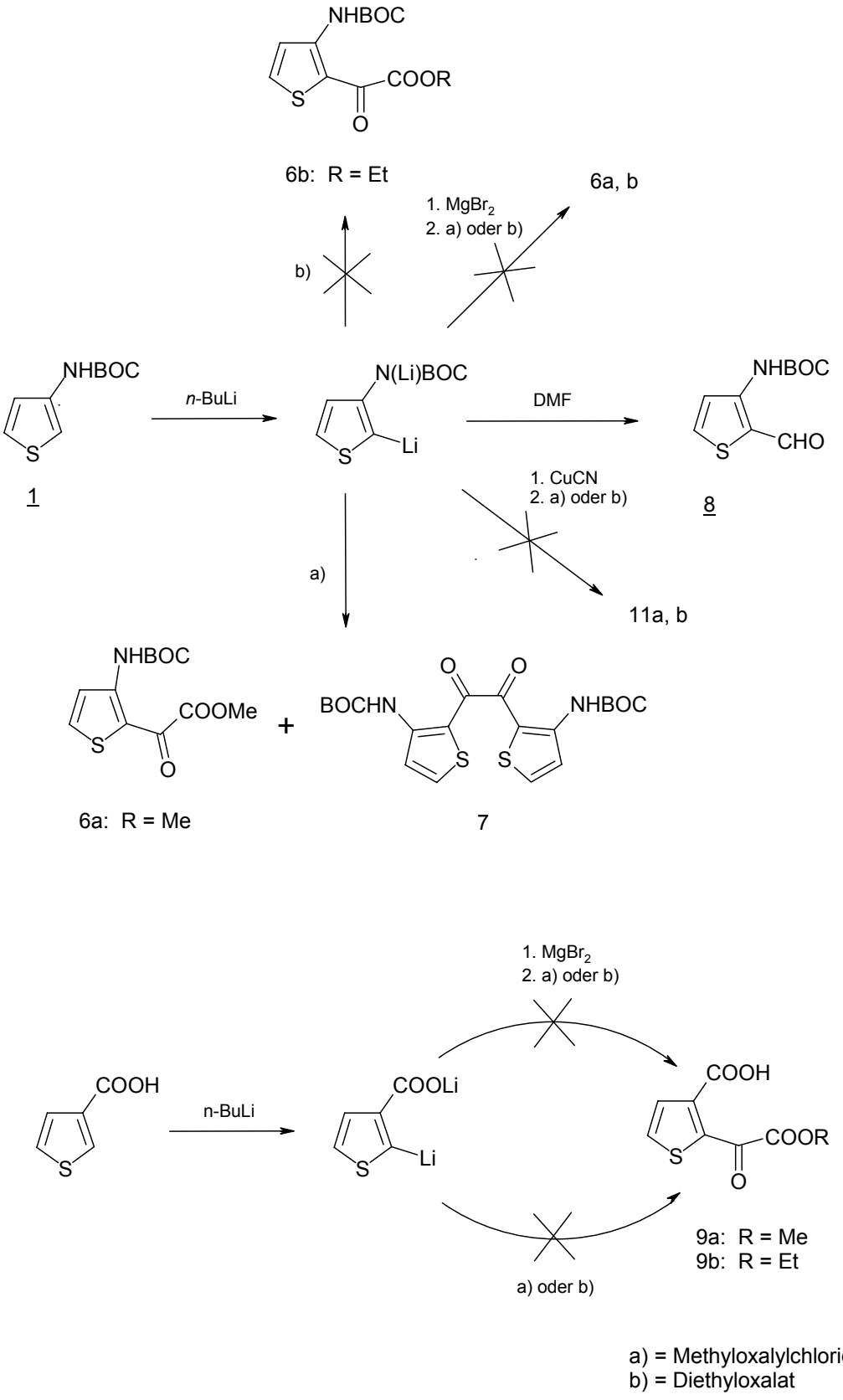
1.1. Strategie über *ortho*-dirigierte Metallierung

1.1.1. Edukte



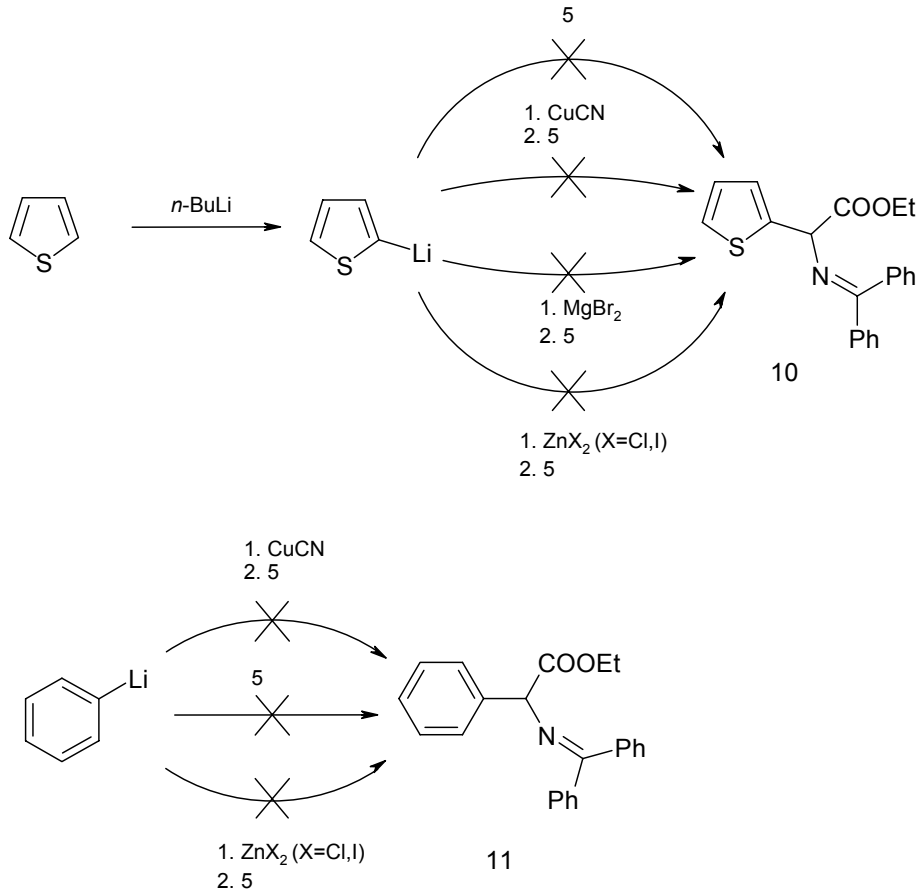
Überblick - Schema 1: *Edukte*

1.1.2. Oxalsäure-Derivate als Elektrophile

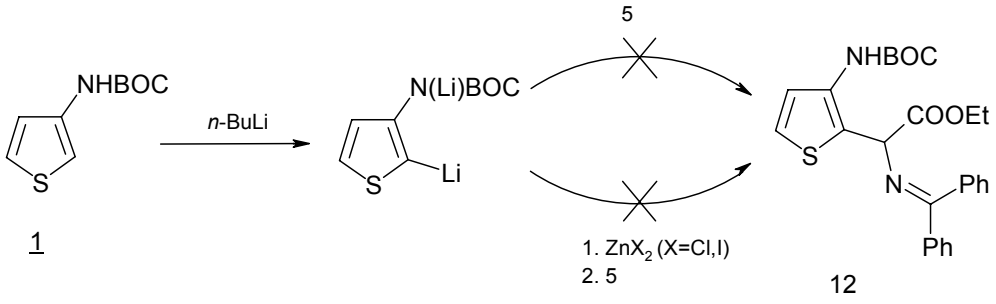


Überblick - Schema 2: *Umsetzungen ausgehend von Thiophen-3-carbonsäure und 1*

1.1.3. Acetoxy-Glycin-Derivat als Elektrophil

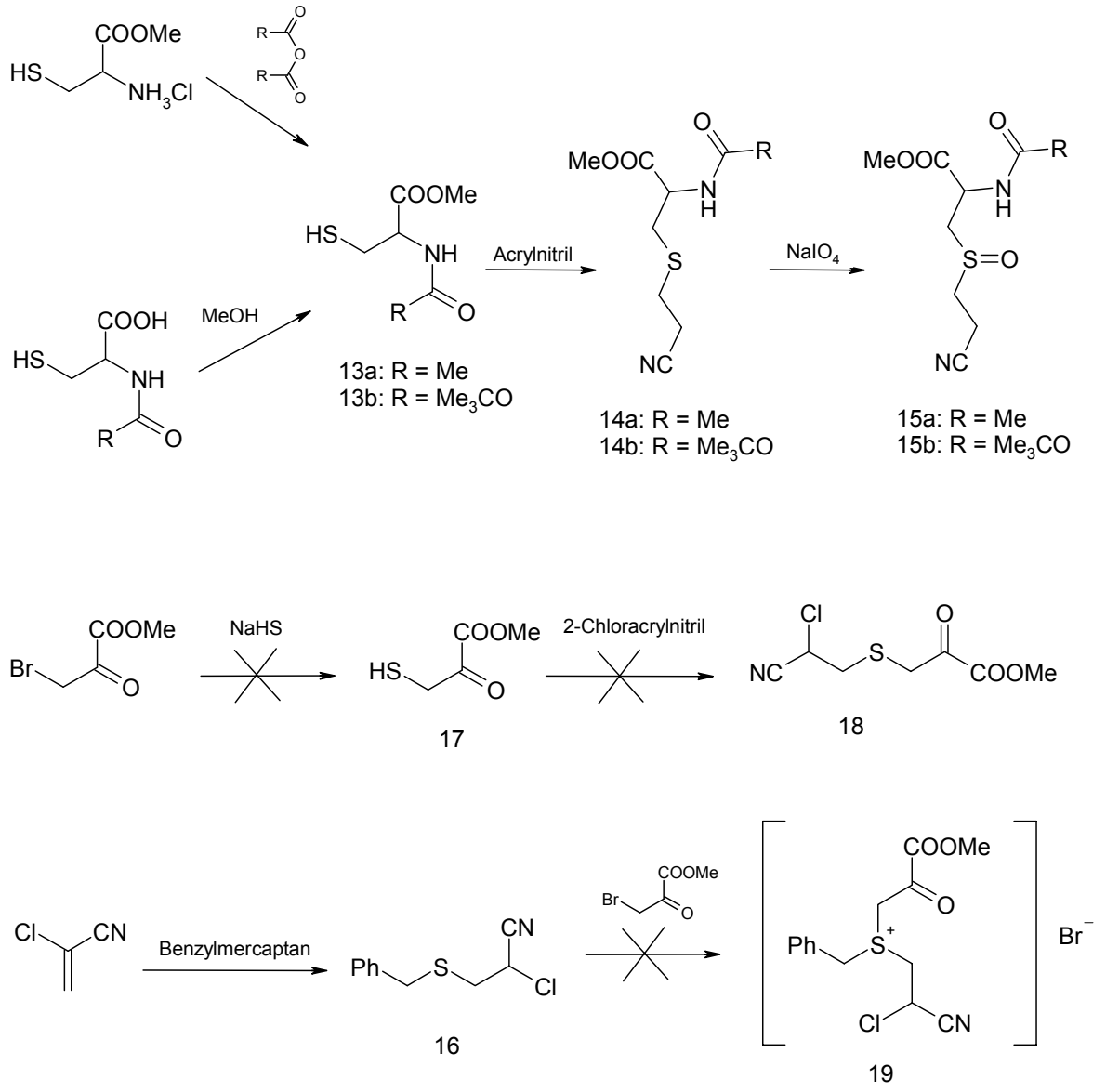


Überblick - Schema 3: *Modellsysteme*



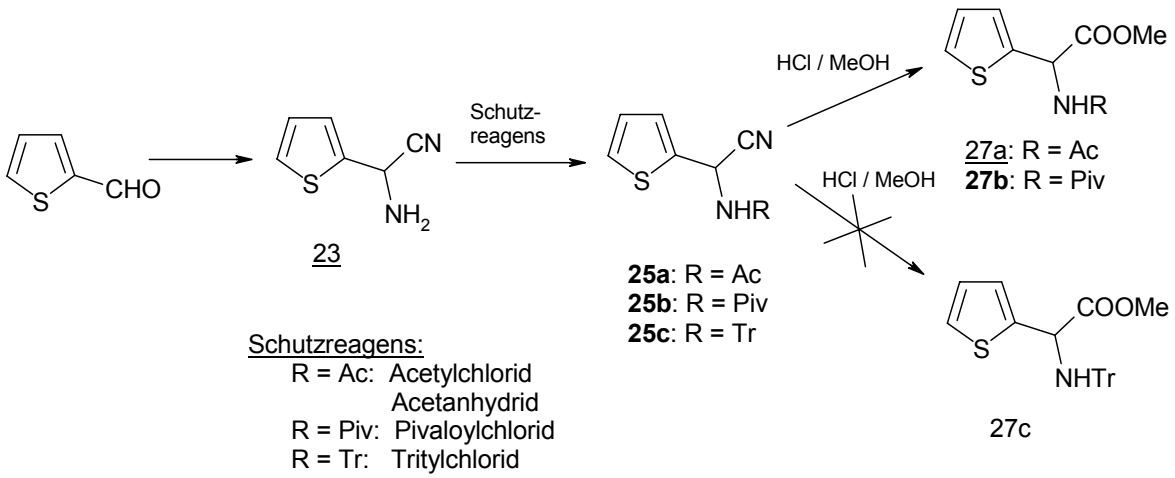
Überblick - Schema 4: *Umsetzung von 1*

1.2. Zyklisierungstrategie zu 2, 3-substituierten Thiophenen

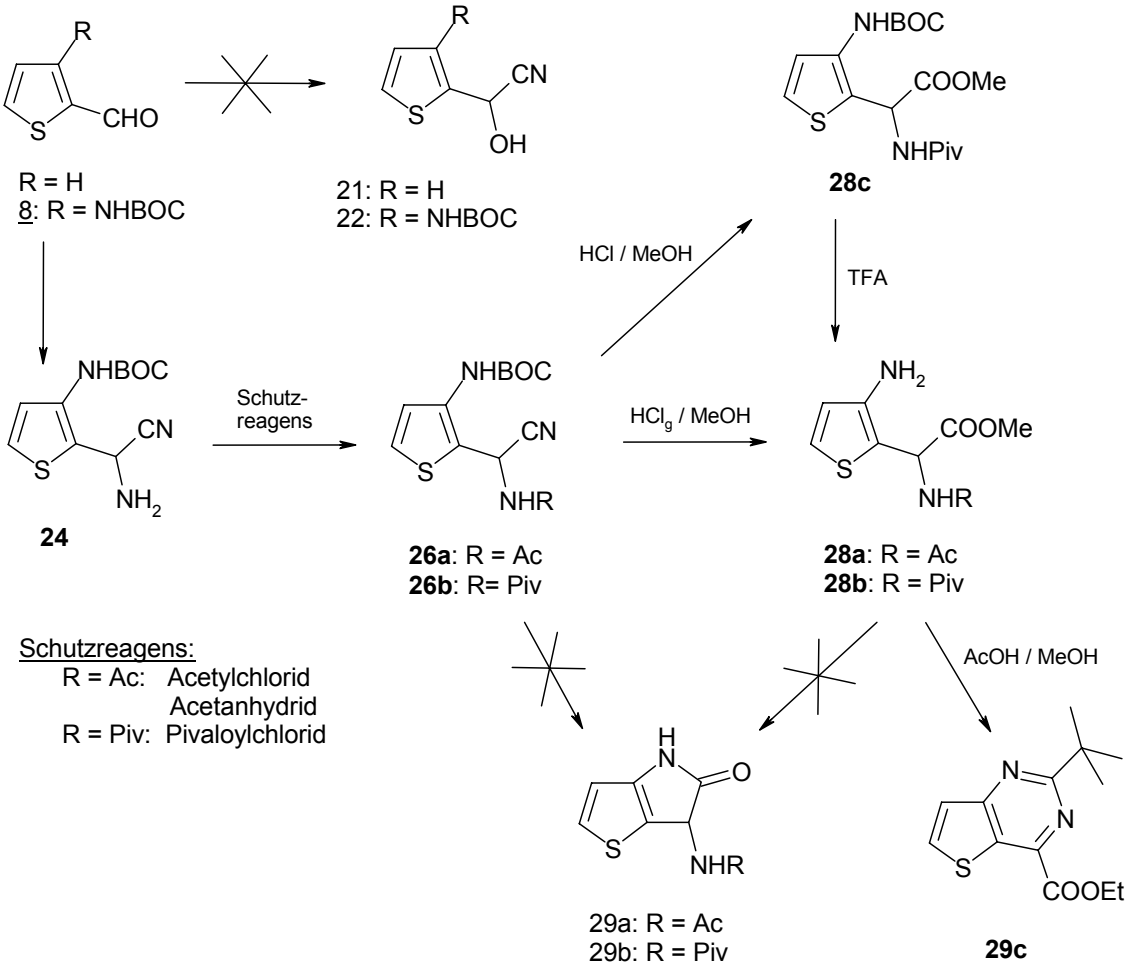


Überblick - Schema 5: *Herstellung von Thioethern*

1.3. Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie



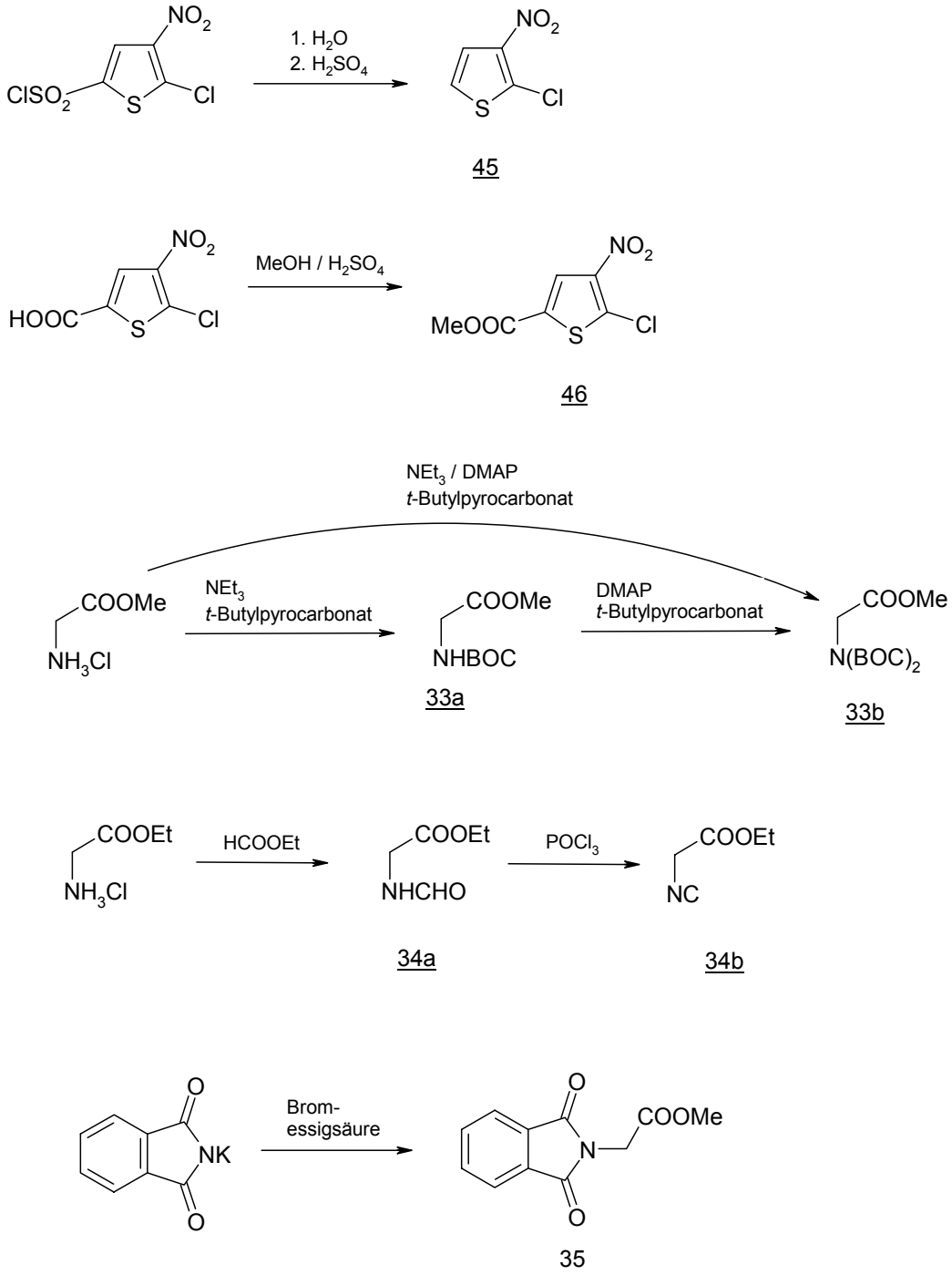
Überblick - Schema 6: *Modellsystem*



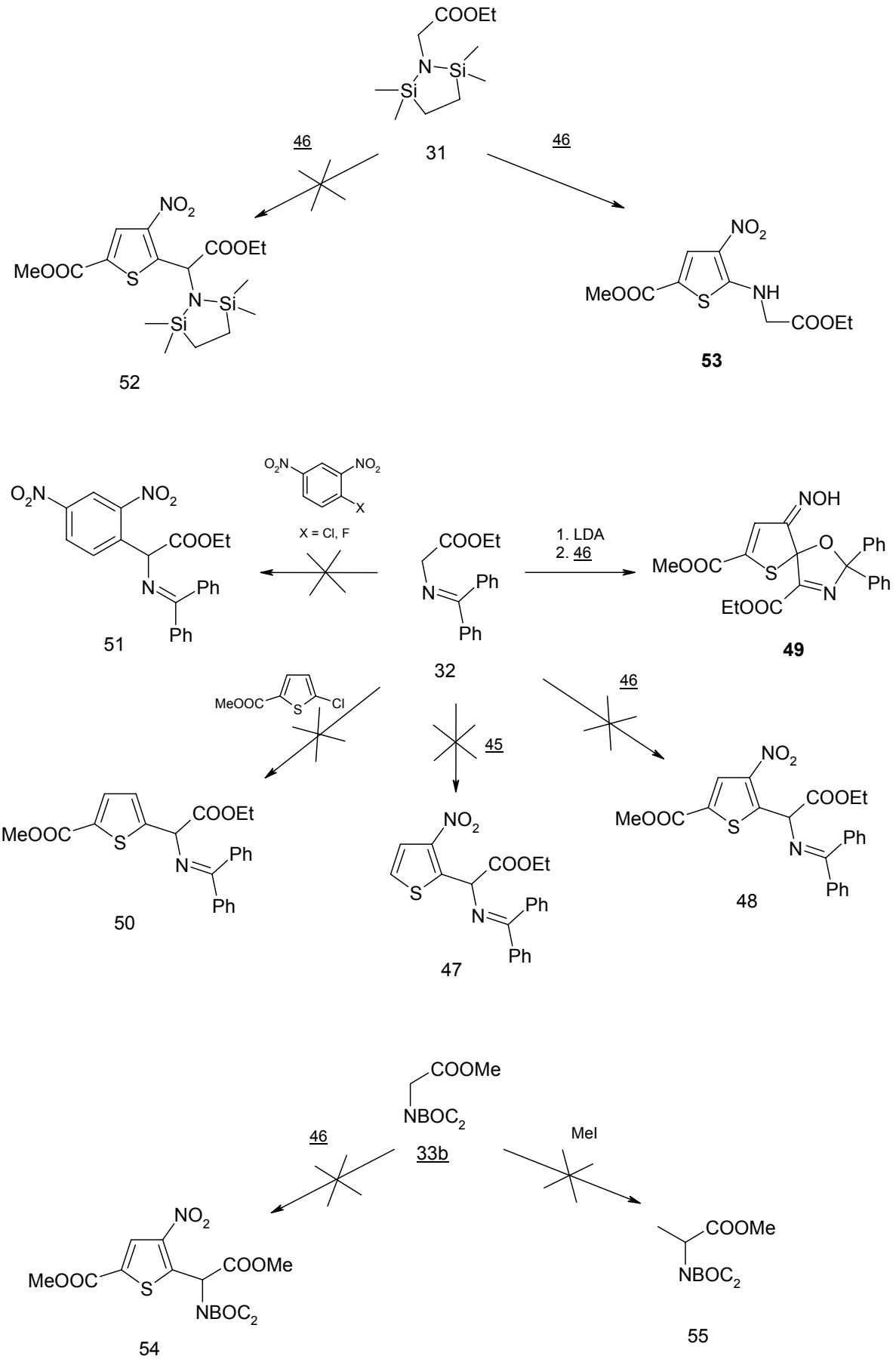
Überblick - Schema 7: *Umsetzung von 8*

1.4. S_N-Reaktionen an 2-Chlor-3-nitrothiophen-Derivaten

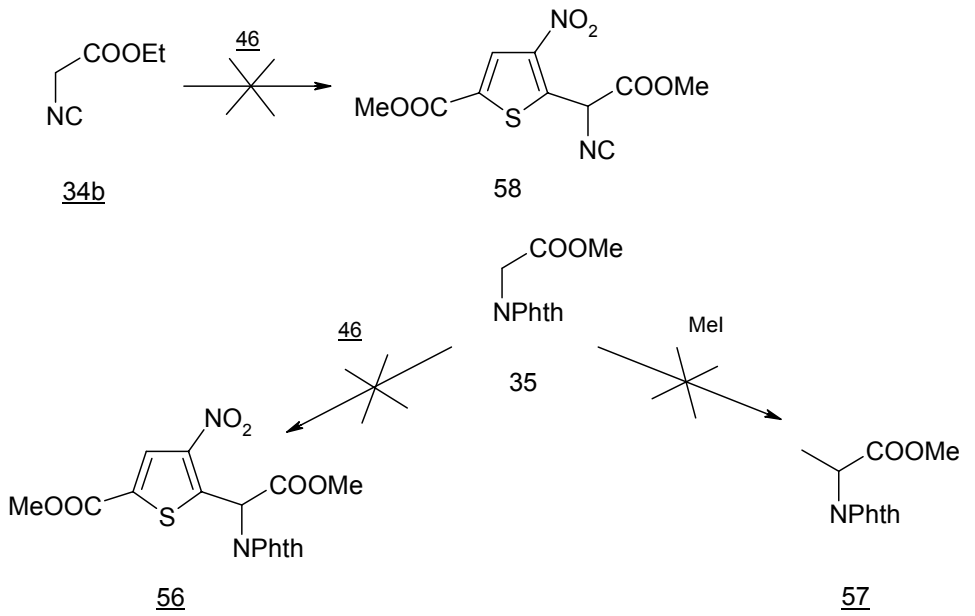
1.4.1. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Glycinestern



Überblick - Schema 8: *Edukte*

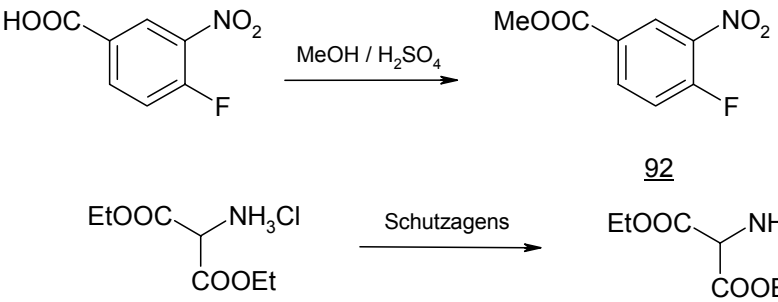


Überblick - Schema 9: *Umsetzung von 31, 32 und 33b*



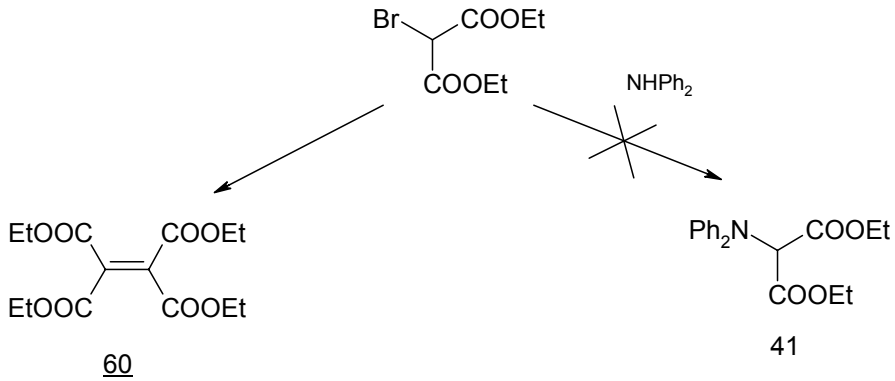
Überblick - Schema 10: *Umsetzung von 34b und 35*

1.4.2. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Amino-malonsäurediestern

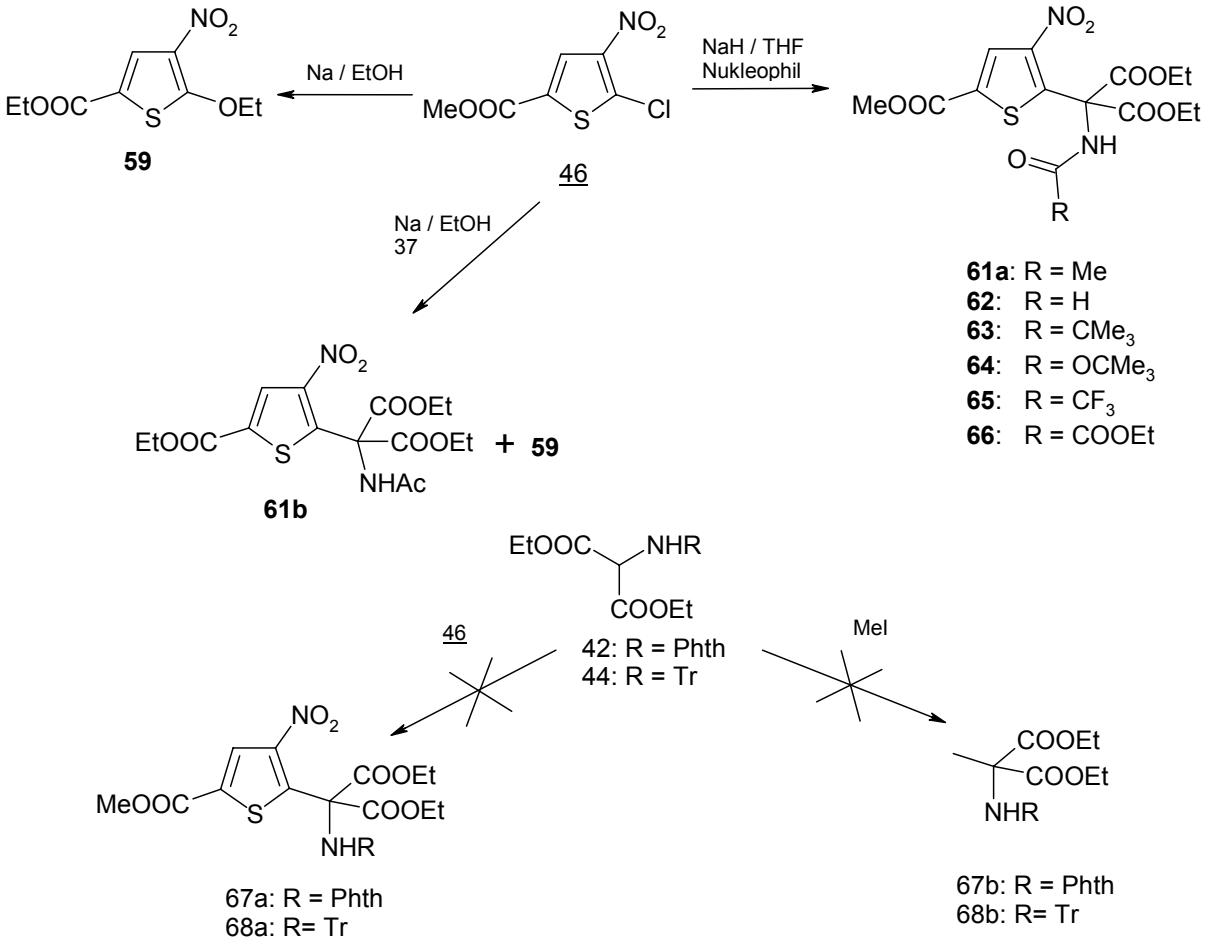


Schutzagens:
- 36: Ethylformiat
- 38: Pivaloylchlorid
- 39: *t*-Butylpyrocarbonat
- 42: Tritylchlorid
- 43: Ethyloxaloylchlorid
- 44: Trifluoracetanhydrid

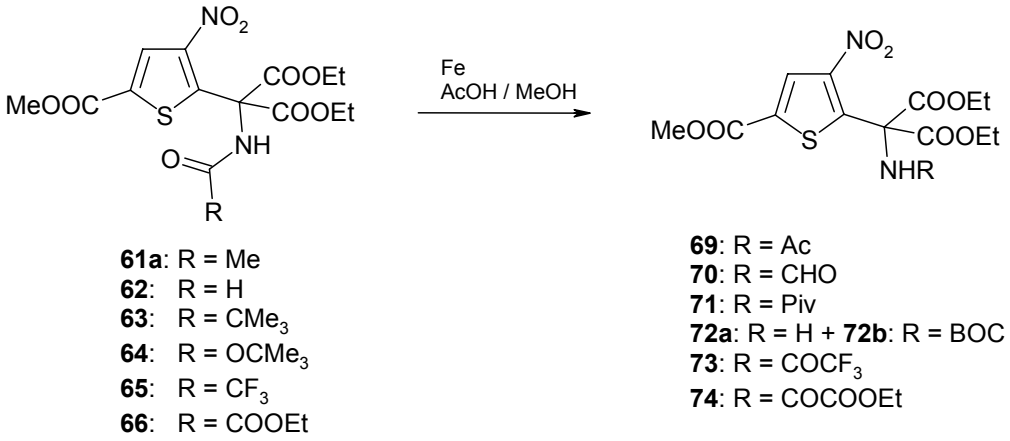
36: R = CHO
38: R = Piv
39: R = BOC
42: R = Tr
43: R = COCOOEt
44: R = $COCF_3$



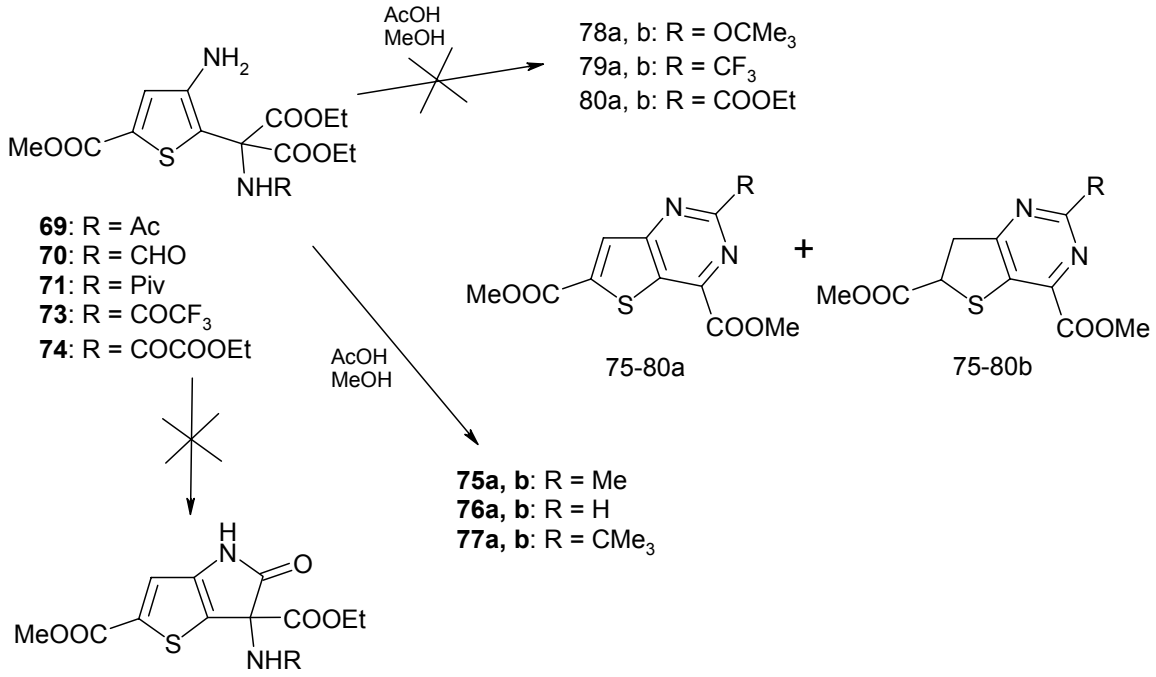
Überblick - Schema 11: *Edukte*



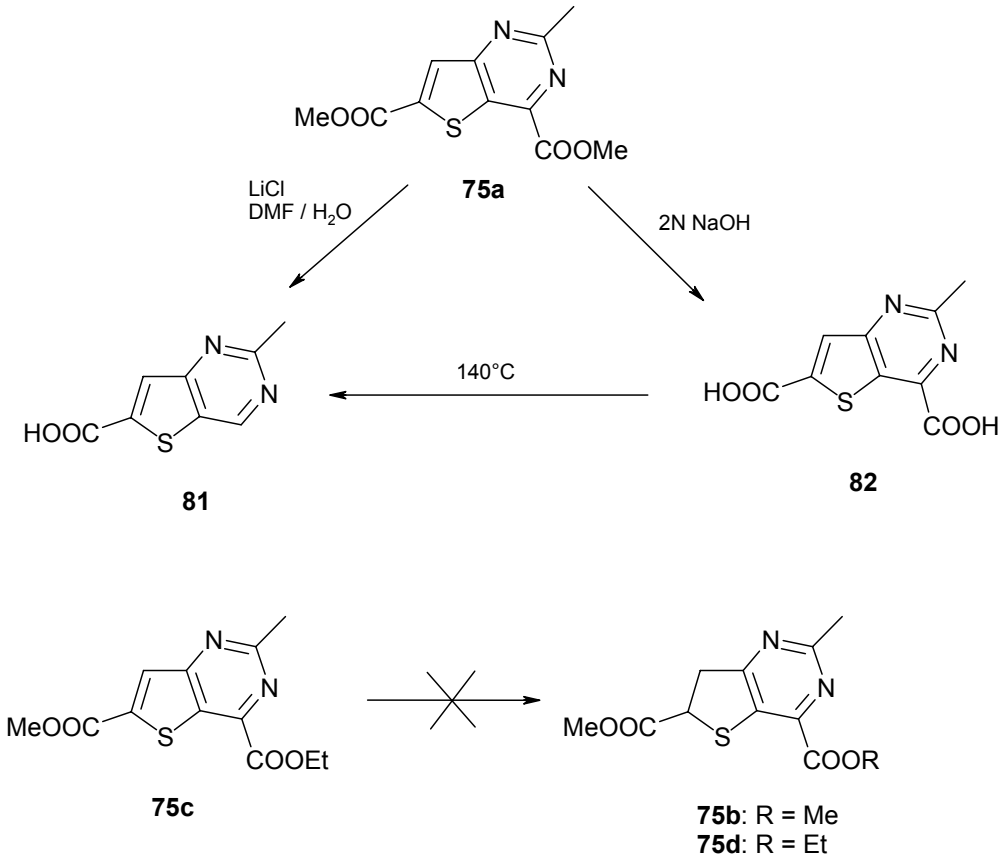
Überblick - Schema 12: *Nukleophile Tauschreaktionen*



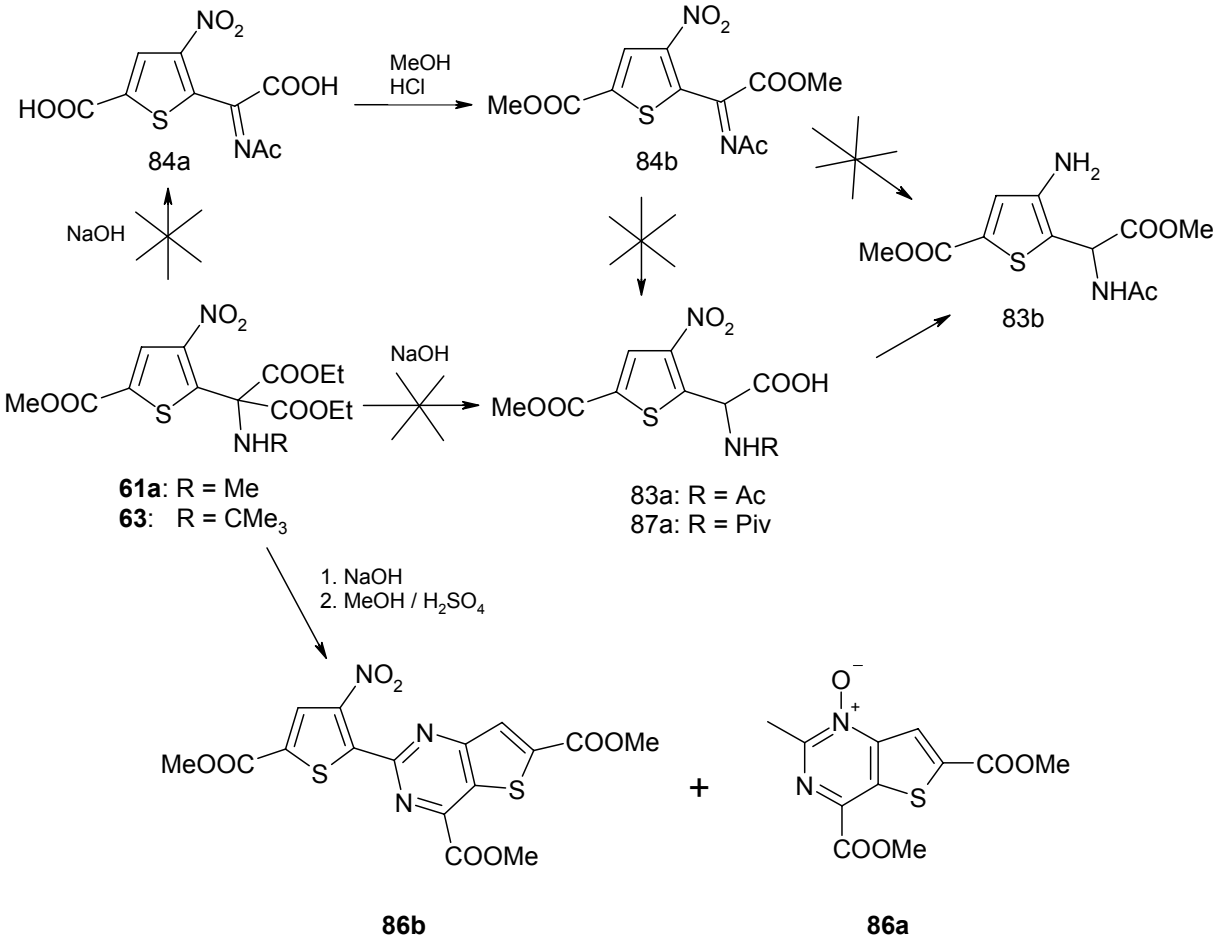
Überblick - Schema 13: *Reduktionen*



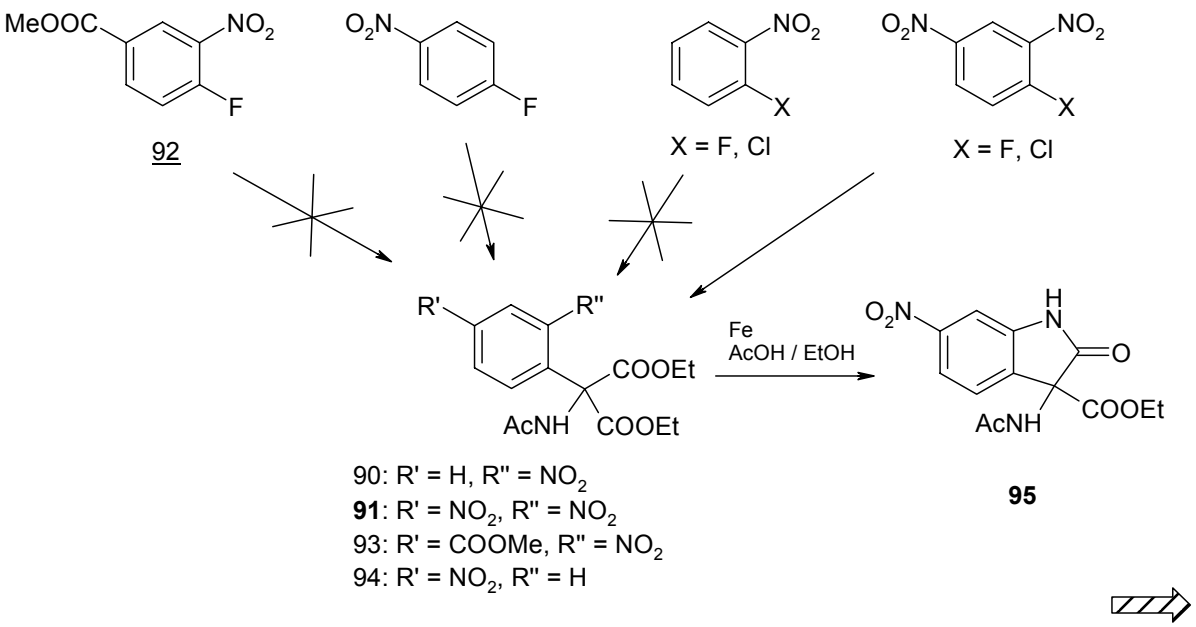
Überblick - Schema 14: *Cyclisierungen*

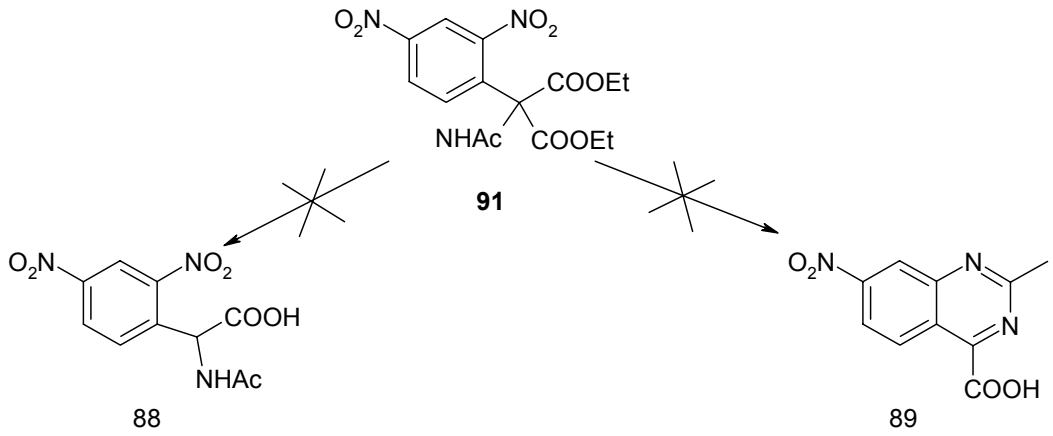


Überblick - Schema 15: *Folgereaktionen von **75a, c***



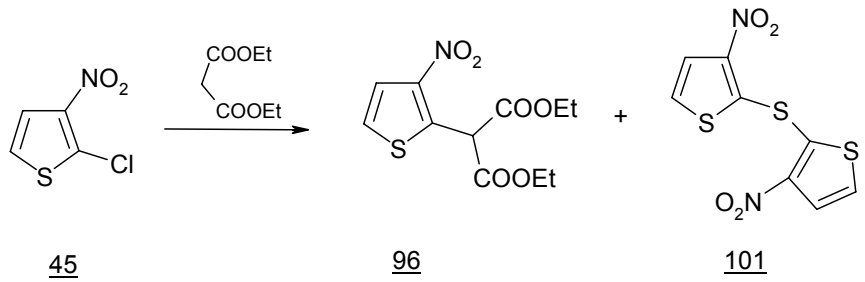
Überblick - Schema 16: *Brückenschlag zu Glycin-Thiophenen*





Überblick - Schema 17: *Modellsysteme*

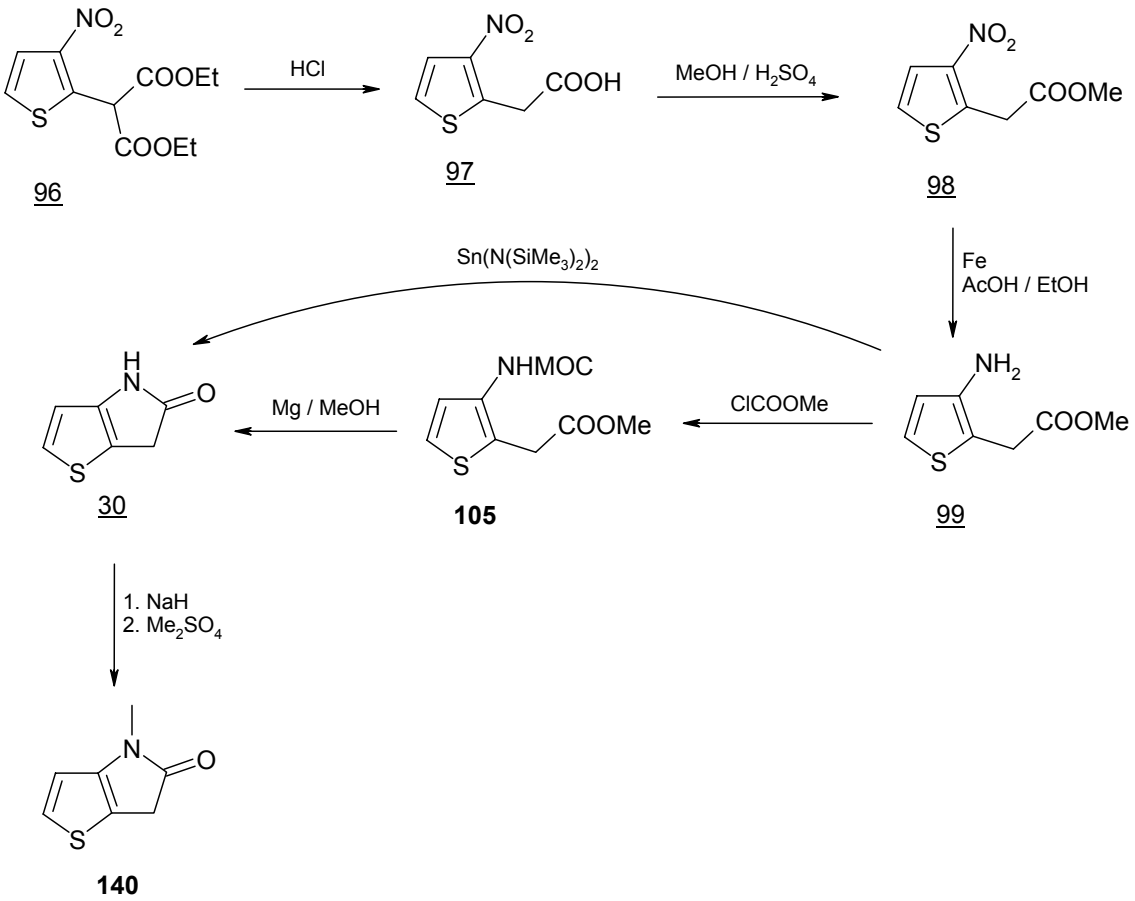
1.5. Synthese ausgehend von 2-(3-Nitro-thien-2-yl)malonsäure-diethylester (96)



45 96 101

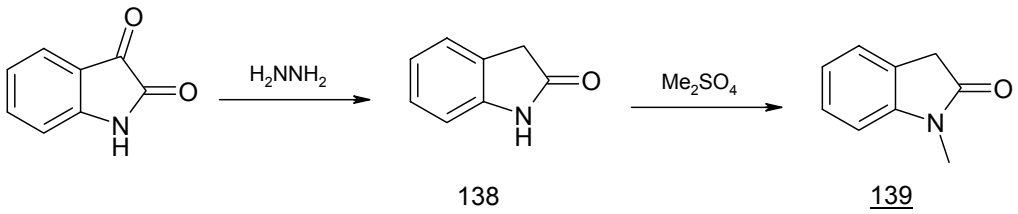
Überblick - Schema 18: *Herstellung von 96*

1.5.1. Synthesepfad 1



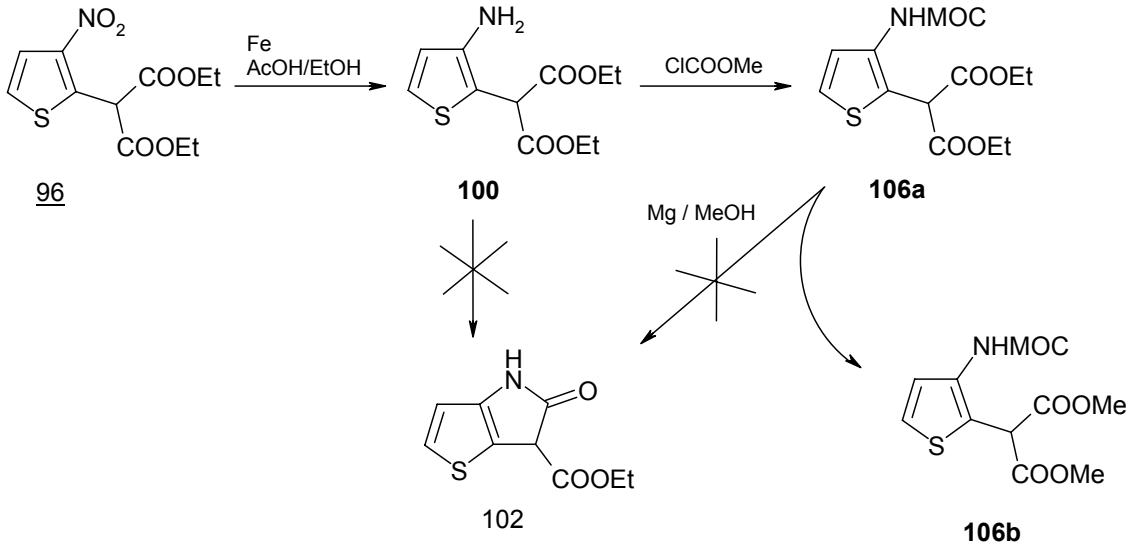
96 97 98 99 105 30 140

Überblick - Schema 19: *Umsetzung von 96*



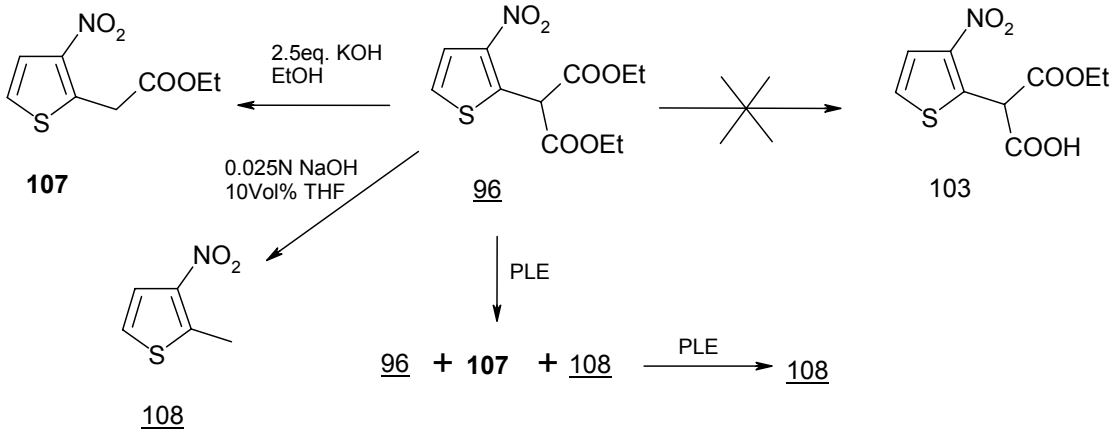
Überblick - Schema 20: *Modellsystem*

1.5.2. Synthesepfad 2

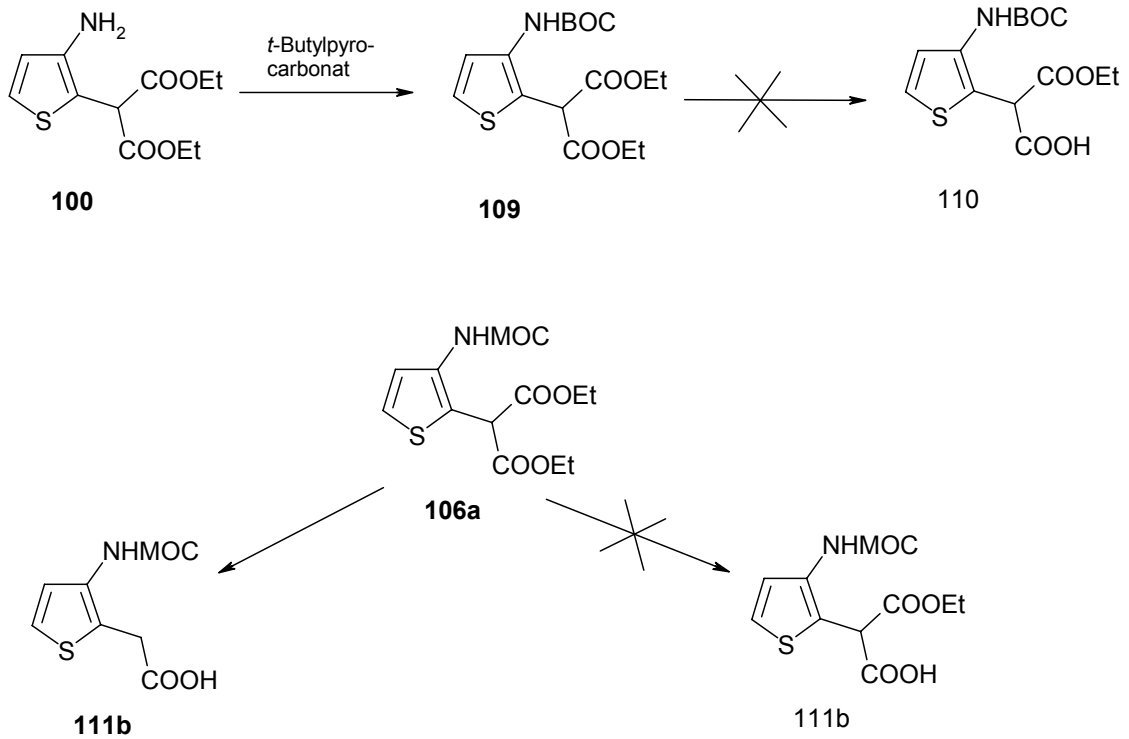


Überblick - Schema 21: *Umsetzung von 96*

1.5.3. Synthesepfad 3

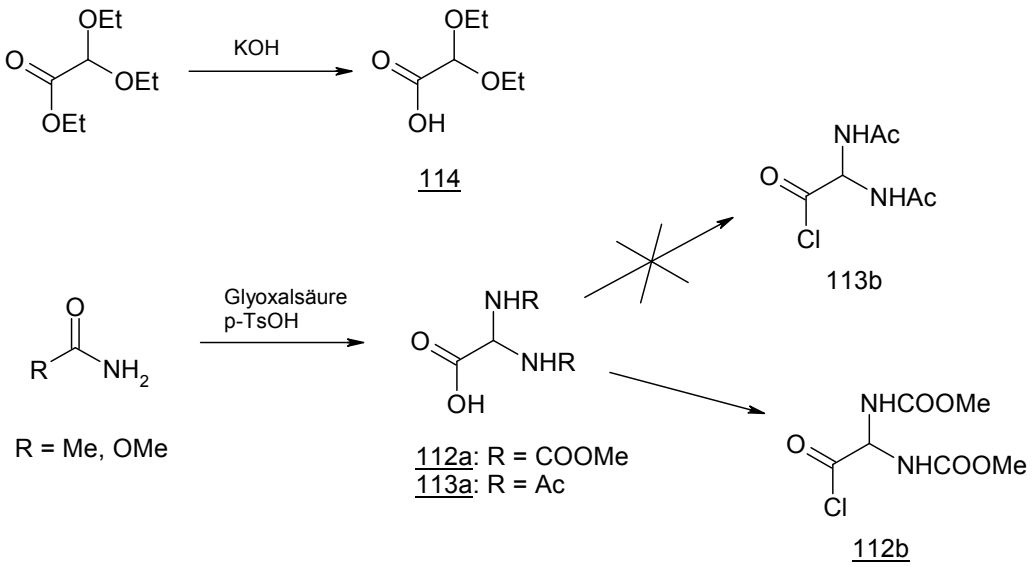


Überblick - Schema 22: *Umsetzung von 96*

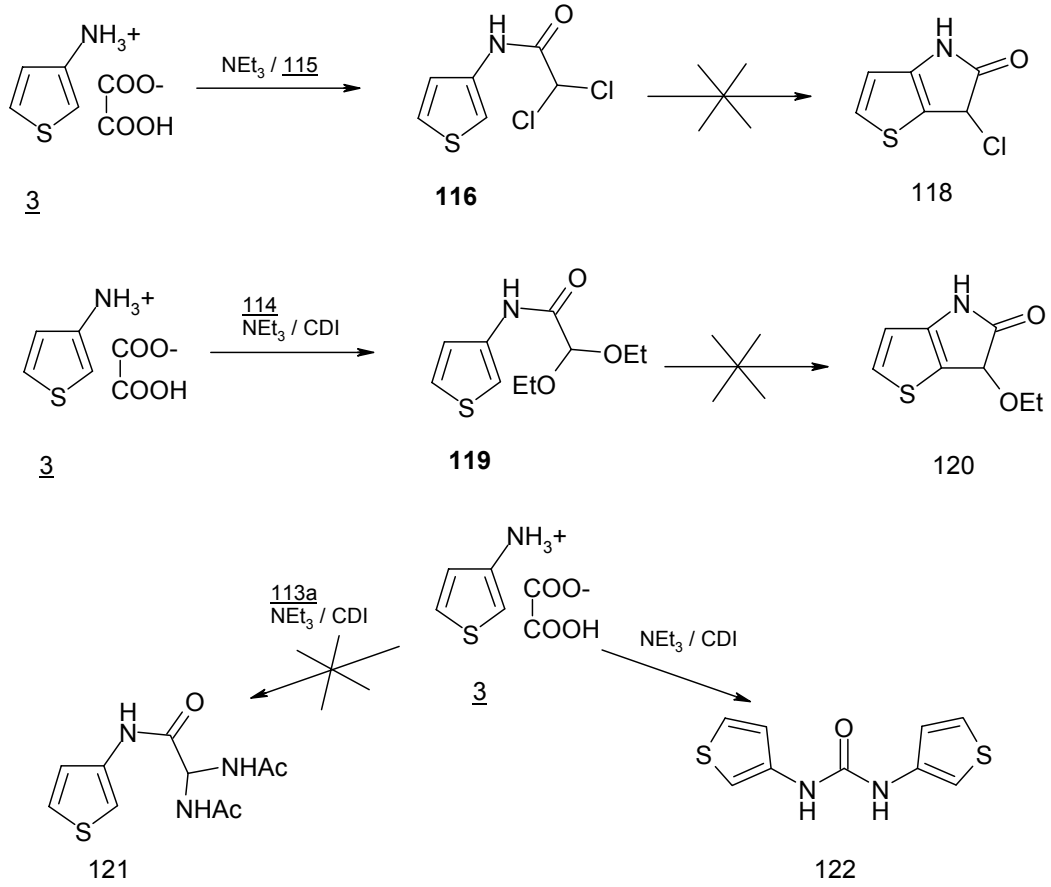


Überblick - Schema 23: *Umsetzung von N-geschützten Aminothiophenen*

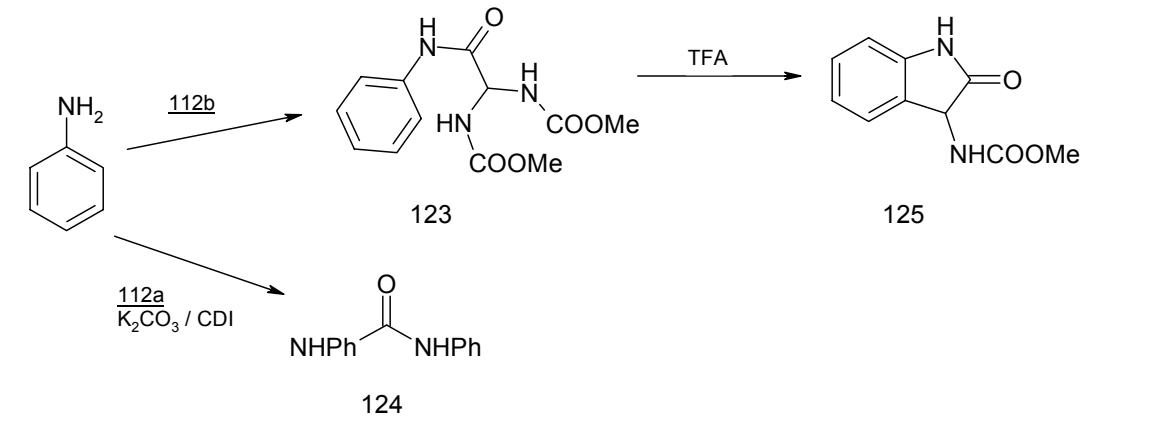
1.6. Friedel-Crafts Strategie

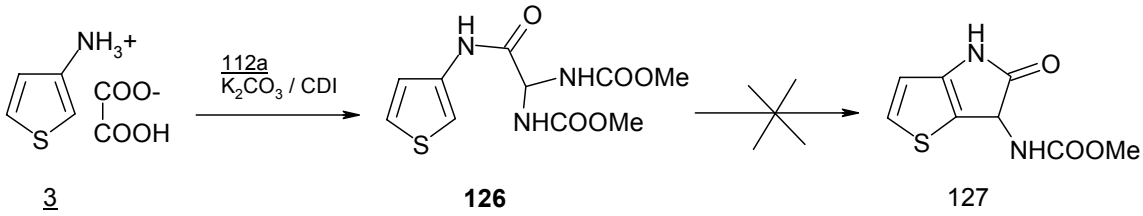


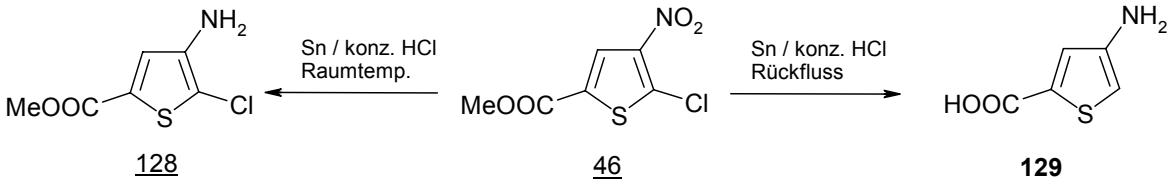
Überblick - Schema 24: *Edukte*

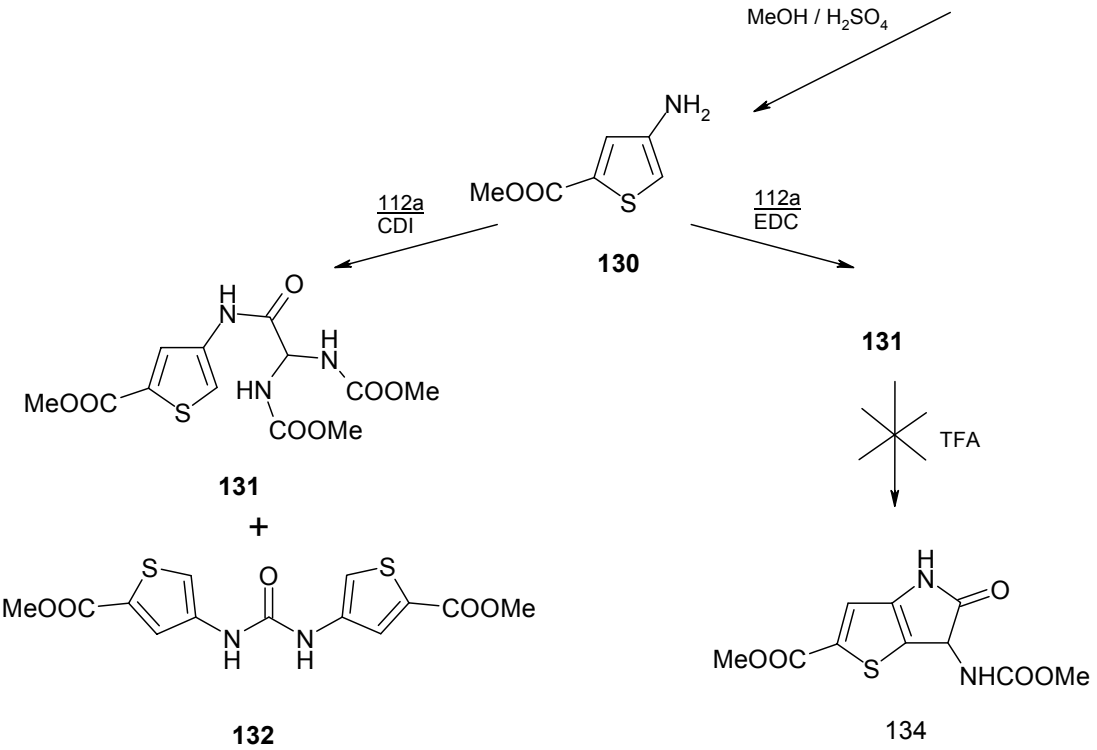


Überblick - Schema 25: *Umsetzungen von 3*

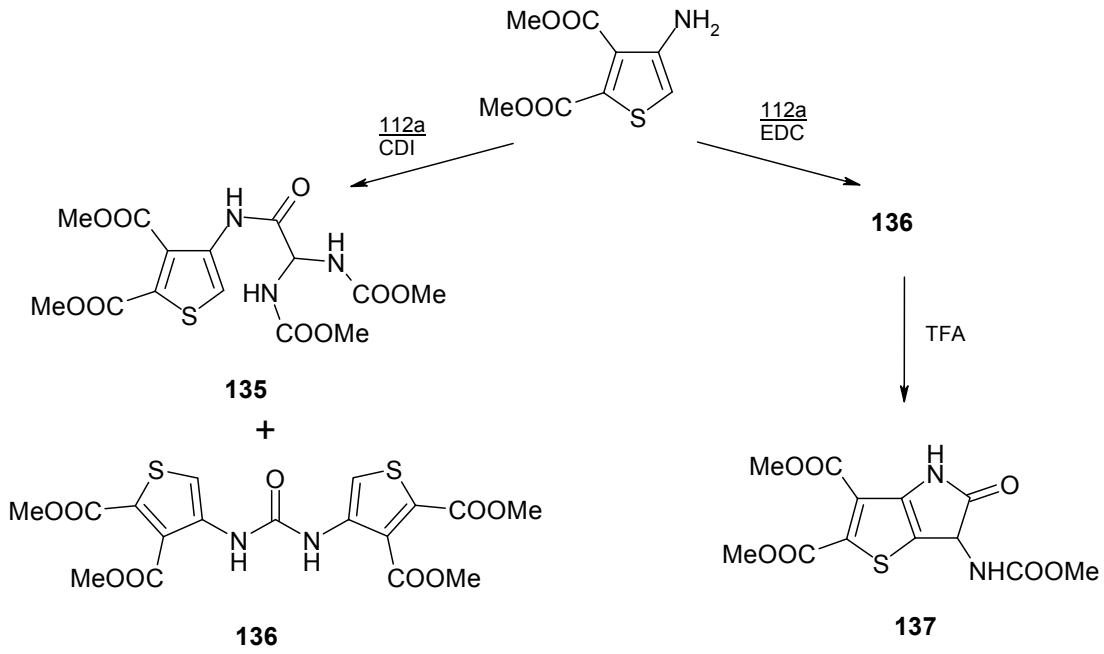








Überblick - Schema 26: *Umsetzungen von 112a, b - I*

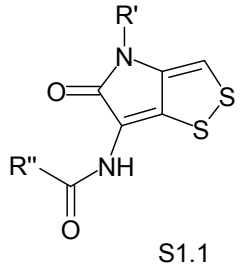


Überblick - Schema 27: *Umsetzungen von 112a, b - II*

2. Allgemeiner Teil

2.1. Pyrrothine – ein Überblick

Thiolutin ist eine bioaktive Verbindung aus der Verbindungsklasse der Pyrrothine S1.1 (Schema 1). Die Isolierung aus *Streptomyces* Spezies und Ersterwähnung in der Literatur erfolgte 1948 durch Umezawa, Maeda und Kosaka[1]. Im Laufe von Untersuchungen erwies sich Thiolutin und das verwandte Aureothricin als ausgesprochen aktiv gegen diverse Pilze, Bakterien, sowie parasitäre Amöben[1, 2, 3].



S1.1

Thiolutin
R' = R'' = Me

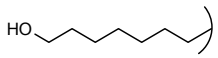
Holomycin
R' = H, R'' = Me

Aureothricin
R' = Et, R'' = Me

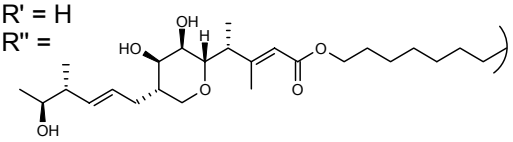
Isobutyropyrrothin
R' = Me; R'' = *i*-Pr

Xenorhabdine
R' = H; R'' = *n*-Pentyl
R' = H; R'' = 4-Methylpentyl
R' = H; R'' = *n*-Heptyl
R' = Me; R'' = *n*-Pentyl
R' = Me; R'' = 4-Methylpentyl

Holothin
R' = H
R'' =



Thiomarinol A
R' = H
R'' =



Schema 1: *Pyrrothine im Überblick*

Die Strukturaufklärung erfolgte 1952 durch Celmer und Solomons. Diese beschrieben Thiolutin unter anderem als gelbe kristalline, neutrale, optisch inaktive Substanz mit bemerkenswerter thermischer Stabilität[4]. Im IR-Spektrum weisen Pyrrothine die höchste vermeintliche Carbonylbande um 1675cm^{-1} auf. Nach Literatur[5] ist diese Rotverschiebung bei

---

[1] Umezawa, H.; Maeda, K.; Kosaka, H. *Jap. Med. J.* **1948**, *1*, 512.

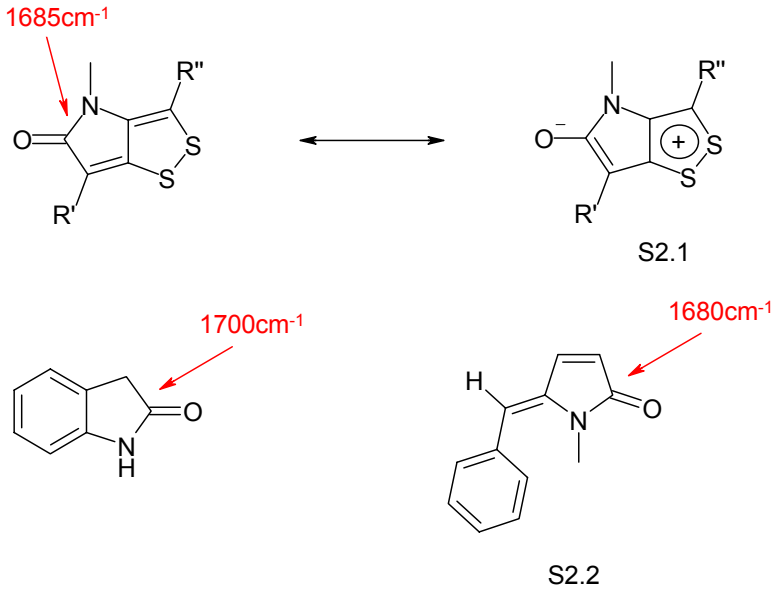
[2] Tanner, F. W. Jr.; Means, J. A.; Davisson, J. W. Abstracts, 118th Meeting, American Chemical Society, September 7-8, **1950**.

[3] Seneca, H.; Kane, J. H.; Rockenbach, J. *Antibodies and Chemotherapy*, **1952**, *2*, 357.

[4] Celmer, W. D.; Solomons, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *77*, 2861.

[5] Schachtner, J. E.; Zoukas, T.; Stachel, H.-D.; Polborn, K.; Nöth, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 161.

Pyrrothinen im Vergleich zu β-Lactamen, deren Carbonyl-Banden im Bereich von 1770cm^{-1} vorkommen, ein Hinweis auf eine mögliche zwitterionische Resonanzstruktur S2.1 (Schema 2). Das Heranziehen der IR-Banden von β-Lactamen als alleiniger Vergleich genügte uns nicht. Indolin-2-on hat eine Carbonylbande im Bereich um 1700cm^{-1}, S2.2[6] eine Bande bei 1680cm^{-1} (Schema 2). Besonders die IR-Daten von S2.2 relativieren die Existenz der vorgeschlagenen zwitterionischen Resonanzstruktur S2.1.



Schema 2: *Mesomere Grenzstrukturen von Pyrrothinen*

Schmidt und Geiger beschrieben zwischen 1962 und 1964 die Totalsynthese von Thiolutin und Holomycin (Schema 3)[7, 8, 9]. Der Aufbau der Zielstruktur S3.2 erfolgte ausgehend von der entsprechenden Tetramsäure S3.1. Diese kann nach Literatur[10, 11] in einer 5-stufigen Synthese hergestellt werden. Ähnliche Arbeiten sind auch von Büchi und Lukas[12], Hagio und Yoneda[13] bzw. Stachel[14] bekannt.

---

[6] Stachel, H.D; Poschenrieder, H.; Burghard, H. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1986**, *41b*, 640.

[7] Schmidt, U.; Geiger, F. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 328.

[8] Schmidt, U.; Geiger, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *664*, 168.

[9] Schmidt, U. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1511.

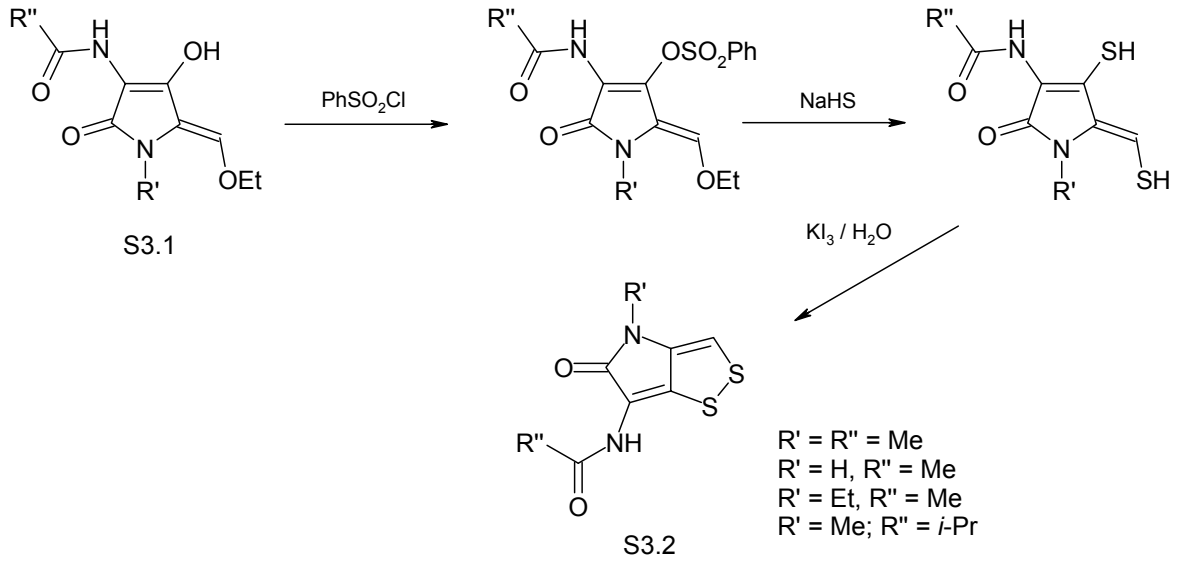
[10] Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 850.

[11] Schmidt, U.; Geiger, F. *Ger. Pat.*, **1967**, DE 1236510.

[12] Büchi, G.; Lukas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 647.

[13] Hagio, K.; Yoneda, N. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1974**, *47*, 1484.

[14] Stachel, H. D.; Nienaber, J.; Zoukas, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 473.



Schema 3: *Literaturbekannte Synthese von Pyrrothinen*

In einer Studie von Cole und Rolinson von 1972 wird die letale Wirkung von Thiolutin auf die Larven von *Lucilia sericata* beschrieben[15]. Die Gewinnung von Thiolutin erfolgt trotz bekannter Totalsynthese aus dem Kulturfiltrat von *Streptomyces albus* bzw. *S. celluloflavus* mittels Extraktion mit BuOH oder $CHCl_3$[16]. *Streptomyceten* sind Bakterien, die dem Boden seinen typischen Erdgeruch verleihen. Neben Thiolutin können auch Holomycin, Aureothricin, Isobutyropyrrothin und die Xenorhabdine aus diversen *Streptomyces* Arten isoliert werden. Xenorhabdine[17, 18] können auch in *Xenorhabdus spp.* gefunden werden. Hierbei handelt es sich um Bakterien, die als Symbionten in insektentötenden Nematoden *Steinernema feltiae* leben. Die Bakterien übernehmen im Laufe des Lebenszyklus der Nematoden die Tötung des Wirtsinsektes, wobei Xenorhabdine eine wesentliche Rolle spielen. Eine weitere Gruppe von Pyrrothinen, die Thiomarinole, werden in *Alteromonas rava*, einem Meeresbakterium, vorgefunden. Bekannt sind Thiomarinol A bis G[19].

---

[15] Cole, M.; Rolinson, G. N. *Appl. Microbiol.* **1972**, *24*, 660.

[16] Siegel, M. R.; Sisler, H. D. *Antifungal Compounds, Vol. 2* Marcel Dekker, Inc. – New York, **1977**, 377.

[17] Forst, S.; Nealson, K. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 21.

[18] Shiozawa, H.; Shimada, A.; Takahashi, S. *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 449.

[19] Falbe, J.; Regitz, M. *Römpp-Lexikon Chemie, 10.Aufl., Bd.6*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, **1999**, 4526.

2.2. Pyrrothine – biologische Aktivität

Die biologische Aktivität der diversen Pyrrothine hat ein breites Spektrum. Bekannt ist die Wirksamkeit als Antibiotikum, Fungizid und Insektizid, neuere Studien beschreiben mögliche Wirkungsweise als Krebstherapeutikum. Thiolutin besitzt alle vier beschriebenen Eigenschaften, für Holomycin ist keine fungizide Wirksamkeit bekannt. Da sich beide Substanzen lediglich durch ihre Substitution am Lactamstickstoff unterscheiden, liegt es nahe, dort die Ursache für diesen Unterschied zu suchen. Betrachtet man andere in der Literatur beschriebene Pyrrothine, lässt sich auch dort erkennen, dass die Substitution am Lactamstickstoff und auch am lateralen Stickstoff von Bedeutung sein könnte. So sind beispielsweise Xenorhabdine wirksam gegen Gram-positive Bakterien und weniger wirksam gegen Gram-negative Bakterien[20, 21]. Auch sind sie wirksam gegen Insektenlarven wie z. B. *Galleria mellonella,* die Wachsmotte[17]. Andere biologische Wirksamkeit wird nicht beschrieben. Thiomarinole werden in der Literatur lediglich als antibakteriell wirksam beschrieben[19]. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über in der Literatur beschriebene Eigenschaften von Pyrrothinen.

	T	**H**	**A**	**I**	**TM**	**X**
Antibiotikum	x	x	x	x	x	x
Insektizid	x	x	x	x		x
Fungizid	x					
Krebstherap.	x	x				

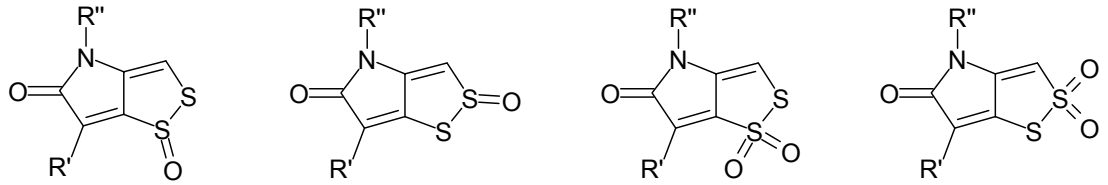
(T = Thiolutin; H = Holomycin; A = Aureothricin;
I = Isobutyropyrrothin; TM = Thiomarinole; X = Xenorhabdine)

Tabelle 1: *Literaturbekannte biologische Wirkung diverser Pyrrothine*

[20] McInerney, B. V.; Gregson, R. P.; Lacey, M. J.; Akhurst, R. J.; Lyons, G. R.; Rhodes, S. H.; Smith, D. R. J.; Engelhardt, L. M.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 774.

[21] Li J.; Chen G.; Webster J. M.; Czyzewska E. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1081.

Gut untersucht sind insbesondere die Wirkungen von Thiolutin und Holomycin als Antibiotika[22, 23] bzw. in neueren Untersuchungen von Thiolutin als potentiellen Angiogenesehemmer und somit einem potentiellen Krebstherapeutikum[24]. Im Bezug auf die biologische und potentiell krebstherapierende Eigenschaften sind Patente auf Pyrrothine und deren am Schwefel oxidierten Derivate, die Xenomine S4.1-2 bzw. Xenorxide S4.3-4 (Schema 4) angemeldet[25, 26, 27, 28].



Schema 4: *Xenomine und Xenorxide*

Weitere Anwendung finden Pyrrothine als Entzündungshemmer und Antiallergika[29].

2.3. Thiolutin - biologische Aktivität

2.3.1. Wirkung als Antibiotikum

Studien zur Wirkungsweise von Thiolutin als Antibiotikum werden in der Literatur[30, 31] gut beschrieben. Vergleichende Untersuchungen mit Rifampin, einem RNA-Polymerase-

---

[22] Oliva, B.; O'Neill, A.; Wilson, J. M.; O'Hanlon, P. J.; Chopra, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 532.

[23] Tan, Q.; Sadhale, P. P.; Miyao, T.; Woychik, N. A. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 8124.

[24] Minamiguchi, K.; Kumagi, H.; Masuda, T.; Kawada, M.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *Int. J. Cancer* **2001**, *93*, 307.

[25] Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *U.S. Pat.* **2000**, US 6020360.

[26] Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9912543.

[27] Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *U.S. Pat.* **1998**, US 5827872.

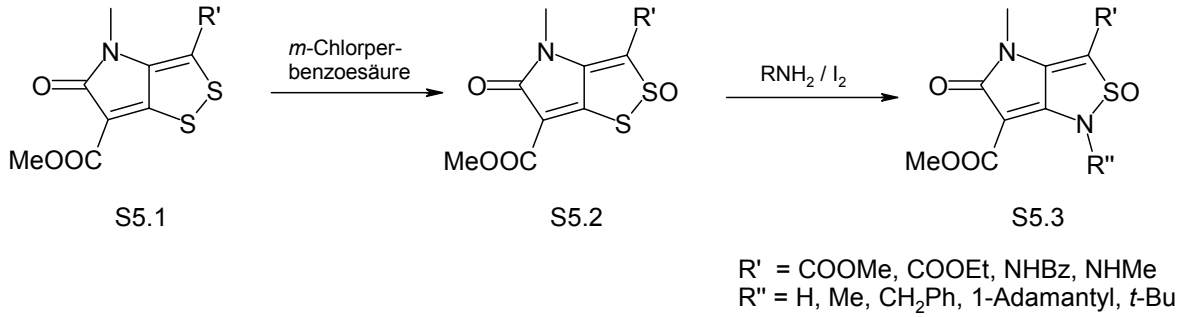
[28] Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *PCT Int. Appl.* **1996**, WO 9632396.

[29] Stahl, P.; Seidel, H.; Von der Eltz, H.; Wilhelms, O. H.; Roesch, A. *Ger. Offen.* **1986**, DE 3434562.

[30] Tan, Q.; Li, X.; Sadhale, P. P.; Miyao, T.; Woychik, N. A. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 8124.

[31] Oliva, B.; O'Neill, A.; Wilson, J. M.; O'Hanlon, P. J.; Chopra, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 532.

Inhibitor, der durch Bindung an RNA-Polymerase die Kettenverlängerung inhibiert, ergaben bei *E. coli* mit Thiolutin ähnliches kinetisches Verhalten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass auch Thiolutin ein dem Rifampin ähnlicher Inhibitor ist. Möglich ist eine Aminoacylierung einer oder mehrerer tRNA. Dadurch ändert sich das Verhältnis von aktiven zu inaktiven tRNA, was die Synthese des Regulierungsnukleotids ppGpp (Guanosin 5', 3'-bispyrophosphat) verursacht. Dieses unterbricht sodann die RNA- und Proteinsynthese. Kinetische Studien mit den gut untersuchten Rifampin und Chloramphenicol geben einen deutlichen Hinweis auf diesen Mechanismus.



Schema 5: *Literaturbekannte Umsetzungen von Pyrrothinen mit Aminen*

Bei obigen Betrachtungen bleibt die Frage offen, ob das Thiolutin selbst die biologische Wirkung entfaltet, oder ob es die Funktion einer Prodrug hat. Ein zu beachtender Aspekt hierbei wäre die Möglichkeit, dass ein bzw. sogar beide Ring-Schwefel teilweise oder vollständig im Organismus oxidiert werden. Hierzu sind einige Studien um den Arbeitskreis von Stachel bekannt[5, 32, 33]. Pyrrothine S5.1 konnten nach Oxidation eines Ring-Schwefels zu S5.2 mit Aminen zu entsprechenden Isothiazolen S5.3 umgesetzt werden (Schema 5). Dieses Verhalten kann als Anhaltspunkt für eine mögliche Reaktion des oxidierten Thiolutins mit biogenen Aminogruppen im Organismus herangezogen werden.

[32] Stachel, H.-D.; Eckl, E.; Immerz-Winkler, E.; Kreiner, C.; Weigand, W.; Robl, C.; Wünsch, R.; Dick, S.; Drescher, N. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4453.

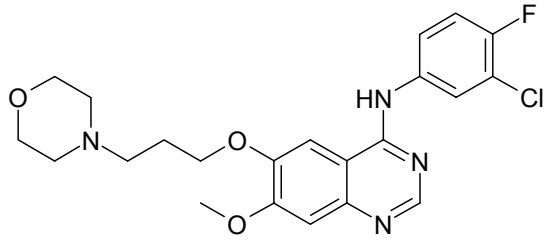
[33] Stachel, H.-D.; Immerz-Winkler, E.; Poschenrieder, H.; Windt, A.; Weigand, W.; Drescher, N.; Wünsch, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2471.

2.3.2. Wirkung als Krebstherapeutika

Bereits in frühen Studien häuften sich Hinweise, dass Thiolutin möglicherweise antitumoröse Eigenschaften besitzen könnte. So konnte beobachtet werden, dass Thiolutin die Ornithin-Decarboxylase (ODC) inhibiert und die Reduktion von Glutathion induziert[34]. Die Freisetzung von ODC und Glutathion in tierischen Zellen wird bei deren Kontamination mit karzinogenen Chemikalien beobachtet. ODC, ein Enzym der Polyamin-Synthese, spielt möglicherweise eine wesentliche Rolle bei der Proliferation, Differenzierung und Krebsentstehung. Glutathion hat unter anderem die Funktion die Zelle gegen freie Radikale und reaktive Intermediate zu schützen. Literatur[35, 36] beschäftigt sich mit weiteren möglichen Eigenschaften, die in der Krebstherapie eingesetzt werden könnten. Weitere Erwähnungen im Bezug auf die Krebstherapie finden sich in Patenten[25, 26, 27]. Insbesondere wird die wachstumshemmende Wirkung auf menschliche HT29 Dickdarmkrebs Zelllinie, Gebärmutterhalskrebs Zelllinie Hela und MCF-7 Brustkrebs Zelllinie hervorgehoben. Diese Studien[24] lassen erkennen, dass Thiolutin in der Krebstherapie als potentieller Angiogenese-Hemmer eingesetzt werden könnte.

2.3.2.1. Thiolutin – ein Angiogenesehemmer

Angiogenese ist die Neubildung von Blutgefäßen – Wachstum, Migration und Proliferation der Endothelzellen - hat eine zentrale Rolle beim Wachstum und der Metastasen-Bildung von Tumoren (Abbildung 2). Angiogenese-Hemmer sind eine Neuheit in der Chemotherapie von Tumorerkrankungen. Sie greifen die Tumorzellen nicht direkt an, wirken also nicht zytotoxisch, sondern hemmen das Wachstum der malignen Geschwulst.



Iressa®

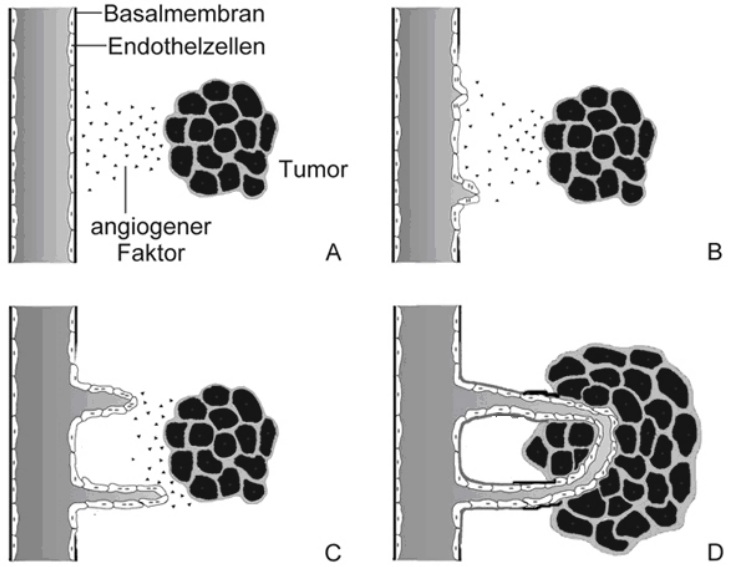
Abbildung 1: *Iressa® ein Angiogenesehemmer*

[34] Sharma, S.; Stutzman, J. D.; Kelloff, G. J.; Steele, V. E. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 5848.

[35] Mehta, R. G.; Moon, R. C. *Anticancer Res.* **1991**, *11*, 593.

[36] Arnold, J. T.; Wilkinson, B. P.; Sharma, S.; Steele, V. E. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 537.

Bekannt sind zur Zeit *Iressa*® (Erprobung bei Lungenkrebsarten - Abbildung 1) bzw. die gentechnisch hergestellten monoklonalen Antikörper Trastuzumab (als *Herceptin*® zugelassen für Brustkrebs) und Bevacizumab (als *Avastin*® in Erprobung bei Darm- und Brustkrebs). Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten dieser Hemmstoffe. Direkte Hemmer sind Stoffe, die sich an Wachstumsfaktoren oder an intrazelluläre Strukturen in den Endothelzellen haften. Indirekte Hemmer inhibieren die Wirkung von Tumorpoteinen an Rezeptoren[37].



A) Aktivierung der Endothelzellen durch Wachstumsfaktoren

B) Basalmembran wird durch Proteinasen abgebaut

C) Migration und Proliferation von Endothelzellen in Richtung des angiogenen Stimulus

D) Basalmembran bildet sich neu; neues Gefäß wird geschlossen

Abbildung 2[38]**:** *Angiogenese im Überblick*

Studien haben bewiesen, dass Integrin αvβ3, ein endotheler Adhäsionsrezeptor für Vitronektin, für die Angiogenese unabdingbar ist. Antagonisten dieses Integrins verursachen die Apostose der betroffenen Endothelzellen und können so auch Zellwachstum in Tumorzellen, die tumorinduzierte Angiogenese, unterdrücken[39, 40, 41].

Auch bei Thiolutin wurde eine direkte Hemmwirkung angenommen. Experimente nach Literatur[24] zeigten jedoch nur eine minimale antagonistische Wirkung. Trotzdem wurde ein

---

[37] Grätzel von Grätz P. *Ärzte Zeitung* **2003**.

[38] Giannis, A. *http://www.uni-leipzig.de/~organik/giannis/e/Forschung/forschung_angiogenese2_e.html,* **2006**.

[39] Brooks, P. C.; Montgomery, A. M.; Rosenfeld, M. *Cell* **1994**, *79*, 1157.

[40] Brooks, P. C.; Clark, R. A.; Cheresh, D. A. *Science* **1994**, *264*, 569.

[41] Friedlander, M.; Brooks, P. C.; Shaffer, R. W.; Kincaid, C. M.; Varner, J. A.; Cheresh, D. A. *Science* **1995**, *270*, 1500.

deutlicher Einfluss von Thiolutin auf die Angiogenese bzw. die Adhäsion der Endothelzellen ans Vitronektin beobachtet. In weiteren Experimenten konnte die Wirkung als Proteinkinasehemmer bestätigt werden. Hierbei wurde beobachtet, dass Thiolutin eine hemmende Wirkung auf die Tyrosin-Phosphorylierung der Adhäsionsproteine FAK, Vinculin, α-Actinin sowie Paxilin hat. FAK und Paxillin sind fokale Kontaktproteine, die bei der Anbindung der Endothelzellen ans Vitronektin an ihren Tyrosin-Enden phosphoryliert werden. Die vorliegende Studie ergab weiters, dass durch Zugabe von Thiolutin der Gehalt an freiem Paxillin deutlich abnahm. Dieser Effekt konnte bei anderen Adhäsionsproteinen nicht beobachtet werden, lediglich die Phosphorylierung derer wurde gehemmt. Untersuchungen mit Echwaratin, einem Hemmstoff der Tyrosin-Phosphorylierung, ergaben zwar wie erwartet eine Hemmung der Phosphorylierung, der Paxillingehalt änderte sich aber nicht. Auf Grund der erhaltenen Daten scheint Thiolutin die Fähigkeit zu besitzen, Paxillin abzubauen. Eine alternative Möglichkeit, dass durch den Wirkstoff die Mitose eingefroren werden würde und sich in Folge das Paxillin einfach nur hätte zersetzen können, wurde ausgeschlossen, da unter solchen Bedingungen die minimale Halbwertszeit von Paxillin bei 3h liegt. Diese Eigenschaft macht Thiolutin zu einem erfolgsversprechenden Kandidaten als Angiogenesehemmer. Als weitere Anwendung bietet sich Thiolutin als Werkzeug zum Verständnis der Wirkungsweise von Paxillin im Prozess der Angiogenese an.

2.3.3. Überlegungen zur vorliegenden Arbeit

Durch gezielte Modifikationen am Grundgerüst des Thiolutins sollte es möglich sein, das reaktive Zentrum dieses Substrats zu lokalisieren. Für uns boten sich zunächst 3 solcher Zentren an: der Dithiol-Ring (z1), die Substitution am Lactamstickstoff (z2) sowie am lateralen Stickstoff (z3) (Abbildung 3).

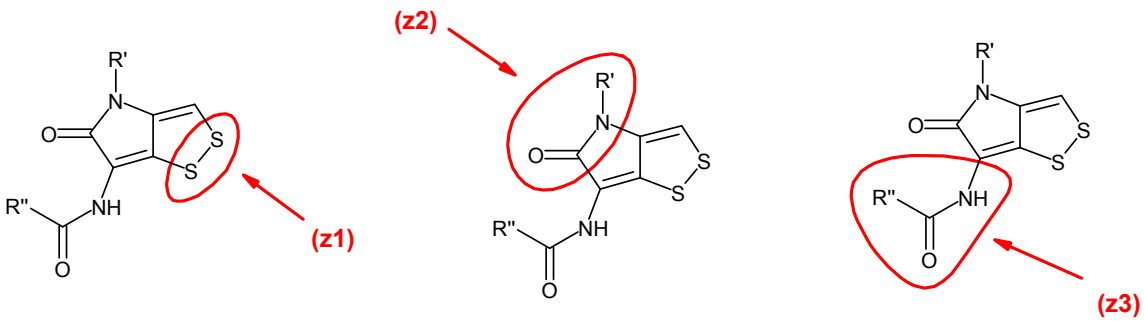
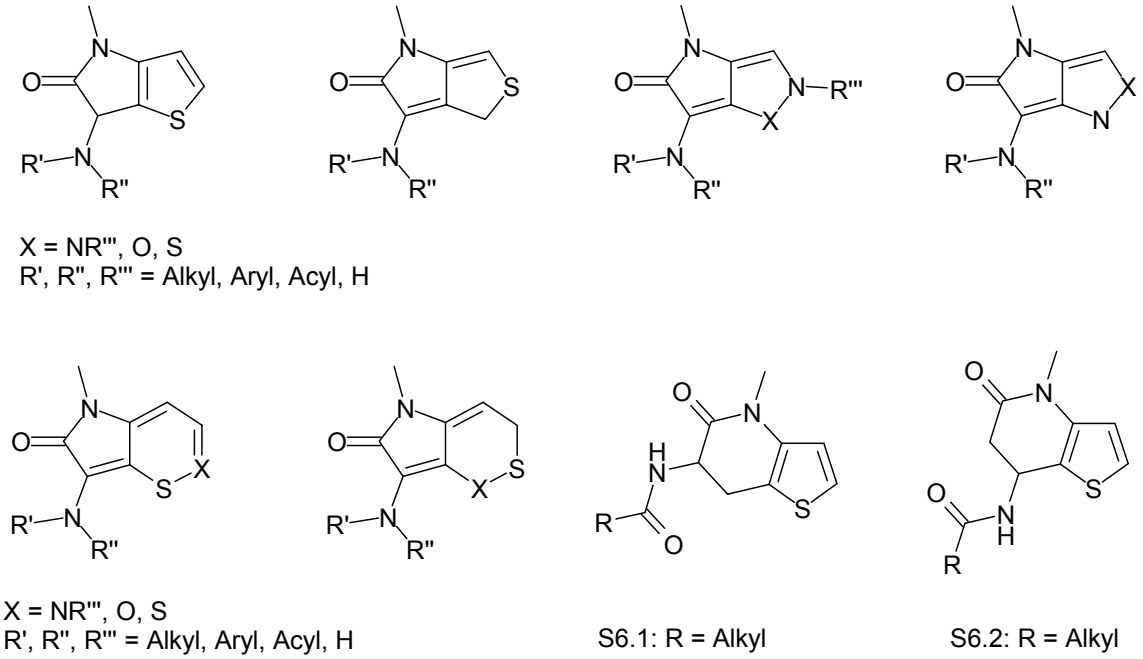


Abbildung 3: *Potentielle aktive Zentren am Thiolutin und seinen Derivaten*

2.3.3.1. Modifikationen an (z1)

Der Dithiol-Ring sollte gegen das stabilere Thiophen getauscht werden. Wäre die biologische Aktivität der von Thiolutin vergleichbar, sollten in Folge (z2) und (z3) modifiziert werden. Veränderung bzw. Verlust der Aktivität unterstreicht den Einfluss der Disulfid-Bindung auf die Eigenschaften von Thiolutin und wäre ein Indiz für die Wirkungsweise von Thiolutin als Prodrug. In späteren Arbeiten könnten dann auch andere 5- oder 6-Ring Systeme anstelle des Thiophens aufgebaut werden. Bevorzugt sollten Heteroatom-Heteroatom-Bindungen in diesen Molekülen vorkommen, die möglicherweise die Funktion der Disulfid-Bindung übernehmen könnten. Solche in Frage kommenden Heterozyklen wären z. B. Isothiazol, Pyrazol oder Isoxazol (Schema 6).



Schema 6: *Beispiele möglicher Strukturvariationen des Thiolutins*

2.3.3.2. Modifikationen an (z2)

Tabelle 1 fasst die in der Literatur beschriebenen biologischen Aktivitäten einiger bekannter Pyrrothine zusammen. Auffällig ist, dass z. B. für Holomycin im Vergleich zu Thiolutin keine fungizide Wirkung beschrieben wird. Die Literatur lässt offen, ob mit Holomycin in diese Richtung Untersuchungen durchgeführt wurden oder nicht. Diese Tatsache darf der Vollständigkeit halber nicht unerwähnt bleiben, ist aber unwahrscheinlich, da in vielen Aktivitätsstudien Thiolutin und Holomycin parallel betrachtet wurden.

Durch Variation verschiedener, zunächst kurzkettiger Alkyl-Reste an (z2) könnte dieses Zentrum systematisch in Bezug auf den Substituenteneinfluss untersucht werden. Dies ließe eine einfache und breite Möglichkeit zu, durch einfache Alkylierung, eventuell auch Acylierung, Derivate für Aktivitätsuntersuchungen herzustellen.
Eine andere Möglichkeit der Modifikation ist es den Pyrrolidinon-Ring gegen einen Pyrimidinon-Ring zu ersetzen. Entsprechende Arbeiten zu S6.1[42] und S6.2[43] (Schema 6) wurden innerhalb unserer Arbeitsgruppe durchgeführt.

2.3.3.3. Modifikationen an (z3)

Tabelle 1 zeigt publizierte Aktivitäten von Pyrrothinen mit unterschiedlichen Substituenten an (z3). Auch hier gilt selbiges wie für (z2), dass möglicherweise biologischen Eigenschaften lediglich nicht entsprechend untersucht worden sind. Diverse Substituenten an (z3), die mittels Acylierung und Alkylierung voraussichtlich einfach eingeführt werden könnten, würden auch in diesem Fall eine breite Variation an Derivaten zur folgenden Aktivitätstestung führen. Die vorliegenden Literaturdaten sind Indiz dafür, dass ein sterisch anspruchsvollerer Substituent das Wirkungsspektrum einengt. Das könnte unter anderem für eine Synthese von spezifischeren Wirkstoffen dienen.

2.3.3.4. Allgemeiner Literaturüberblick

Eine umfassende Literaturrecherche zeigte einige vorangegangene Arbeiten am Gebiet der Synthese von Thienopyrrol-Derivaten. Die Verfahren zur Herstellung der Thienopyrrolidinone S7.1[44] und S7.2[45] (Schema 7) waren auf Grund des z. T. für die beschriebenen Synthesen essentiellen Substitutionsmusters, kaum auf das eigene Problem übertragbar. Die Produkte 30[46] und S7.3[47], für die mehrstufige Synthesen in der Literatur beschrieben sind, schienen uns nicht sehr erstrebenswert, da dann erst die Acylamino-Seitenkette eingeführt werden müsste.

---

[42] Hämmerle, J. *Diplomarbeit*, TU Wien **2005**.

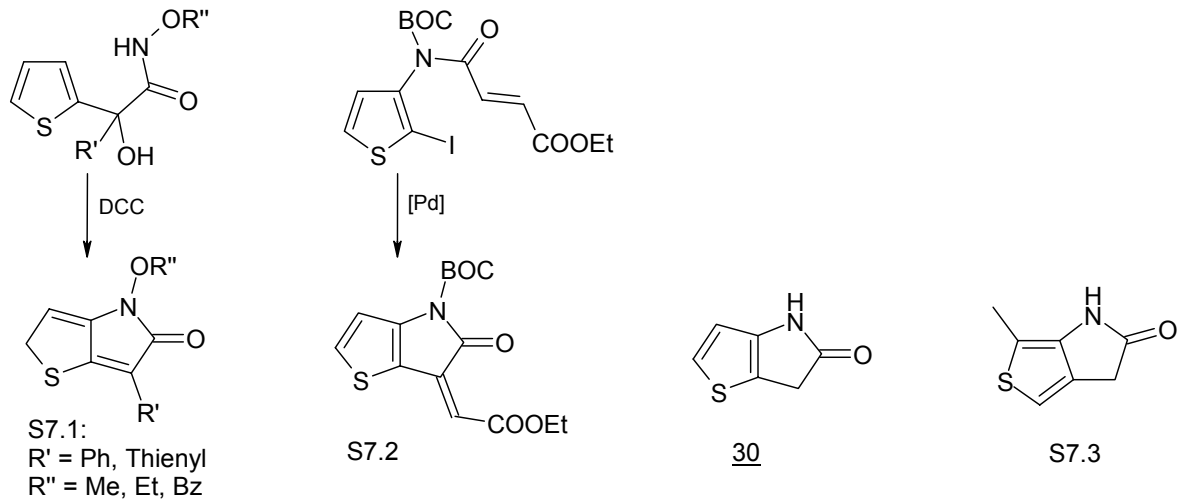
[43] Schmid, V. *Diplomarbeit*, TU Wien **2005**.

[44] Geffken, D.; Strohauer, K. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1986**, *41b*, 89.

[45] Wensbo, D.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10323.

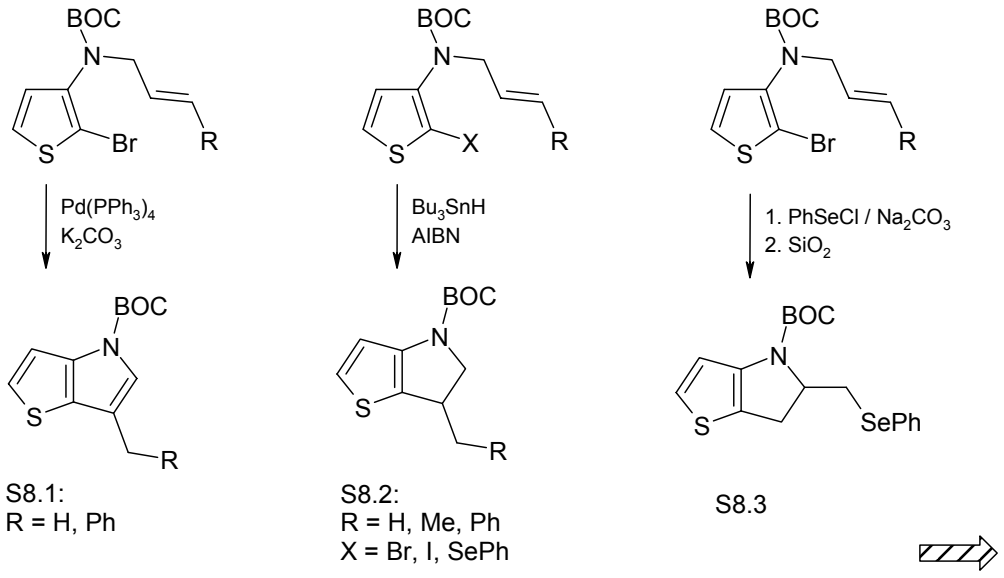
[46] Mamaev, V. P.; Lyubimova, E. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 1607.

[47] Henderson, S. A.; O'Connor, J.; Rendina, A. R.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1907.



Schema 7: *Literaturbekannte Thienopyrrolidinone*

Synthesen von Thienopyrrol-Derivaten S8.1-3[48] und S8.4[49, 50, 51, 52] (Schema 8) sind ebenfalls bekannt. Die beschriebenen Reaktionen eigneten sich nicht für das vorliegende Problem, da die Funktionalisierung dieser Endmoleküle und derer Edukte eine bedeutend andere war. Übertragung der für diese Produkte entwickelten Synthesen auf das eigene Problem schien uns aufgrund eben dieser Funktionalisierungen nicht zielführend.



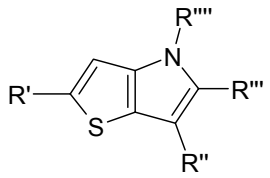
[48] Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 37.

[49] Matteson, D. S.; Snyder, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3610.

[50] Holmes, E. T.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2155.

[51] Walter, W. G.; Scott, A. N.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2160.

[52] Scott, A. N.; Hoogenboom, B. E.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2165.

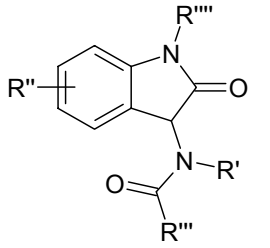


S8.4

R' = H, COOH, Ester, Br, Ac, CHO
R'' = H, CN, $N(Alkyl)_2$, CHO, Br
R''' = H, COOH, Ester, Bz, Vinyl
R'''' = H, Bz, CH(COOMe)Ph

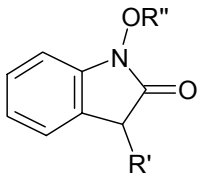
Schema 8: *Literaturbekannte Thienopyrrole*

Die Ausbeuten für S8.1-4 bewegen sich in der Regel zwischen 50 und 90%, fallen aber bei den Pyrrolidinonen S7.1-2 und 30 deutlich unter 50%. Diese Tendenz ist ein Indiz für eine gewisse Instabilität dieser Strukturen, was möglicherweise auf, durch Einführung der Carbonylgruppe, weiter verstärkte Ringspannungen innerhalb des Fünf-fünf-Ringsystems rückführbar ist.

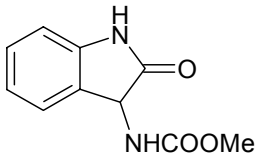


S9.1

R' = *i*-Pr, Bz
R'' = H, F
R''' = Me, Ph
R'''' = Et, Bz, *t*-Bu



S9.2:
R' = Me, *i*-Pr, Ph, Bz
R'' = Me, Et, Bz, C_5H_9O



125

Schema 9: *Literaturbekannte 3-Aminoindolin-2-one*

Ein weiterer wertvoller Hinweis für die Syntheseplanung waren Herstellungen von 3-Aminoindolin-2-onen S9.1-2 und 125 (Schema 9). Obwohl sich die Synthese nach Literatur[53] nicht für das vorliegende Problem eignete, ist der Vergleich von S9.2 mit S7.1 besonders interessant. Beide Strukturen wurden nach vergleichbarer Methodik innerhalb der selben Arbeitgruppe bearbeitet. Auffällig ist, dass im Gegensatz zu S7.1, das mit Ausbeuten um 40% hergestellt werden konnte, die Synthesen um S9.2 Ausbeuten um 80% lieferten. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme der Instabilität des Fünf-fünf-Ringsystems auf Grund von Ringspannungen, die im Benzopyrrolidinon-System eine geringere bzw. keine Rolle spielen sollten. Literatur[54] beschreibt zwar die Synthese von S9.1 nach einer recht einfachen Ugi-Heck-Methode, jedoch bewegen sich die Ausbeuten lediglich zwischen 4 und 45%. Da die Literaturstelle nach Beendigung der praktischen Arbeiten im Rahmen dieser Dissertation

[53] Geffken, D.; Strohauer, K. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1985**, *40b*, 398.

[54] Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. *Tetrahedron,* **2006**, *47*, 3423.

erschienen ist, konnte diese Methode nicht in Betracht gezogen werden. Eine Betrachtung unter dem Aspekt des vorangegangenen Literaturbeispieles[44, 53], das eine Halbierung der Ausbeuten beim Wechsel vom Benzo-[53] zum Thieno-System[44] beschreibt, würde diese Methode für das vorliegende Problem aber wahrscheinlich disqualifizieren. Die in Literatur[55] beschriebene Synthese zu 125 erschien uns aber als gut geeignet.

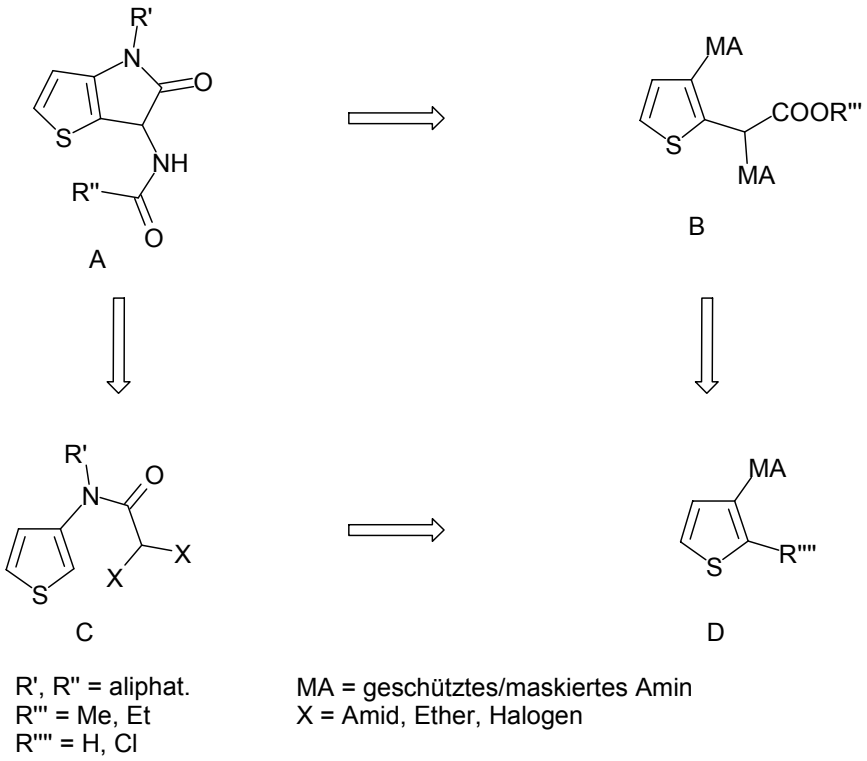
Diese Betrachtungen dienten als Grundstock für weitere konkrete Syntheseplanungen, die im Detail bei den jeweiligen Kapiteln beschrieben werden.

[55] Ben-Ishai, D.; Sataty, I.; Peled, N.; Goldshare, R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 439.

3. Spezieller Teil

3.1. Retrosynthetische Betrachtungen und Allgemeines

Die retrosynthetische Betrachtung der Zielstruktur A lässt sich grundsätzlich in zwei Synthesepfade unterteilen. Beide Strategien gehen von einem geeigneten Thiophensystem B oder C aus und bauen den Pyrrolidinon-Ring durch eine Zyklisierungsreaktion auf. Das steht im Gegensatz zur literaturbekannten Synthese von Thiolutin[56] und dessen Derivaten Holomycin und Aureothricin[57]. Dort wird der Bizyklus ausgehend vom Pyrrolidinon aufgebaut. In der vorliegenden Arbeit wurde Thiophen D als Ausgangssystem gewählt. Wesentlicher Grund für diese Entscheidung war zweifelsohne eine langjährige Erfahrung am Bereich der Thiophen-Chemie innerhalb unseres Institutes. Ein weiterer Grund war, dass so benötigte Thiophen-Systeme im Vergleich zu Tetramsäuren ähnlich S3.1 leichter zugänglich wären. Vorstufen sollten fallweise kommerziell erhältlich sein.



Schema 10: *Retrosynthetische Betrachtungen*

[56] Schmidt, U. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1511.

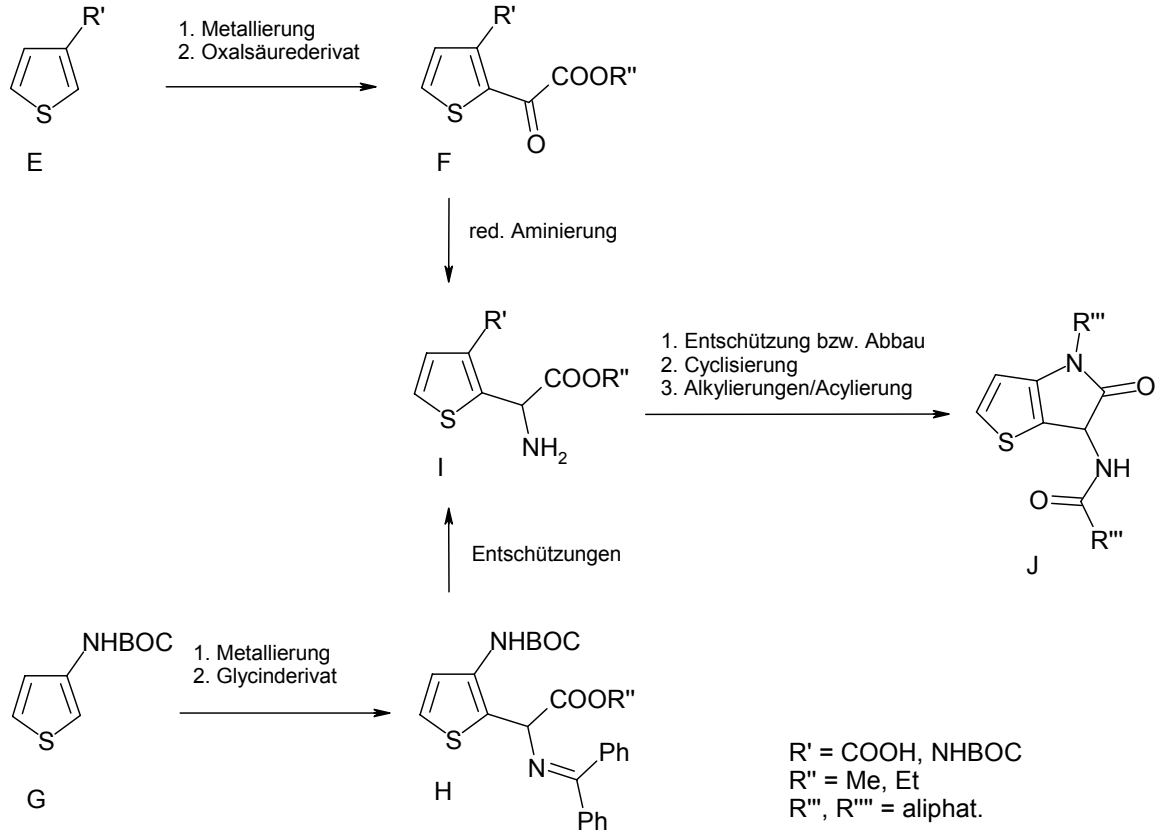
[57] Hagio, K.; Yoneda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1484.

Die Retrosynthese zeigt die Spaltung zweier strategischer Bindungen, der 6,6a C-C Bindung und der 4,5 amidischen N-C Bindung. Diese Bindungen wurden in den zwei Synthesepfaden in gegensätzlicher Reihenfolge gespalten. Das führte in beiden Fällen letztendlich zu einem 3-substituierten Thiophen D (R''=H) als Ausgangsverbindung. Im Schema der Retrosynthese schließt die Bezeichnung geschütztes/maskiertes Amin auch die Carbonsäurefunktionalität mit ein (Schema 10).

Diese grobe retrosynthetische Betrachtung war die Grundlage für einige verschiedene Lösungsstrategien, die nun in folgenden Kapiteln genauer betrachtet werden sollen. Eine so entwickelte, geeignete Synthese, könnte sodann als Grundlage für die Herstellung weiterer heterozyklischer Thiolutin-Derivate dienen (Schema 6).

3.2. Strategie über *ortho*-dirigierte Metallierung

Grundlage für diesen Ansatz war die, durch geeignete funktionelle Gruppen dirigierte *ortho*-Metallierung. Ausgehend von 3-substituierten Thiophenen E bzw. G sollte versucht werden, deren 2-Position in einem ersten Schritt zu lithiieren. Dieses Thienyllithium kann in einem folgenden Schritt je nach Bedarf ummetalliert werden. Mit Oxalsäurederivaten könnte nun die α-Ketosäureester-Funktionalität zu F eingeführt werden, um sie dann in einem nächsten Schritt mittels einer reduktiven Aminierung in den entsprechenden α-Aminosäureester I überzuführen. Eine zweite Variante um zum α-Aminosäureester I zu gelangen wäre, das Metallorganyl mit einem *N*-geschützten Glycinderivat zu H umzusetzen. Entschützung bzw. eine Abbaureaktion ergäbe in der Folge ein Diamin, das unter geeigneten Bedingungen zyklisiert werden könnte. Alkylierungsreaktionen des zyklischen und Acylierungsreaktionen des lateralen Stickstoffes ergeben die gewünschten Thienopyrrolidinon-Derivate J (Schema 11).



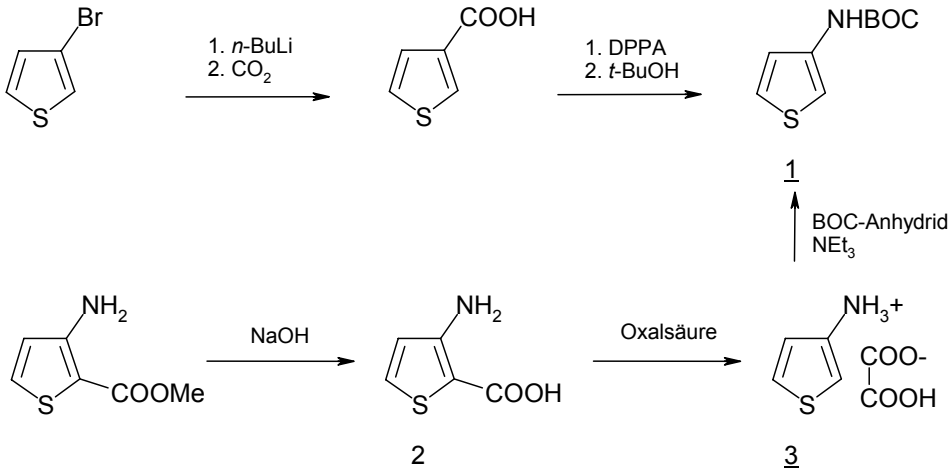
Schema 11: *Syntheseplanung der Metallierungs-Strategie*

3.2.1. Synthese der Edukte

3.2.1.1. N-(Thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (3)

Thiophen-3-carbonsäure wurde angelehnt an Literatur[58] aus 3-Bromthiophen durch klassischen Brom-Lithium-Tausch und darauf folgende Umsetzung mit CO_2 erhalten. Diese wurde dann in einem Curtius-Abbau mit Diphenylphosphorsäureazid (DPPA) umgesetzt und das als Zwischenprodukt entstehende Isocyanat mit *t*-BuOH zur Carbamat 1 in besseren Ausbeuten nach Literatur[59] umgesetzt (Schema 12).

Thiophen 1 kann auch ausgehend von 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester über Hydrolyse zu 2, Decarboxylierung zu 3[60] und anschließende BOC-Schützung erhalten werden (Schema 12).



Schema 12: *Herstellung von Edukt 1*

3.2.1.2. 2-Acetoxy-N-(diphenylmethylen)glycinethylester (5)

Brombenzol wurde in einer Grignardreaktion mit Benzonitril zu Benzophenonimin [61] umgesetzt und weiter an Glycinsäureester geknüpft[62]. Sodann wurde die α-Position dieses Aminosäureesters *via* Bromierung mit Acetat substituiert[63] (Schema 13). Die Acetat-Gruppe

---

[58] Gronowitz, S. *Ark. Kemi*, **1955**, *7*, 361.

[59] Yang, Y.; Hoernfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1988**, *28*, 275.

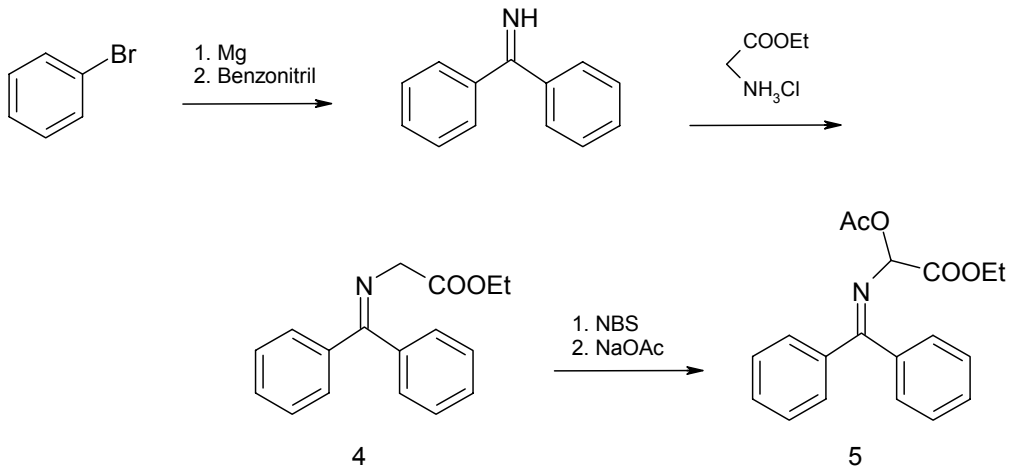
[60] Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3729.

[61] Pickard, P. L.; Tolbert, T. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4886.

[62] O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.

[63] O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Polt, R. L. *Tetrahedron* **1985**, *26*, 695.

bewirkt, dass die 2-Position des *N*-(Diphenylmethylen)glycinethylester (4) elektrophil wird. Dadurch eignet es sich gut dafür, mit Metallorganylen C-C-Bindungen zu knüpfen[64, 65, 66, 67, 68].



Schema 13: *Herstellung von Edukt 5*

3.2.2. Metallierungsreaktionen an 3-substituierten Thiophenen

Mit Hilfe der *ortho*-dirigierenden Eigenschaft des Carbamats bzw. des Carboxylates wurde versucht, die 2-Position des Thiophens zu metallieren und daraufhin geeignete Elektrophile einzuführen. In allen Experimenten wurde zunächst mittels Lithiierung ein Lithiumorganyl erzeugt und dieses entweder direkt mit Oxalsäure-Derivaten oder Acetoxyglycin-Derivat 5 umgesetzt oder einer Ummetallierung unterzogen und erst dann mit Elektrophilen umgesetzt.
Die Literatur beschreibt nur in wenigen Stellen die Einführung von Elektrophilen in 2-Position des lithiierten 1 wie z. B. CO_2 zu S14.1[69], Allylbromid zu S14.2, Diphenyldiselenid zu S14.3[70], α-Halogencyclohexanone – z. B. mit 2-Chlorcyclohexanon zu S14.4 -, Dimethylsulfat zu S14.5[71] und Iod zu S14.6[72] (Schema 14).

---

[64] Clark, B. P.; Harris, J. R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4223.

[65] O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5389.

[66] O'Donnell, M. J.; Falmagne, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 699.

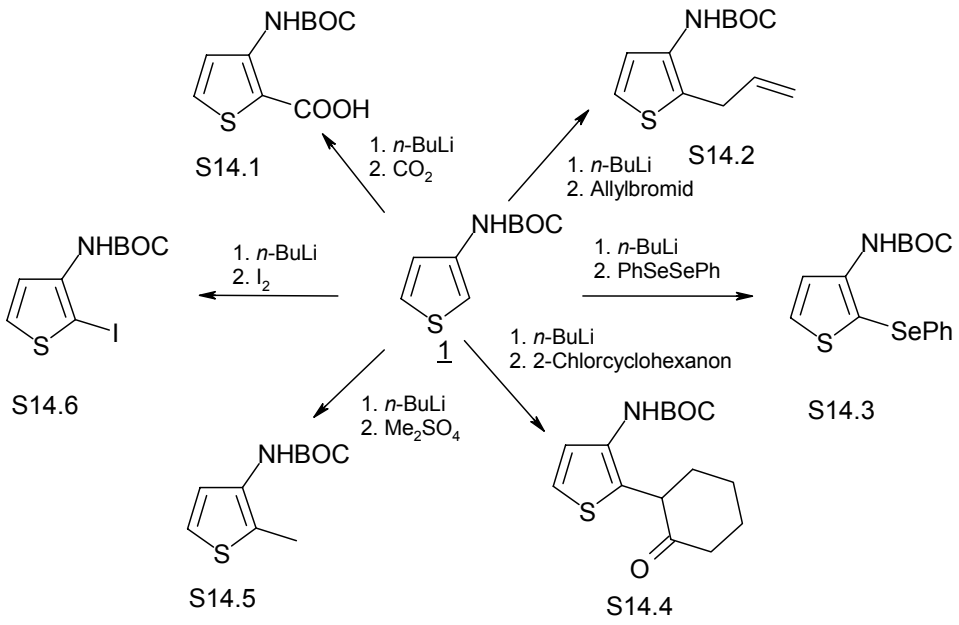
[67] Lamaty, F.; Lazaro, R.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3385.

[68] Ito, W.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5415.

[69] Galvez, C.; Garcia, F.; Garcia, J. *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 296.

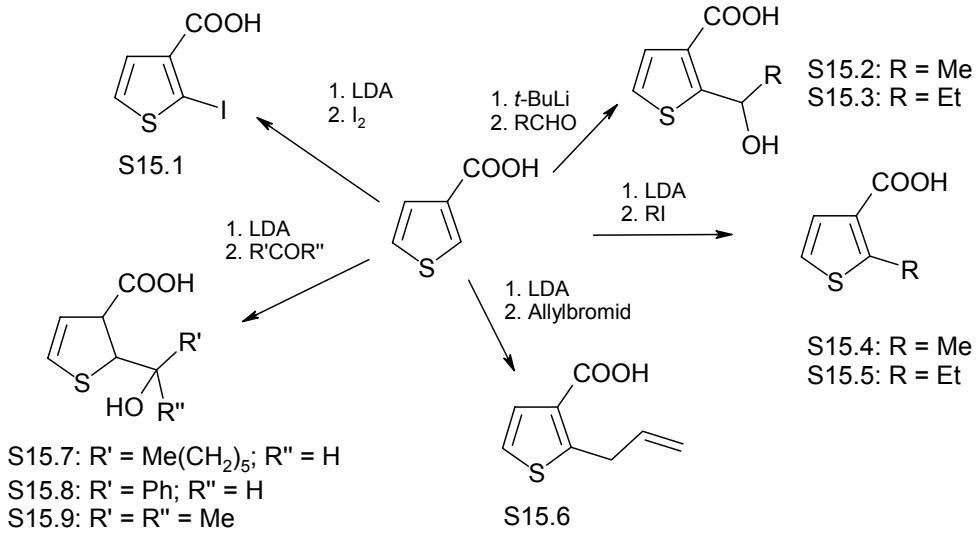
[70] Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 37.

[71] Prats, M.; Gālvez, C.; Gasanz, Y.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57,* 2184.



Schema 14: *Literaturbekannte Reaktionen mit 1*

Mit Thiophen-3-carbonsäure sind ebenfalls einige Lithiierungen in 2-Position bekannt. Die Literatur beschreibt hier Reaktionen mit Iod zu S15.1[73], Aldehyden zu S15.2 und S15.3[74], Ketonen zu S15.7-9, Halogenalkanen zu S15.4 und S15.5, Allylbromid zu S15.6[75, 76] (Schema 15).



Schema 15: *Literaturbekannte Reaktionen mit 2*

---

[72] Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2985.

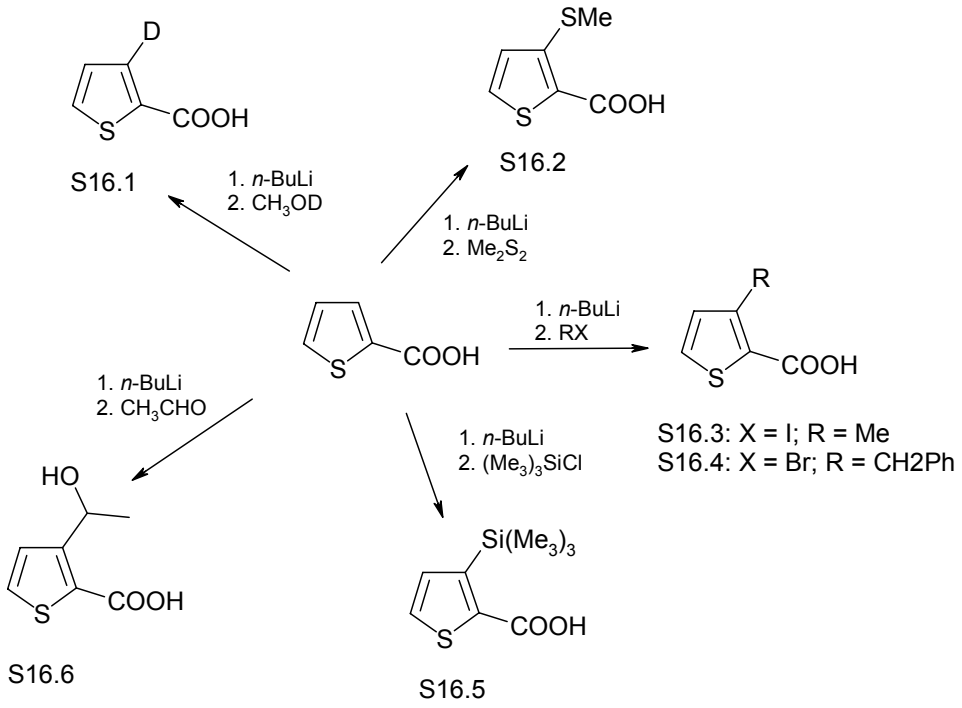
[73] Takahashi, M.; Kuroda, T.; Ogiku, T.; Ohmizu, H.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1867.

[74] Grimaldi, T.; Romero, M.; Pujol, M. D. *Synlett* **2000**, *12*, 1788.

[75] Knight, D. W.; Nott, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 791.

[76] Knight, D. W.; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5051.

Weiters beschreibt die Literatur auch die *ortho*-dirigierende Eigenschaft des Carboxylates von Thiophen-2-carbonsäure in die 3-Position[74, 77] zu S16.1-6 (Schema 16).



Schema 16: *Literaturbekannte Reaktionen mit Thiophen-2-carbonsäure*

Folgende zwei Kapitel umreißen die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente.

3.2.2.1. Oxalsäure-Derivate als Elektrophile

Die Literatur beschreibt die Herstellung und Reaktivität einiger aromatischer und aliphatischer Metallreagenzien, und deren Umsetzung mit diversen Elektrophilen – unter anderem auch mit Oxalsäure-Derivaten. Bekannt und relevant waren zunächst Reaktionen mit Lithium-Reagenzien zu S17.1 und S17.2[78, 79, 80] (Schema 17).

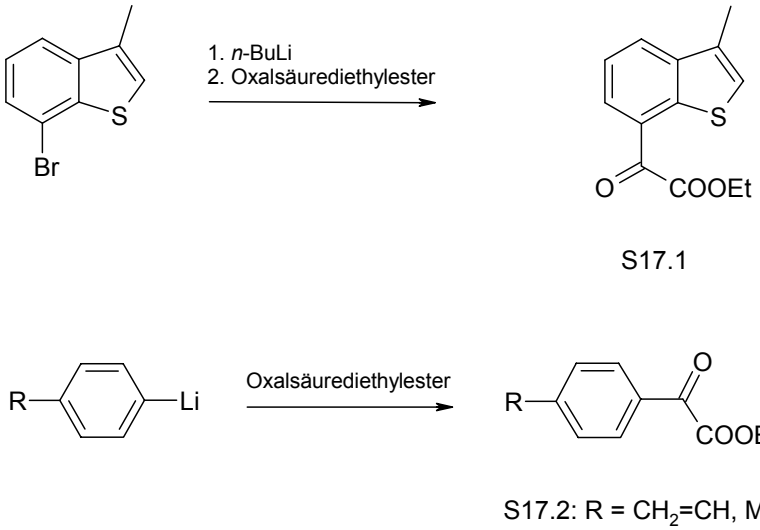
---

[77] Carpenter, A. J.; Chadwick, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *14*, 1777.

[78] Kukolja, S.; Draheim, S. E; Pfeil, J. L.; Cooper, R. D. G.; Graves, B. J.; Holmes, R. E.; Neel, D. A.; Huffman, G. W.; Webber, J. A.; Kinnick, M. D.; Vasileff, R. T.; Foster, B. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1886.

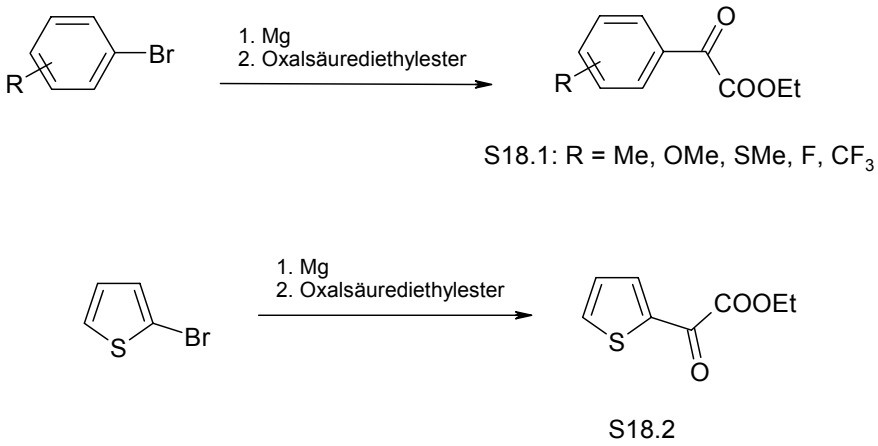
[79] Kukolja, S.; Draheim, S. E; Graves, B. J.; Hunden, D.; Pfeil, J. L.; Cooper, R. D. G.; Ott, J. L.; Counter, F. T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1896.

[80] Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026.



Schema 17: *Beispiele literaturbekannter Umsetzungen von Oxalsäure-Derivaten mit Lithium-Organylen*

Sehr interessant waren auch Umsetzungen von Grignard-Reagenzien zu S18.1 und S18.2[80, 81] (Schema 18).

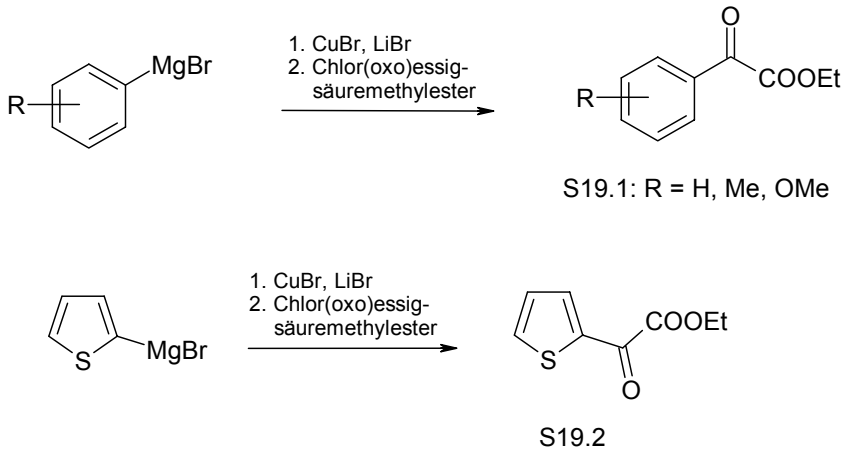


Schema 18: *Beispiele literaturbekannter Umsetzungen von Oxalsäure-Derivaten mit Grignard-Reagenzien*

Literatur von Umsetzungen von Kupfer-Reagenzien zu S19.1 und S19.2[82] (Schema 19) sollte für das vorliegende Problem ebenfalls geeignet sein.

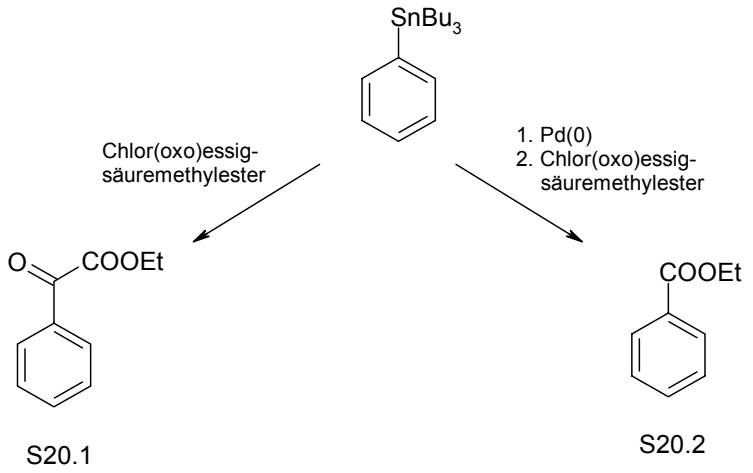
[81] Minato, A.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 83.

[82] Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13513.



Schema 19: *Beispiele literaturbekannter Umsetzungen von Oxalsäure-Derivaten mit Kupfer-Organylen*

Zinkorganyle werden im folgenden Kapitel 3.2.2.2. (Seite 44) näher behandelt.
Stannyle wurden auf Grund der ungenauen Literaturausbeuten (etwa 40%) und sehr allgemein gehaltener Literaturprotokolle[83] nicht verwendet. Grundsätzlich gut geeignete Umsetzung von Säurechloriden mit Stannylen unter Palladium-Katalyse lieferte laut Literatur im Fall von Chlor(oxo)essigsäuremethylester das decarbonylierte Produkt S20.2, ohne Katalyse bildete sich S20.1 (Schema 20).

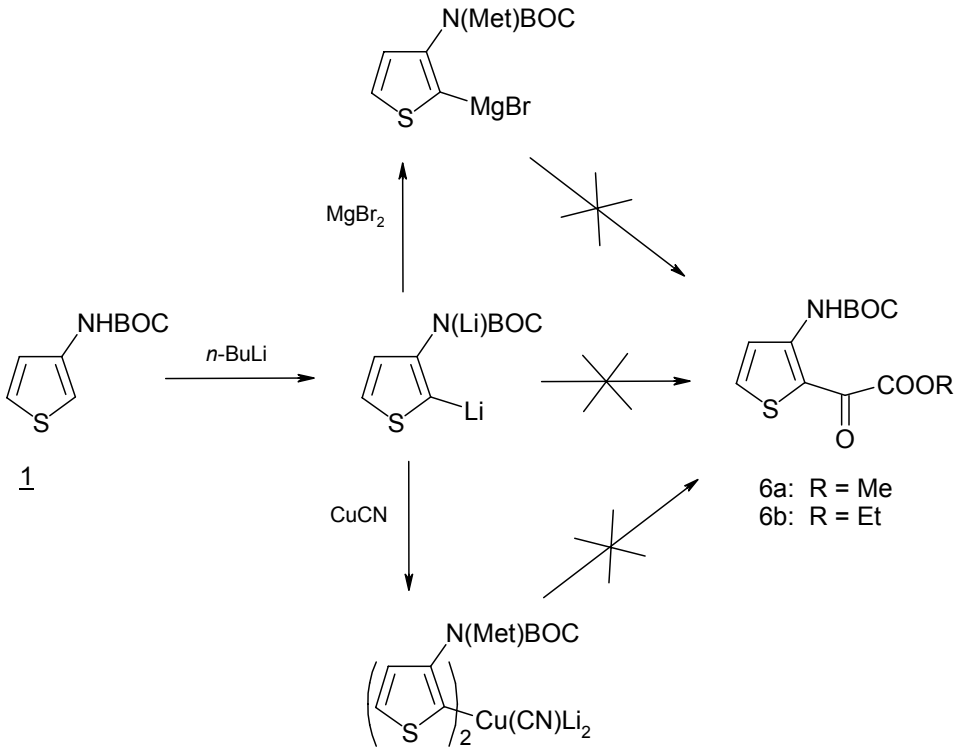


Schema 20: *Beispiele literaturbekannter Umsetzungen von Oxalsäure-Derivaten mit Sn-Organylen*

Das Hauptaugenmerk lag in Folge auf der Herstellung phenylischer und thienylischer Lithium-, Magnesium- und Kupferorganyle und deren Umsetzung mit Oxalsäurederivaten.

[83] Powell, P.; Sosabowski, M. H. *J. Chem. Res. (M)* **1995**, 2422.

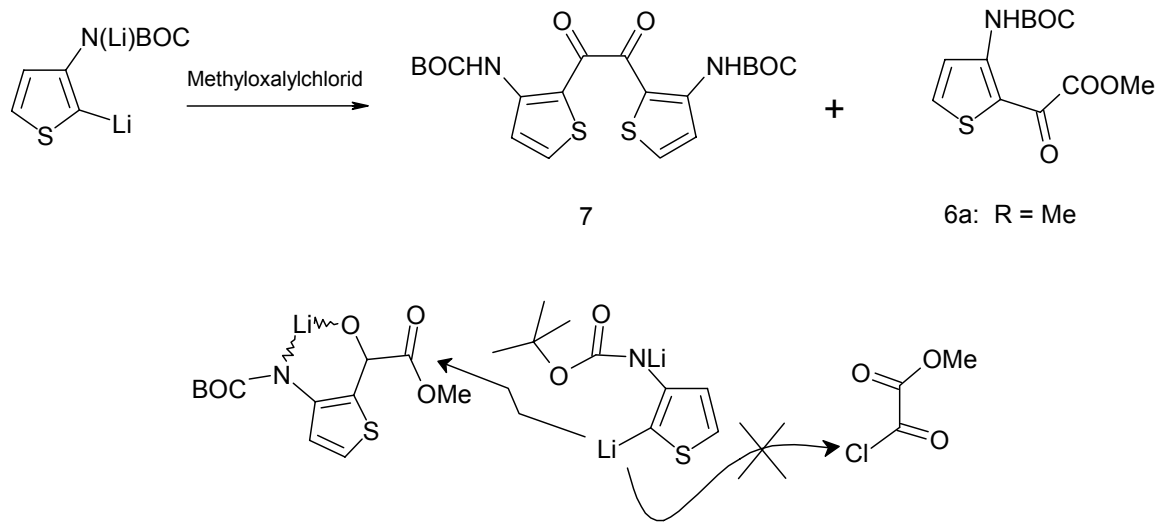
Die Umsetzungen von 1 mit ausgewählten Metallreagenzien zu 6a bzw. 6b verliefen ohne Erfolg. Im Fall des Grignard- und Kupferreagenzes konnte Ausgangsmaterial, im Fall des Lithiumorganyls konnten Zersetzungsprodukte isoliert werden (Schema 21).



Schema 21: *Umsetzung von 1 mit Oxalsäurederivaten*

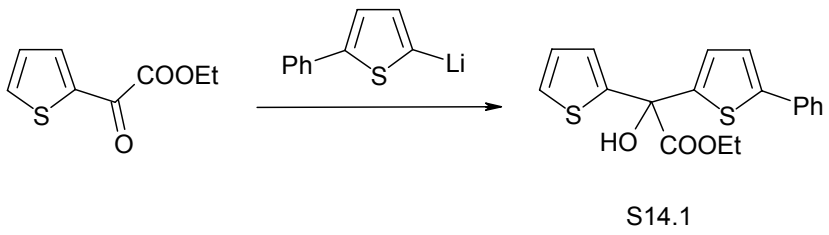
Da es allgemein bekannt ist, dass Säurechloride bedeutend reaktiver sind als die entsprechenden Ester, sollte selbige Reaktion mit dem Chlor(oxo)essigsäuremethylester durchgeführt werden. Mit dem Grignard- und Kupferorganyl von 1 konnte auch so kein Umsatz beobachtet werden. Reaktion mit dem Lithiumorganyl lieferte neben einer Hauptmenge 1 auch ein Gemisch aus den zwei Verbindungen 6a und 7 (Schema 22). Dieses Gemisch, dessen R_f-Werte sehr ähnlich sind, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht aufgetrennt, da es in schlechten Ausbeuten und ausdauernder Aufreinigungsarbeit bereits im Rahmen einer anderen Arbeit[84] innerhalb unserer Forschungsgruppe getrennt wurde und die Substanzen NMR-spektrometrisch charakterisiert werden konnten.

[84] Kolodziejczyk, K. *Dissertation*, TU Wien, **2004**.



Schema 22: *Lithiierung von 1 und Umsetzung mit Chlor(oxo)essigsäuremethylester*

Außergewöhnlich ist die Tatsache, dass auch bei großem Überschuss an Säurechlorid hauptsächlich Edukt 1 erhalten wird und noch außergewöhnlicher ist, dass sich das Diketon ausbilden kann, noch bevor das Lithiumorganyl vollständig umgesetzt wurde. Die Literatur beschreibt Umsetzungen von solchen Ketoestern mit Lithiumorganylen, jedoch findet dort der Angriff bevorzugt an der Ketogruppe statt und führt somit zu einem α-Hydroxy-carbonsäureester wie zum Beispiel S23.1[85] (Schema 23). Die Literatur bot keinen Hinweis auf die Erklärung unseres Ergebnisses.

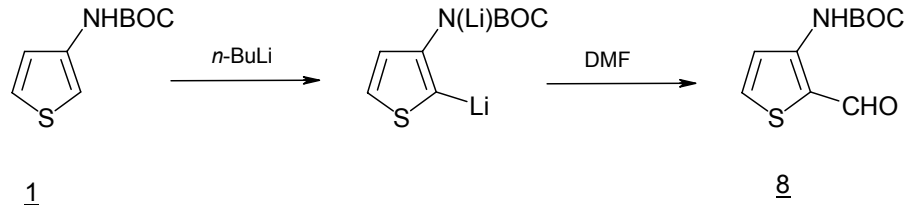


Schema 23: *Umsatz von α-Ketocarbonsäureester zum α-Hydroxycarbonsäureester*

Da es im Falle des *N*-(3-Thienyl) carbaminsäure-1,1-dimethylethylesters (1) nicht möglich war, die gewünschten Elektrophile einzuführen, wurde in einer Testreaktion das Reaktionsgemisch nach der Umsetzung mit *n*-BuLi mit DMF versetzt. Da dabei der Aldehyd

[85] Jeffries, A. T.; Moore, K. C.; Ondeyka, D. M.; Springsteen, A. W.; MacDowell D. W. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2885.

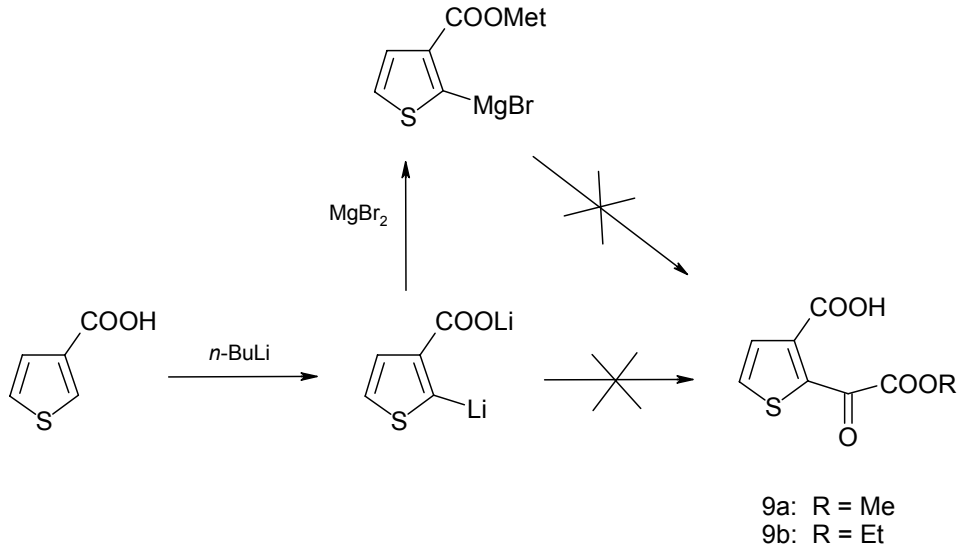
8 in guter Ausbeute erhalten wurde, musste sich das Thienyllithium gebildet haben (Schema 24).



1 8

Schema 24: *Kontrollexperiment zur Überprüfung der Lithiierung von 1 in 2-Position*

Lithiierungsversuche mit Thiophen-3-carbonsäure und Umsatz mit Diethyloxalat bzw. Chlor(oxo)essigsäuremethylester lieferten Edukte. Die Ummetallierung des Lithium-Organyls zum Grignardreagenz mit $MgBr_2$ und Umsetzung mit beiden Oxalsäure-Derivaten lieferte ebenfalls nur Edukt (Schema 25).



Schema 25: *Umsetzung von Thiophen-3-carbonsäure mit Oxalsäurederivaten*

3.2.2.2. Glycin-Derivat 10 als Elektrophil

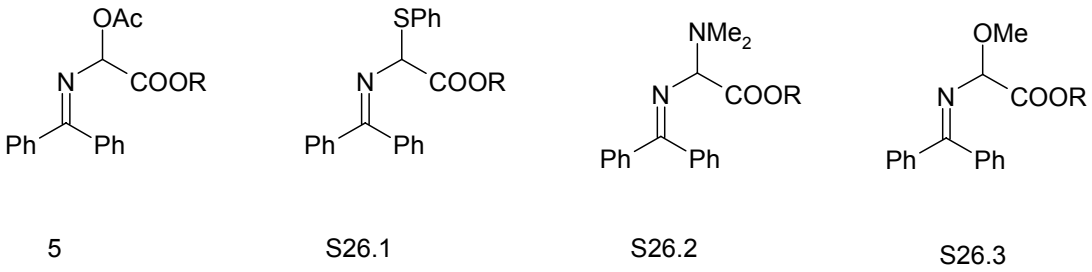
Die Literatur[86, 87, 88] beschreibt den Einsatz von Glycin-Derivaten S26.1-3 und 5 als Elektrophile (Schema 26). Durch das Einführen von guten Abgangsgruppen am α-Kohlenstoff des Glycin-Derivates wird hier eine positive Partialladung erzeugt, die sich hervorragend für

[86] O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5389.

[87] Clark, B. P.; Harris, J. R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4223.

[88] O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Polt, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 695.

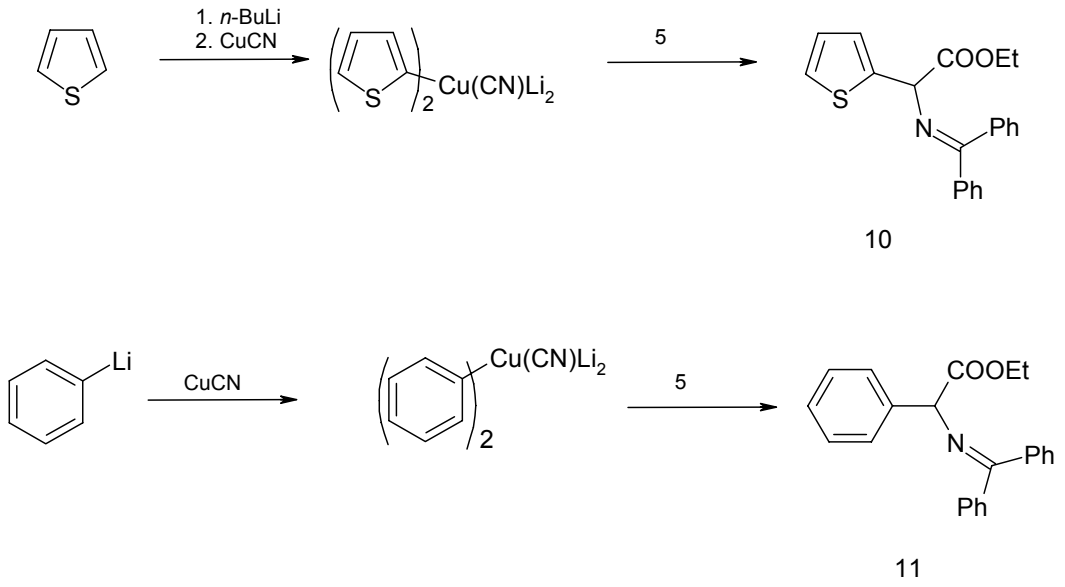
einen nukleophilen Angriff eignet. Geeignete Abgangsgruppen hierfür sind verschiedene S, N oder O Verbindungen. Die vorhandene Literatur[89], [90] für das vorliegende Problem schien uns im Fall von 5 am besten geeignet zu sein.



5 S26.1 S26.2 S26.3

Schema 26: *Beispiele literaturbekannter Glycin Elektrophile*

Die Reaktion mit dem Thienylcarbamat 1 erfolgte nach Literatur[89] (Schema 27).



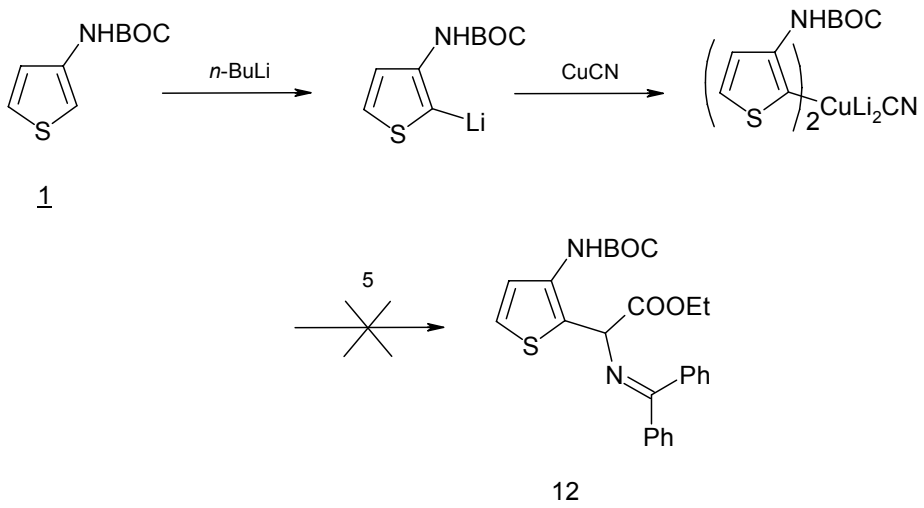
Schema 27: *Literaturbekannte Umsetzung von 5 mit Kupferorganylen*

Das Thiophen wurde zunächst lithiiert und darauf mit CuCN ummetalliert. Dieses Kupferlithiumorganyl wurde mit dem Glycin-Derivat 5 umgesetzt. Erhalten wurden lediglich Zersetzungsprodukte (Schema 28).

---

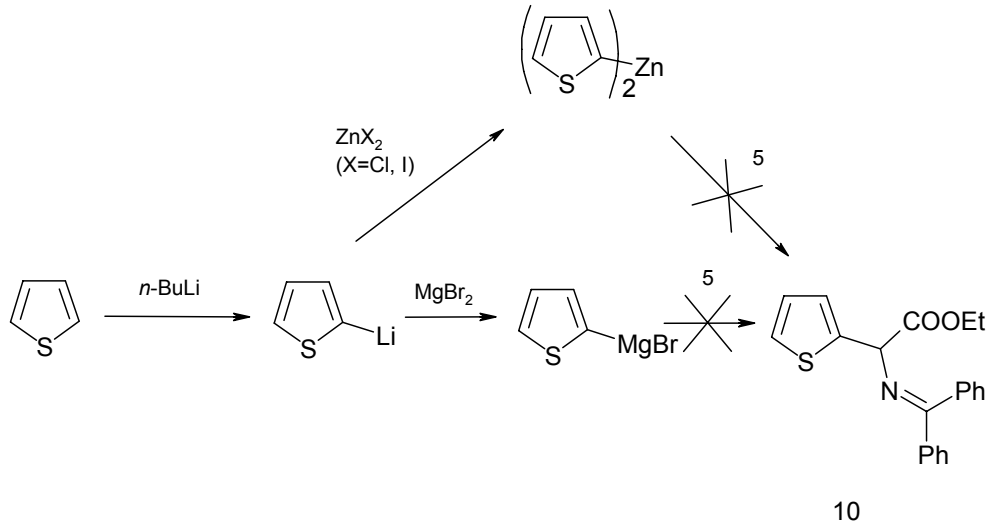
[89] O'Donnell, M. J.; Falmagne, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 699.

[90] Lamaty, F.; Lazaro, R.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3385.



Schema 28: *Umsetzung von 1 mit 5 über ein entsprechendes Kupferorganyl*

Da auch das in der Literatur[89] beschriebene Beispiel mit unsubstituiertem Thienyllithium nicht reproduziert werden konnte, sollte das Thienyllithium mit ZnI_2, $ZnCl_2$[90] bzw. $MgBr_2$[91] ummetalliert werden (Schema 29). Auch diese Versuche verliefen nicht zufrieden stellend.

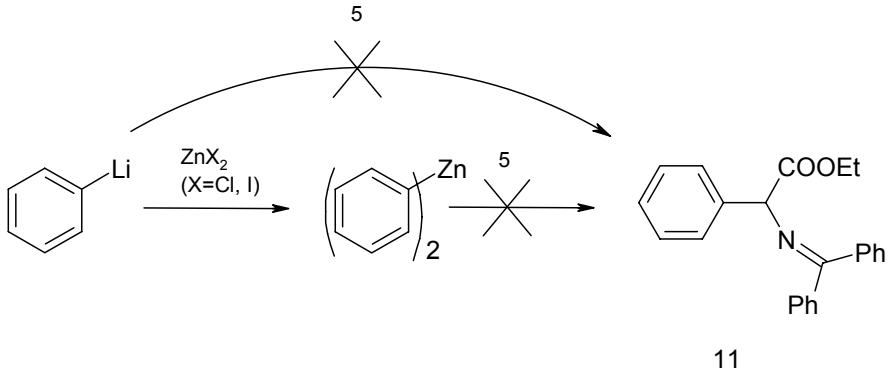


Schema 29: *Umsetzung von Thiophen über Grignard- bzw. Zinkorganyle*

Ummetallierung von Phenyllithium mit $ZnCl_2$ und Umsatz mit Glycin 5 wurden zwar in der Literatur[90] beschrieben, jedoch konnte die Reaktion nicht reproduziert werden. Einsatz von ZnI_2 - welches bekanntlich weniger hygroskopisch ist als $ZnCl_2$ - zur Ummetallierung, führte,

[91] Abood, N. A.; Nosal, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3669.

wie auch die direkte Umsetzung von 5 mit Phenyllithium, ebenfalls nur zu Zersetzungsprodukten (Schema 30).

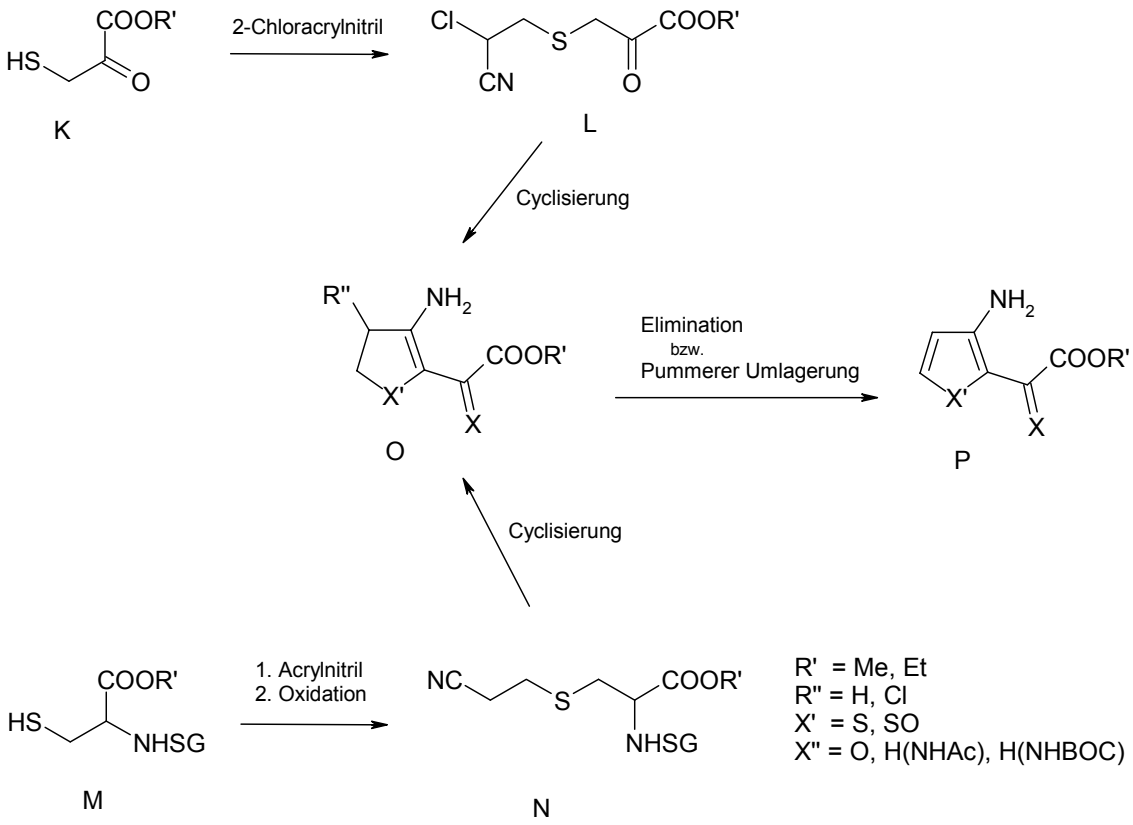


11

Schema 30: *Umsetzung von 5 ausgehend von Phenyllithium*

3.3. Zyklisierungstrategie zu 2, 3-substituierten Thiophenen (P)

Die Fiesselmann Reaktion ist eine etablierte Synthese in der Thiophenchemie. Ausgehend von Acrylnitril und Mercaptanen[92, 93] sollten mittels dieser Strategie 2,3- disubstituierte Thiophene P für die weitere Zyklisierung erhalten werden.



Schema 31: *Syntheseplanung der Zyklisierungsstrategie*

Diese Strategie sollten die schon unter Kapitel 3.2. (Seite 35) erfolglos angestrebten Thiophen-Systeme P ergeben. Dabei sollten in einer Michael-Addition entsprechende Acrylnitrile an Mercaptopyruvat K bzw. Cysteinderivate M addiert werden. Die so erhaltenen Thioether L und N bzw. nach einem Oxidationsschritt deren Sulfoxide, könnten dann einer basischen Zyklisierung zu O unterzogen werden. Im darauf folgenden Aromatisierungsschritt

---

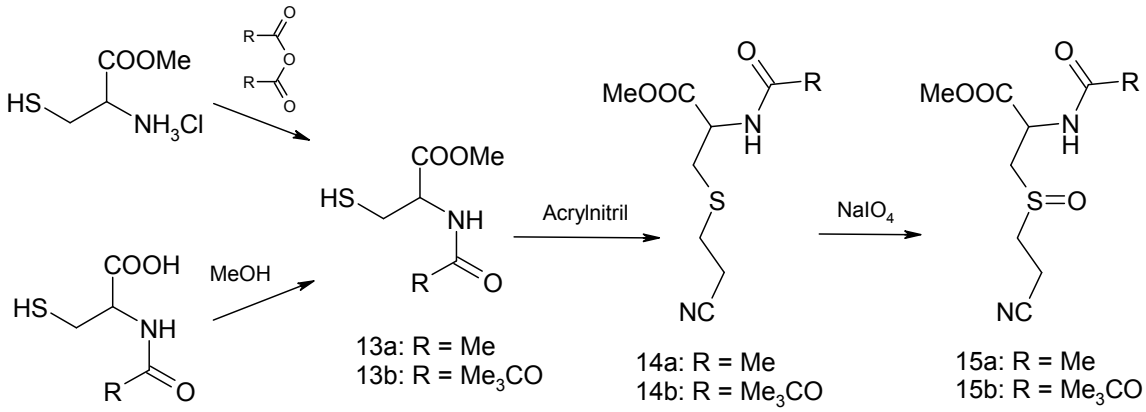
[92] Fiesselmann, H. Ger. *Pat.*, **1959**, DE 1055007-19590416.

[93] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, 2nd Ed*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 76.

durch eine klassische HCl-Eliminierung bzw. eine Pummerer-artige Umlagerung[94] erhielte man die gewünschten Thiophene P (Schema 31).

3.3.1. Sulfoxide aus Cysteinen

Obwohl die Literatur[95] Michael-Additionen von Cystein mit diversen Acrylaten beschreibt, sollten hier aufgrund der einfacheren Handhabung *N*-substituierte Cysteinester 13a und 13b eingesetzt werden. Die Acylierung von Cysteinester erfolgte mit *t*-Butylpyrocarbonat[96] bzw. mit Ac_2O. Eine bessere Alternative zur Acylierung bietet die Veresterung des käuflichen *N*-Acetyl-cysteins[97, 98], jedoch erwähnt die Literatur nicht, dass auf die Reaktionszeit sehr zu achten ist, da sich unter sauren Bedingungen die Acetyl-Gruppe leicht abspaltet (Schema 32).



Schema 32: *Synthese der Sulfoxide 14a und 14b*

Ausgehend von der Literatur, die Michael-Additionen von NaHS[99] und diversen Thiolen zu S33.1[100] und 14b zu 15b[101] an Acrylate beschreibt, konnten die gewünschten Thioether hergestellt werden (Schema 32 & Schema 33).

---

[94] Wolfe, S.; Kazmaier, P. M.; Auksi, H. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2412.

[95] Friedman, M.; Cavins, J. F.; Wall, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3672.

[96] Threadgill, M. D.; Gledhill, A. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2940.

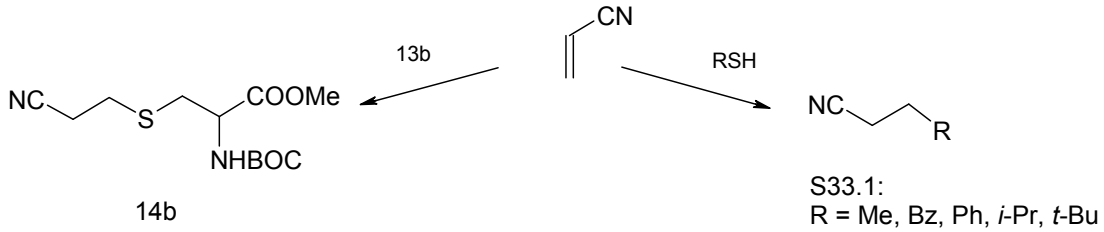
[97] Ellis, M. K.; Golding, B. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1737.

[98] Joseph, J. T.; Elmore, J. D.; Wong, J. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 471.

[99] Becht, J.-M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5758.

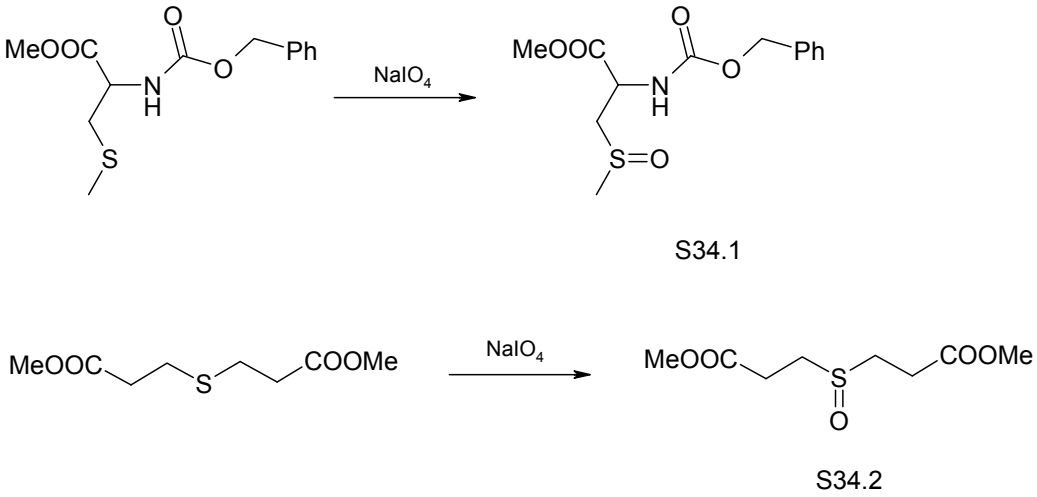
[100] Boucher, J. L.; Stella, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 276.

[101] Climie, I. J. G.; Evans, D. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 697.



Schema 33: *Beispiele literaturbekannter Michael-Additionen an Acrylnitril*

Da die Ausbeuten nach der Aufreinigung schlecht waren, wurde versucht, bereits die Rohprodukte 18a und 18b mit $NaIO_4$ zu oxidieren[102, 99] um dann das Sulfoxid zu reinigen. Die angewendete Literatur bezieht sich auf die Herstellung der Sulfoxide S34.1 und S34.2 (Schema 34). Die Herstellung von 15a und 15b verlief mit schlechten Ausbeuten sowie mäßiger Reinheit trotz aufwändiger Reinigung und wurde deshalb nicht weiter verfolgt (Schema 32).



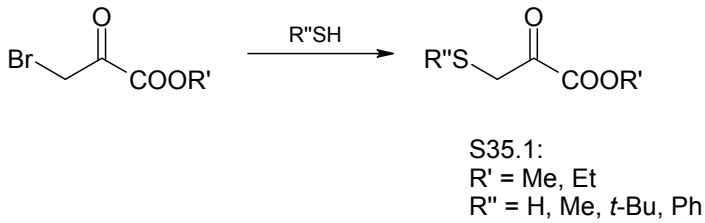
Schema 34: *Beispiele literaturbekannter Oxidationen von Thioethern zu Sulfoxiden*

3.3.2. Thioether aus 2-Brombrenztraubensäureester

Obwohl 2-Brombrenztraubensäuremethylester allgemein als instabil bekannt ist und für die Reaktionsführungen frisch destilliert werden musste, beschreibt die Literatur in guten Ausbeuten die Umsetzung von Brombrenztraubensäure-Derivaten zu diversen Thioethern

[102] Ottenheijm, H. C. J.; Liskamp, R. M. J.; van Nispen, S. P. J. M.; Boots, H. A.; Tijhuis, M. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3273.

S35.1, wie z. B. Methylether[103, 104], *t*-Butylether[105, 106] oder Phenylether[107, 108] und zu Mercaptopyruvat[109, 110] (Schema 35).



Schema 35: *S_N mit Schwefel-Nukleophilen an Brombrenztraubensäureester*

Zunächst wurde versucht mit dem hygroskopischen, deshalb gut getrockneten NaHS, das Brompyruvat umzusetzen. Die Isolation des Mercaptans 17 gelang nicht und so wurde das 2-Chloracrylnitril in einer Eintopfreaktion zugegeben. Auch so konnte der Thioether 18 nicht erhalten werden. Nun wurde versucht nach Literatur[109], die die Umsetzung mit 2-Brombrenztraubensäureethylester beschreibt, *in situ* NaHS aus Na und H_2S zu erzeugen und so das Mercaptan 17 bzw. den Thioether 18 herzustellen. Die erwartete Umsetzung wurde nicht beobachtet. Für weitere Experimente wurde NaHS nach literaturbekannter Methode[110] getrocknet. Auch so konnte das gewünschte Produkt 17 bzw. 18 nicht erhalten werden. Da bei allen Experimenten lediglich Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten, lag es nahe, dass unter gegebenen Reaktionsbedingungen der Brenztraubensäureester zu instabil war (Schema 36). Um diese Tatsache zu überprüfen, wurde versucht, exemplarisch eine literaturbekannte Reaktion[107] zu reproduzieren. Diese Reaktion bei 0-5°C mit Thiophenol konnte mit vergleichbaren Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 35 – R'=Et; R''=Ph).

---

[103] Beck, G.; Jendralla, H.; Kammermeier, B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4691.

[104] Masuya, K.; Domon, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1724.

[105] Hutchinson, J. H.; McEachern, E. J.; Scheigetz, J.; Macdonald, D.; Thérien, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4713.

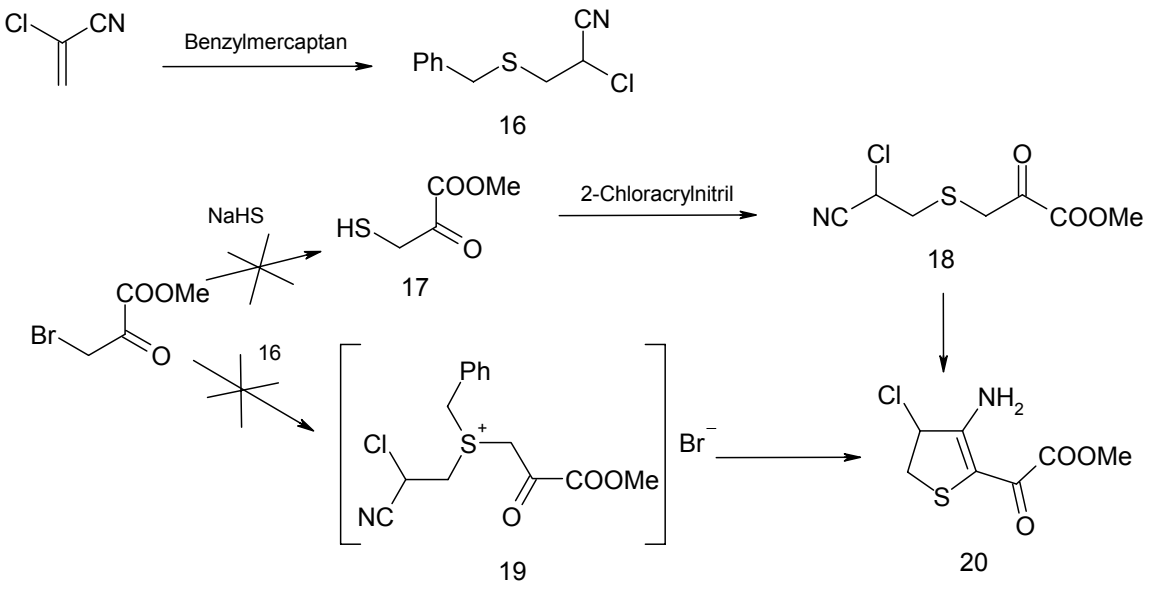
[106] Hutchinson, J. H.; Riendeau, D.; Brideau, C.; Chan, C.; Delorme, D.; Denis, D.; Falgueyret, J.-P.; Fortin, R.; Guay, J.; Hamel, P.; Jones, T. R.; Macdonald, D.; McFarlane, C. S.; Piechuta, H.; Scheigetz, J.; Tagari, P.; Thérien, M.; Girard, Y. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2771.

[107] Apparao, S.; Schmidt, R. R. *Synthesis* **1987**, 896.

[108] Aszodi, J.; Chantot, J. F.; Collard, J.; Teutsch, G. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1061.

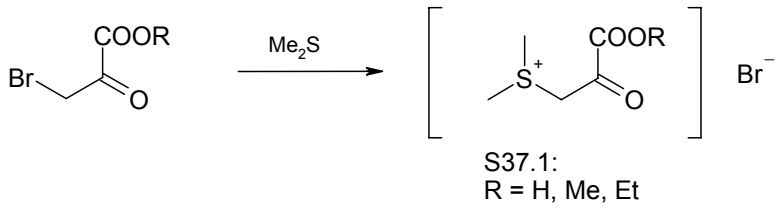
[109] Taylor, E. C.; Reiter, L. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 285.

[110] Tanabe, S.; Ogasawara, Y.; Nawata, M.; Kawanabe, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2843.



Schema 36: *Geplante Synthese von 20*

Wegen der Annahme, dass das entstehende Mercaptan 17 zu instabil ist, sollte dessen Herstellung umgangen werden. Nach Literatur[111, 112] wurde Benzylmercaptan mit 2-Chloracrylnitril zum Thioether 16 in mäßigen Ausbeuten umgesetzt. Im nächsten Schritt wurde versucht, mit Brompyruvat das entsprechende Sulfoniopyruvatbromid 19 zu generieren (Schema 36). Literatur[113] beschreibt ähnliche Sulfoniobromide S37.1 (Schema 37).



Schema 37: *Beispiele literaturbekannter Sulfoniopyruvatbromide*

Nach dieser Strategie sollte ein eventuell stabileres Zwischenprodukt erhalten werden, welches sodann zu 24 zyklisiert werden könnte. Die Benzylgruppe sollte basisch entfernbar sein und würde wahrscheinlich bereits während der Zyklisierung abgespalten werden. Jedoch lieferte die Reaktion zum Sulfoniobromid 19 lediglich Ausgangsmaterial, darunter Brombrenztraubensäureester (Schema 36).

---

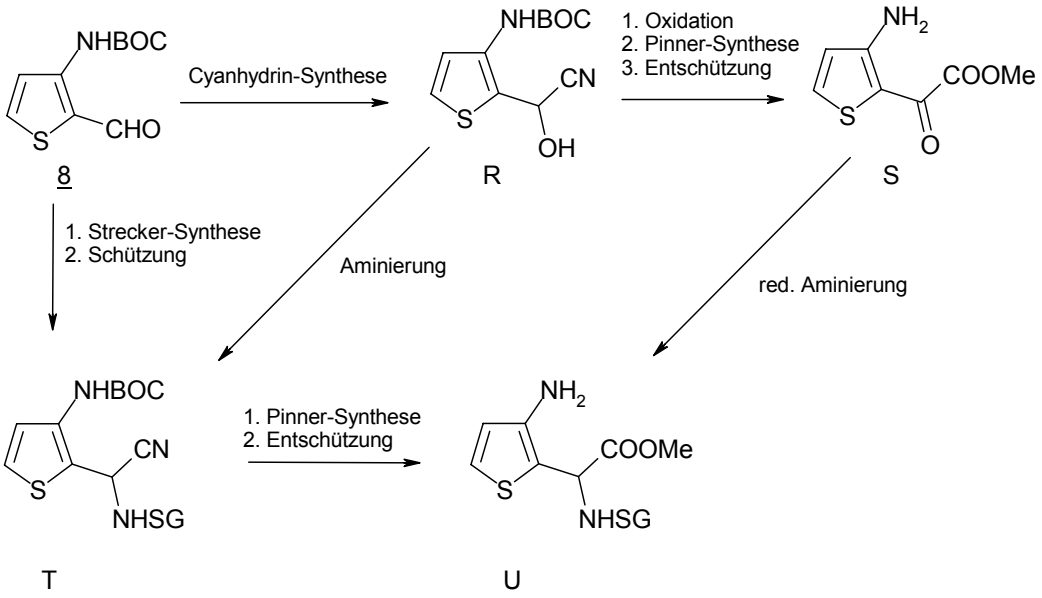
[111] Gundermann, K. D.; Micheel, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 45.

[112] Gundermann, K. D. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1432.

[113] Blau, N. F.; Stuckwisch, C. G. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 82.

3.4. Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie

Die Cyanhydrin-Synthese eignet sich gut für die Herstellung von α-Hydroxynitrilen aus Aldehyden bzw. Ketonen. Unter saurer bzw. basischer Katalyse addiert sich HCN ans Carbonyl und überführt dieses in das entsprechende Hydroxynitril. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens ist die Streckersynthese. Diese verläuft in Gegenwart von Aminen oder Ammoniak und ist meist eine praktikable Methode, um über α-Aminonitrile als Zwischenstufe zu Aminosäuren zu gelangen. Diese Methodik bot sich an, um zum gewünschten 2,3-disubstituierten Thiophensystem S bzw. U zu gelangen.



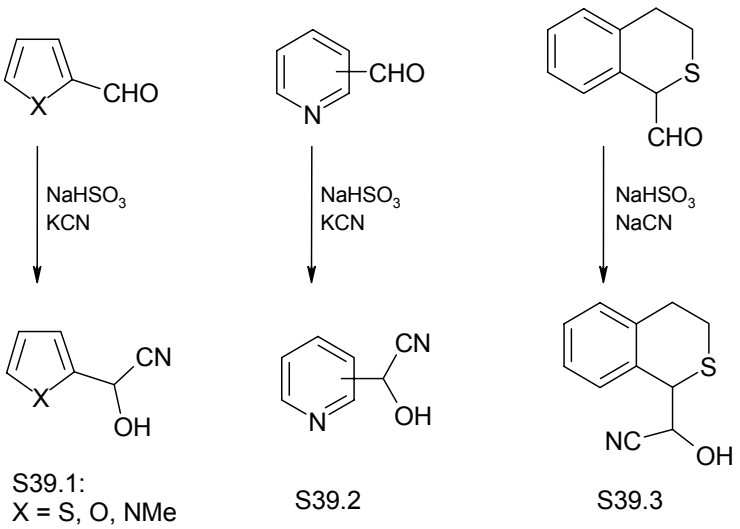
Schema 38: *Syntheseplanung der Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie*

Die Literatur kennt zahlreiche Beispiele für sowohl die Cyanhydrin- wie auch die Strecker-Synthese. Unter Kapitel 3.2. (Seite 35) wurde die Herstellung des Thiophen-2-carbaldehyds 8 beschrieben. Dieser sollte hier als Ausgangsverbindung dienen. Eine Cyanhydrin-Synthese würde zum benötigten α-Hydroxynitril R führen. Dieses könnte entweder zum entsprechenden α-Aminonitril T umgesetzt oder zum α-Ketonitril S oxidiert werden. Das α-Aminonitril T müsste unter Umständen geschützt werden, da diese Verbindungsklasse in ihrer freien Form meist instabil ist. Sowohl das Ketonitril, wie auch das Aminonitril T könnten dann vorzugsweise nach Pinner zum jeweiligen Ester S bzw. U umgesetzt werden. Eine Alternative wäre hier auch eine Verseifung des Nitrils und die darauf folgende Veresterung der entstandenen Säure. Eine selektive Entschützung der BOC-Gruppe gäbe im

Falle beider Ester die freien 3-Thiophenamine S und U. Vor der BOC-Entschützung könnte die Ketosäure R bzw. das Ketonitril auch reduktiv aminiert werden. Die Zyklisierung zum Thienopyrrolidinon-System bietet bei diesem Syntheseplan viele Möglichkeiten. Ausgangsverbindungen können sowohl das α-Ketonitril bzw. Aminonitril T, wie auch der α-Ketoester T bzw. Aminoester U sein (Schema 38).

3.4.1. Cyanhydrin-Synthese

Anhand einiger Literaturprotokolle für heteroaromatische Carbaldehyde zu S39.1 und S39.2[114, 115], darunter auch Thiophencarbaldehyd und schwefelhaltiger zyklischer Carbaldehyde zu S39.3[116] (Schema 39) wurde versucht den Thiophenaldehyd 8 zunächst nach der Cyanhydrin-Strategie zu 22 umzusetzen (Schema 40).



Schema 39: *Beispiele literaturbekannter Cyanhydrinsynthesen*

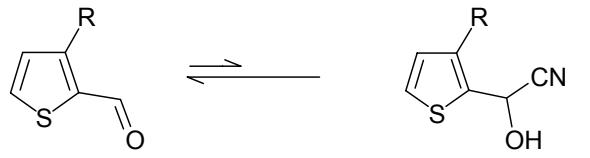
Diese Versuche scheiterten, isoliert wurde nur Ausgangsmaterial. Anfangs wurde angenommen, dass die sterisch anspruchsvolle NHBOC-Gruppe die C=O-Gruppe im Aldehyd 8 gegen den Angriff des Cyanidanions abschirmt. Da aber Thiophen-2-carbaldehyd ebenfalls nicht zu 21 umgesetzt werden konnte, kann die ungünstige Gleichgewichtslage nicht auf sterische Faktoren zurückgeführt werden. (Schema 40). Die Reaktivität des Aldehyds in

[114] Sotelo, E.; Centeno, N. B.; Rodrigo, J.; Raviña, E. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2389.

[115] Chen, P.; Han, S.; Lin, G.; Huang, H.; Li, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3273.

[116] Böhme, H.; Sutoyo, P. N. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1643.

beiden Fällen war offensichtlich zu gering, weitere Experimente wurden in Folge nach Strecker durchgeführt.



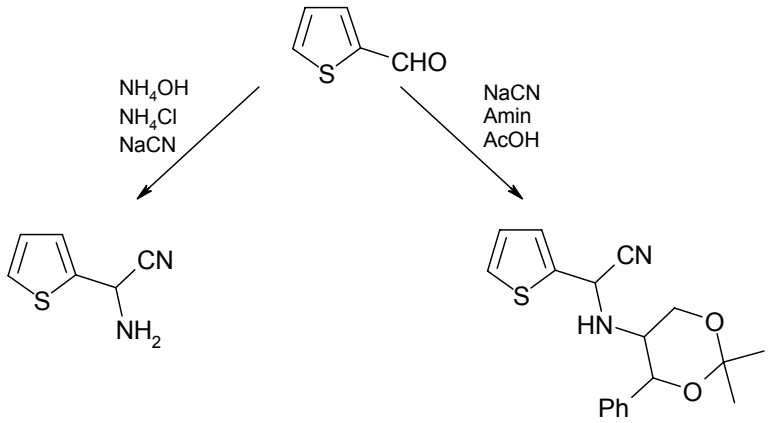
R = H
8: R = NHBOC

21: R = H
22: R = NHBOC

Schema 40: *Gleichgewicht der Cyanhydrin-Synthese*

3.4.2. Strecker-Synthese

Die Strecker Synthese an Thiophen-2-carbaldehyd zu 23[117] und zu S41.1[118] (Schema 41) ist in der Literatur nur schlecht belegt. Reaktionsprotokolle ausgehend von 8 sind unbekannt.



23 S41.1

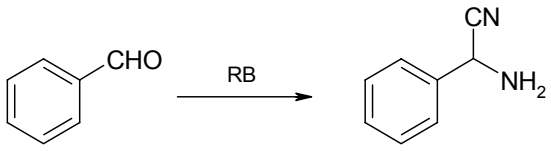
Schema 41: *Beispiele literaturbekannter Strecker-Synthesen*

Nach klassischen Methoden der Strecker-Synthese von Benzaldehyd zu S42.1 (Schema 42), beschrieben in Literatur[119, 120, 121], auch mit Ultraschall-Unterstützung[122], konnte Aldehyd 8 nicht umgesetzt werden.

---

[117] Suzuki, H.; Mita, T.; Takeyama, T. *Jpn. Kokai* **1992**, JP04124172-19900914.

[118] Weinges, K.; Brachmann, H.; Stahnecker, P.; Rodewald, H.; Nixdorf, M.; Irngartinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 566.



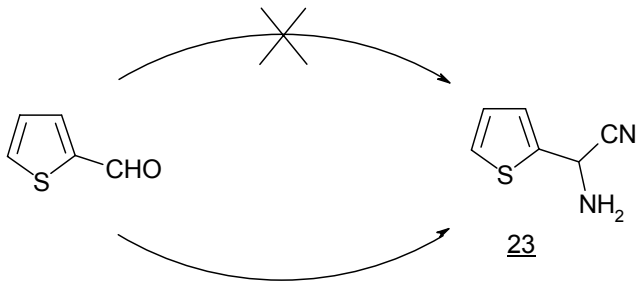
S42.1

RB:
1eq. Benzaldehyd, 1.1eq. NH_4OH, 1eq. NH_4Cl, 1eq. KCN in THF
1eq. Benzaldehyd, 2eq. NH_4Cl, 1.3eq. KCN in MeOH/33%-iger NH_3
1eq. Benzaldehyd, 2.2eq. NH_4Cl, 2eq. KCN, Al_2O_3 in Acetonitril mit Ultraschall

Schema 42: *Beispiele „klassischer" Strecker-Synthesen an Benzaldehyd*

Nach dem das Ergebnis aus Literatur[117] an Thiophen-2-carbaldehyd zu 23 in wesentlich modifizierter Reaktionsführung sehr gut reproduziert werden konnte, wurde versucht, Carbaldehyd 8 nach dieser Methode umzusetzen. Erneut waren einige Verbesserungen des entwickelten Protokolls notwendig. Ethanol stellte sich als wesentlich für die Reaktion heraus. Vermutlich verbessert dieser die Löslichkeit von 8 in der ammoniakalischen Lösung. Weiters musste ein großer Überschuss an NaCN eingesetzt werden (Schema 43). Bemerkenswerterweise lieferte KCN das gewünschte Produkt nicht.

literaturbekanntes Reaktionsprotokoll
1.00eq. Aldehyd / 1.05eq. NaCN / 2.05eq. NH_4Cl
1:1:2-Gemisch aus H_2O, 28%-igem NH_3, Et_2O



23

korrigiertes Reaktionsprotokoll
1.00eq. Aldehyd / 2.00eq. NaCN / 4.00eq. NH_4Cl
3:2-Gemisch aus 26%-igem NH_3, Et_2O
Ultraschall

Schema 43: *Überarbeitung des Reaktionsprotokolls aus Literatur*[117]

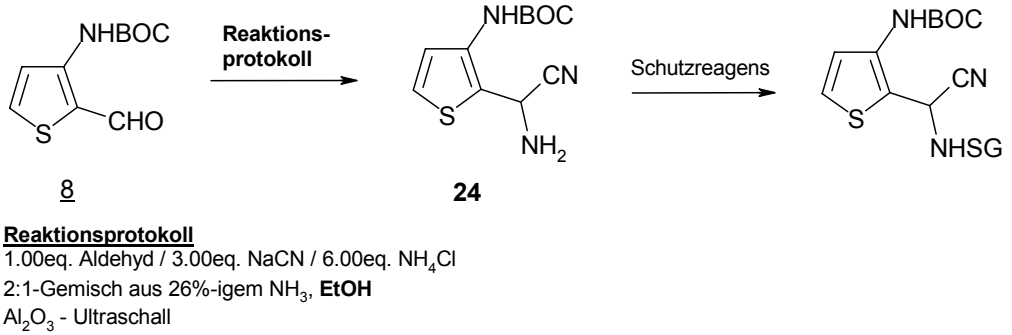
[119] Paventi, M.; Edward, J. T. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 282.

[120] Lagriffoul, P.-H.; Tadros, Z.; Taillades, J.; Commeyras, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1279.

[121] Höhl, H.-U.; Barz, W. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 1052.

[122] Hanafusa, T.; Ichihara, J.; Ashida, T. *Chem. Lett.* **1987**, 687.

Es ist allgemein bekannt und auch in Literatur[122] beschrieben, dass sich Ultraschall-Strahlung oft fördernd auf Strecker-Synthesen auswirkt. Der Einsatz von Ultraschall verbesserte im vorliegenden Fall zwar die Ausbeute, jedoch konnte so die Reaktionstemperatur lediglich bei etwa 10°C gehalten werden. Da während der Synthese durchgehend festgestellt wurde, dass die Aminonitrile 23 und **24** besonders thermisch instabil sind, war diese Temperaturerhöhung unerfreulich. Da die Ausbeuten unter diesen Bedingungen jedoch am besten waren, wurde versucht, die Reaktionszeit zu verkürzen. Mit Al_2O_3[122] als Hilfsreagens konnte die Reaktionszeit von 30h auf 20h reduziert werden (Schema 44).



Schema 44: *Strecker-Synthese an 8*

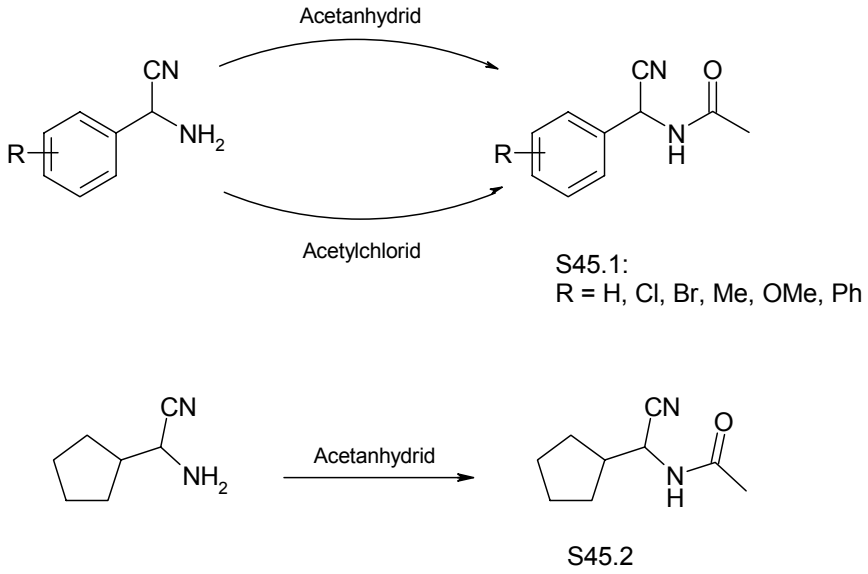
Aminonitril 23 wurde nicht gereinigt, da bereits Literatur[117] auf dessen Labilität hinweist. Die vorliegende Verbindung **24** ist, wie sich zeigte, thermisch instabil und säureunbeständig bzw. kann sich unter basischen Bedingungen vermutlich in einer Retro-Strecker-Reaktion zersetzen. Die säulenchromatographische Aufreinigung von **24** verlief in schlechten Ausbeuten. Dieser Aspekte wegen, sollte im folgenden Schritt durch anschließende Einführung einer geeigneten Schutzgruppe an die Amino-Gruppe eine stabile Verbindung erhalten werden.

3.4.2.1. Schützung der α-Aminonitrile

Aus anderen literaturbekannten Arbeiten ist bekannt, dass freie α-Aminonitrile instabil sein können. Einen Ausweg bietet die Schützung der Amino-Gruppe bereits am Rohprodukt. In der Literatur wird hierzu oft eine Acetylschützung beschrieben[123]. Grundsätzlich werden in

[123] Bigge, C. F. B.; Drummond, J. T.; Johnson, G.; Malone, T.; Probert, A. W., Jr.; Marcoux, F. W.; Coughenour, L. L.; Brahce, L. J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1580.

dieser Beziehung zwei Methoden beschreiben – Schützung mit Ac_2O[124, 125] bzw. Acetylchlorid[126]. Weitere Information über Schutzgruppen bot Literatur[127]. Für das vorliegende Problem wurde zunächst ebenfalls die Acetyl-Gruppe gewählt, später aber auch die Pivaloyl- und Trityl-Gruppe[128, 129]. Die Acetyl- und die Trityl-Schutzgruppe sind meist recht sanft unter wässrig-sauren Bedingungen zu entfernen. Die Pivaloyl-Schutzgruppe hingegegen ist eine sehr stabile Schutzgruppe, die erst in stark saurem Milieu entfernt werden kann.



Schema 45: *Beispiele literaturbekannter Schützungen von Aminonitrilen mit der Acetyl-Gruppe*

Anhand von Versuchen an 23 sollte ermittelt werden, welche der drei Schutzgruppen am besten geeignet wäre. Hierzu wurde 23 als Rohprodukt zur weiteren Reaktion eingesetzt. In Anlehnung an oben genannte Literatur für S45.1[123, 124, 126] und S45.2[125] (Schema 45) sollte zunächst die Acetyl-Gruppe erprobt werden.

---

[124] McLaren, A. B.; Baker, R. J.; Wilson, J. G. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 449.

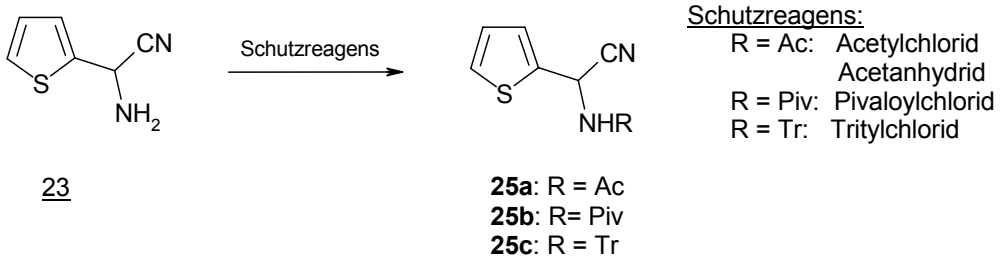
[125] Kis-Tamas, A.; Huszar, C.; *Castro, B. PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9905119.

[126] López-Serrano, P.; Jongejan, J. A.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 219.

[127] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.,* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **1999**, 520.

[128] Applegate, H. E.; Cimarusti, C. M.; Dolfini, J. E.; Funke, P. T.; Koster, W. H.; Puar, M. S.; Slusarchyk, W. A.; Young, M. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 811.

[129] Lee, J.-M.; Lim, H.-S.; Seo, K.-C.; Chung, S.-K. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3639.

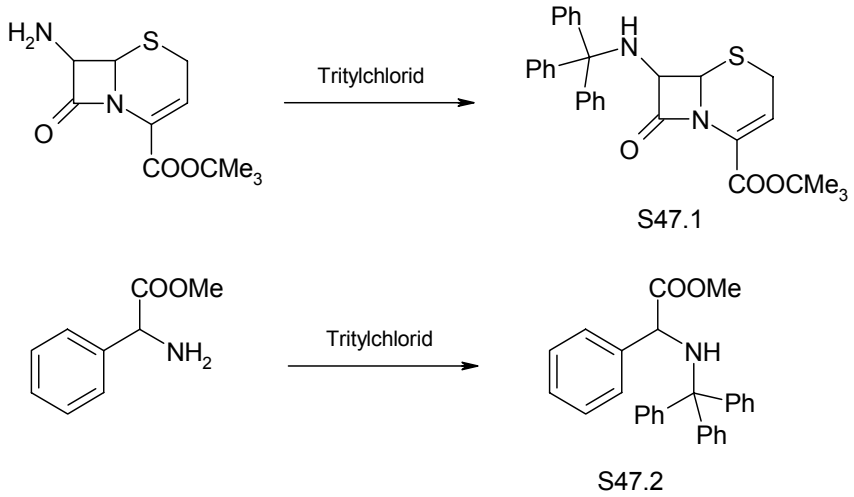


23

25a: R = Ac
25b: R= Piv
25c: R = Tr

Schema 46: *Schützung von Aminonitril 23*

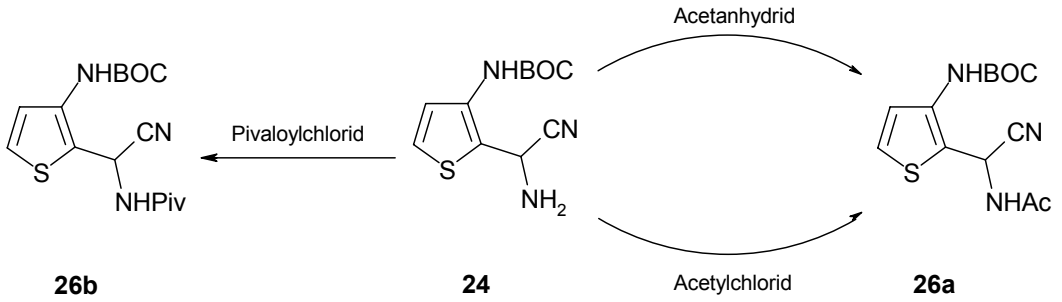
Die Schützung mit Acetylchlorid zu **25a** verlief trotz niedriger Reaktionstemperatur schlecht, Ac_2O hingegen erwies sich als wesentlich bessere Alternative. Die Einführung der Pivaloyl-Gruppe ergab **25b** in sehr guten Ausbeuten nach einem aus Literatur[126] modifizierten Protokoll für Acetylchlorid. Das mit Tritylchlorid geschützte Aminonitril **25c** konnte in mäßigen Ausbeuten nach Literatur für S47.1[128] und S47.2[129] (Schema 47) erhalten werden (Schema 46).



Schema 47: *Beispiele literaturbekannter N-Schützungen mit der Trityl-Gruppe*

Kapitel 3.4.2.2. (Seite 60) beschreibt die Alkoholyse von **25a-c**. Die Ausbeuten dieser Experimente boten einen guten Hinweis auf die Stabilität der jeweiligen Schutzgruppe unter gegebenen Reaktionsbedingungen. In Folge sollten sie ein wesentliches Kriterium für die Wahl der Schutzgruppe für das eigentlich benötigte Molekül **24** sein. Aus den erhaltenen Ausbeuten für die Umsetzung – zunächst Schützung, dann Alkoholyse - von 23 war die Schützung mittels Pivaloylchlorid zu bevorzugen. Da die Pivaloyl-Gruppe oft nur unter sehr drastischen Bedingungen und mit schlechten Ausbeuten abspaltbar ist, sollte auch die Reaktion mit Ac_2O auf ihre Anwendbarkeit im Fall von **24** untersucht werden (Tabelle 2).

Im Gegensatz zu 23 verlief die Einführung der Acetyl-Gruppe mit Acetylchlorid zu **26a** unbefriedigend. Das Produkt konnte in schlechten Ausbeuten in 100mg-Ansatz bei hoher Verdünnung erhalten werden. Hingegen verlief die Schützung mit Ac_2O zufrieden stellend. Pivaloylchlorid konnte analog 23 gut mit **24** zu **26b** umgesetzt werden (Schema 48). Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass Acetylchlorid zu reaktiv für eine Umsetzung mit dem thermisch instabilen **24** ist. Trotz Außenkühlung und intensivem Rühren könnte es zu lokalen Erwärmungen kommen, die eine Zersetzung von **24** bewirken (Schema 48).



Schema 48: *Schützung von Aminonitril **24***

Die Einführungen beider Schutzgruppen verliefen schlussendlich mit brauchbaren Ausbeuten, wobei die Acetyl-Gruppe etwas schlechter abschnitt.

3.4.2.2. Alkoholyse in Anlehnung an die Pinner-Synthese

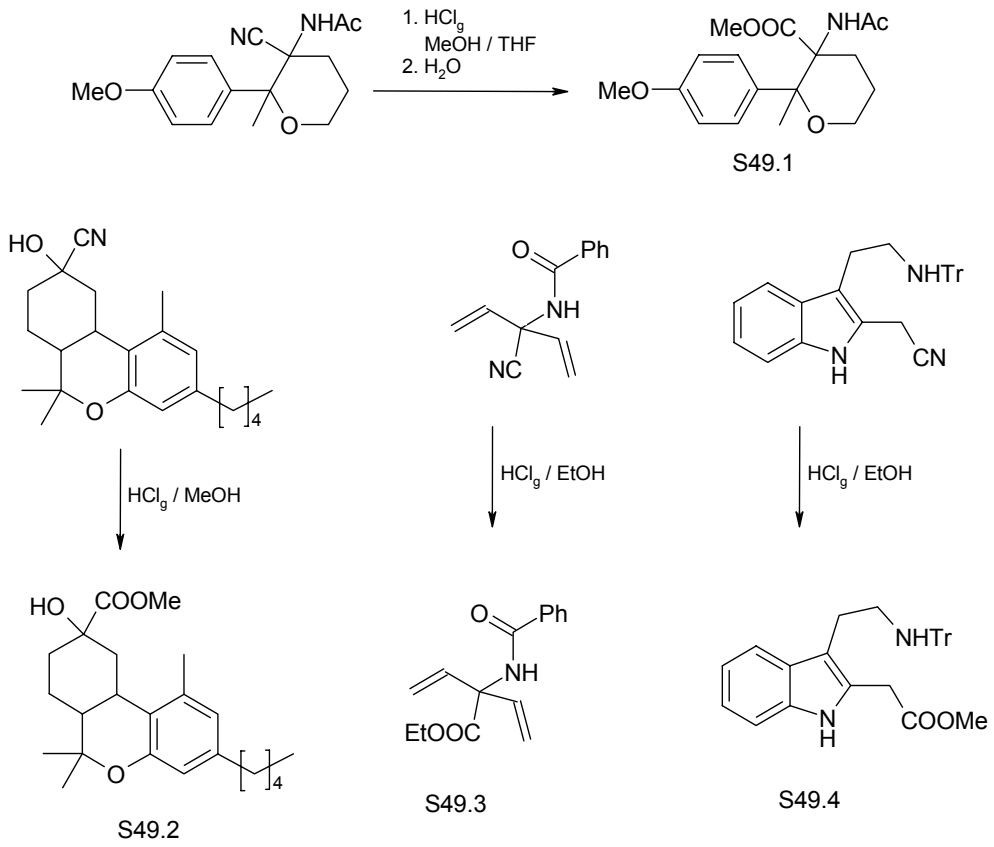
Die Pinner-Synthese ist eine elegante Methode um mit HCl-Gas in MeOH Nitrile in Ester überzuführen. Dabei bildet sich das Pinnersalz, ein Imidatanion, an welches weitere Nucleophile addiert werden können.

Die Alkoholyse von Nitrilen ist in der Literatur gut dokumentiert. Besonderes Interesse galt Literaturprotokollen, die sehr sanfte Methoden beschreiben, um das Aminonitril so schonend wie möglich zum Methylester umzusetzen. Den meisten Protokollen ist gemein, dass in methanolischem Milieu eine Säure zugegeben wird. Neben klassischen Pinner-Protokollen mit HCl-Gas zu S49.2[130] und S49.3[131] beschreibt die Literatur auch ähnliche Methoden mit

[130] Schwartz, A.; Madan, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5463.

[131] Osuku Opio, J.; Labidalle, S.; Galons, H.; Miocque, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1743.

HCl-gesättigtem MeOH zu S49.4[132] bzw. Lösungsmittelgemischen mit MeOH zu S49.1[133] (Schema 49).



Schema 49: *Klassische, literaturbekannte Beispiele der Pinner-Synthese*

Andere Methoden mit z. B. katalytischer Menge HCl zu S50.1[134] oder *p*-Toluolsulfonsäure zu S50.2[135] sind auch bekannt. Eine Alternative zu diesen, großteils sauren Methoden wäre z. B. auch eine Hydrolyse zur Säure und dann eine Veresterung. Literatur zu S50.3[136] beschreibt eine solche Synthese in der das Nitril zur Säure verseift und dann in MeOH mit Thionylchlorid verestert wird (Schema 50).

---

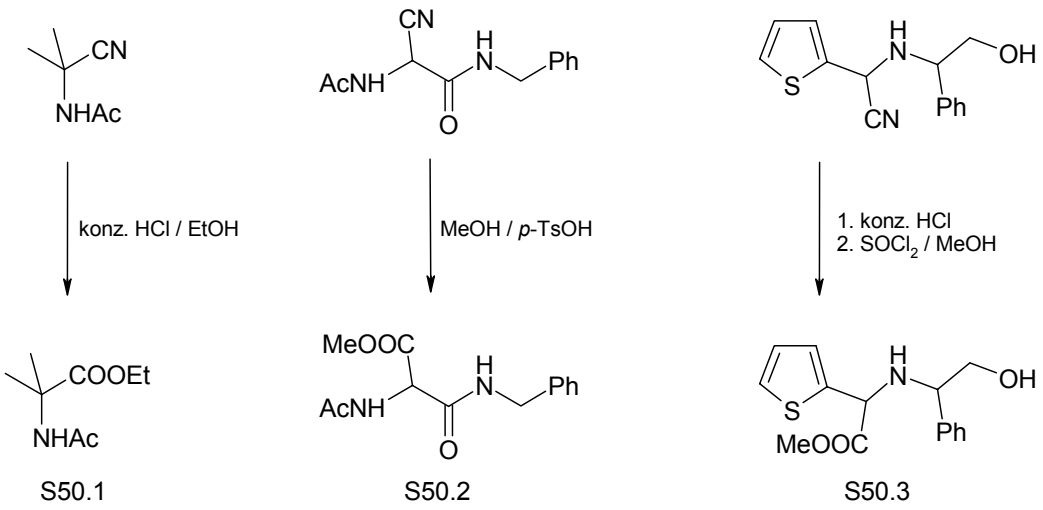
[132] Éles, J.; Kalaus, G.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Szabó, P.; Szabó, L.; Szántay, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8921.

[133] Georgiadis, M. P.; Haroutounian, S. A. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 391.

[134] Hellsing, G. *Chem. Ber.* **1904**, *34*, 1921.

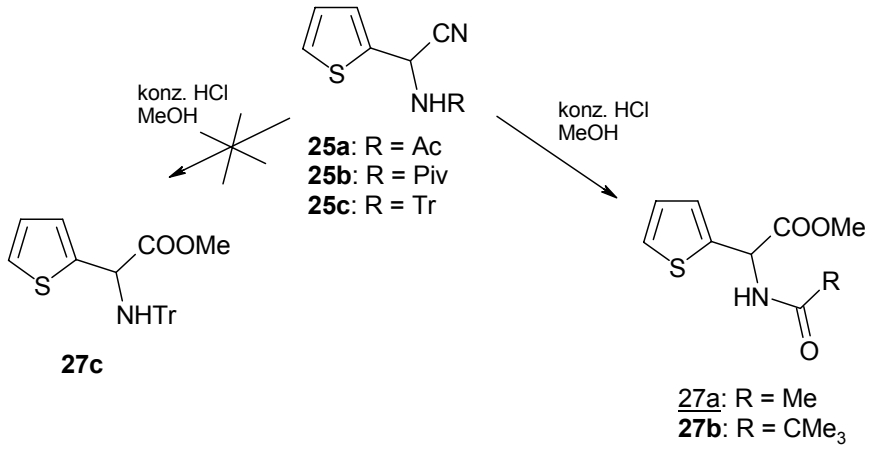
[135] Choi, D.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1907.

[136] Inaba, T.; Kozono, I.; Fujita, M.; Ogura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2359.



Schema 50: *Alternative, literaturbekannte Beispiele der Pinner-Synthese*

Angelehnt an Literatur[134] wurden zunächst möglichst schonend versucht die *N*-geschützten Aminonitrile **25a-c** zu verestern. Tabelle 2 zeigt die Ausbeuten detailliert über jeden Schritt und als Endausbeute für jede Substanz. Wie erwartet, war die Pivaloyl-Gruppe die stabilste Schutzgruppe. *N*-Trityl-geschütztes Aminonitril wurde bereits unter diesen milden Bedingungen zersetzt (Schema 51).



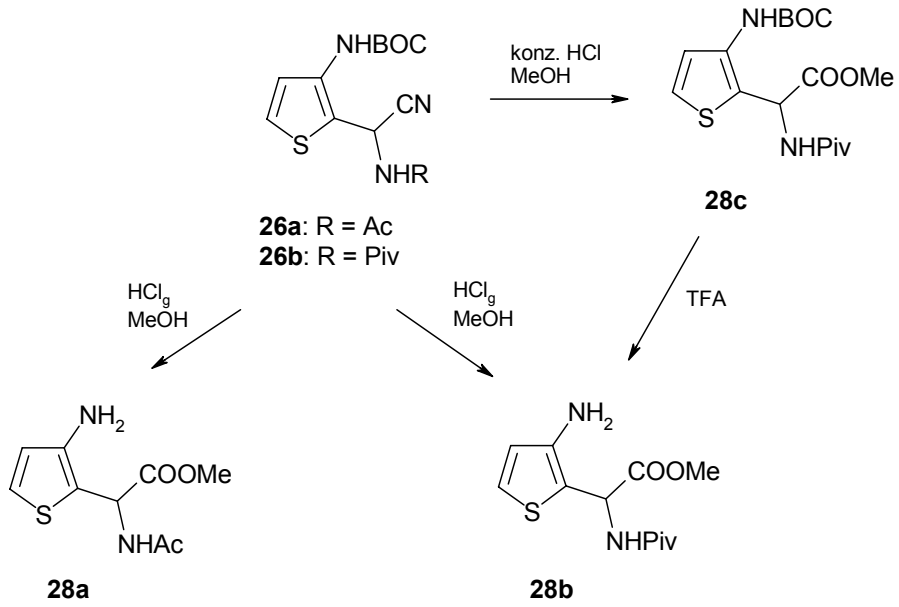
Schema 51: *Alkoholyse am Testsystem*

Diese Ergebnisse waren – wie bereits im vorangehend Kapitel 3.4.2.1. (Seite 57) vorweggenommen - Grundlage für die Wahl der Schutzgruppe des eigentlichen Aminonitrils **24**. Tabelle 2 gibt eine Zusammenfassung über die Ausbeuten.

Substanz	Strecker	Schützung	Alkoholyse	Gesamt
27a	84%	60%	34%	17%
27b	84%	78%	85%	56%
27c	84%	56%	0%	0%

Tabelle 2: *Modellsynthese – Ausbeuten*

Literatur[134] wurde auf **26a** und **26b** angewendet. Die Acetyl-Gruppe erwies sich als zu labil und im Falle von **26a** konnte nur Zersetzungsprodukt isoliert werden. Das selbige Protokoll an **26b** angewendet, lieferte den Aminoester **28c** in guten Ausbeuten. Die Entschützung von **28c**[127] lieferte das freie 3-Amino-thiophen **28b**. Die Umsetzung von **26a** und **26b** nach Literatur[135] lieferte in beiden Fällen Edukt.



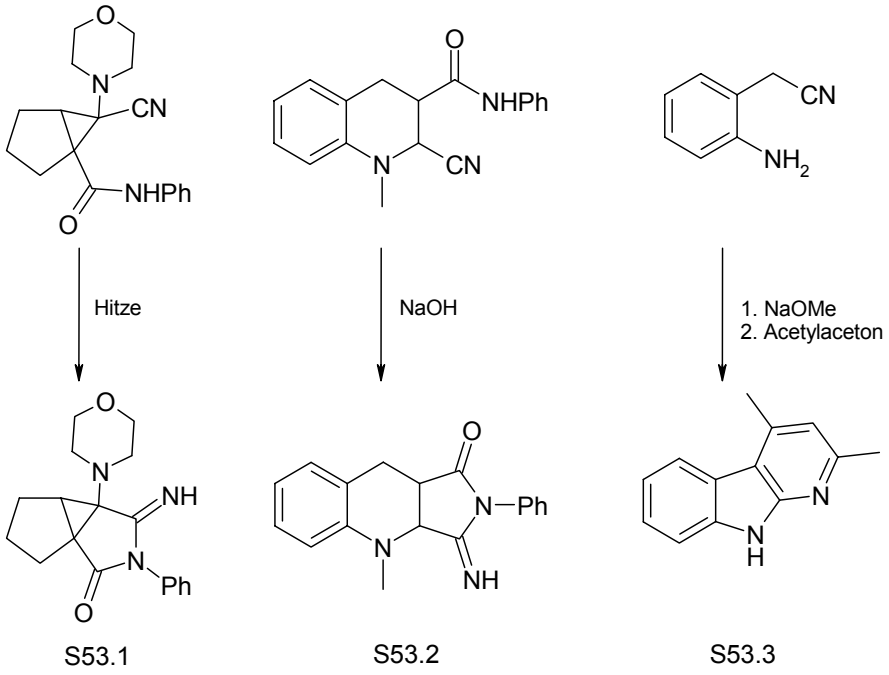
Schema 52: *Alkoholyse von **26a, b***

Gutes Ergebnis lieferten Versuche in Anlehnung an Literatur[130, 131] im Fall von **26b**. Der Alkoholyse ging unter diesen Bedingungen auch eine Abspaltung der BOC-Gruppe einher und lieferte **28b** in zufrieden stellender Ausbeute. Die Ausbeuten dieser Reaktion und der oben beschriebenen zweistufigen Synthese – Alkoholyse, dann Entschützung – waren vergleichbar, jedoch war der Arbeitsaufwand im ersteren Fall deutlich geringer. Nach selbigen Reaktionsbedingungen wurde auch **28a** hergestellt. Die Ausbeute, auf die sich eine Temperaturerniedrigung positiv auswirkte, war in diesem Fall niedriger. Diese Tatsache untermauert die Annahme und die Ergebnisse der Vorversuche bei den Thiophen-2-

carbaldehyd Folgeprodukten **25a** und 27a, dass die Acetyl-Gruppe für den vorliegenden Zweck zu labil ist (Schema 52).

3.4.2.3. Zyklisierungsversuche zum Thienopyrrolidinon-System

Für die vorliegende Fragestellung bzgl. der Zyklisierung von **26a, b** bzw. **28a, b** zu Thienopyrrolidinonen 29a, b lieferte die Literatur keine sehr befriedigende Antwort. Nur sehr allgemeine Literaturprotokolle boten bescheidene Information über intramolekulare Bindungsknüpfungen zwischen Nitril- und Aminogruppen zu 5-Ringen. Literatur[137] beschreibt eine solche Bindungsknüpfung zu S53.1 spontan bei erhöhter Temperatur und erniedrigtem Druck. Protokolle an anderen Stellen beschreiben Ringschlüsse zu Iminopyrrolidonen (S53.2)[138] und – ähnlich der Fischer-Synthese[139], die sauer katalysiert wird – zu Indolderivaten (S53.3)[140] mit Basenzugabe (Schema 53).



Schema 53: *Beispiele literaturbekannter Zyklisierungen mit Nitrilen*

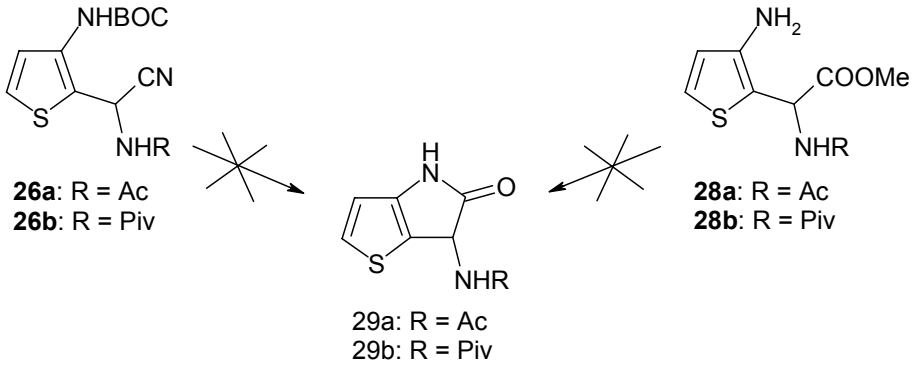
[137] Vilsmaier, E.; Adam, R.; Tetzlaff, C.; Cronauer, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3683.

[138] Nisole, C.; Uriac, P.; Toupet, L.; Huet, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 889.

[139] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, 2nd Ed*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 106.

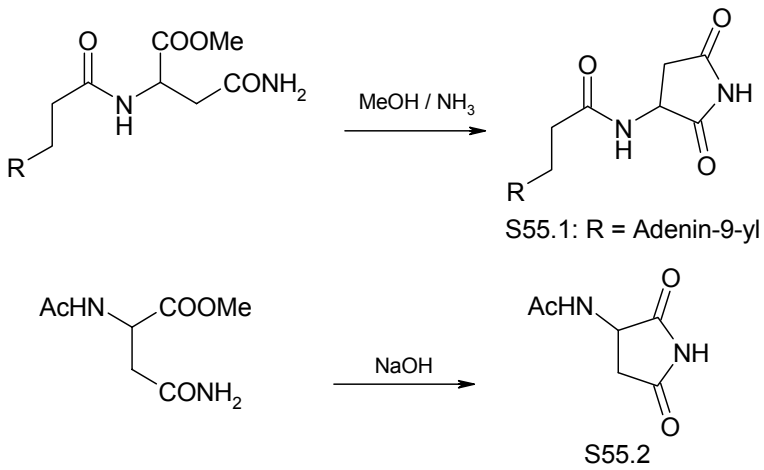
[140] Fey, P.; Lenfers, J.-B. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO9965902.

Rein thermisch konnten die Aminonitrile **26a, b** nicht umgesetzt werden. Bei hohen Temperaturen, sowie unter Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle, wurden in beiden Fällen lediglich Zersetzungsprodukte isoliert. Basenzugabe führte zu einem ähnlichen Ergebnis (Schema 54).



Schema 54: *Zyklisierungsversuche zu 29a, b*

Im Falle der Synthese von entsprechenden 5-Ringen aus Aminen oder Amiden und Estern ist die Literatur ähnlich bescheiden. Bekannt sind Reaktionen unter basischen Bedingungen zu S55.1[141] und S55.2[142] **(**Schema 55**)**.



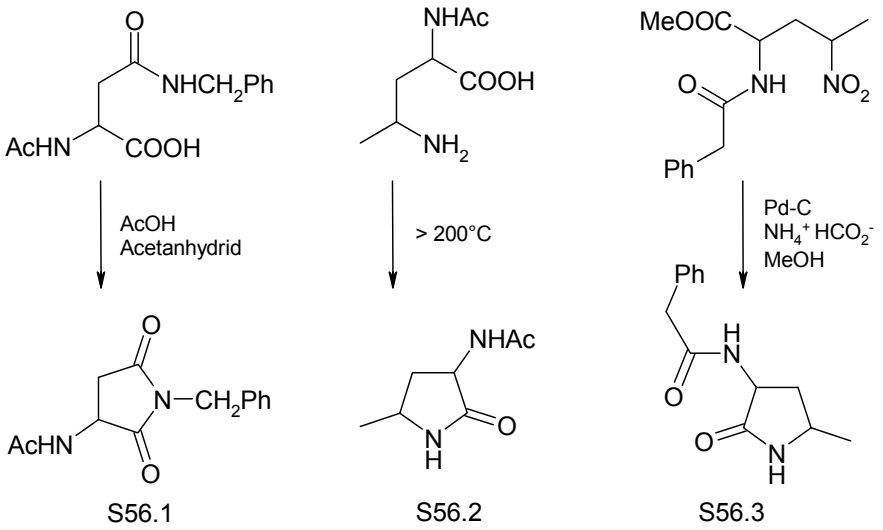
Schema 55: *Beispiele literaturbekannter „basischer" Zyklisierungen mit Carbonsäure-Derivaten*

Weiters beschreibt die Literatur im Sauren Reaktionen zu S56.1[143] , thermisch zu S56.2[144] und unter reduktiven Bedingungen zu S56.3[145] (Schema 56).

---

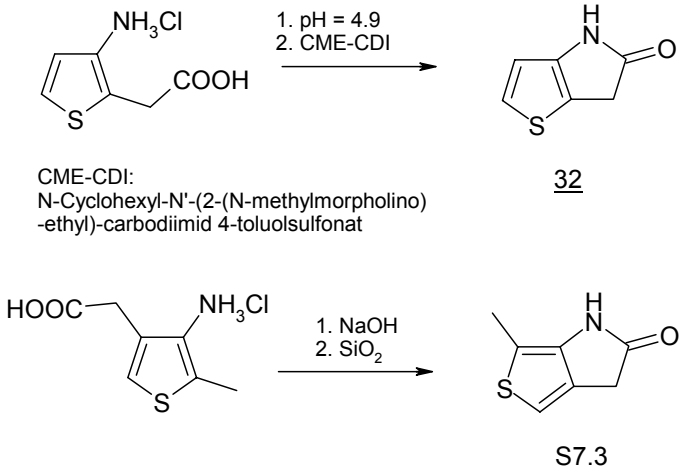
[141] Takimoto, M.; Takenaka, A.; Sasada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3070.

[142] Liotta, L. J.; Gibbs, R. A.; Taylor, S. D.; Benkovic, P. A.; Benkovic, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4729.



Schema 56: *Alternative Beispiele literaturbekannter Zyklisierungen mit Carbonsäure-Derivaten*

Auch sind Synthesen zu Thienopyrrolidinon 30[46] und S7.3[47] mittels einer intramolekularen Bindungsknüpfung zwischen einem Amin und einer Säure beschrieben (Schema 57).



Schema 57: *Synthesen literaturbekannter Thienopyrrolidinone*

Andere Möglichkeiten zur Bildung einer zyklischen Peptidbindung werden in Kapitel 3.6.1. (Seite 115), das auf der Synthesestrategie in Literatur[46] beruht, diskutiert.

Die Zyklisierung der Aminoester **28a** und **28b** thermisch[144] ohne Basenzugabe ergab im Falle von **28a** Zersetzungsprodukte, im Fall von **28b** Ausgangsmaterial. Unter Bedingungen in der

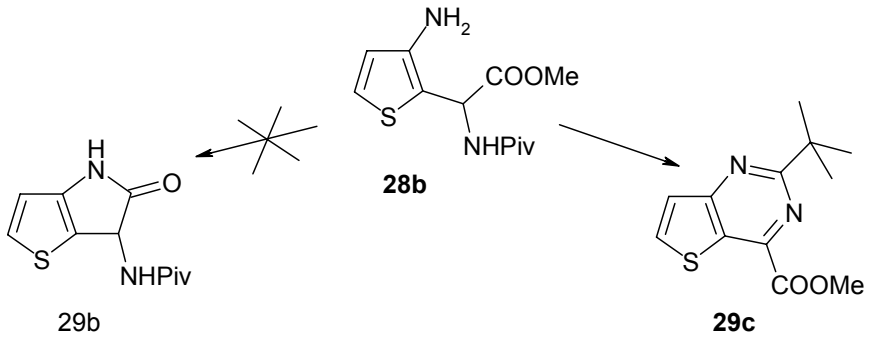
---

[143] McMillan, F. H.; Albertson, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3778.

[144] Ettlinger, L.; Gäumann, E.; Hütter, R.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähner, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 563.

[145] Crossley, M. J.; Crumbie, R. L.; Fung, Y. M.; Potter, J. J.; Pegler, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2883.

Mikrowelle und mit Base zersetzte sich auch **28b**. Angeknüpft an die Ergebnisse aus Kapitel 3.5.2.1. (Seite 85), wurde **28b** unter den dort beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Es konnte wie auch dort ein vollständig aromatisiertes Thienopyrimidin-Derivat – **29c** - isoliert werden (Schema 58).



Schema 58: *Zyklisierung von **28b** zu **29c***

Die Struktur von **29c** konnte mittels Röntgenbeugungsanalyse abgesichert werden (Abbildung 4).

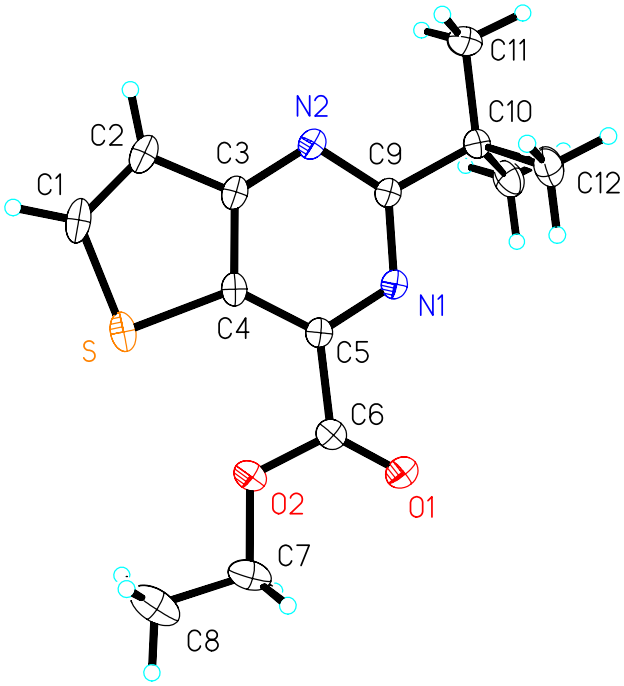
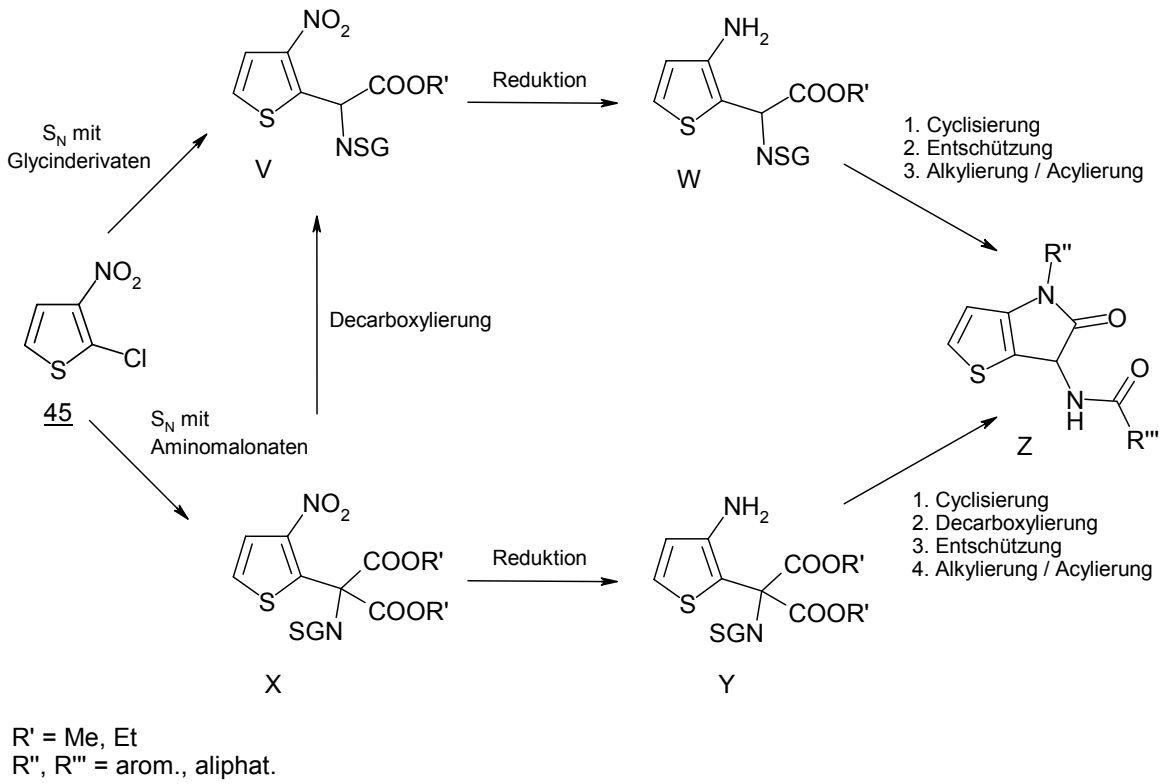


Abbildung 4: *Kristallstruktur von **29c***

Da die Zyklisierung an **28b** offensichtlich am amidischen Carbonyl und somit eine Fünf-Sechs-Ring Bildung bevorzugt ist, wurde diese Strategie nicht mehr verfolgt.

3.5. S_N-Reaktionen an 2-Chlor-3-nitrothiophen-Derivaten

Die organische Chemie kennt – abhängig von Reaktionsbedingungen, Nukleophil und Abgangsgruppe - eine Vielzahl von S_N-Reaktionen, die aber grundsätzlich in die zwei großen Gruppen S_N1 und S_N2 unterteilt werden können. Aromaten sind für diese S_N-Reaktionen ungeeignet, können jedoch nach diversen anderen Mechanismen Reaktionen mit Nukleophilen eingehen. Einer dieser Mechanismen ist der S_N2_{Ar}. Entsprechende elektronenziehende Gruppen in *para*- oder *ortho*-Position zur Abgangsgruppe lassen diesen Reaktionsweg für das vorliegende Problem nützlich erscheinen.[146]

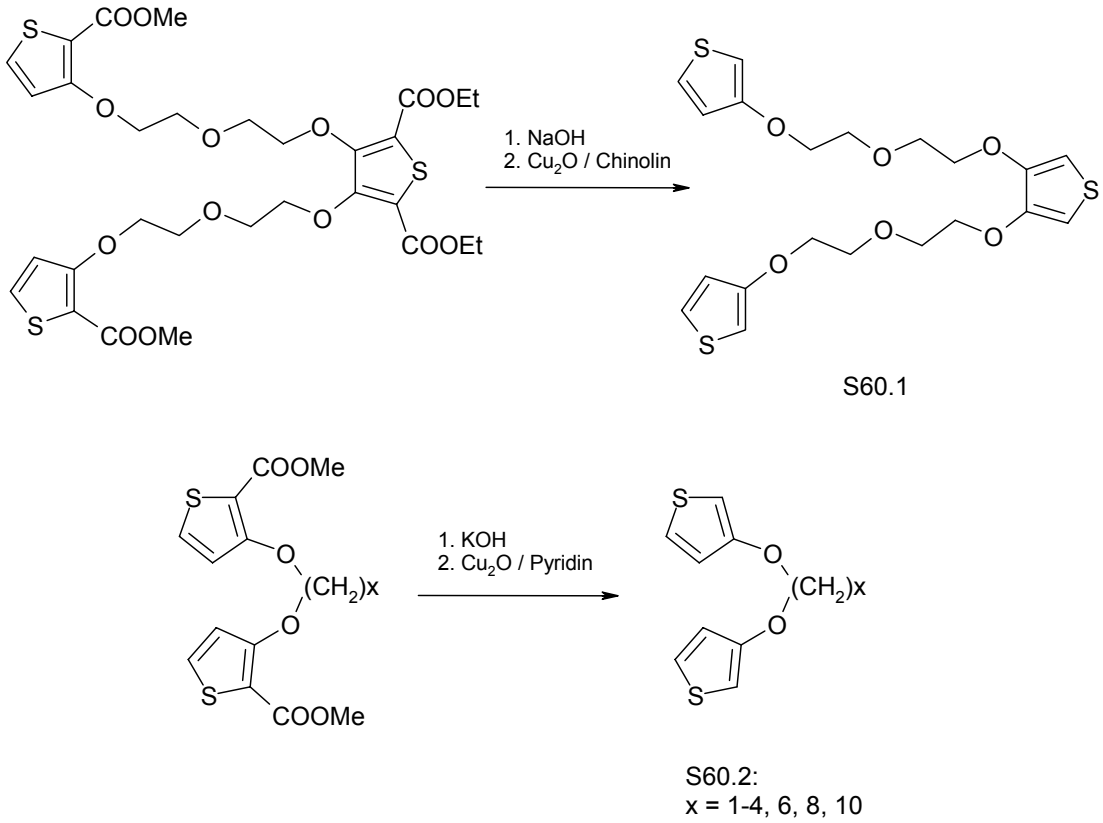


Schema 59: *Syntheseplanung zur S_N-Strategie*

Für die vorliegende Arbeit wurde zunächst 2-Chlor-3-nitrothiophen (47) gewählt, welches aber später auf Grund unzureichender Reaktivität durch 5-Chlor-4-nitrothiophen-2-carbonsäuremethylester (48) ersetzt wurde. Die zusätzliche Ester-Gruppe könnte gegen Ende

[146] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, Fifth Edition* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 850-893.

der Synthesesequenz nach literaturbekannten Methoden zu S60.1[147] oder S60.2[148] (Schema 60) abgespalten werden.

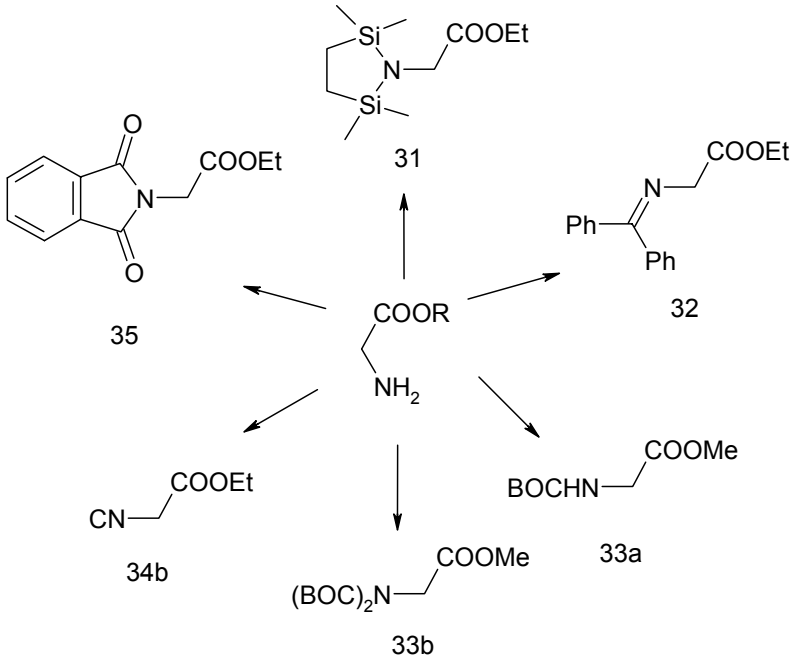


Schema 60: *Beispiele literaturbekannter Decarboxylierungen an Thiophenen*

Als Nukleophile sollten grundsätzlich zwei Verbindungsklassen eingesetzt werden – *N*-geschützte Glycinester und *N*-geschützte Aminomalonsäurediester - die nach Deprotonierung das Chlorid substituieren könnten, um V bzw. X zu erhalten. Mittels einfacher Decarboxylierung der Aminomalonsäurediester X könnte auch eine Brücke zu den Glycinestern V geschlagen werden. In beiden Fällen wäre der folgende Schritt eine Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin W bzw. Y, um dann die Zyklisierung zum gewünschten Thienopyrrolidinon durchführen zu können. Nach entsprechenden Funktionalitätsänderungen sollten die gewünschten Zielverbindungen Z erhalten werden (Schema 59).

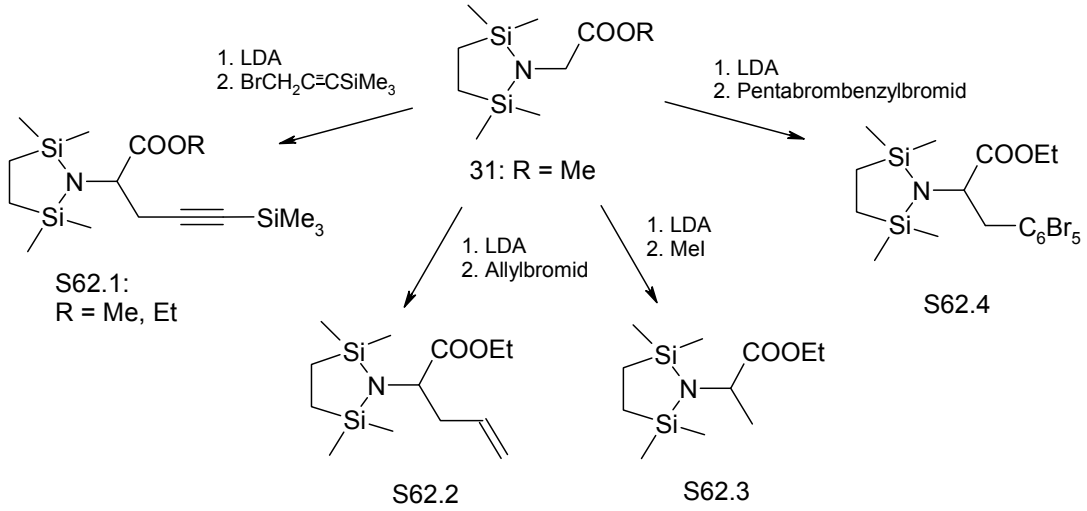
[147] Halfpenny, J.; Rooney, P. B.; Sloman, Z. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6223.

[148] Chaffin, J. D. E.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1398.



Schema 61: *Verwendete Glycin-Derivate 31–35*

Nukleophile Tauschreaktionen mit entsprechenden Nukleophilen 31-44 (Schema 61 & Schema 64) an geeigneten Nitrothiophenen werden in der Literatur kaum beschrieben. Aus der Reihe der Glycin-Derivate 31-35 (Schema 61) sind Umsetzungen von 31 zu S62.1-3[149], S62.1[150], S62.2[151] (Schema 62) und



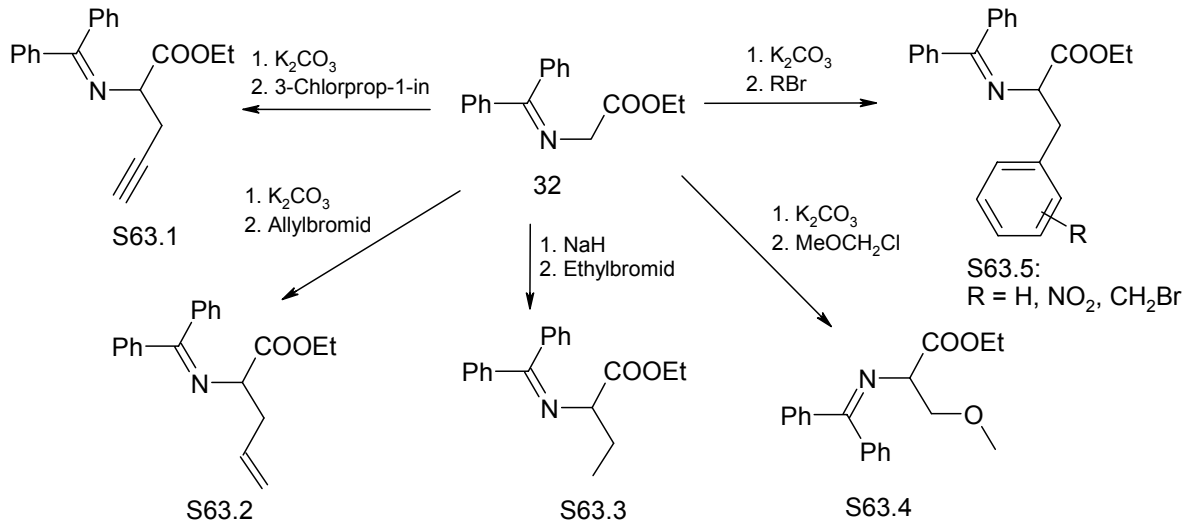
Schema 62: *Beispiele literaturbekannter S_N-Reaktionen mit STABASE-Glycin 33*

[149] Djuric, S.; Venit, J.; Magnus, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1787.

[150] Leduc, R.; Bernier, M.; Escher, E. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 960.

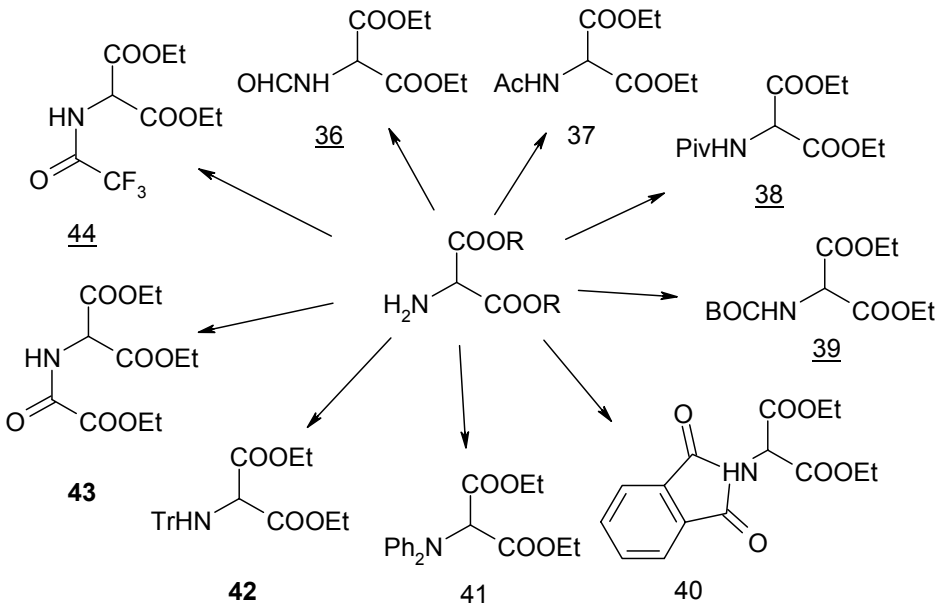
[151] Sofia, M. J.; Chakravarty, P. K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3318.

32 zu S63.1-5[152, 153, 154, 155, 156] (Schema 63) mit diversen Halogeniden bekannt.



Schema 63: *Beispiele literaturbekannter S_N-Reaktionen mit dem Glycinderivat 32*

Aus der Reihe der Aminomalonsäureester 36-44 (Schema 64) sind Umsetzungen von



Schema 64: *Verwendete Aminomalonsäure-Derivate 36 – 44*

---

[152] Rao, M. N.; Holkar, A. G.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4717.

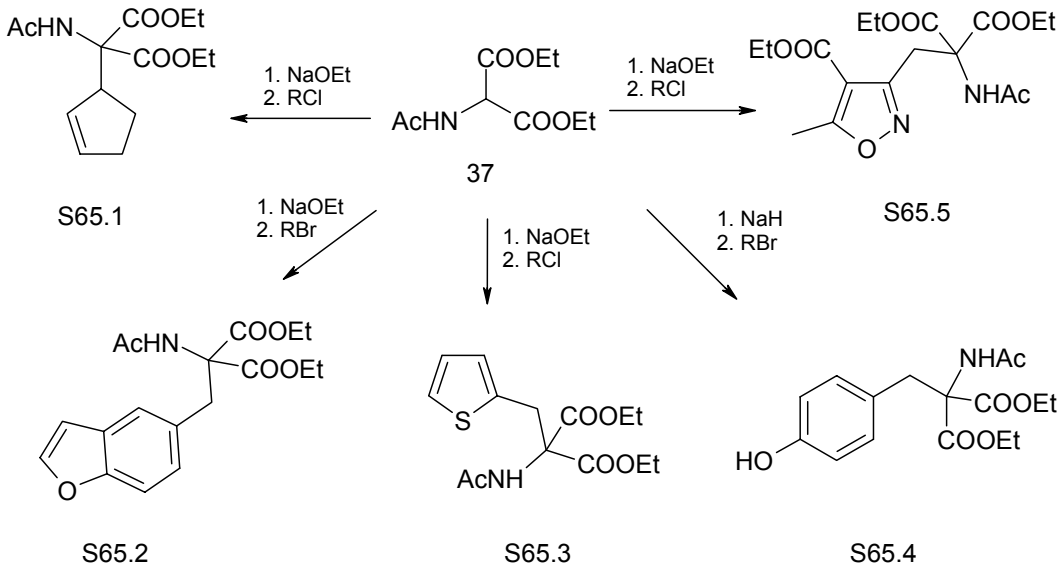
[153] Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8535.

[154] López, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8365.

[155] Ridvan, L.; Závada, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14793.

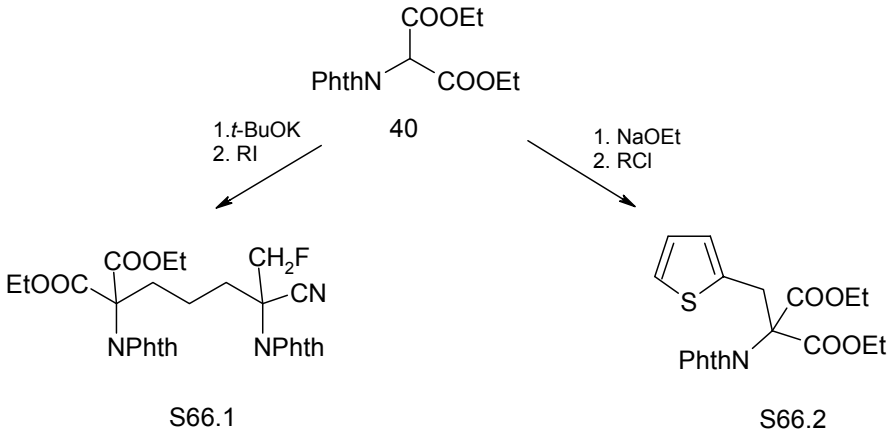
[156] Dubois, J.; Fourès C.; Bory, S.; Falcou, S.; Gaudry, M.; Marquet, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1001.

39 zu S65.1[157], S65.2[158], S65.3[159], S65.4[160], S65.5[161] (Schema 65) und



Schema 65: *Beispiele literaturbekannter S_N-Reaktionen mit (Acetylamino)malonsäureester 37*

42 zu S66.1[162], S66.2[159] (Schema 66) mit diversen Halogeniden bekannt.



Schema 66: *Beispiele literaturbekannter S_N-Reaktionen mit (Phthalimidolylamino)malonsäureester 40*

---

[157] Andersen, L.; Nielsen, B.; Jaroszewski, J. W. *Chirality* **2000**, *12*, 665.

[158] Behrens, C.; Nielsen, J. N.; Fan, X.-J.; Doisy, X.; Kim, K.-H.; Praetorius-Ibba, M.; Nielsen, P.; Ibba, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9443.

[159] Dittmer, K.; Herz, W.; Chambers, J. S. *J. Biol. Chem.* **1946**, 541.

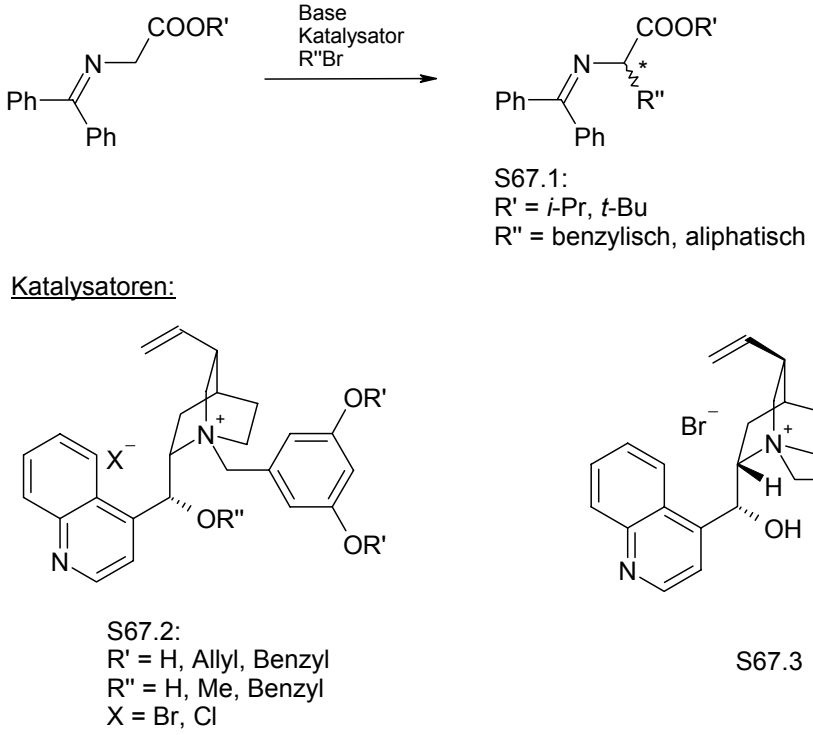
[160] Cooper, M. S.; Seton, A. W.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2613.

[161] Madsen, U.; Sløk, F. A.; Stensbøl, T. B.; Bräuner-Osborne, H.; Lützhøft, H.-C. H.; Poulsen, M. V.; Eriksen, L.; Krogsgaard-Larsen, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 69.

[162] Gerhart, F.; Higgins, W., Tardif, C.; Ducep, J.-B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2157.

3.5.1. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Glycinestern

In der Literatur ist zur Einführung der α-Aminosäure-Funktionalität die Anwendung von *N*-(Diphenylmethylen)glycinestern als Nukleophile sehr gut belegt. Literaturstellen[152-156] boten für diese Arbeit einen guten Anhaltspunkt über die Reaktivität dieser Ester. Zahlreiche weitere Literaturstellen beschreiben besonders den Einsatz dieser Glycinester zur α-Aminosäure-Einführung in der asymmetrischen Synthese zu S67.1 mit diversen Katalysatoren, wie z. B. S67.2 und S67.3[163, 164, 165] (Schema 67).



Schema 67: *Beispiele literaturbekannter S_N-Reaktionen mit Diphenylmethylenglycinen in der asymmetrischen Synthese und einige Katalysatoren*

Auch mit STABASE-Glycinestern kennt die Literatur geeignete Beispiele[149-151]. Für 34b und 35 sind in der Literatur Protokolle zur Deprotonierung der α–Position und folgenden Kondensationen bzw. Michael-Additionen bekannt, Umsetzungen mit Alkyl- oder Arylhalogeniden werden aber nicht beschrieben.

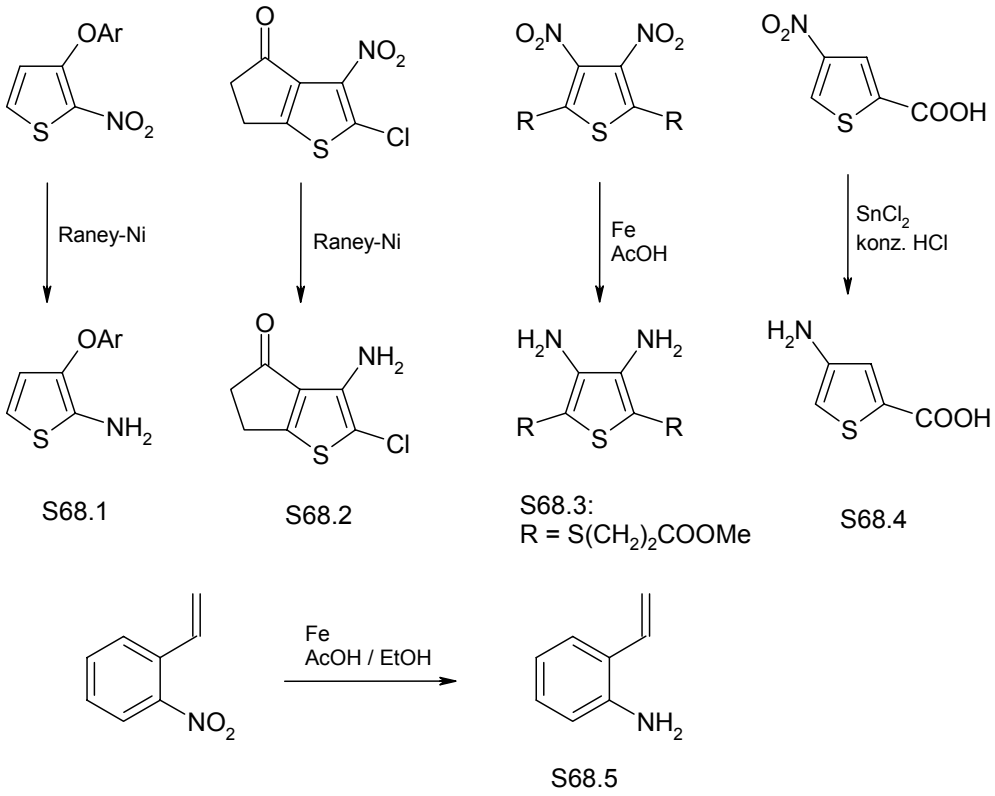
---

[163] Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6447.

[164] Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Guillena, G.; Kreiter, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2181.

[165] Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Park, M.; Huh, H.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.

Nach erfolgtem nukleophilen Tausch, ist die Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin notwendig. Reduktionen von Nitrothiophenen zu den Aminen S68.1, S68.2[166], S68.3[167], S68.4[168] und von Nitrobenzolen zu S68.5[169] sind in der Literatur gut belegt (Schema 68).



Schema 68: *Beispiele literaturbekannter Reduktionen von Nitrothiophenen und Nitrobenzolen*

Die folgenden Zyklisierungen zum Thienopyrrolidinon-System wurden bereits in Kapitel 3.4.2.3. (Seite 64) behandelt. Alkylierungs- bzw. Acylierungsreaktionen sollten letztendlich auch hier die gewünschten Derivate ergeben.

3.5.1.1. Herstellung der Chlor-nitrothiophene 45 und 46

In Anlehnung an Literatur[170] konnte aus dem kommerziell erhältlichem 5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid das Thiophen 45 erhalten werden. Thiophen 46 konnte nach

---

[166] Binder, D.; Pyerin, M.; Steindl, R.; Weisgram, M. *Monatsh. Chem.* **1998**, 887.

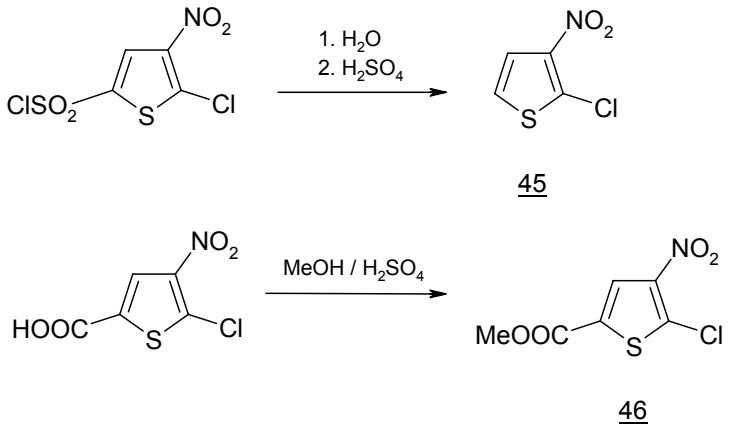
[167] Erker, T. *Monatsh. Chem.* **1998**, 679.

[168] Fu, M.; Nikolic, D.; Van Breemen, R. B.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7751.

[169] Subramanyam, C.; Noguchi, M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5580.

[170] Hurd, C. D.; Kreuz, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2965.

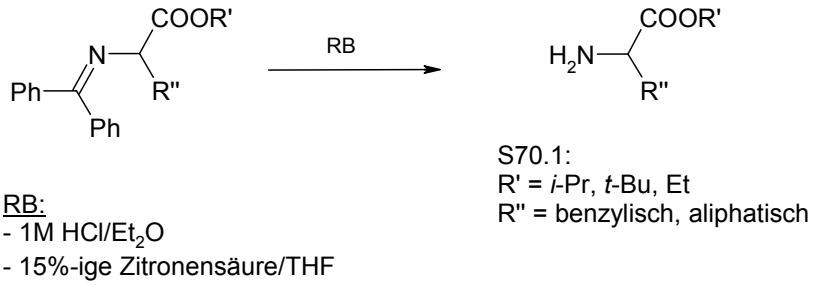
Literatur[171] durch klassische Veresterung der entsprechenden Thiophen-2-carbonsäure erhalten werden (Schema 69).



Schema 69: *Herstellung der Chlornitrothiophene 45 und 46*

3.5.1.2. N-(Diphenylmethylen)glycinethylester (32) als Reagens

Die Herstellung von 32 ist literaturbekannt und wurde in Kapitel 3.2.2.2. (Seite 44) umrissen. Die Entschützung der Amino-Gruppe erfolgt unter milden, schwach sauren Bedingungen zum jeweiligen Amin S70.1[153, 163] (Schema 70).

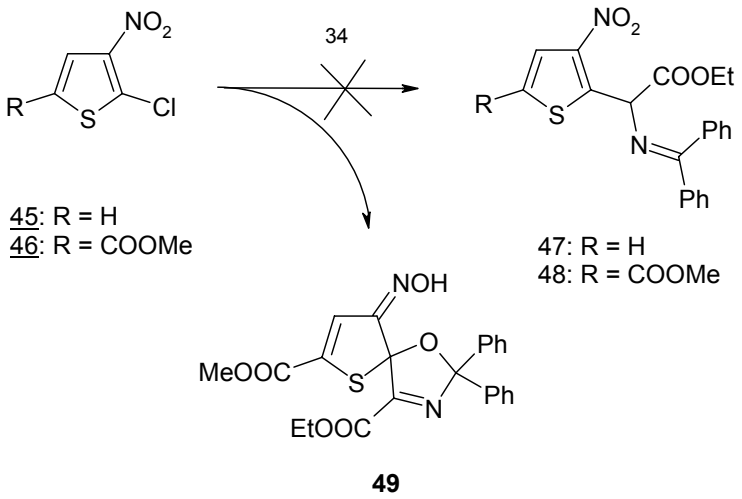


Schema 70: *Beispiele literaturbekannter Entschützungen von Diphenylmethylenglycinen*

Angelehnt an oben präsentierte Literatur[152-155] konnte die Umsetzung von 32 mit 45 zu 47 nicht bewerkstelligt werden. Hingegen war die Ausbeute der Reaktion mit 46 analog Literatur[149] fast quantitativ. Da die NMR-Analyse zu Zweifeln an der erwarteten Struktur 48 führte, wurde die kristalline Verbindung einer Röntgenbeugungsanalyse unterzogen, woraus sich die Struktur der Spiroverbindung **49** ergab. (Schema 71, Abbildung 5).

---

[171] Becker, H. G. O. et al. *Organikum, 20. Aufl.*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg-Leipzig, **1996**, 442.



Schema 71: *Umsetzung von 32*

Dieses Ergebnis war insofern sehr überraschend, als die Aromatizität des Thiophen-Rings dabei aufgehoben wird. In der Literatur wurden keine Hinweise auf mögliche Mechanismen gefunden. Die Ausbildung dieses neuartigen Spiro-Grundkörpers ist wahrscheinlich auch die treibende Kraft für den nukleophilen Tausch, da mit keinem der später eingesetzten Glycin-Nukleophile eine Reaktion am α-Kohlenstoff beobachtet werden konnte.

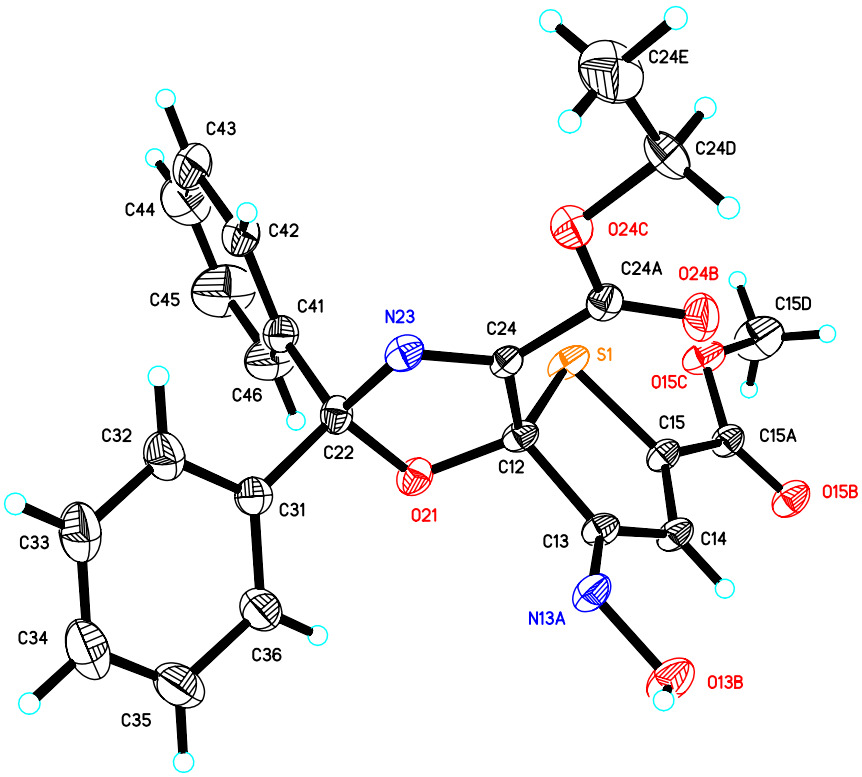
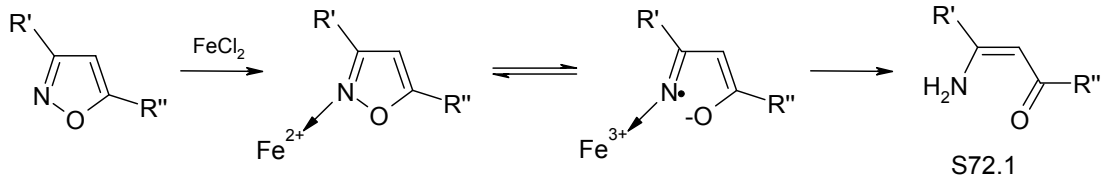


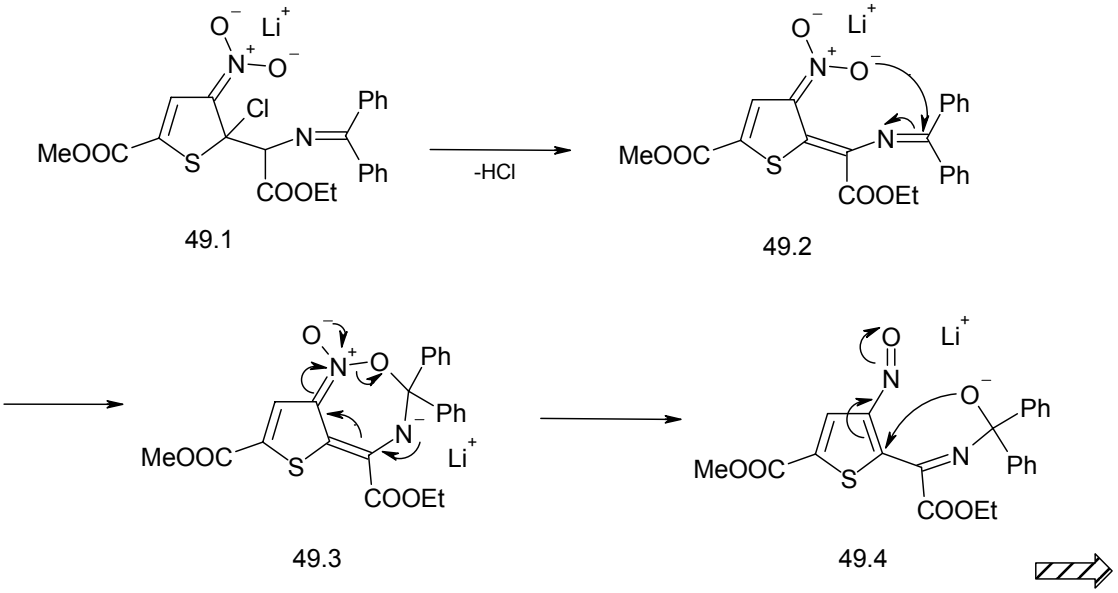
Abbildung 5: *Kristallstruktur von **49***

Eine mögliche Erklärung des Mechanismus wäre, dass zunächst das Nukleophil angreift und sich ein Meisenheim-artiger Komplex 49.1 ausbildet. Es folgt eine Eliminierung von HCl zu 49.2. In einem folgenden Schritt greift der anionische Sauerstoff an der C=N-Doppelbindung an. Das so entstandene Oxadiazepan 49.3 spaltet durch Li^+-Katalyse - ähnlich der Fe^{3+}-Katalyse in Literatur[172] zu S72.1 (Schema 72) - die N-O – Bindung. Durch e^--Paar-Verschiebung rearomatisiert das Thiophen zum 3-Nitroso-thiophen 49.4.

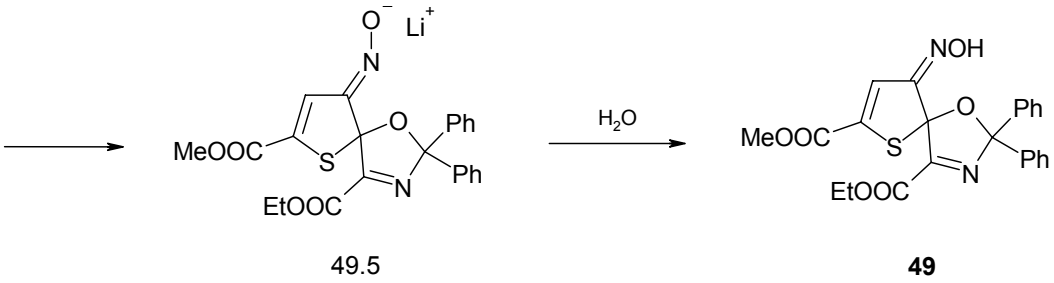


Schema 72: *Literaturbekannte N-O-Bindungsspaltung unter Fe^{2+}-Katalyse*

Wie in Literatur[172] kann sich im Falle von 49.4 ein Carbonyl nicht ausbilden, der Sauerstoff verbleibt auf der Stufe des Alkoholats und addiert in einer Michael-Addition an die durch die Nitroso-Gruppe aktivierte Doppelbindung des Thiophens, welche durch den e^- - ziehenden Effekt des Esters noch zusätzlich aktiviert wird. Dabei wird ein Oxazolring gebildet. Nach anschließender Hydrolyse von 49.5 bei der Aufarbeitung erhält man **49** (Schema 73).



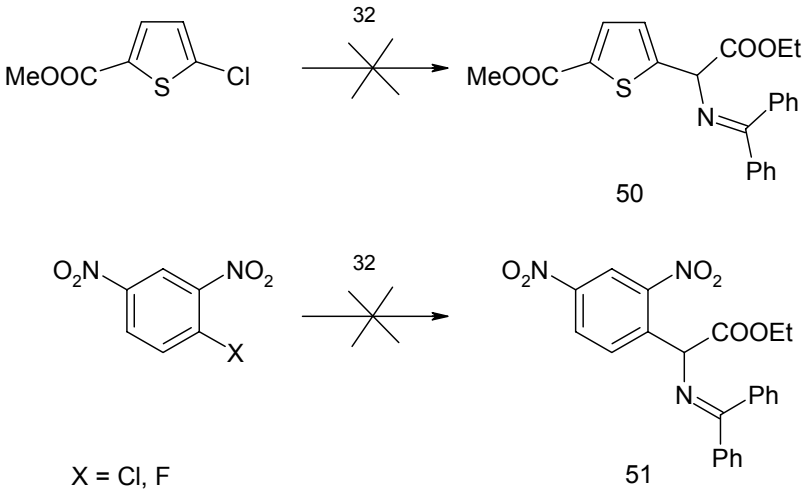
[172] Knipe, A. C.; Watts, W. E. *Organic Reaction Mechanisms* John Wiley & Sons, Inc. Chichester / New York / Weinheim / Brisbane / Singapore / Toronto **1997**, 489.



49.5 **49**

Schema 73: *Mechanismusvorschlag für die Bildung von 49*

Versuche den Oxazolin-Ring sauer mit HCl bzw. basisch mit NaOH bzw. Ethanolat zu öffnen, brachten kein brauchbares Ergebnis. Unter sanfteren Bedingungen konnte nur Edukt isoliert werden, rauere führten zu Zersetzungsprodukten und Benzophenon.
Versuche 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäuremethylester mit 32 zu 50 umzusetzen, schlugen wie bereits im Falle von 45 fehl und lieferten Ausgangsmaterial (Schema 74).



50

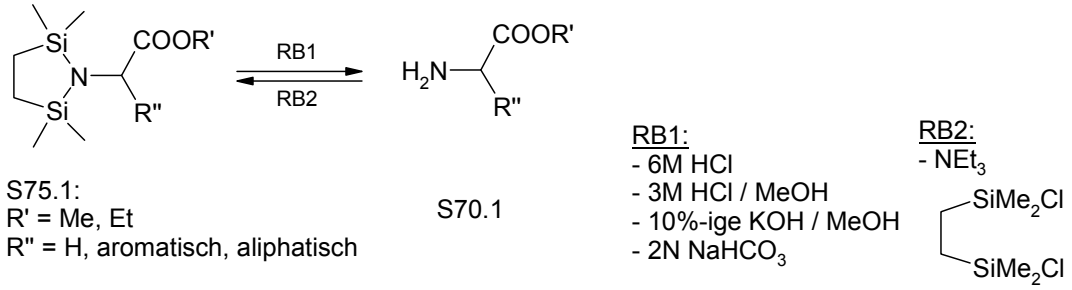
X = Cl, F 51

Schema 74: *Weitere Versuche zur Umsetzung von 32*

Für die nukleophile Substitution mit nachfolgendem Ringschluss scheinen zwei aktivierende Gruppen notwendig zu sein. Umsetzungen mit 2,4-Dinitrochlorbenzol und 2,4-Dinitrofluorbenzol, dem für S_N2Ar Reaktionen sehr gut geeignetem Sanger-Reagenz, zu 51 verliefen negativ. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass auch der Effekt zweier e^- - ziehender Gruppen alleine für eine Reaktion nicht ausreicht. Diese Zyklisierung scheint daher nicht allgemein anwendbar, sie erfordert wahrscheinlich einen e^- - armen Heteroaromaten mit spezifischem Substitutionsmuster (Schema 74).

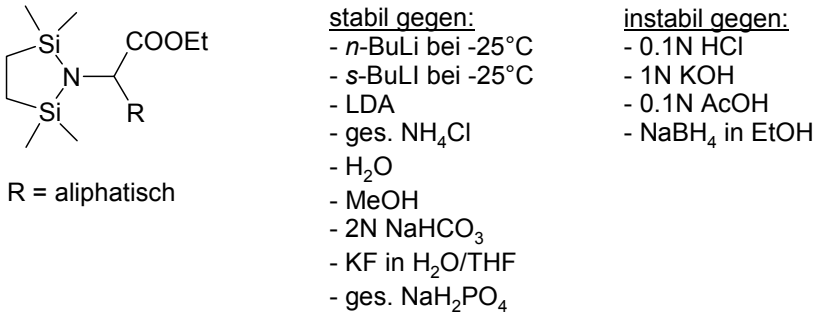
3.5.1.3. (2,2,5,5-Tetramethyl-(1-aza-2,5-disilacyclopent-1-yl)essigsäureethylester

Die Schützung[149, 150] von Glycinester mit Ethan-1,2-diylbis(chlordimethylsilan) zu S75.1 und die Umsetzungen des Produkts nach erfolgter Deprotonierung als Nukleophil[149-151, 173] mit Alkylhalogeniden sind zwar literaturbekannt, Reaktionen mit Arylhalogeniden beschreibt die Literatur jedoch nicht.



Schema 75: *Beispiele literaturbekannter Schützungen und Entschützungen von STABASE-Glycinen*

Die Deprotonierung erfolgt in diesen Literaturstellen mit LDA. Die Abspaltung der Schutzgruppe bei S75.1 erfolgt nach[149-151] unter hauptsächlich sauren, aber auch basischen Bedingungen zum entsprechenden Amin S70.1 (Schema 75). In der Literatur[149] wurde die Stabilität dieser Schutzgruppe an Glycin-Derivaten unter Einwirkung unterschiedlicher Reagenzien untersucht (Schema 76).

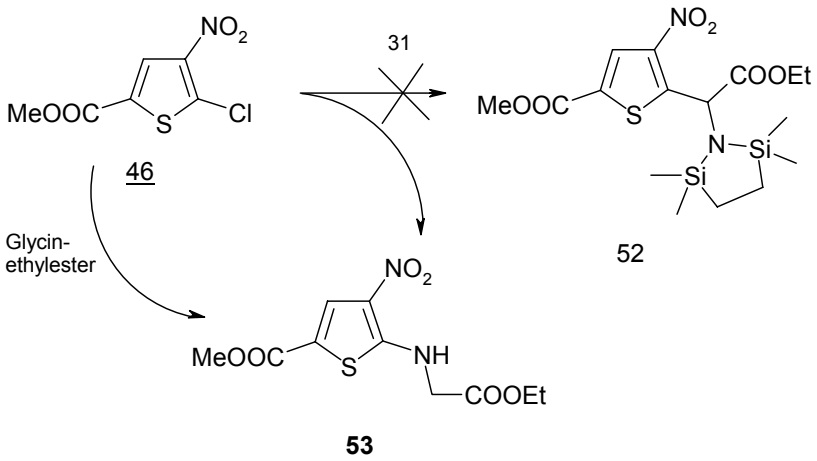


Schema 76: *Übersicht über die Stabilität von STABASE-Glycinen*

Umsetzung von 31 mit 46 zu 52 konnte, in Anlehnung an die Literaturbeispiele, nicht erfolgreich durchgeführt werden, es erfolgte statt dessen eine *N*-Arylierung des Glycinesters 31. Die Bildung von **53,** das auch durch Umsetzung von 46 mit ungeschütztem Glycinester

[173] Hudrlik, P. F.; Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6251.

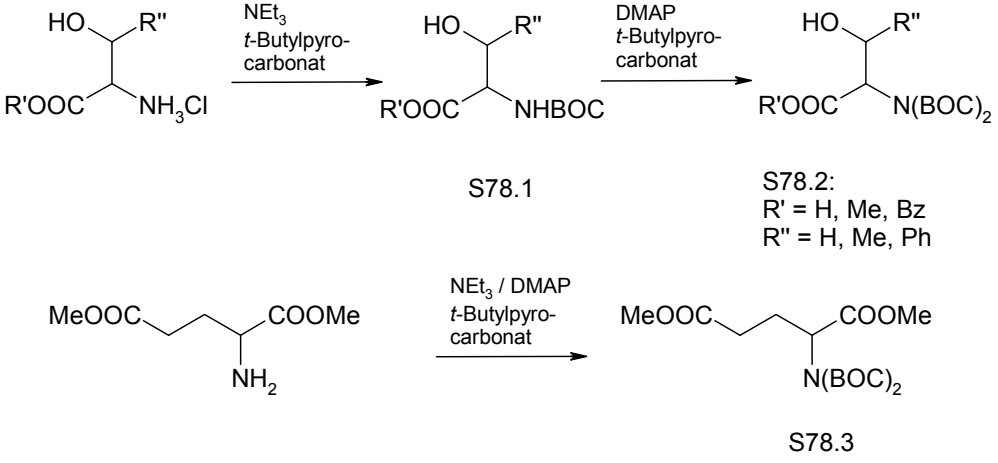
erhalten wird, ist unter absolut wasserfreier Reaktionsbedingungen erstaunlich, da diese erst durch eine vorherige Abspaltung der Schutzgruppe erklärbar ist. (Schema 77).



Schema 77: *Umsetzung von 31*

3.5.1.4. Bis-BOC geschützter Glycinmethylester 33b als Reagens

Doppelte BOC-Schützung des Glycinmethylesters erfolgte in Anlehnung an die Literatur, die Reaktionen über S78.1 zu S78.2[174] und unmittelbar zu S78.3[175] beschreibt (Schema 78).



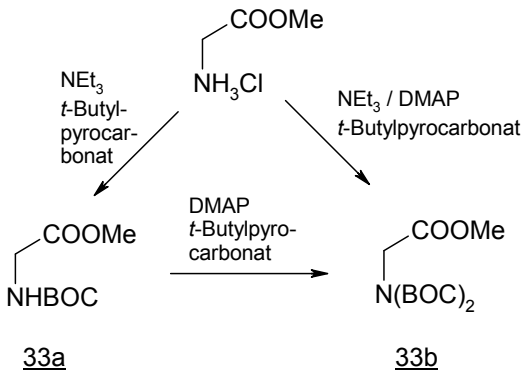
Schema 78: *Beispiele literaturbekannter bis-BOC-Schützungen von Aminosäuren*

Synthese von 33b erfolgte vom Glycinmethylester Hydrochlorid über den Mono-BOC-glycinmethylester 33a als Zwischenprodukt bzw. auch direkt (Schema 79).

---

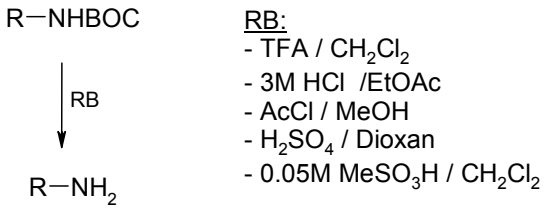
[174] Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Sacramento, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3697.

[175] Gorohovsky, S.; Meir, S.; Shkoulev, V.; Byk, G.; Gellerman, G. *Synlett* **2003**, *10*, 1411.



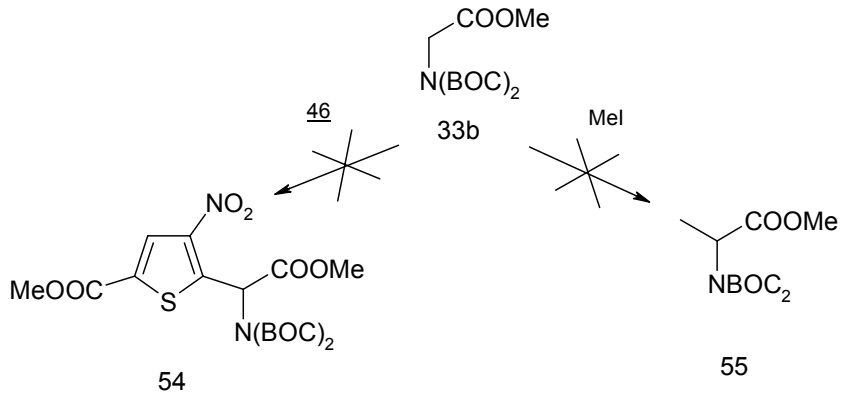
Schema 79: *BOC-Schützung von Glycinmethylester Hydrochlorid zu 33b*

Für die Abspaltung dieser Schutzgruppe werden bevorzugt milde, saure Bedingungen z. B. TFA aber auch andere literaturbekannte Methoden[176] eingesetzt (Schema 80).



Schema 80: *Beispiele literaturbekannter Reaktionsbedingungen zur Abspaltung von BOC-Gruppen*

Angelehnt an die Deprotonierungsprotokolle in Kapitel 3.5.1.2. (Seite 75) konnte eine Umsetzung weder mit 46 zu 54 noch mit MeI als Testreagens zu 55 bewerkstelligt werden (Schema 81).

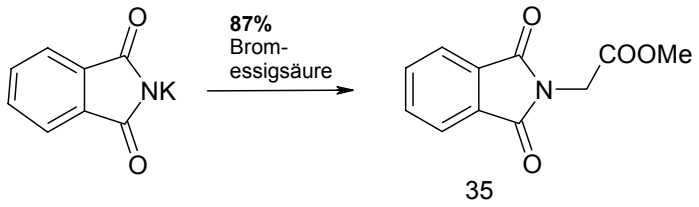


Schema 81: *Umsetzungen von 33b*

[176] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.*, John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **1999**.

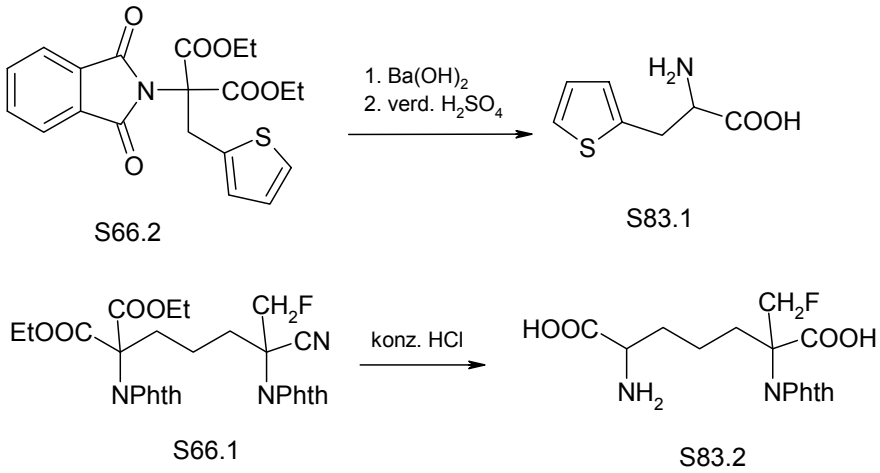
3.5.1.5. Phthalimidolylessigsäureethylester 35 als Reagens

Die Herstellung von 35 konnte nach Literatur[177] in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 82).



Schema 82: *Herstellung von 35*

Die Abspaltung der Schutzgruppe kann, wie aus der klassischen Amin-Synthese nach Gabriel bekannt, mit Hydrazin erfolgen oder nach literaturbekannten Methoden, die für (Phthalimidolylamino)malonsäurediethylester (40) mit folgender Decarboxylierung zu S83.1[159] und S83.2[162] beschrieben werden (Schema 83).



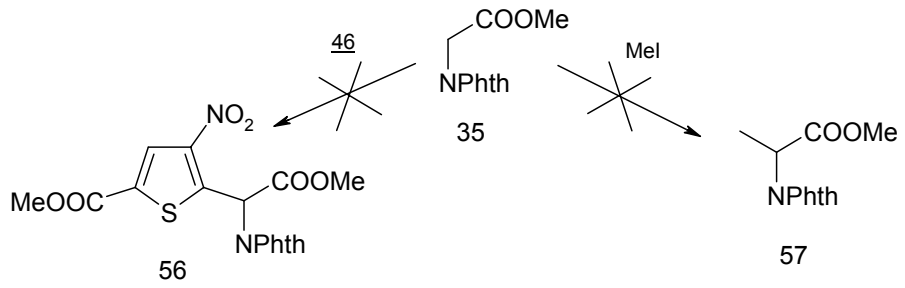
Schema 83: *Beispiele literaturbekannter Entschützungen von Phthalimidolylessigsäureestern*

Literatur[178] beschreibt die Deprotonierung von 35. Die Reaktionsbedingungen mit Natriumethanolat sind aber für diese Zwecke nicht geeignet, da 46, wie in Kapitel 3.5.2.1. (Seite 85) beschrieben, auch mit dem Ethanolat einen nukleophilen Tausch eingeht. Angelehnt an Deprotonierungsprotokolle in Kapitel 3.5.1.2. (Seite 75) konnte auch hier keine Umsetzung mit 46 zu 56 und MeI zu 57 bewerkstelligt werden (Schema 84).

---

[177] Iida, K.; Tokiwa, S.; Ishii, T.; Kajiwara, M. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 569.

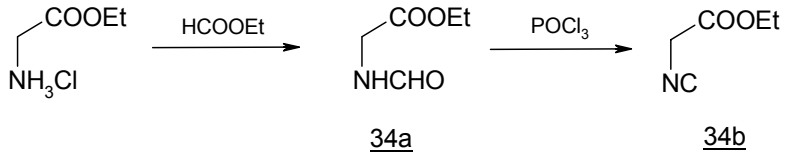
[178] Sheehan, J. C.; Johnson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 158.



Schema 84: *Umsetzungen von 35*

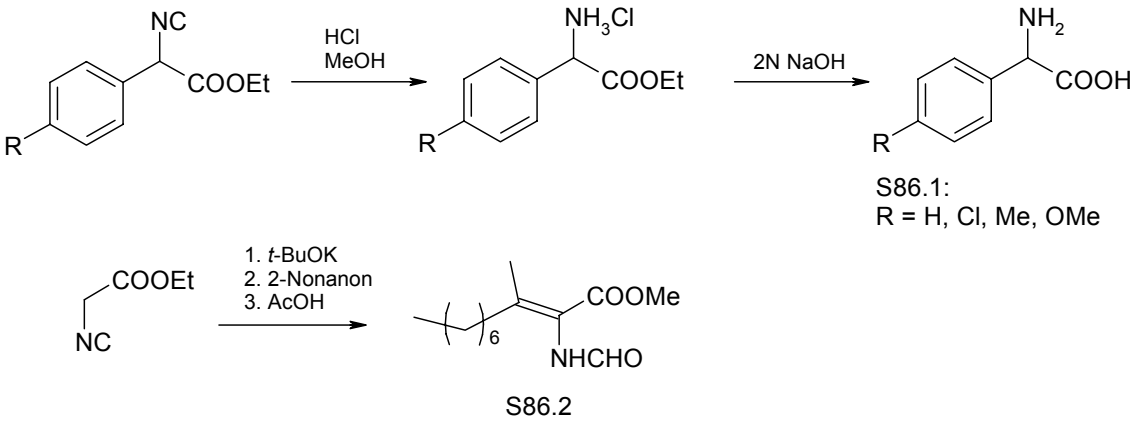
3.5.1.6. Isocyanessigsäureethylester (34b) als Reagens

Isocyanessigsäureethylester (34b) konnte ausgehend von Glycinethylester Hydrochlorid nach literaturbekannter Methode[179] über *N*-Formyl-glycinethylester (34a) erhalten werden (Schema 85).



Schema 85: *Herstellung von Isocyanessigsäureethylester (34b)*

Nach dem nukleophilen Tausch sollte das Isonitril sauer zum Ammonium-Hydrochlorid umgesetzt und das Amin S86.1 daraufhin basisch freigesetzt[180] werden. Auch eine milde Verseifung zum *N*-Formyl-Derivat S86.2[179] ist möglich (Schema 86).



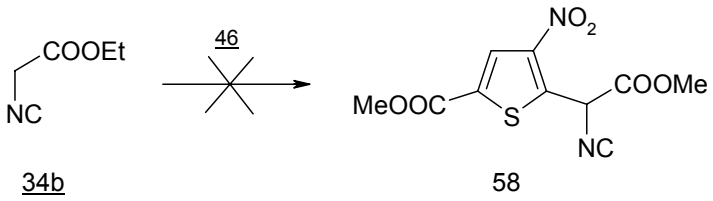
Schema 86: *Literaturbekannte Beispiele von Verseifungen und Deprotonierung von Isocyanessigsäure-Derivaten*

---

[179] Chizh, B.; Putz, C. K.; Haurand, M. *Ger. Pat.* **2004**, DE 10048715A1.

[180] Matsumoto, K.; Suzuki, M.; Miyoshi, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2094.

Das Isonitril 34b wurde nach literaturbekanntem Protokoll deprotoniert. Dieses beschreibt die Umsetzung mit 2-Nonanon mit anschließender Verseifung zum *N*-Formyl-Derivat S86.2[179] (Schema 86). In der Literatur konnten keine Protokolle für die Umsetzung von 34b weder mit Alkyl- noch mit Arylhalogeniden gefunden werden.



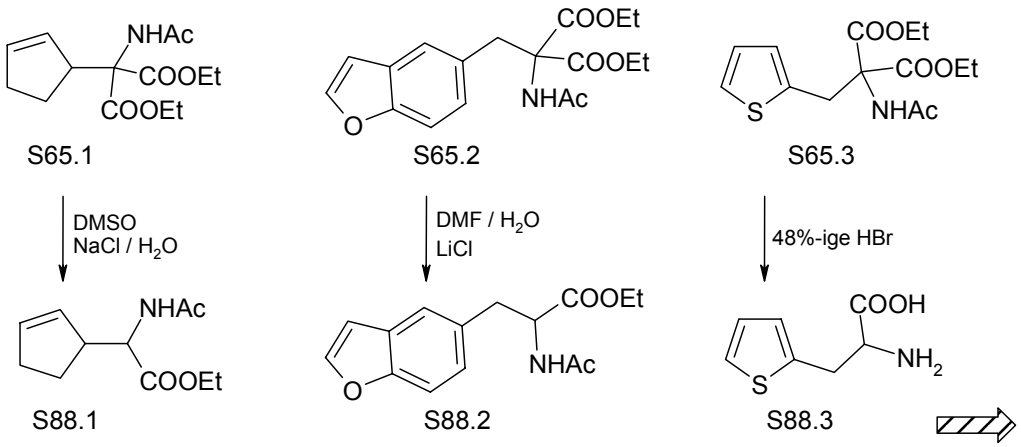
34b 58

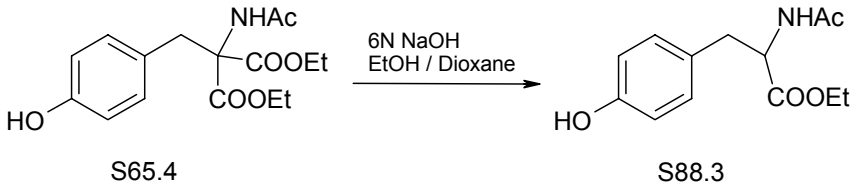
Schema 87: *Umsetzungen von 34b*

Umsetzungsversuche von 46 zu 58 - auch nach Deprotonierungsprotokollen aus Kapitel 3.5.1.2. (Seite 75) - verliefen negativ, es konnte nur stark verunreinigtes Edukt 46 rückgewonnen werden (Schema 87).

3.5.2. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Amino-malonsäurediestern

Die Glycinester-Nukleophile erwiesen sich als ungeeignete Reagenzien für die Synthese des Zielmoleküls, daher sollte der α-Kohlenstoff mit einer weiteren aktivierenden Gruppe acider gemacht werden. Dafür könnten *N*-geschützte Aminomalonsäureester geeignet sein. In der Literatur findet man Beispiele für Alkylierungen an 37 zu S65.1-5[157-159] (Schema 65 – Seite 72) und 40 zu S66.1-2[162, 159] (Schema 66 – Seite 72). Die selektive Abspaltung einer Ester-Gruppe des Aminomalonats ist in der Literatur anhand zahlreicher Beispiele wie z. B. zu S88.1[157], S88.2[158], S83.1[159] oder S88.3[160] (Schema 88) gut belegt und würde im vorliegenden Problem zu einem entsprechenden α-Aminosäureester führen.

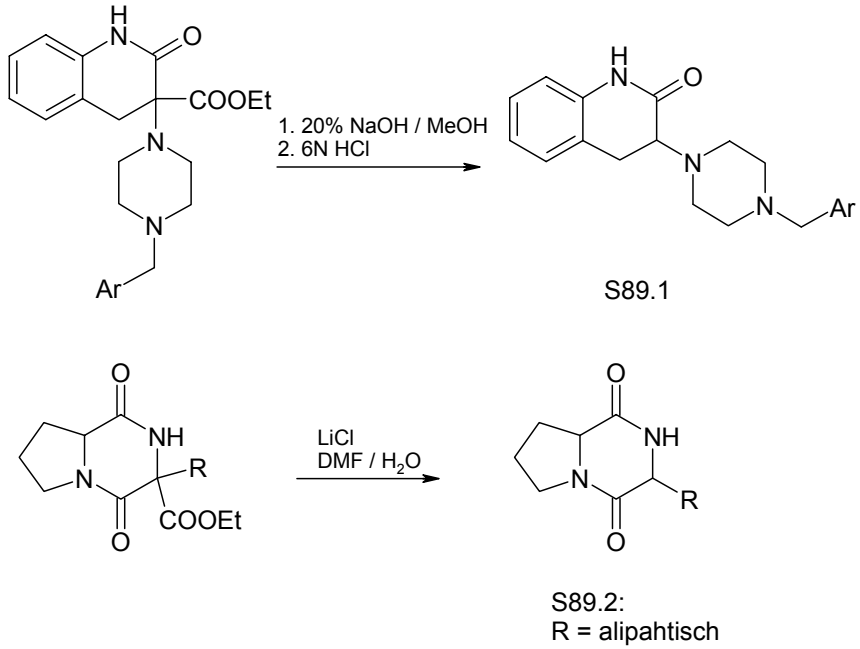




S65.4 S88.3

Schema 88: *Literaturbekannte Beispiele von Decarboxylierungen von Aminomalonaten*

Eine Decarboxylierung nach der Zyklisierung wäre eine Alternative, auch hierzu gibt es Beispiele aus der Literatur an 6-Ring-Lactamen zu S89.1[181] und S89.2[182] (Schema 89). Vor der Zyklisierung muss die Nitro-Gruppe reduziert werden (vgl. dazu Kapitel 3.5.1. – Seite 73). Es folgt die Entschützung des Stickstoffs, Alkylierung bzw. Acylierung.



Schema 89: *Literaturbekannte Beispiele von Decarboxylierungen an Lactamen*

3.5.2.1. 2-(Acetylamino)malonsäurediethylester (37) als Reagens

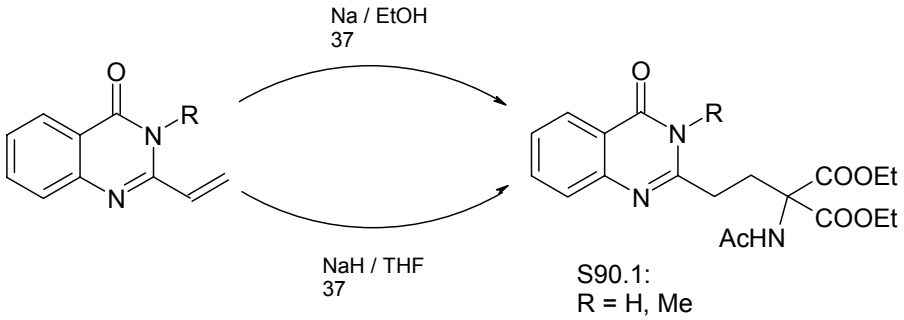
2-(Acetylamino)malonsäureethylester (37) ist kommerziell erhältlich. Anlehnung an die Literatur, in der nach Deprotonierung von 37 mit Natriumethanolat Alkylierungen zu S65.1[157], S65.2[158] (Schema 65) und S90.1[183] (Schema 90) beschrieben sind, erwies sich für

[181] Zhao, H.; Thurkauf, A.; Braun, J.; Brodbeck, R.; Kieltyka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2119.

[182] Sanz-Cervera, J. F.; Williams, R. M.; Marco, J. A.; López-Sánchez, J. M.; González, F.; Martínez, M. E.; Sancenón, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6345.

[183] Witt, A.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7245.

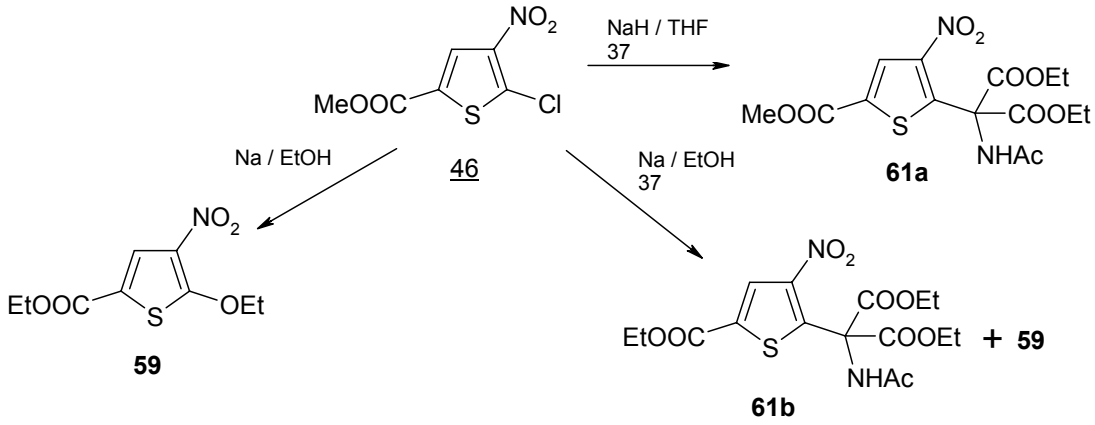
das vorliegende Problem als nicht praktikabel, da 46 auch mit dem Ethanolat eine S_N-Reaktion eingeht und so ein Gemisch aus **59** und **61b** erhalten wurde (Schema 91).



S90.1:

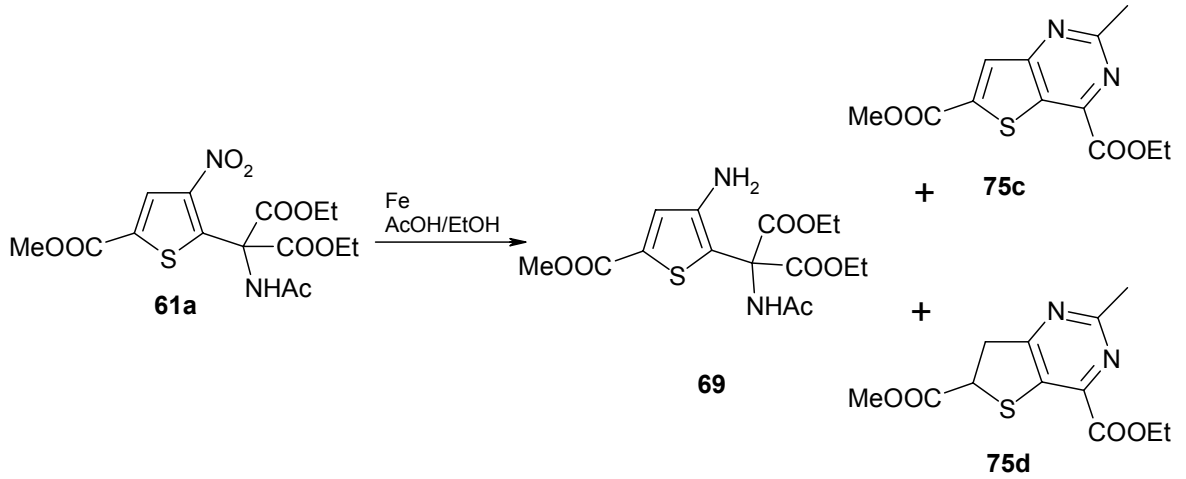
Schema 90: *Weitere literaturbekannte Umsetzungen von 37*

Nach Literatur[183] konnte **59** in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Die besten Ergebnisse für die Umsetzung von Malonat 37 konnten angelehnt an ein zweites Protokoll in Literatur[183] erreicht werden. Dieses beschreibt die Umsetzung zu S90.1 auch mit NaH in THF. So konnte das zu **61b** äquivalente **61a** erhalten werden.



Schema 91: *Umsetzungen von 46*

Die Reduktion der Nitro-Gruppe des Thienylmalonates **61a** angelehnt an Literatur zu S68.5[169] (Schema 68 – Seite 74) in EtOH gab das Amin **69** in guten Ausbeuten. Es konnte die Bildung eines Nebenproduktes, das sich als das Thienopyrimidin **75c** herausgestellt hat, beobachtet werden. Reaktion in AcOH/MeOH führte zu einer sehr guten Umsetzung in Richtung **75c,** welches durch das MeOH vollständig zu **75a** umgeestert wurde. Es entstand auch ein zweites Produkt **75d** bzw. nach Umesterung **75b**. Dieses wurde als das Dihydroprodukt von **75a** identifiziert (Schema 92). Durch die Umesterung in MeOH konnten ausschließlich die Dimethylester **75a, b** erhalten werden, was die Auswertung der NMR-Analysedaten sehr erleichterte.

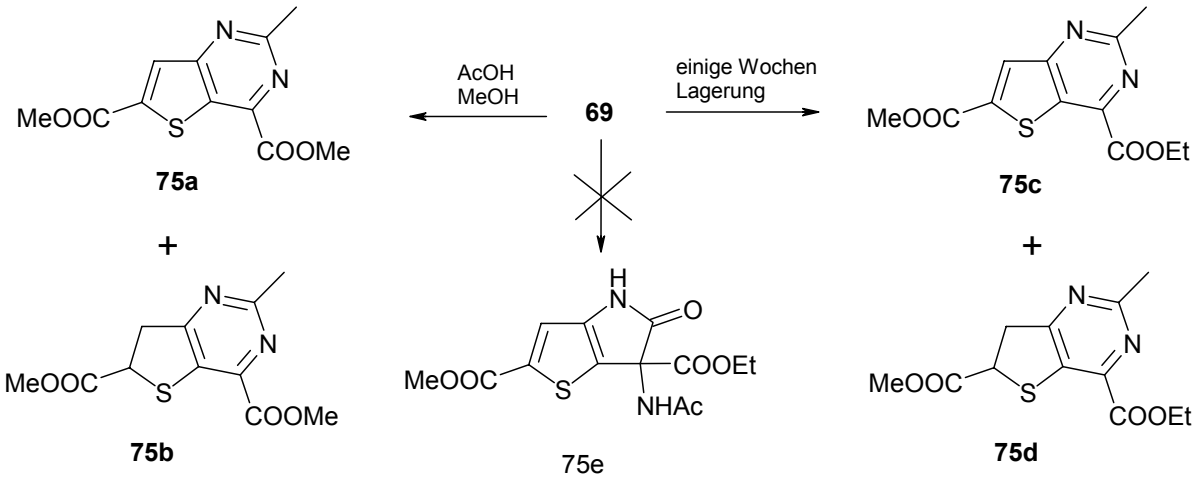


Schema 92: *Reduktion von **61a** und Bildung der Nebenprodukte **75a, b***

Schon die längere Lagerung des isolierten und gereinigten **69** ergab die Methylethyl-Diester **75c, d**.

Genauere Untersuchungen zeigten, dass beide Nebenprodukte **75c, d** bereits bei der Reduktion der Nitro-Gruppe entstehen. Beste Ausbeuten an **75c, d** bzw. nach Umesterung **75a, b** wurden erhalten, wenn das nach der oben beschriebenen Reduktion erhaltene, rohe Zwischenprodukt nach Abtrennung des Eisens sofort in MeOH/AcOH zyklisiert wurde (Schema 93).

In Kapitel 3.4.2.3. (Seite 64) beschriebene Zyklisierungsprotokolle lieferten mit dem aufgereinigten Amin **69** Zersetzungsprodukte. In anderen Lösungsmitteln – auch in der Mikrowelle – konnte die Bildung des Thienopyrimidin-Systems beobachtet werden. Zugabe von NaH als Base, führte stets zu Zersetzung. Eine Zyklisierung zum gewünschten 5-5-Ringsystem 75e wurde nicht beobachtet (Schema 93).



Schema 93: *Zyklisierungen von **69***

3.5.2.1.1. Strukturaufklärung der „unerwünschten" Produkte

Anfänglich wurde der Etyhlmethyl-Diester **75c** NMR-spektroskopisch aufgeklärt. Der einfacheren Signale wegen wurde in Folge aber zum Dimethyl-Diester **75a** gewechselt.
Die Strukturaufklärung schloss die gewünschte Thienopyrrolidinon-Struktur 75e für beide Nebenprodukte aus. Das Singulett der vermeintlichen *N*-Acetyl-Gruppe von 75e erschien mit 2.98ppm zu sehr ins Tieffeld verschoben (Abbildung 6, ^{1}H-Markierung).

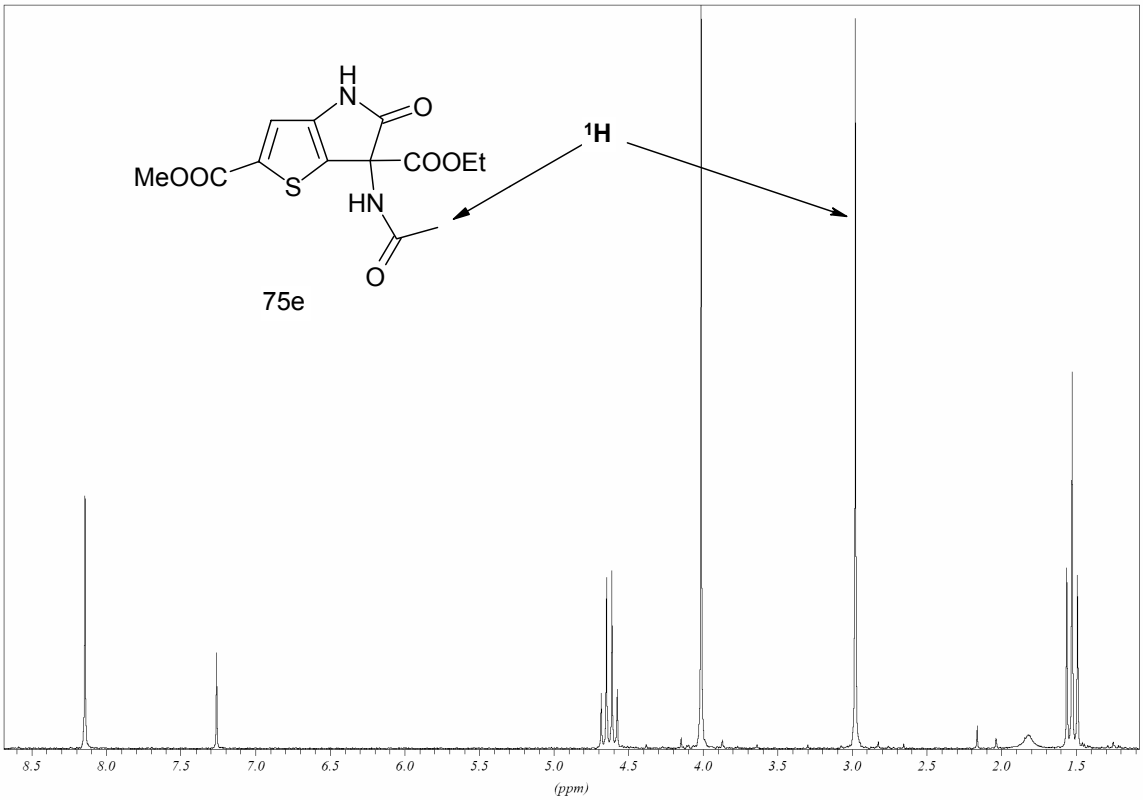


Abbildung 6: *^{1}H- Diskussion - 75e versus **75c***

Auch das ^{13}C-Spektrum war nicht kohärent, ein quartärer Kohlenstoff fehlte im Bereich um 80ppm (Abbildung 7, ^{13}C-Markierung). Auf Grund der Nähe zum Stickstoff, wurde angenommen, dass möglicherweise dessen Relaxationszeit sehr lang ist. NMR-Experimente mit verlängerten Pulsabständen bzw. Zugabe von Chrom(III)acetylacetonat lieferten keinen Aufschluss.

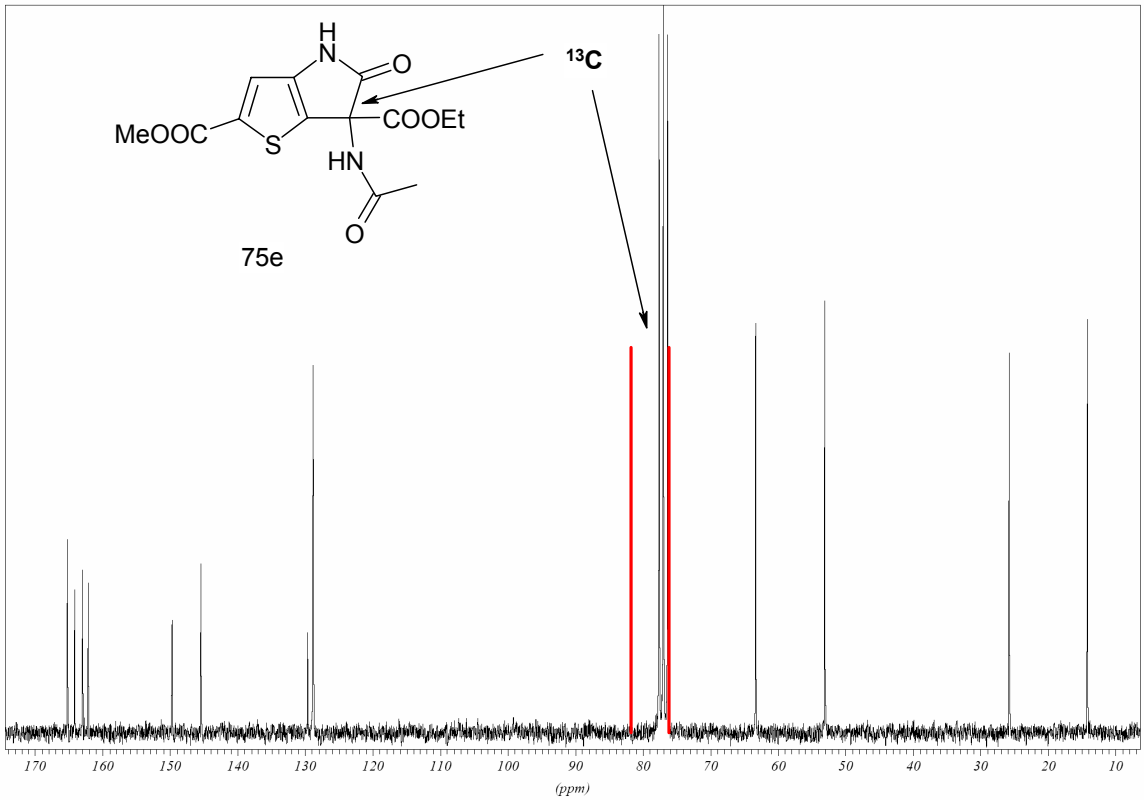


Abbildung 7: *^{13}C- Diskussion - 75e versus **75c***

Eine long-range C,H-cosy Aufnahme von nun **75a** anstelle von **75c** lieferte einen guten Hinweis auf die richtige Struktur. Das 2D-Experiment zeigte eine long-range-Wechselwirkung zwischen dem Proton-Singulett bei 2.98ppm und dem quartären Kohlenstoff bei 164.1ppm (rote Linien - Abbildung 8). In Struktur 75e könnte eine solche Wechselwirkung nur mit dem Carbonyl-Kohlenstoff des Lactam-Ringes entstehen. Eine Wechselwirkung mit dem Kohlenstoff am Thiophen ist unwahrscheinlich, da solche Signale im Bereich unter 130ppm in Erscheinung treten. Allerdings müsste auch eine Wechselwirkung der Acetyl-Protonen mit dem „verlorenen“ quartären Kohlenstoff zu beobachten sein, was aber nicht der Fall war. Die erhaltenen NMR-Daten waren der Thienopyrimidin-Struktur **75a** gut zuzuordnen.

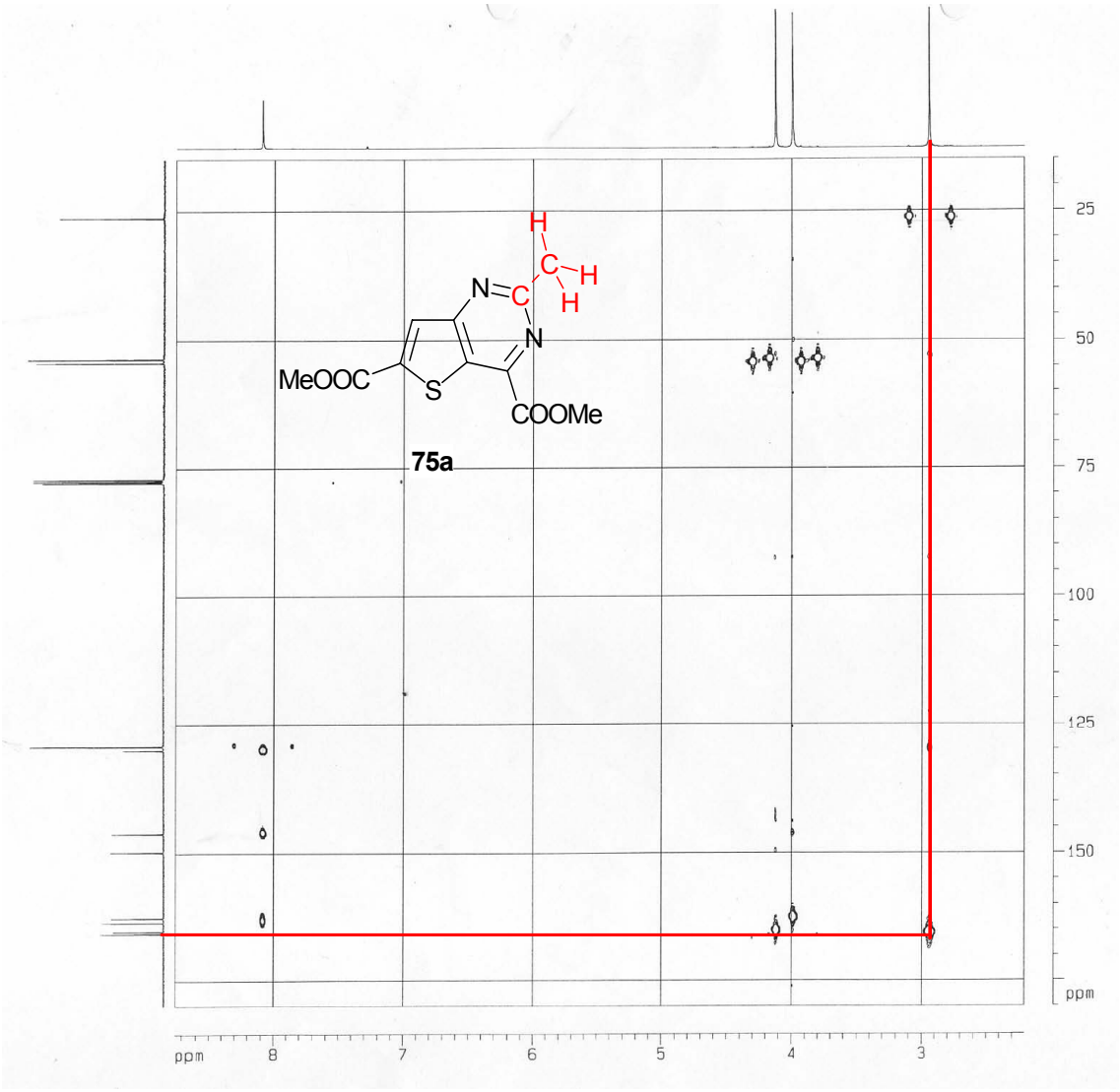


Abbildung 8: *C,H-long range Wechselwirkung bei **75a***

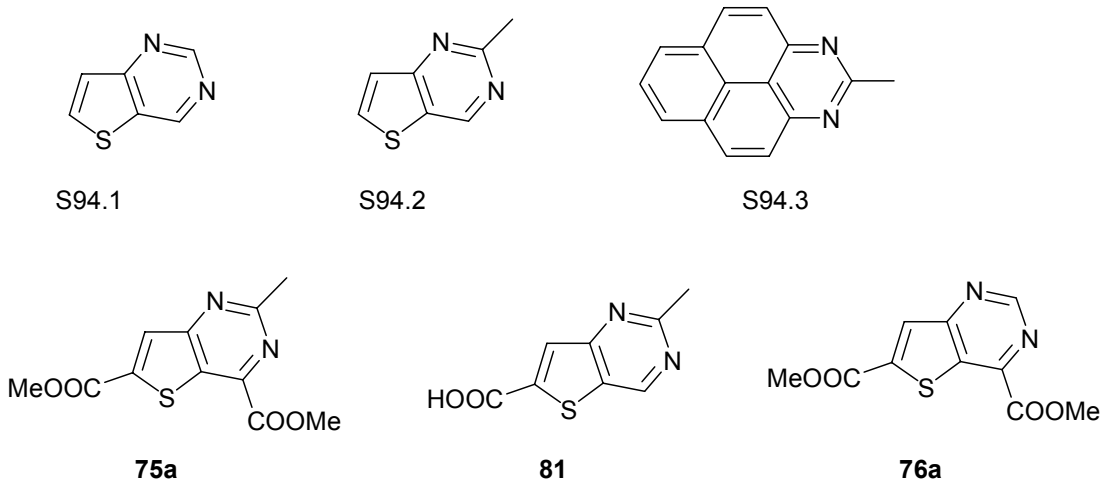
Eine Absicherung der Strukturen **75a, c** sollte ein Vergleich mit literaturbekannten Substraten bieten. Die in Kapitel 3.5.2.1.2. (Seite 93) beschriebenen Decarboxylierungen lieferten mit Literaturdaten für S94.1-3[184, 185, 186, 187] weitere Bestätigung für Strukturen **75a, c** (Schema 94). In Tabelle 3 werden diese Literaturdaten mit den Thienopyrimidinen **75a**, **76a**, **81** verglichen.

[184] Ah-Kow, G.; Paulmier, C.; Pastour, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 151.

[185] Robba, M.; Lecomte, J.-M.; De Sévricourt, M. C. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 487.

[186] Robba, M.; Lecomte, J.-M.; De Sévricourt, M. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3630.

[187] Edel, A.; Marnot, P. A.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 727.



Schema 94: *Substanzen für die NMR Aufklärung von **75a** bzw. **75c***

Struktur	**H-2**	**H-4**	**H-7**
S94.1 (k. A. MHz; $CDCl_3$)[184]	9.24ppm	8.31ppm	7.58ppm
S94.1 (60MHz; d^6-DMSO)[185]	9.47ppm	9.97ppm	7.87ppm
S94.1 (60MHz; d^6-DMSO)[186]	9.22ppm	9.59ppm	7.68ppm
76a (200MHz; $CDCl_3$)	9.44ppm	/	8.23ppm
81 (200MHz; $CDCl_3$)	/	9.50ppm	8.00ppm
	CH_3		
S94.2 (k. A. MHz; $CDCl_3$) [184]	2.89ppm	9.27ppm	7.52ppm
S94.3 (200MHz; $CDCl_3$)[187]	3.18ppm	/	/
75a (200MHz; $CDCl_3$)	2.98ppm	/	8.15ppm
81 (200MHz; $CDCl_3$)	2.73ppm	9.50ppm	8.00ppm

Tabelle 3: *Vergleich von NMR-Daten*

Die Signale für das Proton am Thiophen **75a** weichen von den Literaturdaten ab. Jedoch sind in der Literatur beide – H-6 und H-7 – unsubstituiert, **75a** bzw. **75c** tragen einen Methylester-Substituenten in 6-Position.

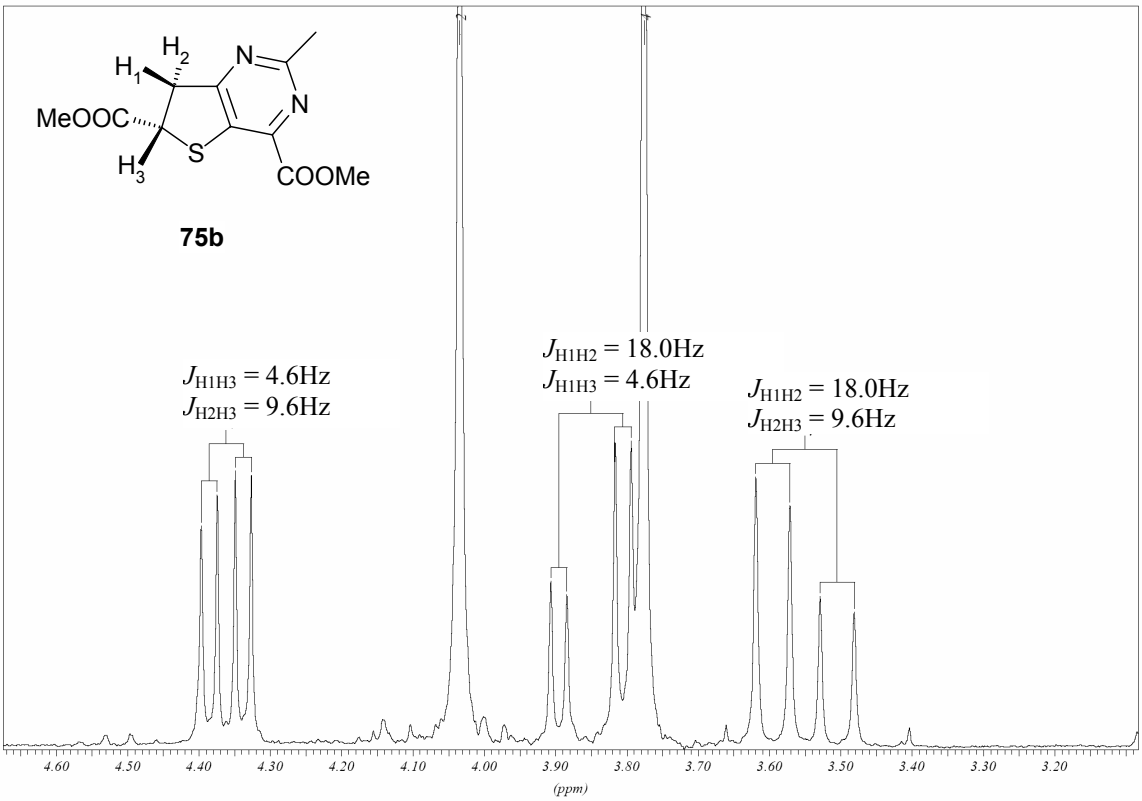


Abbildung 9: *^{1}H-Spektrum zur Strukturaufklärung von **75b***

Auch im Fall des zweiten Produktes deuteten die NMR-Daten auf einen Pyrimidin-Anteil innerhalb der Struktur hin. Ein Thiophen-Protonsignal war jedoch nicht vorhanden. Das ^{1}H-Spektrum zeigte drei dd-Systeme mit einer sehr großen Kopplungskonstante von 18.0Hz, was charakteristisch für eine geminale H-H-Kopplung ist. Die zwei weiteren Kopplungskonstanten lagen bei 4.6Hz – cis-Kopplung - und 9.6Hz – trans-Kopplung. Dieses Muster wies sehr stark auf ein chirales Molekül mit zwei diastereotopen Protonen hin. Die Struktur **75b** genügte den NMR-Daten sehr gut (Abbildung 9). Diese vermutete Struktur konnte mittels Röntgenbeugungsanalyse von **77b**, das bessere Kristalle für die Analyse bildete als **75b**, bestätigt werden (Abbildung 10).

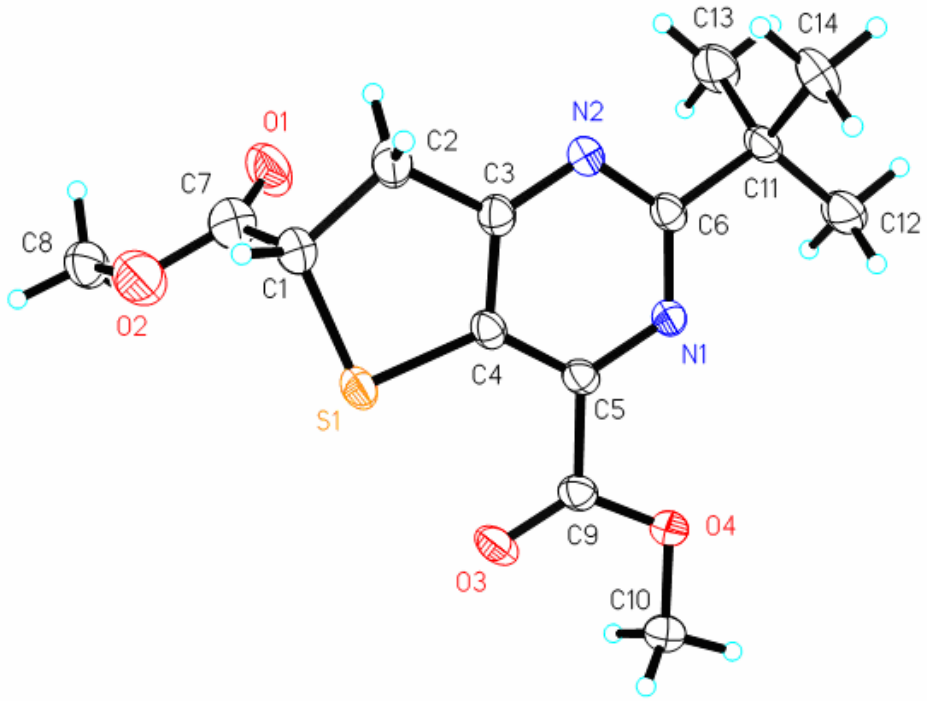
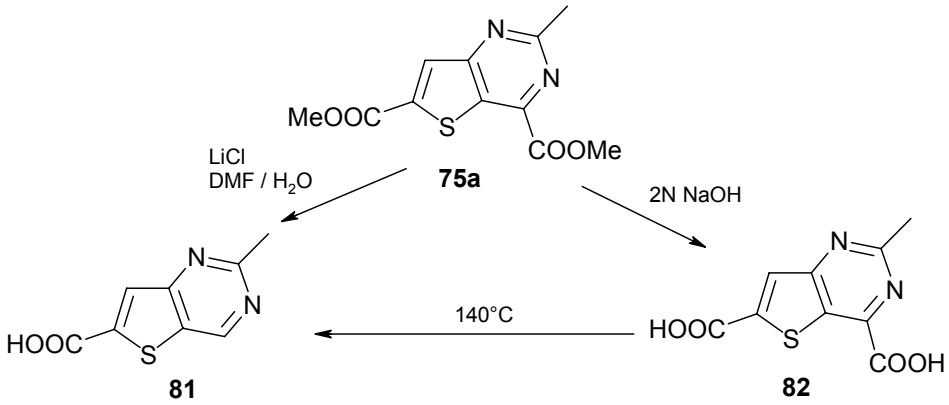


Abbildung 10: *Kristallstruktur von 77b*

3.5.2.1.2. Folgereaktionen des „unerwünschten" Produktes 75a

Mit **75a** wurden zwecks Strukturaufklärung und mechanistischer Betrachtungen einige Experimente durchgeführt. Die Decarboxylierung beider Ester-Gruppe hätte den Zweck, die literaturbekannte[184, 187] Struktur S94.2 (Schema 95) zu erhalten und deren NMR-Daten direkt mit denen in der Literatur zu vergleichen. Andere Reaktionen zielten darauf ab, festzustellen, ob unter gegebenen Reaktionsbedingungen **75a** zu **75b** reduziert wird.

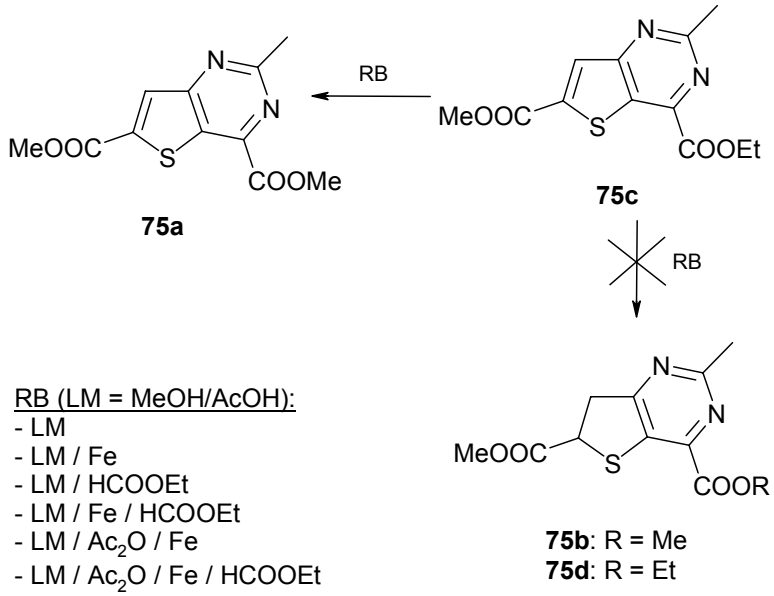
3.5.2.1.2.1. Reaktionen zwecks NMR-Aufklärung



Schema 95: *Folgereaktionen von 75a*

Die Decarboxylierung einer bzw. beider Ester-Gruppen wurde nach literaturbekannten Protokollen[147, 148, 157-160, 181, 182] (Schema 60, Schema 88 & Schema 89) durchgeführt. Angelehnt an[160] konnte die Dicarbonsäure **82** erhalten werden. Nach Literatur[158, 182] decarboxylierte die Carboxylgruppe am Pyrimidin und **81** konnte isoliert werden. Erhitzen von **82** in der festen Phase gab ebenfalls **81**. Andere Protokolle gaben lediglich Zersetzungsprodukte (Schema 95).

3.5.2.1.2.2. Reaktionen zwecks Mechanismus-Aufklärung



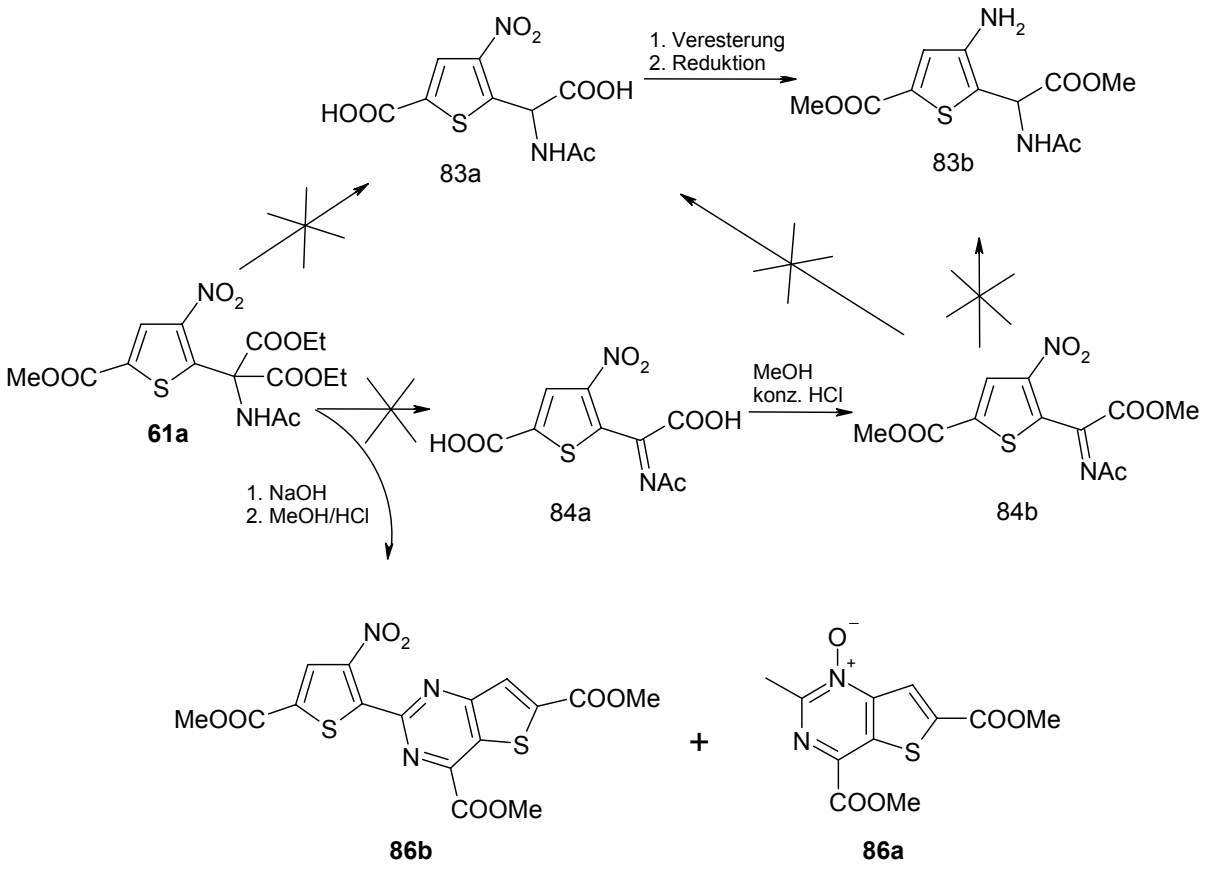
Schema 96: *Reduktion von **75c** zu **75d** bzw. **75b***

Um Hinweise auf die Reduktion des Thiophen-Ringes von **75c** zu **75b** oder **75d** zu erhalten, sollte der Einfluss der Reaktionsparameter einzeln betrachtet werden. Das Erhitzen von **75c** im AcOH/MeOH Gemisch gab quantitativ **75a**. Zugabe von Fe^0-Pulver gab ebenfalls nur Umesterung. Zugabe von HCOOEt – während der eigentlichen Reaktion eliminiert vermutlich ein Formyl-Rest – gab ebenfalls **75a**. Auch ein Gemisch aus Fe^0-Pulver und HCOOEt lieferte **75a**. Da möglicherweise während der Reaktion ein pyrimidinischer Stickstoff durch AcOH acyliert werden könnte und so das System für eine Reduktion aktiviert wird, wurde versucht, diesen möglichen Effekt durch Ac_2O zu verstärken – mit Formiat, sowie Fe^0-Pulver ergab auch diese Reaktionsführung lediglich **75a**. Diese Experimente bekräftigten die Annahme, dass der Verlust der Aromatizität durch eine e^- - Paarverschiebung und nicht durch eine nachfolgende Reduktion erhalten wird. Die von Beginn an für ungewöhnlich gehaltene Reduktion der aromatischen Bindung durch Fe^0-Pulver bzw. HCOOH konnte so experimentell ausgeschlossen werden (Schema 96).

Ein möglicher Mechanismus zur Bildung der Thienopyrimidine wird unter Kapitel 3.5.2.1.6. (Seite 103) vorgestellt.

3.5.2.1.3. Brückenschlag zur Glycin-Derivat Reihe

Nach erfolgreichem nukleophilen Tausch mit 37 zu **61a** eröffnete sich die Möglichkeit, mittels Decarboxylierung das Glycin-Derivat 83a über diesen Umweg zu erhalten. Weitere Veresterung und Reduktion ergäbe sodann das gewünschte Amin 83b (vgl. Kapitel 3.5.1. – Seite 73).



Schema 97: *Folgereaktionen von **61a** zu Glycin-Derivaten*

Decarboxylierungsversuche mit **61a** erfolgten nach bekannten Literaturstellen. Angelehnt an Literatur[181, 182] – auch unter Mikrowellen Bedingungen - konnten lediglich Zersetzungsprodukte erhalten werden. Eine Umsetzung in 2%-iger NaOH lieferte bei vorsichtigem Erwärmen anstelle von 83a ein unerwartetes Produkt, das zunächst als Acetyl-Imin 84a charakterisiert wurde. Veresterung von 84a sollte weiter 84b ergeben (Schema 97).

Die NMR-Analyse unterstützte die Struktur von 84b gut. Lediglich die Signale der vermeintlichen Acetyl-Gruppe waren abweichend vom üblichen Bereich. Das ^{1}H zeigte bei 2.86ppm ein Singulett für 3 Protonen und im ^{13}C ein Kohlenstoff-Quartett bei 19.0ppm.
In einigen Folgereaktionen wurde versucht 84b zu 83a oder 83b zu reduzieren (Schema 88). Diese Reaktionen lieferten aber lediglich Zersetzungsprodukte.
Nachdem mit einer etwas modifizierten Aufarbeitung ein Nebenprodukt isoliert werden konnte (Schema 88), wurden beide Verbindungen weiteren Strukturanalysen unterzogen. Das Nebenprodukt **86b** konnte mittels Röntgenbeugungsanalyse charakterisiert werden (Abbildung 11).

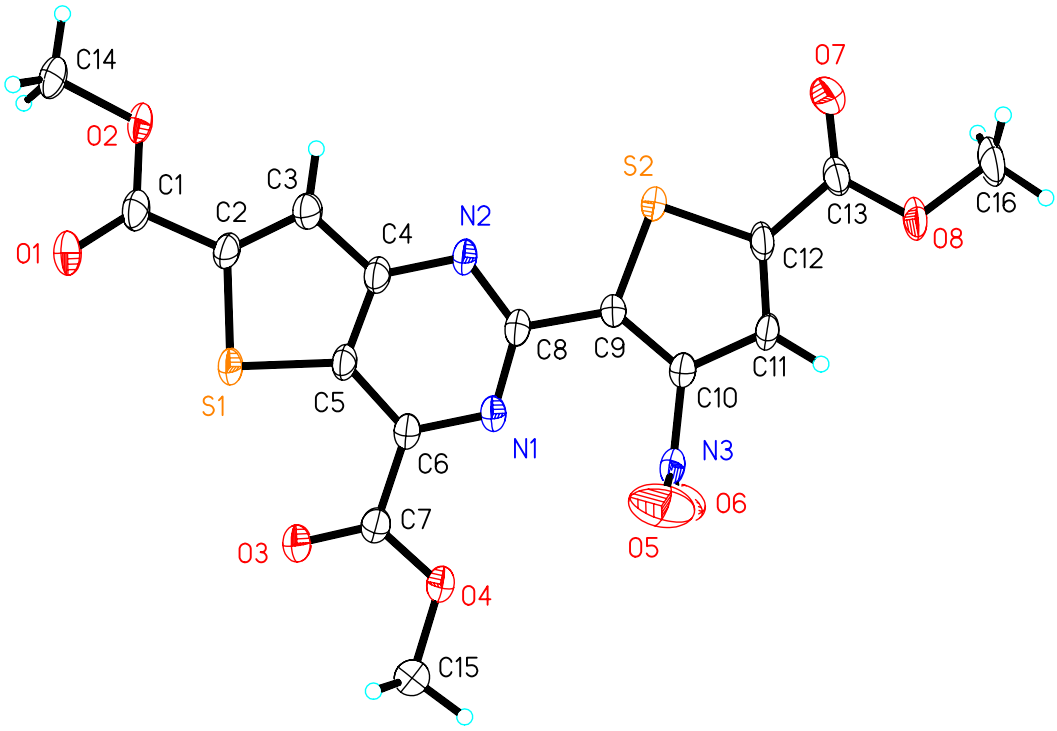


Abbildung 11: *Kristallstruktur von **86b***

Die Elementaranalyse schloss Struktur 84b für das Hauptprodukt aus, da sie die Summenformel $C_{11}H_{10}N_2O_5S$ lieferte. Die plausibelste Struktur erschien **86a**. IR-Spektren-Vergleich von Pyridin sowie 2-Methyl-pyridin und deren *N*-Oxiden zeigte im Bereich 1150-1250cm^{-1} zwei intensive Banden für den Fall der *N*-Oxide (Abbildung 12).

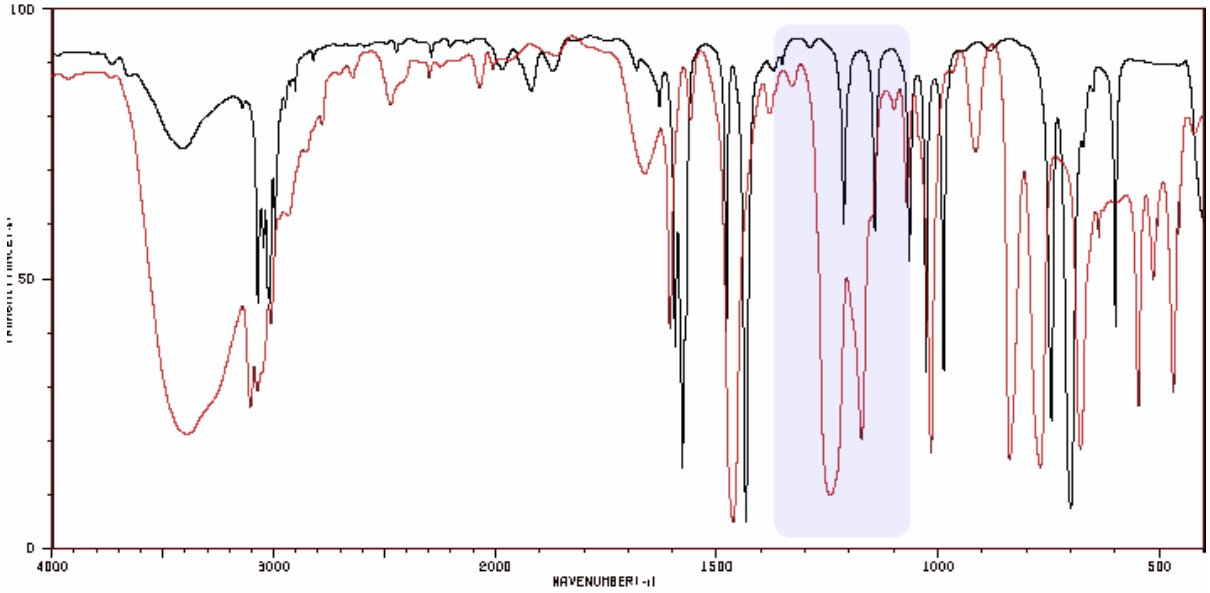


Abbildung 12: *IR-Vergleichsspektren – Pyridin (schwarz) und Pyridin-N-oxid (rot)*

Die IR-Analyse des vermeintlichen **86a** zeigt in diesem Bereich ebenfalls ein ähnliches Signalmuster (Abbildung 13). Dieses Ergebnis deutete auf die angenommene Struktur. ^{15}N-NMR Analyse sollte dieses Ergebnis bestätigen und somit die Struktur absichern, jedoch zeigte dieses Spektrum lediglich ein breites Signal zwischen 255 bis 315ppm. Dieses Ergebnis schloss **86a** nicht aus. Ähnliche Stickstoff-Paare unterscheiden sich in der Regel zwischen 5-30ppm[188], d. h. das vorhandene Signal kann beiden Kernen zugeordnet werden.

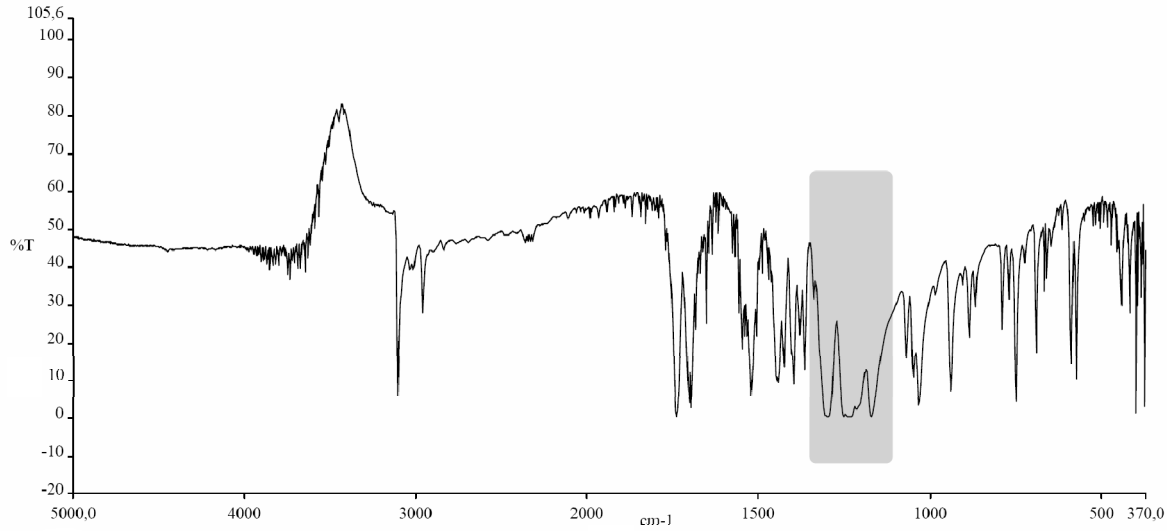
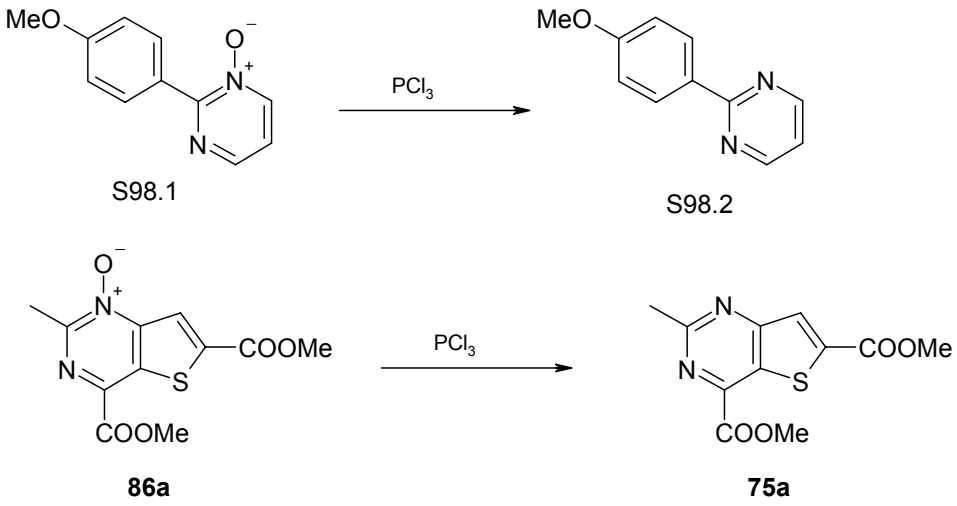


Abbildung 13: *IR-Analyse von **86a***

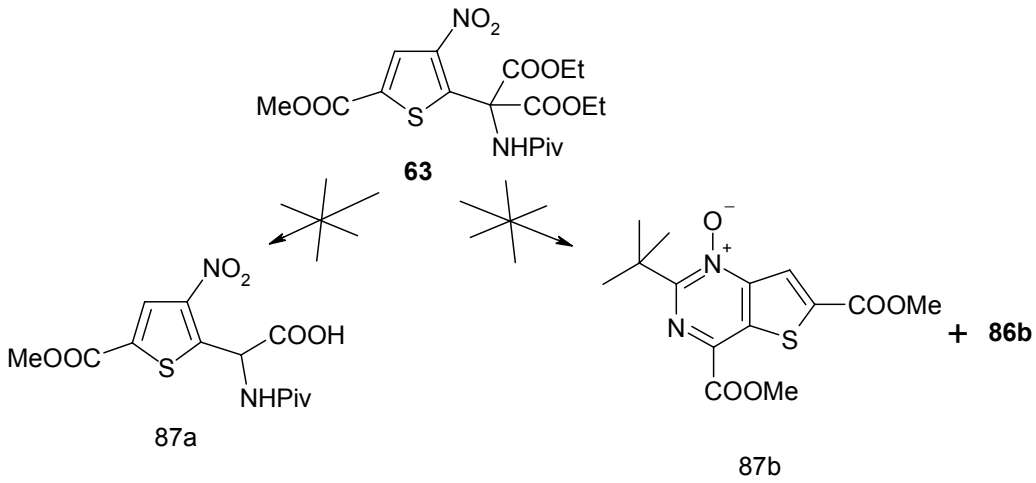
[188] Berger, S.; Braun, S.; Kalinowski, H.-O. *NMR-spectroscopy of the non-metallic elements,* John Wiley&Sons, New York, **1996**, 111-318.

Die erfolgreiche Reduktion von **86a** zu **75a** mit PCl_3 angelehnt an Literatur für die Umsetzung von S98.1 zu S98.2[189] bewies schlussendlich die Struktur von **86a** (Schema 98).



Schema 98: *Umsetzung von N-Oxiden mit PCl_3*

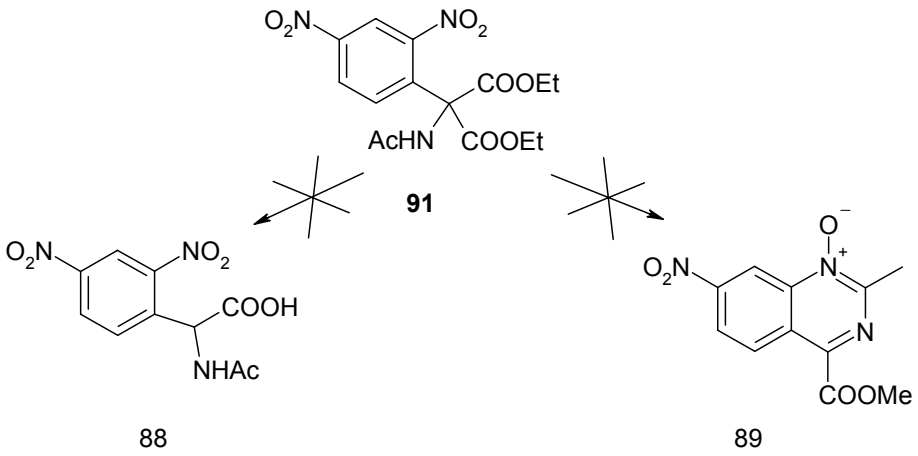
Decarboxylierung von **63** lieferte weder das Amin 87a noch das Thienopyrimidin 87b, sondern nur Zersetzungsprodukte (Schema 99).



Schema 99: *Decarboxylierungsversuche an **63***

Auch die Umsetzung des Benzol-Analogen **91** lieferte weder das Amin 88 noch das Benzopyrimidin 89, sondern Edukt (Schema 100).

[189] Plé, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781.



Schema 100: *Decarboxylierungsversuche an **91***

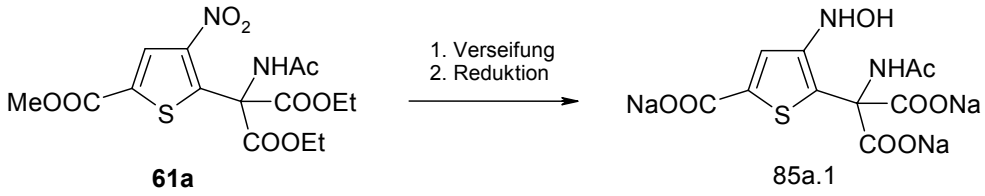
3.5.2.1.4. Mechanistische Betrachtungen zu 85a, b bzw. 86a, b

NMR-spektroskopische Untersuchungen deuten darauf hin, dass sich beide Pyrimidine bereits bei der thermischen Umsetzung von **61a** in 2%-iger NaOH bilden. So zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum des vermeintlichen Gemisches von **85a, b** bei 8.04ppm ein Singulett und bei 8.19 und 8.20ppm zwei sich überlappende Singuletts im aromatischen Bereich. Das Singulett bei 8.04ppm kann aus vorangegangenen Experimenten **85a** zugeordnet werden. Die anderen Signale gehören zu **85b**. Das Verhältnis beider Verbindungen im Gemisch beträgt 7:1, wobei **85a** das Hauptprodukt ist. Das Gemisch wurde nicht versucht aufzutrennen, es wurde sofort mit konz. H_2SO_4 in MeOH zu **86a, b** verestert und erst dann die einzelnen Verbindungen isoliert.

Die Schwierigkeit bei der mechanistischen Betrachtung war die Reaktion an der Nitro-Gruppe. Naheliegend ist eine Reduktion, jedoch sollte im Reaktionsgemisch kein Reduktionsmittel vorhanden sein. Reduzierende Verunreinigungen sollten auf Grund der vorangegangenen Arbeitsschritte ausgeschlossen werden können. Ein weiterer Aspekt, den man nicht außer Acht lassen darf, ist, dass **86a** eine Nitro-Gruppe trägt, die in Gegenwart eines Reduktionsmittels reduziert werden sollte. Das Beispiel von Benzopyrrolidinon **91** (Schema 105 – Seite 103) relativiert diesen Aspekt jedoch, da Nitro-Gruppen auch unter reduktiven Bedingungen stabil sein können.

Übliche Reduktion der Nitro-Gruppe zum Hydroxylamin wird mit z. B. Zn^0, Fe^0 oder Sn^0 in neutral wässrigem Milieu durchgeführt[190]. Beim vorliegenden Beispiel liegen vergleichbare Reaktionsbedingungen nicht vor.

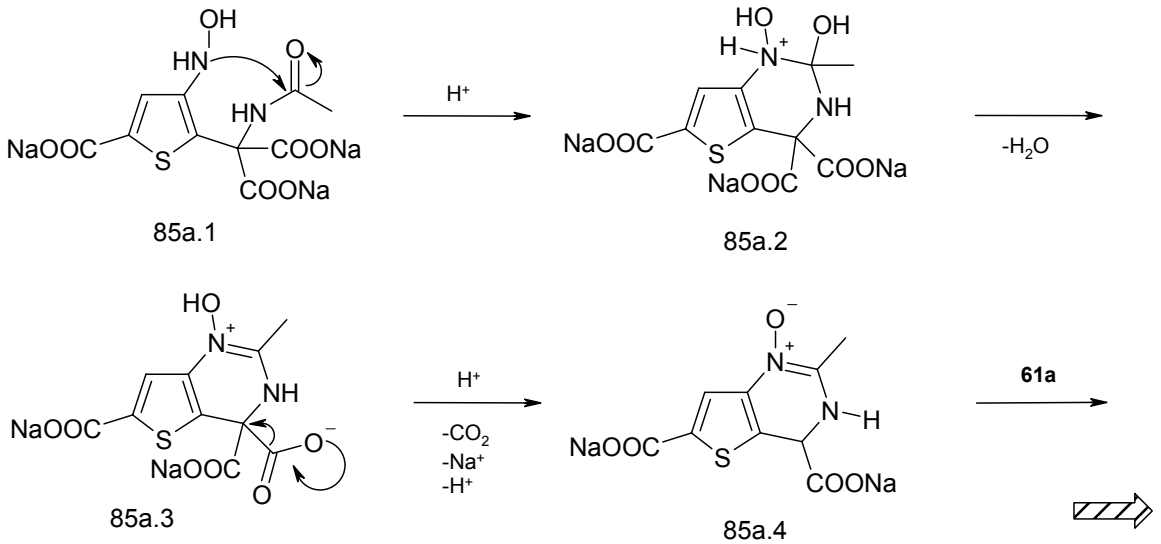
Nach reichlicher Überlegung kamen wir zum Schluss, dass obwohl ein Reduktionsmittel nicht identifiziert werden konnte, im Reaktionsgemisch reduktive Bedingungen vorherrschen müssen. Die Ausbildung des Hydroxylamins 85a.1 scheint uns für den weiteren Reaktionsverlauf unabdingbar (Schema 101).



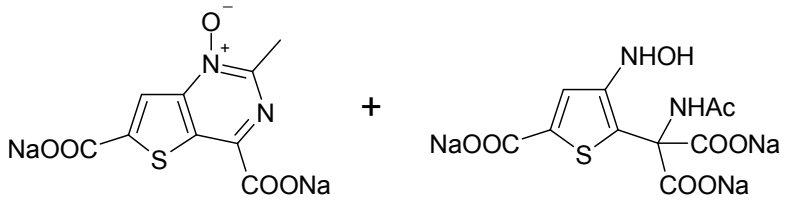
61a 85a.1

Schema 101: *Reduktion von **61a***

Durch weiteren nukleophilen Angriff des freien e^--Paares am Stickstoff entsteht 85a.2, das durch Wasserabspaltung zu 85a.3 reagiert. Nach einer Decarboxylierung entsteht 85a.4, welches durch Luftsauerstoff oder durch **61a** - ähnlich den Aromatisierungen mit Nitrobenzol – zu **85a** oxidiert wird. Das Nitrothiophen **61a** könnte so zunächst zum entsprechenden Nitrosothiophen und in Folge zu 85a.1 reduziert werden (Schema 102).



[190] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 1554.



85a 85a.1

Schema 102: *Mechanismusvorschlag zu **85a***

Einen Mechanismus für **85b** vorzuschlagen, war auf Grund der vorhandenen Daten nicht möglich.

Um genauere Aussagen über beide Mechanismen treffen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen. Die Arbeiten auf diesem Bereich wurden jedoch beendet, da in Kapitel 3.4.2 (Seite 55) festgestellt werden konnte, dass die Zyklisierung von Glycin-Thiophenen wie z. B. 83b nicht zur gewünschten Thienopyrrolidinon sondern zur Thienopyrimidin-Struktur wie z. B. **29c** (Abbildung 4 – Seite 67) führte.

3.5.2.1.5. Nitrobenzole als Elektrophile

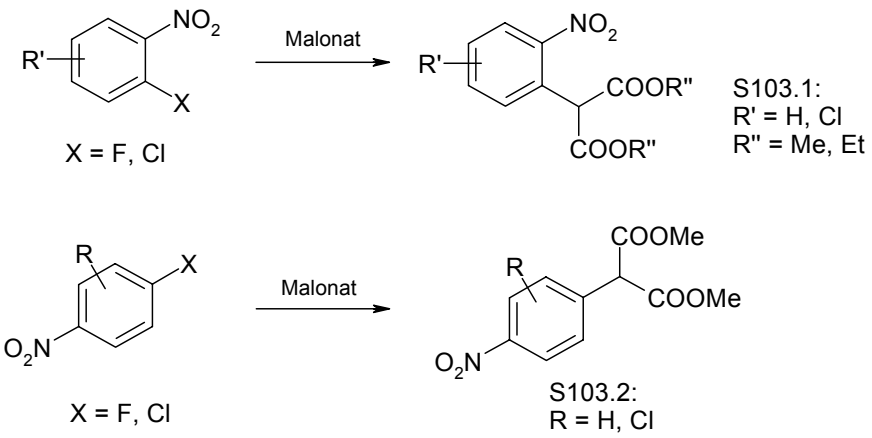
Die unerwartete Bildung der Thienopyrimidine **75a-d** bewog uns dazu, einige Experimente an halogenierten Nitrobenzolen durchzuführen. Ähnlichste Nukleophile mit denen in der Literatur Tauschreaktionen an 2-Nitrohalogenbenzolen[191, 192, 193] bzw. 4-Nitro-halogenbenzolen[194] beschrieben werden, waren unsubstituierte Malonsäurediester S103.1 bzw. S103.2. Als Halogenid-Abgangsgruppe waren Chlor[192, 193] und Fluor[191, 194] besonders interessant (Schema 103). Nach erfolgtem Tausch sollte nach Vorbild des Thiophen-Analogen die Nitro-Gruppe reduziert und die Zyklisierung durchgeführt werden.

[191] Selvakumar, N.; Reddy, B. Y.; Azhagan, A. M.; Khera, M. K.; Babu, J. M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7065.

[192] Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 422.

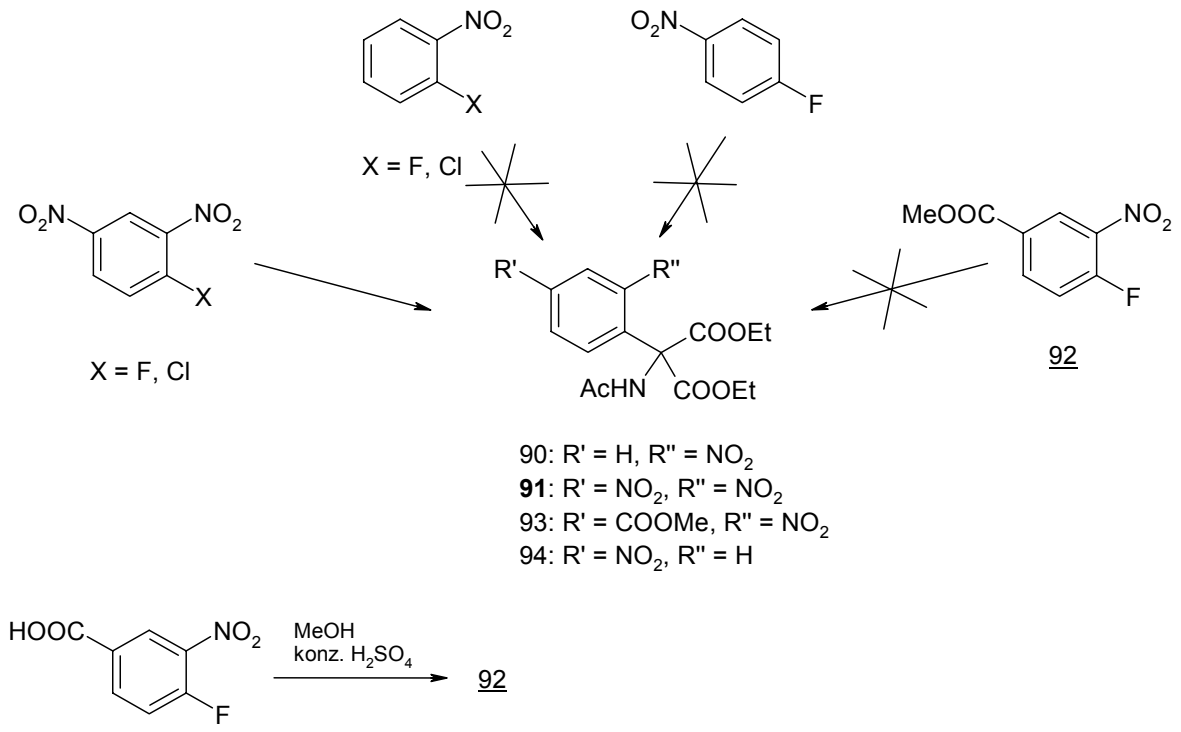
[193] Grob, C. A.; Weissbach, O. *Helv. Chim. Acta* **1961**, 1748.

[194] Selvakumar, N.; Reddy, B. Y.; Sunil Kumar, G.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8395.



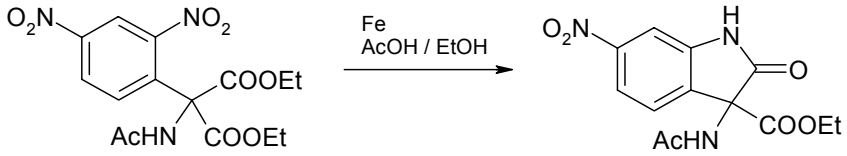
Schema 103: *Beispiele literaturbekannter Umsetzungen von Nitrobenzolen*

Versuchte S_N-Reaktionen mit 2-Chlornitrobenzol zu 90 lieferten Ausgangsmaterial. Zusätzliche Aktivierung mittels einer weiteren Nitro-Gruppe in 4-Position und versuchte Umsetzung zu **91** ergab ein gleich unbefriedigendes Ergebnis. Auch 2-Fluornitrobenzol lieferte nicht 90, isoliert wurde Edukt. Erst 2,4-Dinitrofluorbenzol konnte erfolgreich zu **91** umgesetzt werden. Eine Aktivierung der 4-Position mit einer Methylester-Gruppe bei 92 führte erneut zu keiner Reaktion zu 93. Ester 92 konnte angelehnt an Literatur[171] aus der entsprechenden Carbonsäure mittels Veresterung in MeOH mit konz. H_2SO_4 erhalten werden (Schema 104).



Schema 104: *Umsetzung von Nitrobenzolen mit 37 und Herstellung von 92*

Die erhaltenen Ergebnisse suggerieren eine niedrige Reaktivität der betroffenen Nitrobenzole. Diese ist wahrscheinlich auf einen elektronischen Effekt beschränkt. Ein eventueller sterischer Effekt ist auf Grund der vergleichbaren Ergebnisse – isoliert wurde Ausgangsmaterial – für 2-Fluornitrobenzol zu 90 und 4-Fluornitrobenzol zu 94 unwahrscheinlich (Schema 104).



91 **95**

Schema 105: *Reduktion von **91** mit folgender Zyklisierung*

Das erhaltene **91** wurde angelehnt an die Reduktion des Thiophen-Analogen nach Literatur[169] umgesetzt und es wurde unmittelbar das Benzopyrrolidinon-System **95** erhalten. Mittels charakteristischer Nitro-Bande im IR konnte bewiesen werden, dass es sich tatsächlich um **95** handelt (Schema 105). Auch die Elementaranalyse betätigte diese Behauptung.
Dieses Ergebnis zeigte, dass unsere Überlegungen zur Syntheseplanung grundsätzlich richtig waren.

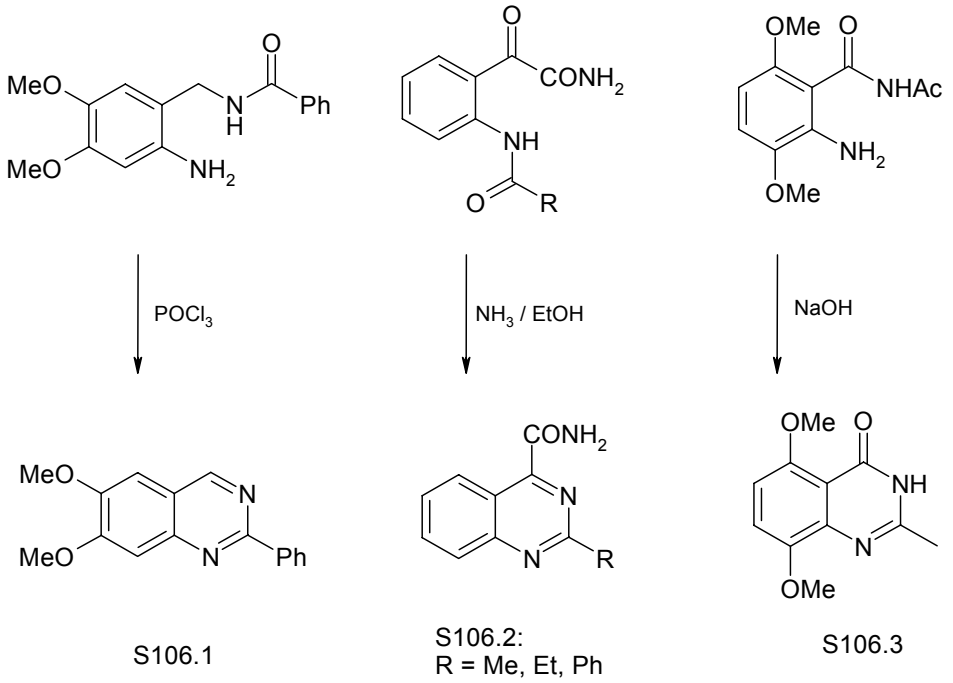
3.5.2.1.6. Mechanistische Betrachtungen zu den „unerwünschten" Produkten 75a, b

Da die Reaktivität von Ester-Gruppen gegenüber Nukleophilen üblicherweise höher ist als die von Amid-Gruppen, war die Bildung der Thienopyrimidine **75a-d** unerwartet. Die Literatur kennt Zyklisierungs-Reaktionen von Aminen mit Amiden, so auch zu Benzopyrimidinen S106.1[195], S106.2[196], S106.3[197]. Die Literatur beschreibt allerdings keine für **75a, b** exemplarische Reaktion mit einer Abspaltung einer Estergruppe und folgender Aromatisierung (Schema 106).

[195] Downes, A. M.; Lions, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3053.

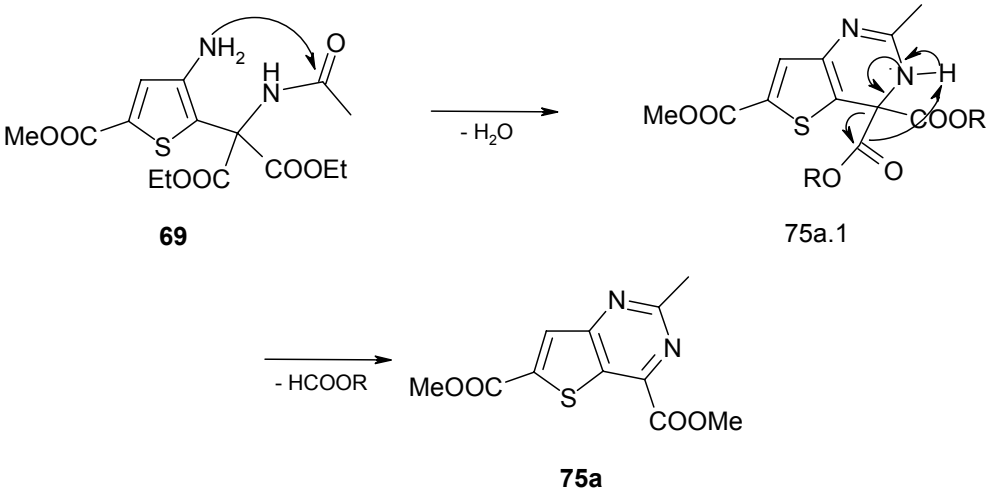
[196] Meyer, F. J. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3060.

[197] Lemus, R. H.; Skibo, E. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6099.



Schema 106: *Literaturbekannte Beispiele von Zyklisierungen zu Benzopyrimidinen*

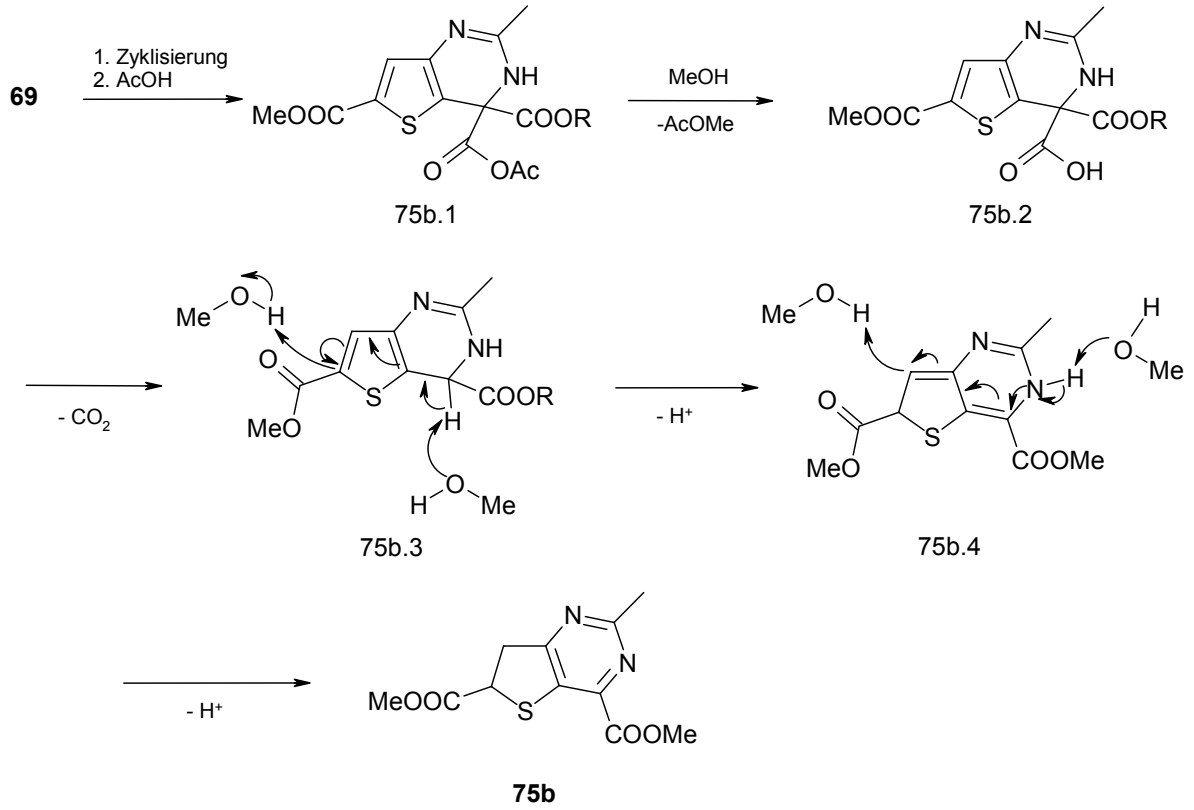
Die hier präsentierten Mechanismen stellen einen Vorschlag dar, ein experimenteller Nachweis wurde nicht durchgeführt.



Schema 107: *Mechanismusvorschlag zu **75a***

Das vollständig aromatische Thienopyrimidin **75a** lässt sich über eine Säure-katalysierte Eliminierungsreaktion von Formiat erklären. Dabei kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob sich der Ethylester abspaltet oder nach zuvor erfolgter Umesterung der Methylester. Nichts desto trotz, erklärt dieser Mechanismus über die Zwischenstufe 75a.1 das entstandene Produkt **75a** (Schema 107).

Die aushydrierte Spezies **75b** muss einen komplizierteren Mechanismus durchlaufen. Wegen des Ergebnisses aus Kapitel 3.5.2.1.2. (Seite 93) kann angenommen werden, dass die „fehlende“ Doppelbindung nicht nachträglich reduziert wird, sondern es sich um eine e^- - Paarverschiebung handeln könnte. Wie bei **75a** bildet sich zunächst 75a.1. Aus diesem bildet sich mit AcOH das gemischte Anhydrid 75b.1 und in Folge, ähnlich Literatur[198] mit MeOH die Carbonsäure 75b.2. Diese decarboxyliert und das entstandene Anion wird durch das Lösungsmittel zu 75b.3 protoniert. Das so entstandene CH-Zentrum hat ein acides Proton. Durch Einfluss von MeOH wird dieses Proton abgespalten und in einem konzertierten Vorgang eine e^- - Paarverschiebung initiiert. An deren Ende steht die erneute Protonierung des Thiophens durch MeOH zu 75b.4. Ähnlich verhält es sich mit dem Proton am NH-Zentrum und **75b** entsteht. (Schema 108).



Schema 108: *Mechanismusvorschlag zu **75b***

Die Reaktion teilt sich offensichtlich in zwei Mechanismen, die während der Reaktionsführung in Konkurrenz stehen. Die treibende Kraft im Fall von **75a** ist die

[198] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 483&491.

vollständige Aromatisierung des Thienopyrimidin-Systems. Im Fall von **75b** drängt die Entfernung des CO_2 das Gleichgewicht in Richtung des decarboxylierten Produktes. Die Umaromatisierung könnte dadurch angetrieben werden, dass das vollaromatische Pyrimidin gegenüber dem Thiophen energetisch bevorzugt wird.
Im Vergleich zu Benzopyrrolidinon **95** ist die Ausbildung des Pyrrolidinon-Ringes hier nicht zu beobachten. Grund dafür könnte eine hohe Ringspannung im Fall eines Füng-fünf-Ringsystems, wie z. B. bei 75e, sein. Im Falle der Zyklisierung des Phenylmalonats **91** entsteht das erwartete Fünf-Sechs-Ringsystem **95** (Schema 105). Benzopyrimidine werden nicht beobachtet, was die Annahme unterstützt, dass das Thienopyrrolidinon-System wegen der Ringspannung benachteiligt wird. Die Bildung des aushydrierten, zu **75b** analogen Benzopyrimidins wurde nicht erwartet, da dazu die Aromatizität des Benzol-Ringes verloren gehen müsste.
In den folgenden Kapiteln werden noch einige Beispiele, die diesen Mechanismen folgen, behandelt. Das Verhältnis der zwei Spezies verändert sich in Abhängigkeit vom verwendeten Nukleophil.

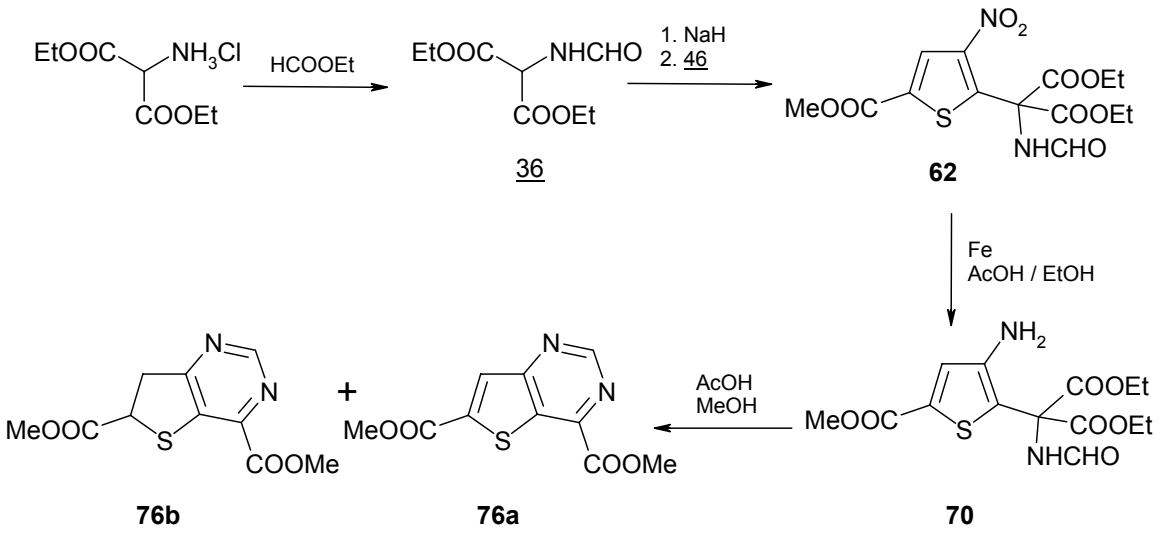
3.5.2.2. Andere N - substituierte Aminomalonsäurediethylester als Reagenzien

Auf Grund der interessanten Ergebnisse bei 37, beschrieben in Kapitel 3.5.2.1. (Seite 85, Schema 92 & Schema 93), sollte diese ungewöhnliche Zyklisierung mit anderen *N*-substituierten Aminomalononaten (Schema 64) untersucht werden. Tabelle 4 zeigt die ausgewählten *N*-Schutzgruppen und die Eigenschaften, derer wegen sie gewählt wurden.

Produkt	**Schutzgruppe**	**Eigenschaft**
36	Formyl	sterisch ungehindert
38	Pivaloyl	sterisch gehindert
45	Trifluoracetyl	e^- Zug
43	Ethyloxalyl	e^- Zug / sterisch gehindert
39	BOC	sterisch gehinder / carbamatisches Carbonyl
42	Trityl	sterisch gehindert / kein Carbonyl
41	Diphenyl	sterisch gehindert / e^- Zug / kein Carbonyl
40	Phthalimidolyl	sterisch gehindert

Tabelle 4: *Verwendete Aminomalonate*

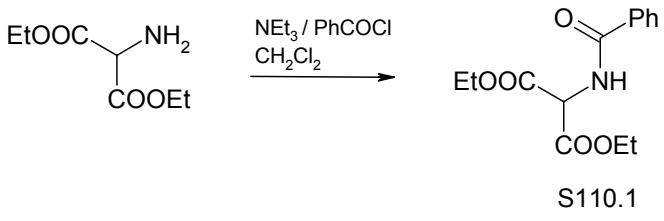
Die Herstellung der ausgewählten Reagenzien wird in Folge genauer beschrieben. Deren weitere Reaktionen – Deprotonierung, nukleophiler Tausch, Reduktion, Zyklisierung – wurden, wenn nicht anders beschrieben, angelehnt an Kapitel 3.5.2.1. (Seite 85) durchgeführt.



Schema 109: *Reaktionen mit N-Formylaminomalonat 36*

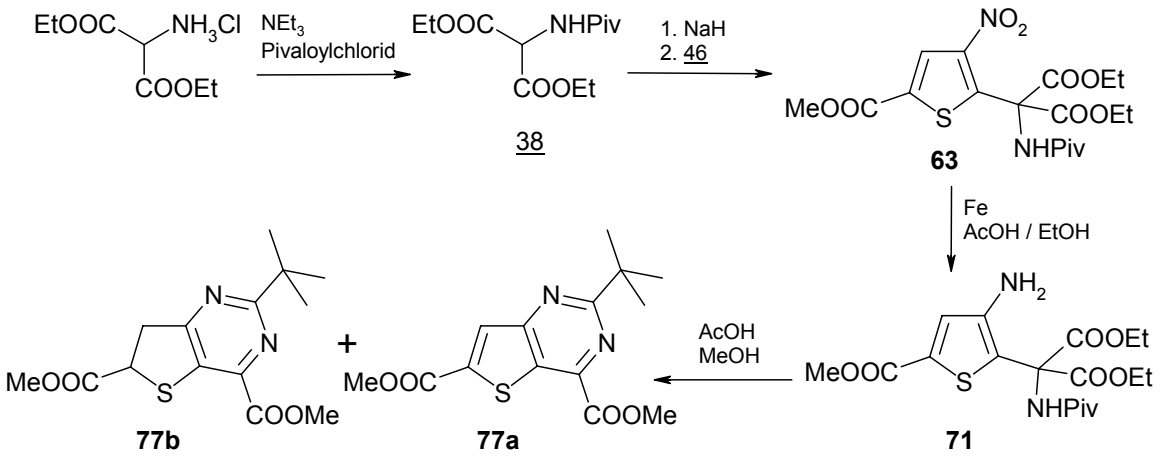
(Formylamino)malonsäurediethylester 36 wurde angelehnt an die Literatur für 34a[179] (Schema 76) hergestellt und ergab über **62** und das Rohprodukt **70** die Thienopyrimidine **76a** und **76b**. **76b** konnte trotz aufwendiger Aufreinigung nicht ganz sauber isoliert werden. Die ^{1}H-NMR Analyse zeigt das schon von **75b**und **77b** bekannte ABX-System. Das wurde als Beweis für **76b** gedeutet. Die Ausbeuten für **76a** waren im Vergleich zum *N*-Acetyl **75a** und *N*-Pivaloyl-Derivat **77a** besser, was wahrscheinlich auf die höhere Reaktivität der Carbonyl-Gruppe zurückzuführen ist. Durch die hohe Reaktivität der Formyl-Gruppe musste die Reduktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden, thermischer Einfluss führte zur Zersetzung von **62** (Schema 109).

Die Herstellung von *(*Pivaloylamino)malonsäurediethylester 38 erfolgte angelehnt an Literatur zu S110.1[151] (Schema 110).



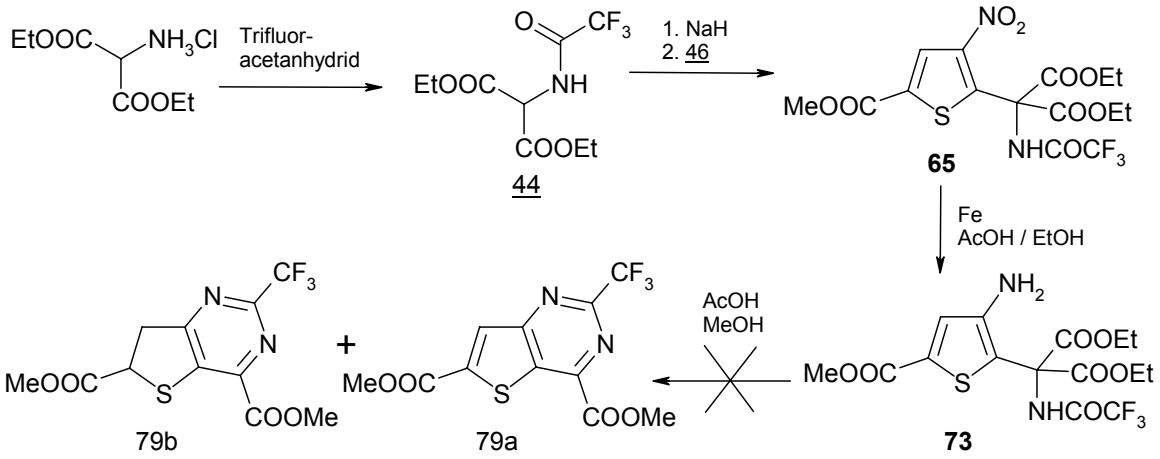
Schema 110: *Literaturbekanntes Beispiel der Benzoylierung von Aminodiethylmalonat*

Die weitere Umsetzung lieferte zunächst **63** und **71** als Rohprodukt und letztendlich die zwei Thienopyrimidine **77a** und **77b**. Ungewöhnlich war, dass auch in diesem Fall Erhitzen bei der Reduktion - im Gegensatz zu **61a** - zu Zersetzung von **63** führte (Schema 111).



Schema 111: *Reaktionen mit (Pivaloylamino)malonat 38*

Schützung mit Trifluoressigsäureanhydrid zu 44 erfolgte angelehnt an Literatur[199]. (Trifluoracetylamino)malonsäurediethylester 44, konnte in mäßiger Ausbeute zu **65** umgesetzt werden. Reduktion führte zu keiner Zyklisierung und gab lediglich das Amin **73**. Weitere Zyklisierungsversuche zu 79a, b lieferten Ausgangsmaterial (Schema 112).

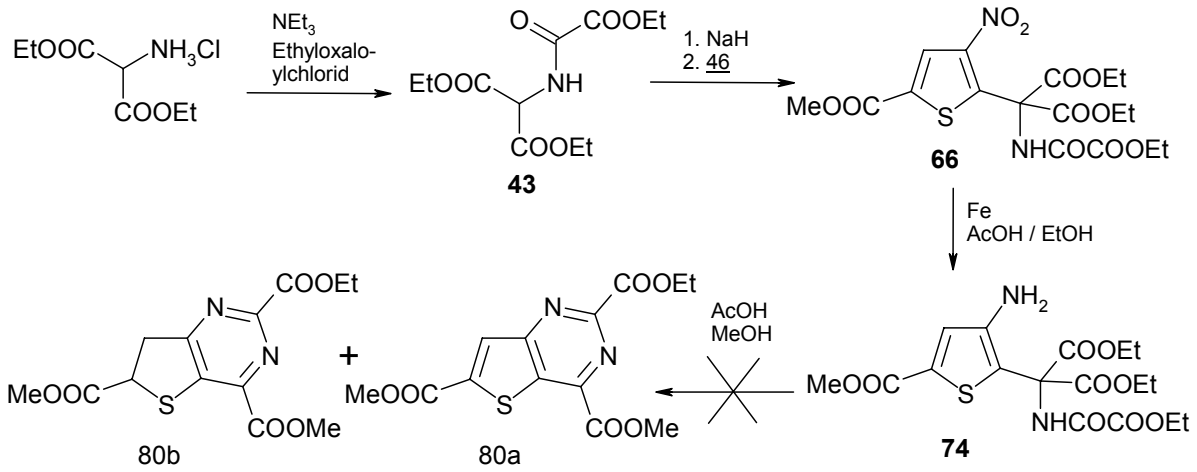


Schema 112: *Reaktionen mit (Trifluoracetylamino)malonat 44*

Nach dem Protokoll von 38 wurde auch **43** erhalten. Der nukleophile Tausch mit (Oxalylamino)malonsäurediethylester **43** zu **66** verlief mit geringerer Ausbeute als im Fall von 44.

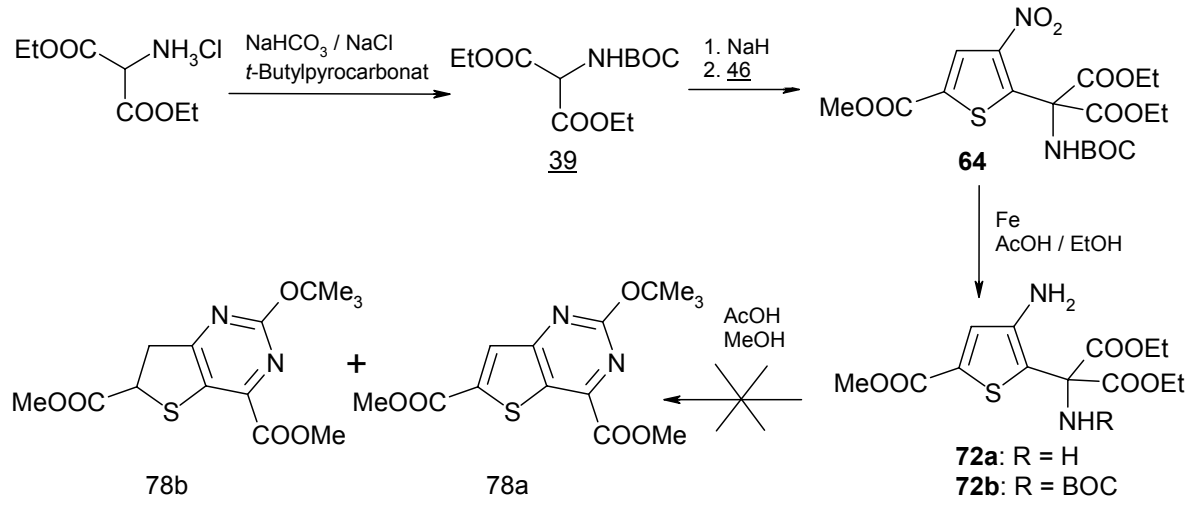
[199] Stoll, G.; Frank, J.; Musso, H.; Henke, H.; Herrendorf, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1968.

Die weitere Reduktion lieferte das Amin **74**. Weitere Zyklisierung zu 80a, b konnte nicht beobachtet werden (Schema 113).



Schema 113: *Reaktionen mit (Oxalylamino)malonat **43***

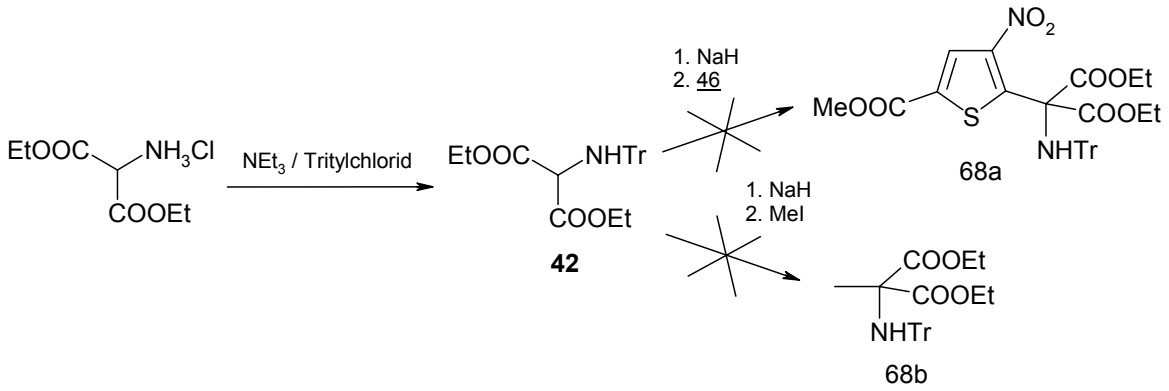
BOC-amino-malonsäurediethylester 39 wurde nach Literatur[200] hergestellt und standardmäßig zu **64** umgesetzt. Die weitere Reduktion ergab keine Zyklisierungsprodukte, jedoch aber ein Gemisch aus zwei Aminen – dem BOC geschütztem 72b und dem BOC abgespaltenem 72a. Zyklisierungsversuche mit dem Rohgemisch der Amine in MeOH und AcOH führte nicht zu den gewünschten Thienopyrimidinen 78a und 78b (Schema 114). Chromatographische Auftrennung der Amine lieferte Zersetzungsprodukte.



Schema 114: *Reaktionen mit (BOC-amino)malonat 39*

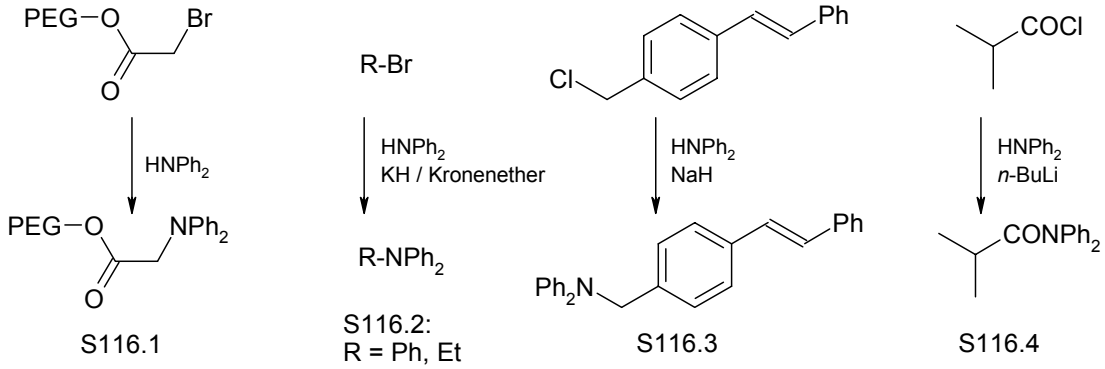
[200] Paik, Y. H.; Dowd, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2910.

Die Schützung des Aminomalonats mit Tritylchlorid zum Tritylamino-malonsäurediethylester **42** erfolgte angelehnt an Literatur[128, 129] (Schema 47 – Seite 59). Der darauf folgende nukleophile Tausch lieferte sowohl bei Raumtemperatur, unter Rückfluss, als auch nach Literatur[149] in der Kälte nicht das gewünschte Produkt 68a. NMR-Analyse deutete auf Zersetzung von **42** hin. Eine Testreaktion mit MeI zu 68b zeigte ein ähnliches Ergebnis.



Schema 115: *Reaktionen mit (Tritylamino)malonat **42***

Die Deprotonierung von *N,N*-Diphenylamin und dessen Umsetzung mit Halogeniden ist literaturbekannt, jedoch ist die Literatur widersprüchlich. So beschreibt die Literatur z. B. die Umsetzung des Amins mit an Polyethylenglykol gebundenem Bromessigester ohne Baseneinwirkung zu S116.1[201]. Andere Stellen berichten bei der Umsetzung zu S116.2[202] von der Notwendigkeit des Einsatzes von Kronenethern bzw. zu S116.3[203] von starken Basen wie NaH oder zu S116.4[204] von *n*-BuLi für dessen Deprotonierung (Schema 116).



Schema 116: *Literaturbekannte Beispiele von Umsetzungen mit N,N-Diphenylamin*

---

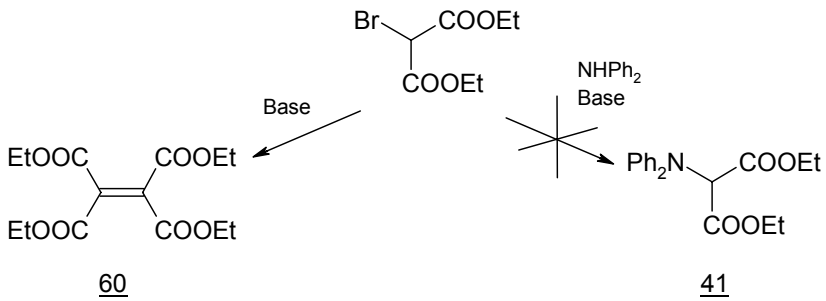
[201] Hu, C.; Chen, Z.; Yang, G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 219.

[202] Pasquini, M. A.; Le Goaller, R.; Pierre, J. L. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1223.

[203] Yang, J.-S.; Lin, Y.-D.; Chang, Y.; Wang, S.-S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6066.

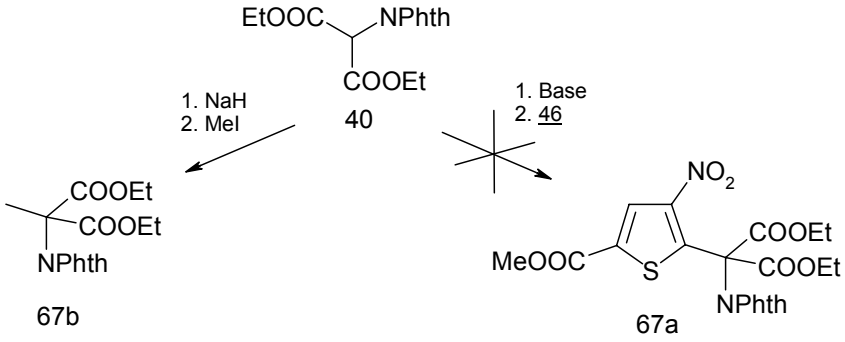
[204] Buswell, M.; Fleming, I.; Ghosh, U.; Mack, S.; Russell, M.; Clark, B. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3006.

In durchgeführten Versuchen konnte (*N,N*-Diphenylamino)malonsäurediethylester aus Brommalonsäurediethylester nicht hergestellt werden. Umsetzung nach Literatur[201] lieferte lediglich Edukte, Reaktion mit NaH führte zum Tetracarbonsäureethylester 60. Dieses Produkt entsteht, indem ein Brommalonat zunächst deprotoniert wird, mit einem zweiten eine S_N-Reaktion eingeht und in Folge Bromwasserstoff eliminiert wird. (Schema 117).



Schema 117: *Versuch der Herstellung von 41*

Der Einsatz von deprotoniertem Phthalimido-malonsäurediethylester 40 als Nukleophil und die nachfolgende Freisetzung der Amino-Gruppe werden in Literatur[162, 159] beschrieben. Literatur[159] beschreibt die Umsetzung mit 2-Chlormethylthiophen (Schema 66 - Seite 72). Nach Standardprotokoll und denen in der Literatur beschriebenen, konnte 46 aber nicht zu 67a umgesetzt werden, obwohl die Reaktion mit MeI zu 67b erfolgreich war (Schema 118).



Schema 118: *Umsetzung von 40*

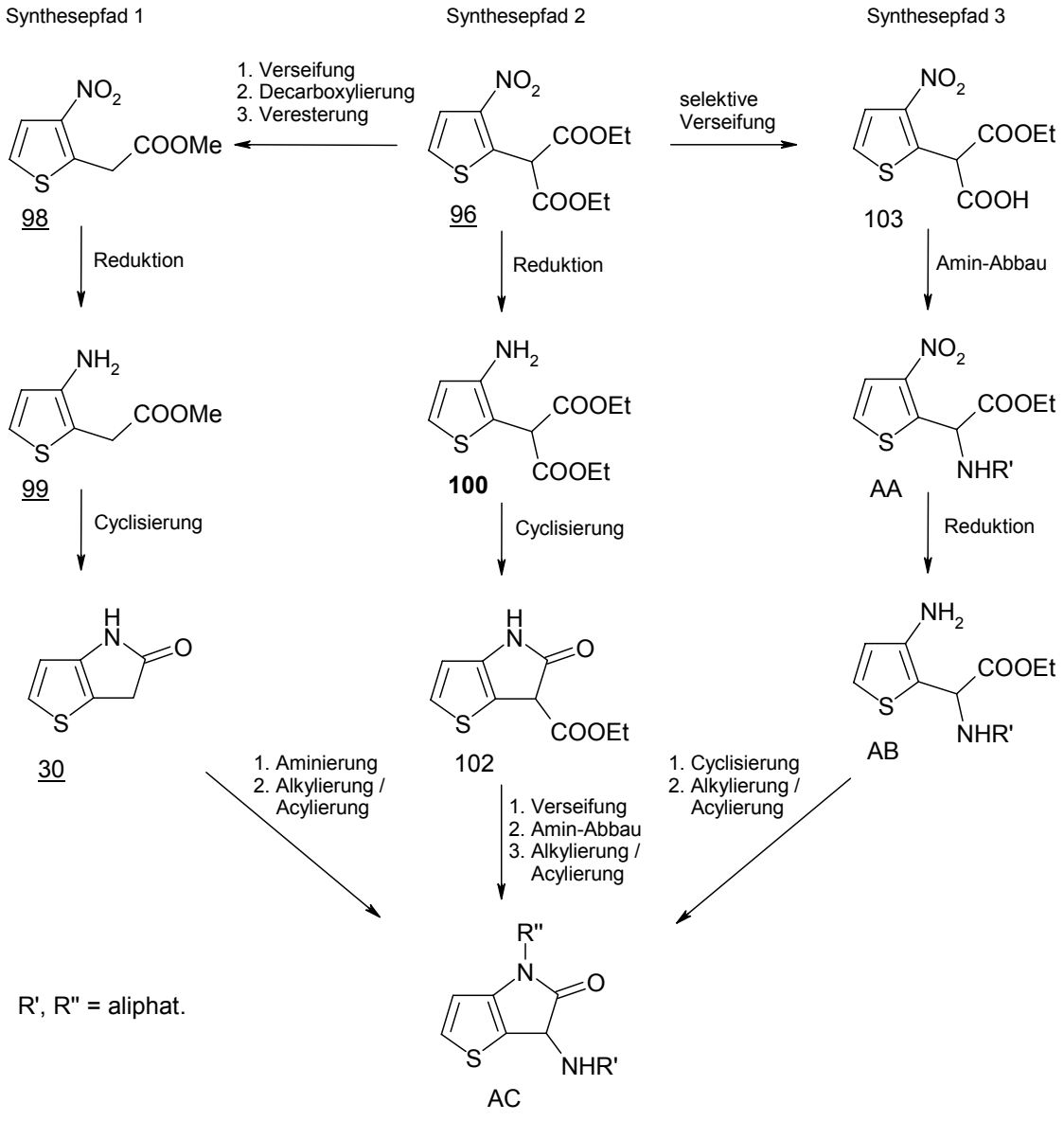
Tabelle 5 fasst die Ausbeuten der in diesem Kapitel beschriebenen Reaktionen mit den Malonaten 36-44 (Schema 64 – Seite 71) noch einmal zusammen (Nuk. – Herstellung des Nukleophils, S_N – nukleophiler Tausch, Red. – Reduktion, har / var – Zyklisierung zum halbaromatischen (har) bzw. vollaromatischen (var) Thienopyrimidin).

Substanz	**Nuk.**	**S_N**		**Red.**	**har**	**var**
36 - Formyl	71	65	/	roh	56	roh
37 - Acetyl	gekauft	65		83	38	29
38 - Pivaloyl	92	68		roh	44	30
44 - Trifluoracetyl	95	43		90	/	/
43 - Ethyloxalyl	63	21		91	/	/
39 - BOC	93	87		/	/	/
42 - Trityl	56	/		/	/	/
41 - Diphenyl	/	/		/	/	/
40 - Phthalimidoyl	gekauft	/		/	/	/

Tabelle 5: *Ausbeuten über die gesamte Reaktionssequenz bei verwendeten Aminomalonaten*

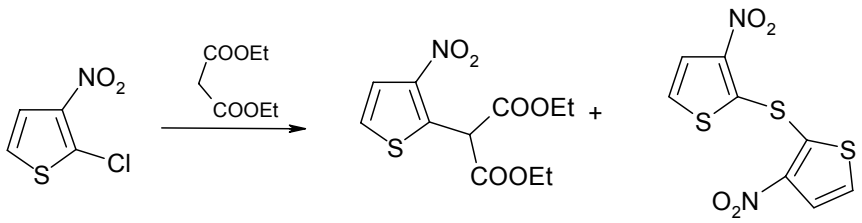
3.6. Synthese ausgehend von 2-(3-Nitro-thien-2-yl)malonsäure-diethylester (96)

Wie schon die Synthesestrategie unter Kapitel 3.5. (Seite 68) beruht auch diese auf einer S_N-Reaktion. Literatur[46] beschreibt den Umsatz von 2-Chlor-3-nitrothiophen (47) mit Malonsäurediethylester zum entsprechenden Thienylmalonat 96 und folgender Zyklisierung zum Thienopyrrolidinon 30 (Schema 57 – Seite 66). Diese Stelle bot einen guten Anhaltspunkt. Des Umfanges wegen, wurden die drei Synthesepfade (Schema 119), die von 96 ausgehen, in diesem selbstständigen Kapitel zusammengefasst.



Schema 119: *Syntheseplanung ausgehend von 96*

Die Herstellung von Thien-2-ylmalonsäurediethylester (96) konnte angelehnt an Literatur[46] bewerkstelligt werden. Als unerwartetes Produkt konnte zu einem geringen Anteil das Thiobisthiophen 104 erhalten werden (Schema 120).



45 96 101

Schema 120: *Herstellung von 96*

Die Struktur von 101 konnte mittels Röntgenbeugungsanalyse bewiesen werden (Abbildung 14). Da eine Entstehung während eines der durchgeführten Reaktionsschritte unwahrscheinlich ist, muss angenommen werden, dass 101 bereits im 5-Chlor-4-nitrothiophen-2-sulfonsäure-chlorid, dem kommerziell erworbenen Ausgangsprodukt, enthalten war.

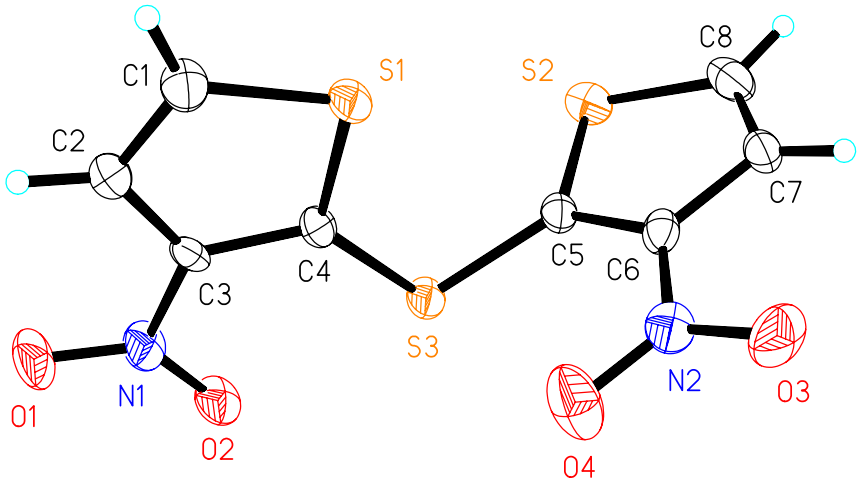
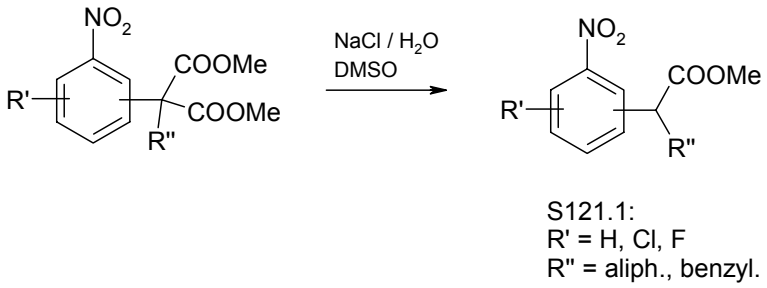


Abbildung 14: *Kristallstruktur von 101*

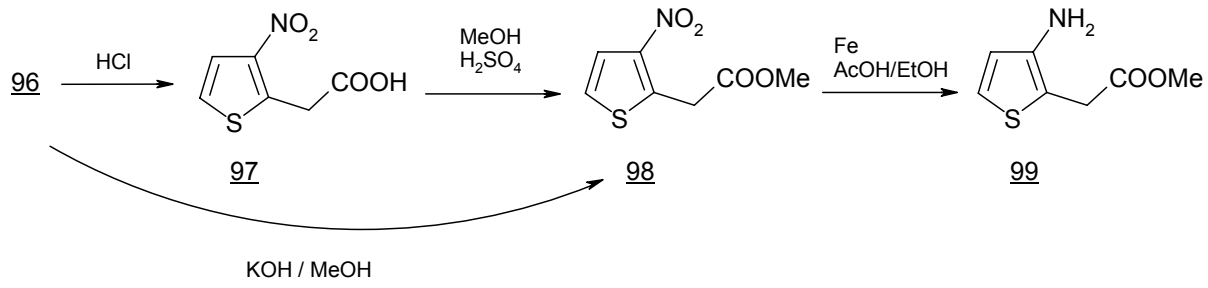
3.6.1. Synthesepfad 1

Der erste Synthesepfad beginnt mit einer Verseifung, gefolgt von einer Decarboxylierung und neuerlichen Veresterung der verbleibenden Carbonsäure. Die Nitro-Gruppe des so erhaltenen Thiophen-2-essigsäureesters 98 könnte dann zu 99 reduziert werden, nachfolgende Zyklisierung ergäbe das Thienopyrrolidinon 30. In dieses müsste nach vorheriger Alkylierung des zyklischen Stickstoffes die Acylamino-Gruppe erst eingeführt werden. Bevorzugt wäre hier eine Halogenierung und folgender Aminierung bzw. eine Nitrosierung mit nachfolgender Reduktion um zur Zielstruktur AC zu gelangen (Schema 119).



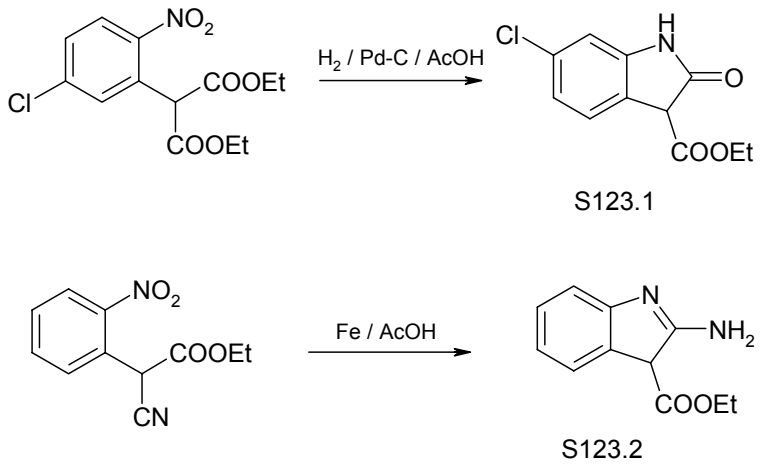
Schema 121: *Literaturbekannte Beispiele für Decarboxylierungen von Malonaten zu Monoestern*

Obwohl die Literatur[191, 194] einige Decarboxylierungen direkt von den Diestern zu den Monoestern S121.1 beschreibt (Schema 121), wurde versucht, angelehnt an Literatur[46] zunächst das Malonat 96 vollständig zu verseifen, zu decarboxylieren und die so entstandene Monosäure 97 zu 98 zu verestern (Schema 122). Dies gelang in sehr guten Ausbeuten, besonders wenn die Thiophen-2-essigsäure (97) sofort als Rohprodukt zur Veresterung eingesetzt wurde. Der gewählte Weg hat zwar im Vergleich mit der Synthese zu S122.1 eine Reaktionsstufe mehr, jedoch ist der Arbeitsaufwand geringer und die Ausbeuten vergleichbar. In weiteren Experimenten (vgl. Kapitel 3.6.3. – Seite 123) wurde beobachtet, dass 96 sehr einfach in sehr guten Ausbeuten mit KOH in MeOH zu 98 umgesetzt werden kann.



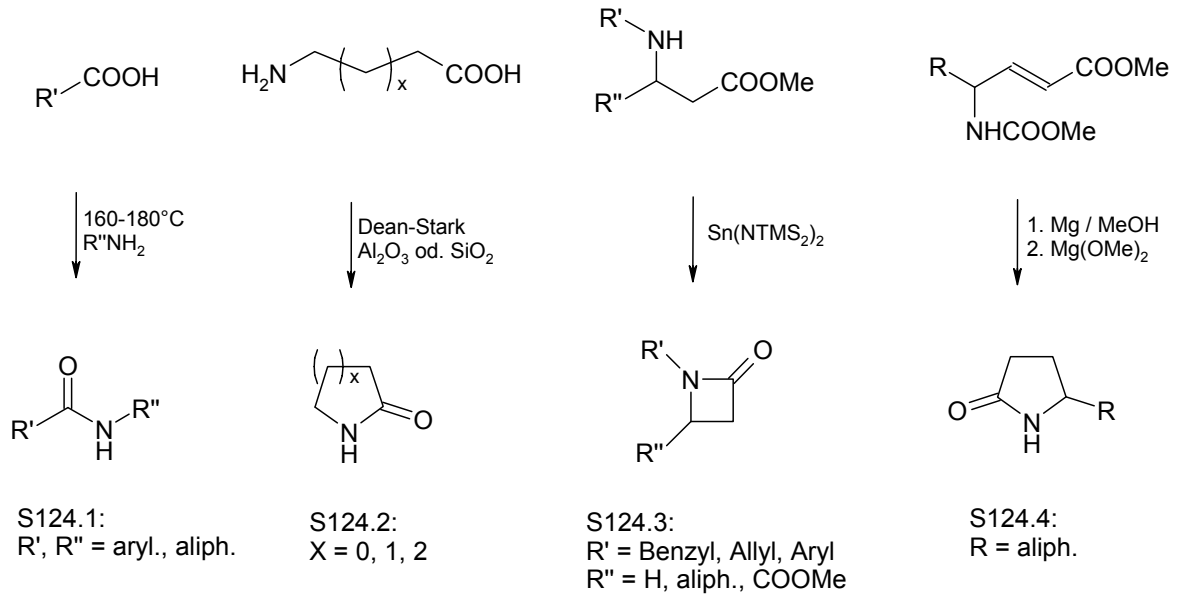
Schema 122: *Herstellung von 99*

Die Reduktion der Nitro-Gruppe von 98 erfolgte angelehnt an Literatur[169] wie in Kapitel 3.5.1. (Schema 68 - Seite 73) beschrieben wurde. Das so erhaltene Amin 99 war bei Raumtemperatur instabil und musste gekühlt gelagert werden (Schema 122).



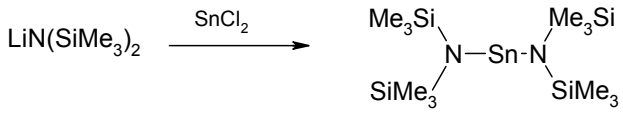
Schema 123: *Literaturbekannte Zyklisierungsbeispiele zu relevanten Indolderivaten*

Die Literatur kennt Beispiele zur Synthese von 2-substituierten Indol-3-carbonsäureestern S123.1[192], S123.2[193] – analog Synthesepfad 2 im folgenden Kapitel – aus *o*-Nitrophenylmalonaten. Die Zyklisierung erfolgt spontan bei der Reduktion der Nitro-Gruppe, wie auch im Fall von **91** (Schema 105 – Seite 103) beobachten werden konnte (Schema 123). Zyklisierungsversuche erfolgten zunächst angelehnt an Kapitel 3.4.2.3. (Seite 64). Da so keine befriedigenden Ergebnisse erlangt werden konnten, sollte allgemeinere Literatur zur Bildung von Amid-Bindungen hilfreich sein.



Schema 124: *Literaturbekannte Beispiele für die Knüpfung von Amid-Bindungen*

Rein thermische Reaktion wie für S124.1[205], Mikrowellen unterstützte, wie auch mit SiO_2 oder Al_2O_3 für S124.2[206] verliefen ohne Ergebnis. Literatur[207, 208] beschreibt die Herstellung von diversen Sn(II)-amiden, darunter auch die von Bis[bis(trimethylsilyl)amino]zinn(II) (104) (Schema 125). Diese und verwandte Verbindungen eigenen sich nach Literatur[209, 210, 211, 212] als sehr gute Kupplungsreagenzien für die Knüpfung amidischer Bindungen – auch etwa für die Bildung von β-Lactamen S124.3 (Schema 124).



104

Schema 125: *Literaturbekannte Herstellung von 104*

Die Reaktivität des Reagenzes 104 kann durch dessen Wirkungsmechanismus, der in Literatur[209] vorgeschlagen wird, erklärt werden. Dieser Mechanismus kann auf 99 übertragen werden. Das Sn-Amid bindet im ersten Schritt an die Amino-Gruppe. Das Sn komplexiert nun den Carbonyl-Sauerstoff und bringt so die Ester-Gruppe in die räumliche Nähe des Amins, dabei bildet sich der 7-Ring 30.1 aus. Nun folgt der Ringschluss zu 30.2 und die Abspaltung von Ethanolat und des Sn-Restes. So konnte in mäßigen Ausbeuten das Thienopyrrol 30 erhalten werden. Die besseren Ausbeuten bei der Bildung der gespannten β-Lactame sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass dort der zyklische Übergangszustand 30.1 ein energetisch günstiger 6-Ring ist. Die Literatur[209] erwähnt auch, dass die Ausbeuten bei großen Substituenten am Amin sowie Substitution in dessen β-Position allgemein schlechter ausfallen (Schema 126).

---

[205] Jursic, B.; Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761.

[206] Bladé-Font, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2443.

[207] Schaeffer, Jr.; C. D.; Zuckerman, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7160.

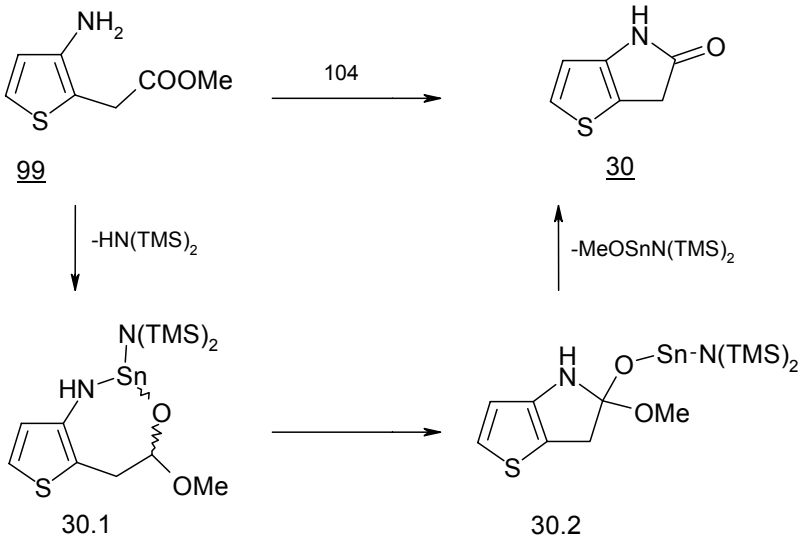
[208] Gynane, M. J. S.; Harris, D. H.; Lappert, M. F.; Power, P. P.; Rivièra, P.; Rivièra-Baudet, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **1972**, 2004.

[209] Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9417.

[210] Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *33*, 5193.

[211] Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6101.

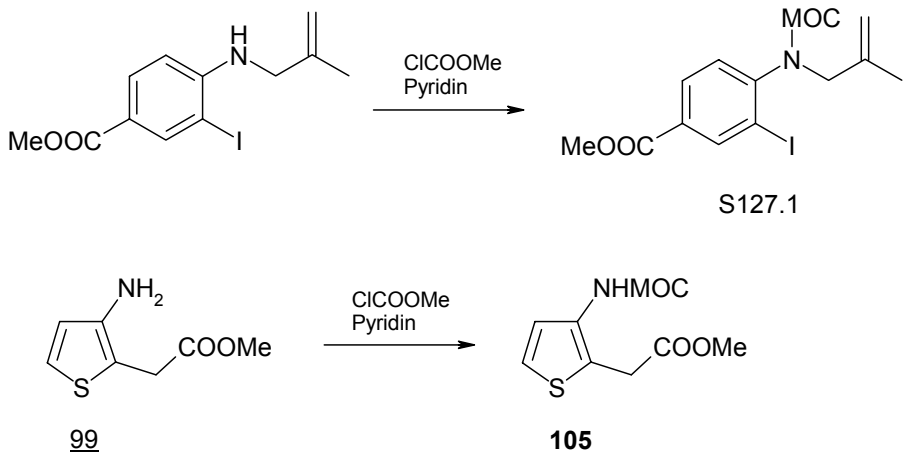
[212] Smith, L. A.; Wang, W.-B.; Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Synlett* **1993**, 850.



Schema 126: *Literaturbekannter Mechanismus der Lactam-Bildung durch 104 angewendet auf 99*

Um bessere Ergebnisse zu erzielen, sollten ähnliche Methoden, denen ein solcher komplexierender Effekt zu Grunde liegt, erfasst werden. Als entsprechende Variante bot sich Literatur[213] für S124.4 (Schema 124) an.

Um passendes Substrat **105** zu erhalten, musste zunächst die Amino-Gruppe von 99 angelehnt an Literatur für S127.1[214] mit einer Methoxycarbonyl-Gruppe (MOC) geschützt werden. Das hatte den zusätzlichen Vorteil, dass das instabile freie Amin 99 geschützt vorlag (Schema 127):



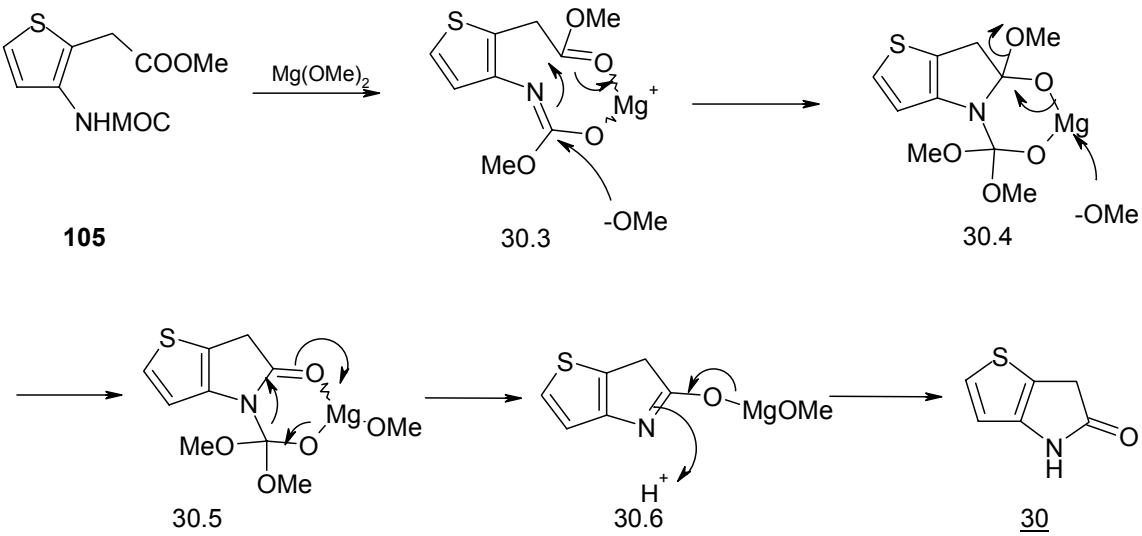
Schema 127: *Literaturbekanntes Beispiel der MOC Schützung und deren Anwendung auf 99*

---

[213] Wei, Z.-Y.; Knaus, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4439.

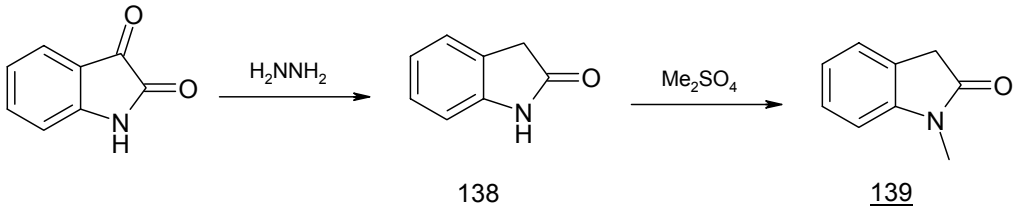
[214] Grigg, R.; MacLachlan, W. S.; MacPherson, D. T.; Sridharan, V.; Suganthan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10335.

Rein thermische Umsetzung gab lediglich Edukt. Unter Mikrowellenbedingungen konnte mittels ^{1}H-NMR-Reaktionskontrolle geringe Umsetzung zum gewünschten Thieno-pyrrolidinon 30 beobachtet werden. Grundsätzlich konnte so die Zyklisierung durchgeführt werden, jedoch war bereits die Rohausbeute an Gemisch aus **105** und 30 niedrig. Theoretisch sollte diese Methode besser geeignet sein als die Methode mit dem Zinnamid 104, da sich als Übergangszustand 30.3 ein 6-Ring ausbilden kann (Schema 128).



Schema 128: *Literaturbekannter Mechanismus der Lactam-Bildung mit Mg / MeOH angewendet auf 99*

Auf Grund der mäßigen Ausbeuten für 30, sollte die folgende Methylierung des Stickstoffes zunächst anhand eines Modellsystems optimiert werden. Geeignet dafür schien Indolin-2-on 138 als Benzo-Analogon von 30. Die Literatur beschreibt einige Synthesewege zu 138. Die Synthese ausgehend von Isatin schien uns auf Grund der Verfügbarkeit der Edukte am besten geeignet[215, 216] (Schema 129).



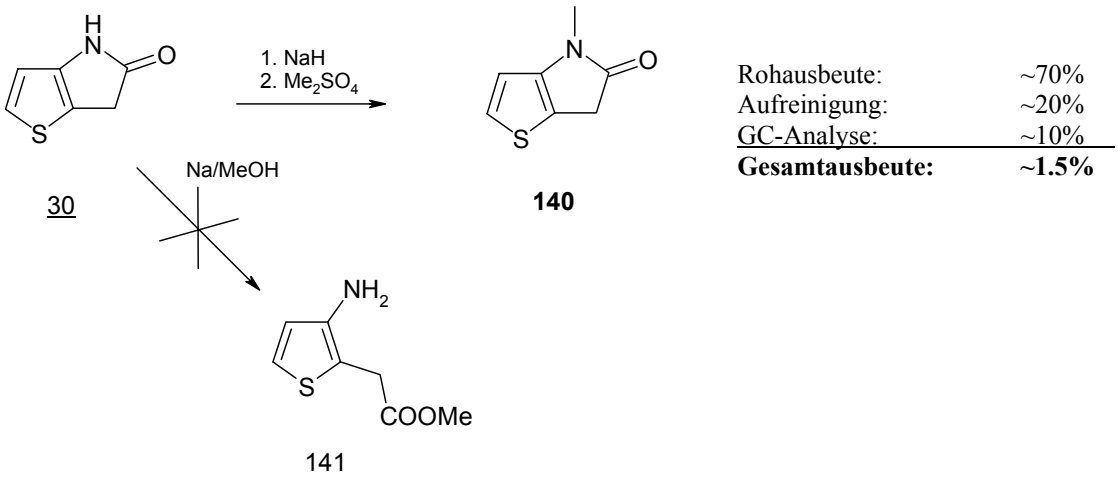
Schema 129: *Modellsystem ausgehend von Isatin*

[215] Crestini, C.; Saladino, R. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2835.

[216] Kuo, L.-H.; Hsu, J.-P.; Chen, C.-T. *Pat.*, **1999**, US-5973165.

Die in der Literatur beschriebene *N*-Methylierung von 138 durch Umsetzung mit MeI[217] bzw. mit Dimethylsulfat[218] konnte angelehnt an Literatur[218] in vergleichbaren Ausbeuten zu 139 umgesetzt werden (Schema 129). Die genannten Literaturstellen[217, 218] unterscheiden sich in ihren Reaktionsprotokollen stark. Die benötigte Base ist bei beiden Protokollen NaH, jedoch wird einerseits in einem THF/DMF (1:1) Gemisch bei 0°C[217] und andererseits in Xylol bei „annähernd" Rückfluss[218] deprotoniert.

Durch Übertragung der Bedingungen von Literatur[218] auf 30 konnte die Methylierung zu **140** in schlechten Ausbeuten erreicht werden. Trotz aufwendiger Reinigung konnte **140** jedoch nicht sauber isoliert werden. Die ^{1}H-NMR-Analyse zeigte deutlich ein neues AB-System im aromatischen Bereich.



Rohausbeute:	~70%
Aufreinigung:	~20%
GC-Analyse:	~10%
Gesamtausbeute:	**~1.5%**

Schema 130: *Methylierung von 30*

Weitere Analyse mittels GC-MS zeigte bei 11.30min ein intensives Signal, dessen zugehöriges Massenspektrum das intensivste Signal bei 153.09 hat. Das entspricht dem MW =153.20 von **140**. In Folge wurden im Chromatogramm die Integralflächen (MA-Werte) ausgewertet. Das gewünschte Produkt **140** hat in diesem Gemisch einen ungefähren Anteil von 10%. Das Edukt 30, mit einem Signal bei 11.75min, ist in Spuren vorhanden, der überwiegende Anteil sind Verunreinigungen im Bereich von 16.00 bis 18.00min (Abbildung 15). Sofern konnte eine Gesamtausbeute von ~1.5% an **140** bestimmt werden. Der schlechten Ausbeute wegen wurde dieser Weg nicht mehr weiter verfolgt (Schema 130). Grund für dieses Ergebnis könnte eine nukleophile Öffnung des Lactam-Ringes durch die Base sein. Die

[217] Wang, J.-J.; Hu, W.-P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5725.

[218] Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218.

Umsetzung von 32 mit NaOMe zum entsprechenden Ester 141 wurde aber nicht beobachtet, es konnte nur Zersetzung festgestellt werden (Schema 130).

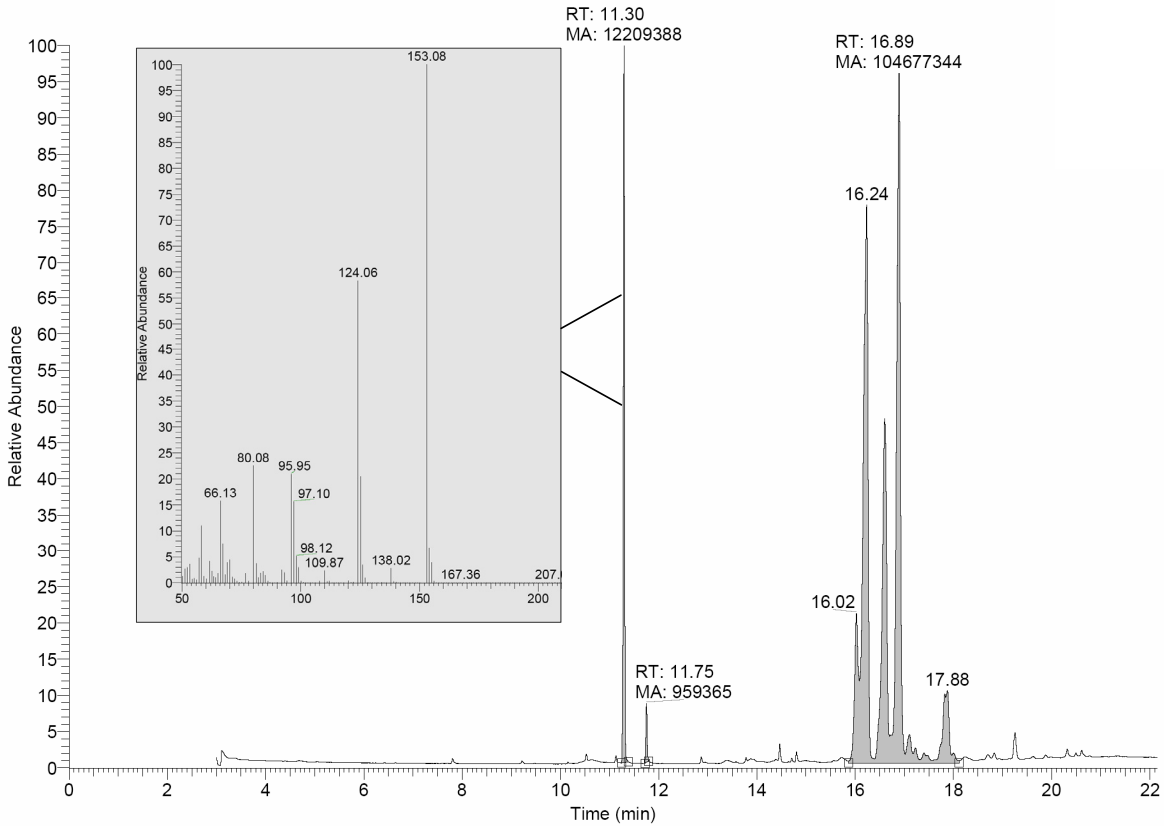
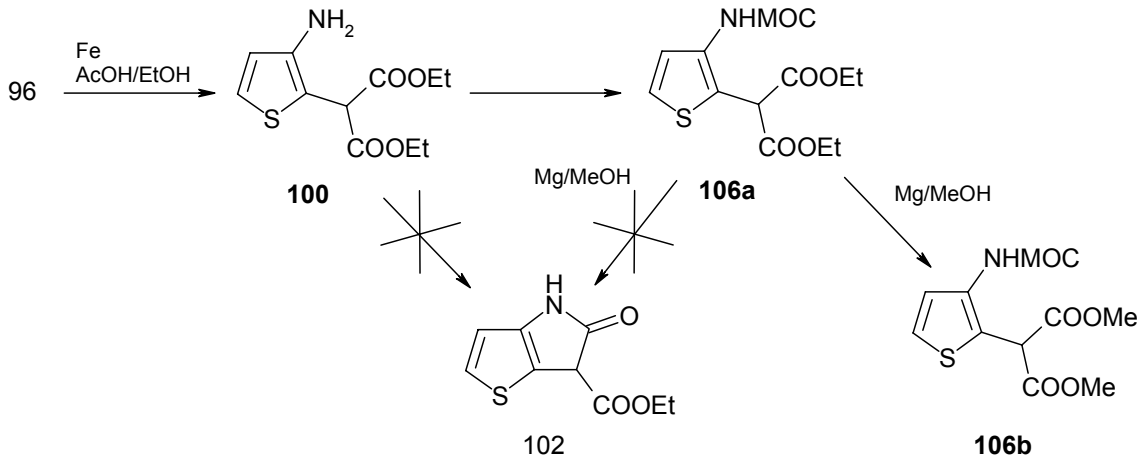


Abbildung 15: *GC-MS Analyse der Methylierung von 30 (BGB5 Säule (30m*0.32mm, 1.0µm film, achiral); 100°C bis 280°C (10°C/min); 2.0ml/min)*

3.6.2. Synthesepfad 2

Im zweiten Synthesepfad sollte die Nitro-Gruppe von 96 zuerst reduziert und daraufhin das entstandene Amino-Malonat **100** zu 102 zyklisiert werden. Nach Verseifung könnte in Folge die Carbonsäure von 102 zum Amin abgebaut werden um zu AC zu gelangen (Schema 119 – Seite 113).

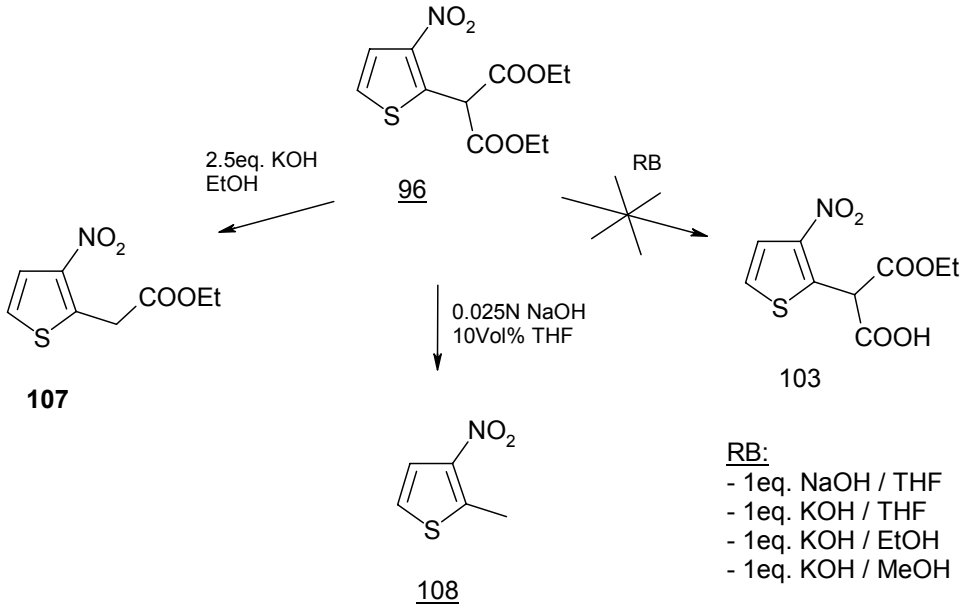


Schema 131: *Umsetzung von 96 über **100***

Die Reduktion der Nitro-Gruppe zu **100** erfolgte wie zuvor angelehnt an Literatur[169]. Literatur[192] beschreibt die analoge Zyklisierung zum Indol-Derivat S123.1 spontan bei der Reduktion der Nitrogruppe (Schema 123). Zyklisierungsversuche unter den gleichen Bedingungen wie für 99 schlugen fehl und lieferten Zersetzungsprodukte bzw. Ausgangsmaterial. Das Zyklisierungsprotokoll mit Zinnamid 104 konnte auch unter Mikrowellenbedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Schützung mittels MOC-Gruppe nach Literatur[213] gab **106a** in guter Ausbeute. Umsetzung nach Literatur[214] führte nicht zum gewünschten Thienopyrrolidinon 102, sondern lediglich zu einer Umesterung zum Dimethylester **106b** (Schema 131).

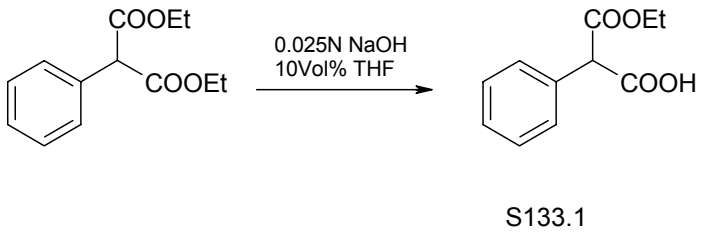
3.6.3. Synthesepfad 3

Der dritte Synthesepfad basiert darauf, eine Ester-Gruppe von 96 selektiv zu 103 zu verseifen und zum Amin AA abzubauen. Reduktion der Nitro-Gruppe ergäbe ein bereits auf anderen Wegen angestrebtes Thienylglycin-Derivat AB, das sodann zu AC zyklisiert werden könnte (Schema 119 – Seite 113).



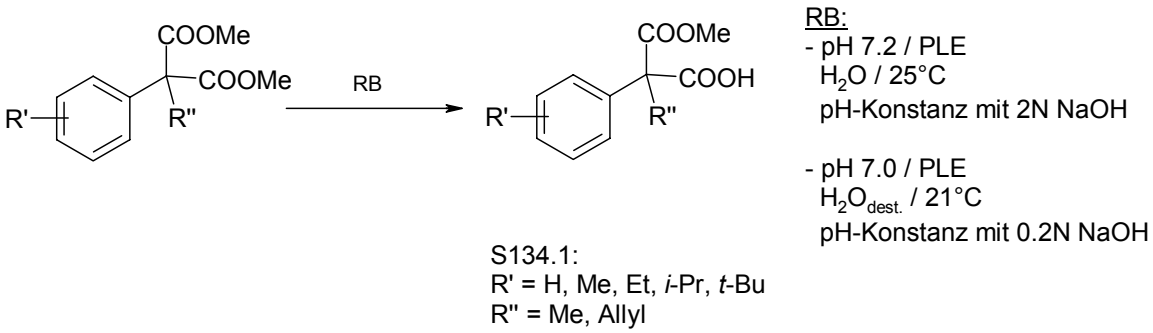
Schema 132: *Selektive, einfache Verseifung des Diesters 96*

Die Verseifung mit äquimolaren Mengen an KOH bzw. NaOH in alkoholischen oder etherischen Lösungsmitteln konnte nicht durchgeführt werden, nur Edukt wurde rückgewonnen. Ein Überschuss an Base lieferte das hierbei unerwünschte, einfach decarboxylierte Produkt **107** (Schema 132).



Schema 133: *Literaturbekanntes Beispiel der selektiven Verseifung von Malonaten*

In Anlehnung an Literatur, die zu S133.1[219] führt (Schema 133) wurde das doppelt decarboxylierte 2-Methyl-3-nitrothiophen (108) erhalten (Schema 132).



Schema 134: *Literaturbeispiele der selektiven, enzymatischen Verseifung von Malonaten mit Schweineleber-Esterase (PLE)*

Die Literatur beschreibt die selektive Verseifung von Malonaten mit Esterasen. Hier nimmt die Schweineleber Esterase[220, 221, 222, 223, 224] in ihrer Anwendung eine besonders verbreitete Stellung ein. Die beschriebenen Reaktionen zu S134.1 finden in H_2O bei Raumtemperatur und einem pH zwischen 7.0 und 7.2 statt. Reaktionszeiten bewegen sich in einem Rahmen von Tagen (Schema 134). Literatur[223] beschreibt in vereinfachter Darstellung ein Modell der active-site dieses Enzyms und die Einlagerung des Substrates (Abbildung 16).

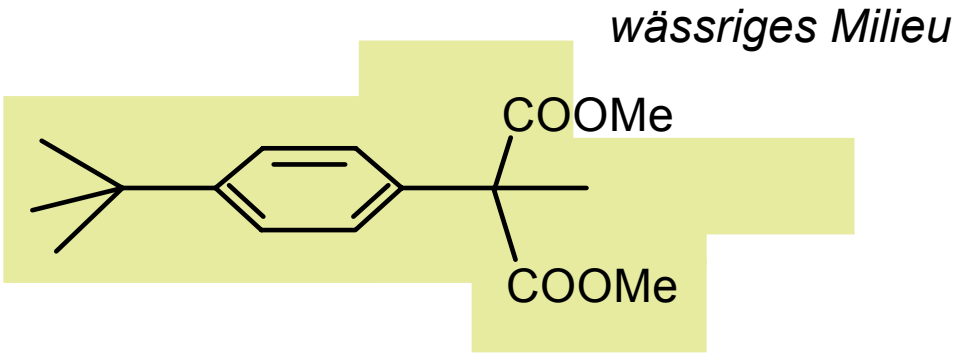


Abbildung 16: *Einlagerung des Substrates in PLE (grobe, schematische Darstellung nach Literatur[223])*

[219] Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834.

[220] Fadel, A.; Arzel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 371.

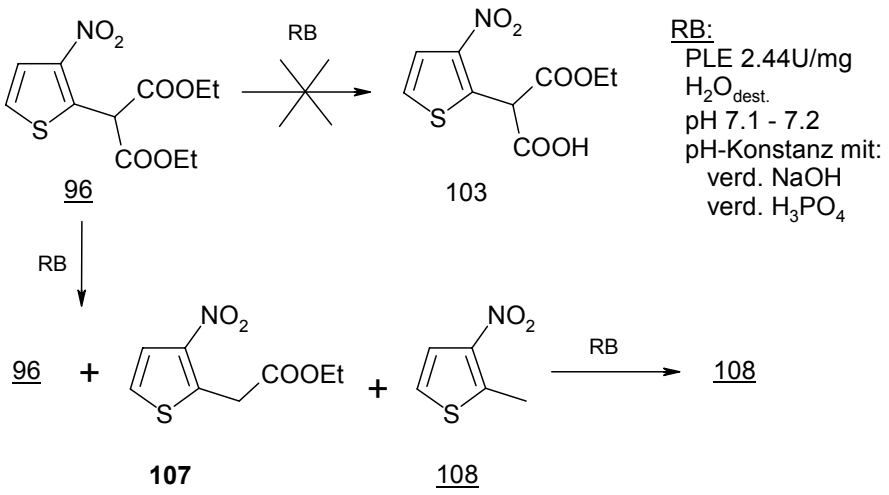
[221] Arzel, P.; Freida, V.; Weber, P.; Fadel, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3877.

[222] Ellison, M. E.; Ng, D.; Dang, H.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2531.

[223] Toone, E. J.; Jones, J. B. *Tetrahedron Asymmetry* 1991, *2*, 1041.

[224] Canet, J.-L.; Fadel, A.; Salaün, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3463.

Das Substrat wird so eingelagert, dass eine Ester-Gruppe in einer lipophilen Tasche Platz findet und so dem wässrigen Medium gegenüber abgeschirmt wird. Die zweite Ester-Gruppe verbleibt am aktiven Zentrum mit dem wässrigen Milieu in Kontakt. Diese zweite Gruppe kann nun verseift werden. Nachdem das Substrat das Enzym verlässt, kann es sich nicht erneut einlagern, da es nun eine hydrophile Carboxylgruppe trägt (Abbildung 16).



Schema 135: *Selektive, einfache Verseifung von 96 mit PLE*

Umsetzung von 96 mit Esterase in wässrigem Milieu, das mit NaOH und H_3PO_4 auf pH 7.1 - 7.2 eingestellt wurde, gab das doppelt decarboxylierte Produkt 108. Reaktionskontrolle mittels HPLC konnte zeigen, dass sich während des Reaktionsverlaufes das einfach decarboxylierte Produkt **107** bildet und hauptsächlich die drei Verbindungen 96, **107** und 108 im Reaktionsgemisch vorhanden sind (Abbildung 17).

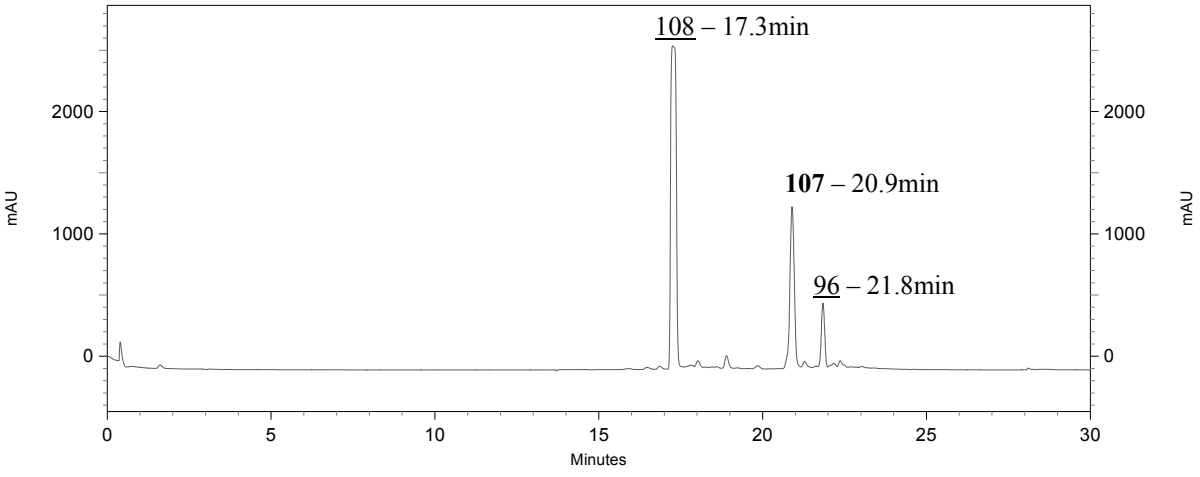
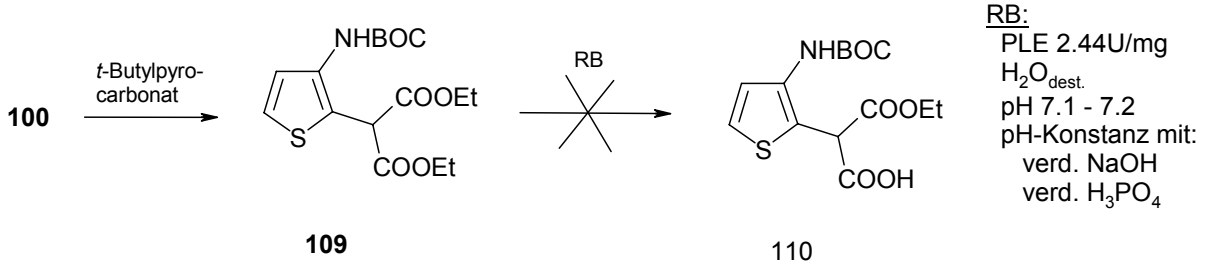


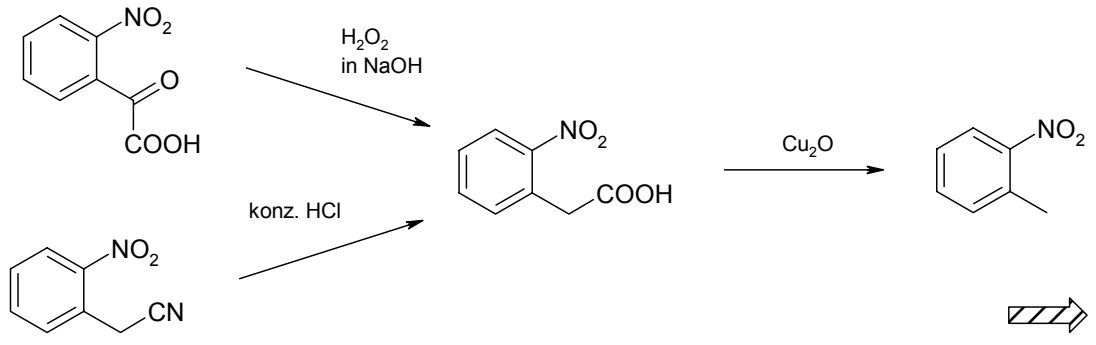
Abbildung 17: *HPLC-Chromatogramm des Reaktionsverlaufes nach 74h (λ=280nm; RP-C18; Gradient - MeCN:H_2O (0.1% TFA) – 1% bis 100% MeCN in 30min; 1ml/min)*

Offensichtlich ereignete sich die Decarboxylierung des zunächst gebildeten 103 zu **107** unmittelbar nach der Verseifung. Das aus dieser Reaktion erhaltene Produkt **107** konnte noch einmal im Enzym eingelagert werden, da die hydrophile Carboxylgruppe fehlte, und es wurde so erneut verseift. Auch hier fand die Decarboxylierung zu 108 sehr schnell statt, so dass keine Carbonsäure nachgewiesen werden konnte. Das Kontrollexperiment unter identischen Bedingungen, jedoch ohne dem Enzym, verlief wie erwartet negativ und lieferte Edukt 96 (Schema 135).



Schema 136: *Selektive einfache Verseifung von **110***

Die erhöhte Tendenz zur Decarboxylierung ist möglicherweise auf den Einfluss der Nitro-Gruppe rückführbar. Im Gegensatz dazu kann (2-Nitrophenyl)essigsäure[225, 226] und sogar 2-(2-Nitrophenyl)malonsäure[227] laut Literatur isoliert werden. Phenylessigsäure ist stabil in konz. HCl[225] sowie Natronlauge[226] und Phenylmalonsäure in Nitriersäure[227]. Literatur[228] beschreibt die Decarboxylierung von (2-Nitro-phenyl)-essigsäure in MeCN bei 50°C mit Cu_2O (Schema 137).

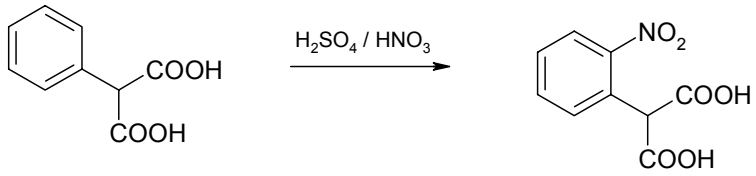


[225] Gabriel, S.; Bergmann, O. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2064.

[226] Di Caro, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1420.

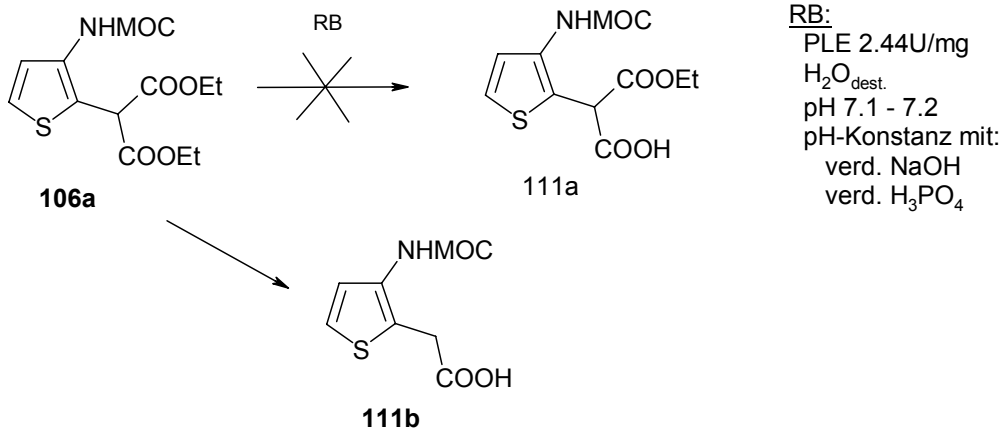
[227] Basterfield, S.; Hamilton, L. A. *Trans. Roy. Soc. Can. III,* **1933**, *27*, 125.

[228] Toussaint, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron*, **1984**, *17*, 3229.



Schema 137: *(2-Nitrophenyl)essigsäure und 2-(2-Nitrophenyl)malonsäure*

Eine Möglichkeit die Decarboxylierung zu verhindern, könnte die vorherige Reduktion der Nitrogruppe sein. Dazu wurde 96 zu **100** reduziert (Schema 131) und weiters mit *t*-Butylpyrocarbonat zu **109** geschützt. Die selektive Verseifung zu 110 konnte jedoch auch so nicht durchgeführt werden, nur Edukt wurde isoliert. Es ist anzunehmen, dass die BOC-Gruppe sterisch zu anspruchsvoll für das Enzym ist und sich folglich **109** nicht in die lipophile Tasche einlagern kann.

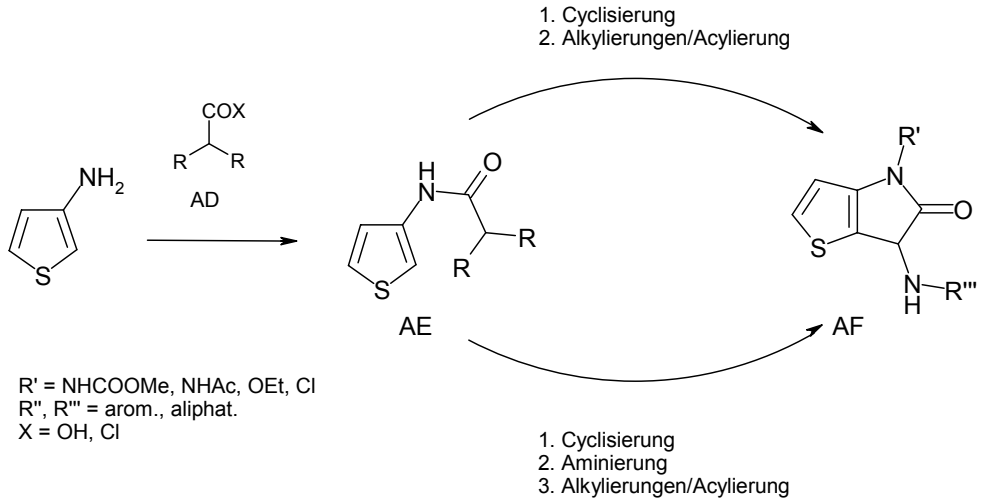


Schema 138: *Selektive, einfache Verseifung von **106a***

Eine kleinere Schutzgruppe sollte sich aus sterischen Gründen besser eignen. Die Umsetzung von **106a** mit PLE lieferte das einfach decarboxylierte aber auch verseifte **111b**. Scheinbar wird **106a** in das Enzym eingelagert und verseift. Das entstandene 111a decarboxyliert jedoch wieder und der entstandene Monoester lagert sich ein zweites Mal im Enzym ein. Am Ende dieses Prozesses bildet sich **111b**, das im Gegensatz zu 96 unter gegebenen Bedingungen stabil ist und die zweite Carboxyl-Gruppe nicht abspaltet. Da die uns interessierenden Malonsäuremonoester offensichtlich ungewöhnlich leicht decarboxylieren, wurde dieser Weg nicht mehr weiter verfolgt.

3.7. Friedel-Crafts Strategie

Die Friedel-Crafts Alkylierungen und Acylierungen gehören in die große Gruppe der elektrophilen Substitutionen an Aromaten und werden in der Literatur[229] ausführlich behandelt. Die Aktivierung des Elektrophils wird mittels Lewis-Säuren erreicht, zusätzliche e^--spendende Substituenten am Aromaten erleichtern deren Angriff am aromatischen System.



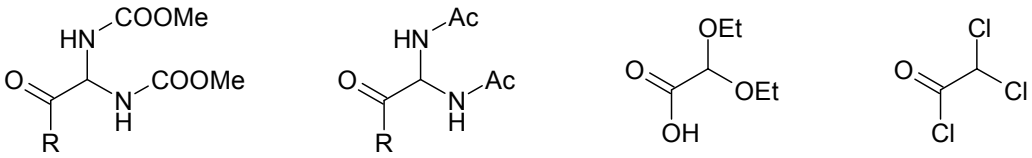
Schema 139: *Syntheseplanung zur Friedel-Crafts Strategie*

Von besonderem Interesse war die Synthesestrategie aus Literatur[55, 230]. Diese beschreibt Friedel-Crafts Alkylierungen zur Synthese diverser benzo-annelierter 5- und 6-Ring-Systeme mit lateralen Amino-Gruppen – unter anderem auch die Herstellung von Benzopyrrolidinon-Derivaten[55]. Ausgehend von 3-Aminothiophen sollte die benötigte Ausgangsverbindung durch Acylierung der Amino-Gruppe mit geeigneten Carbonsäure-Derivaten AD hergestellt werden. Als Carbonsäure-Derivate sollten Bis-(methoxycarbonylamino)essigsäure (112a) und Bis-(acetylamino)essigsäure (113b) bzw. deren Säurechloride 112b und 113b, Diethoxessigsäure (114) und Dichloressigsäurechlorid (115) eingesetzt werden (Schema 140).

---

[229] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 675-758.

[230] NeNinno, M. P.; Eller, C.; Etienne, J. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6988.



112a: R = OH
112b: R = Cl

113a: R = OH
113b: R = Cl

114

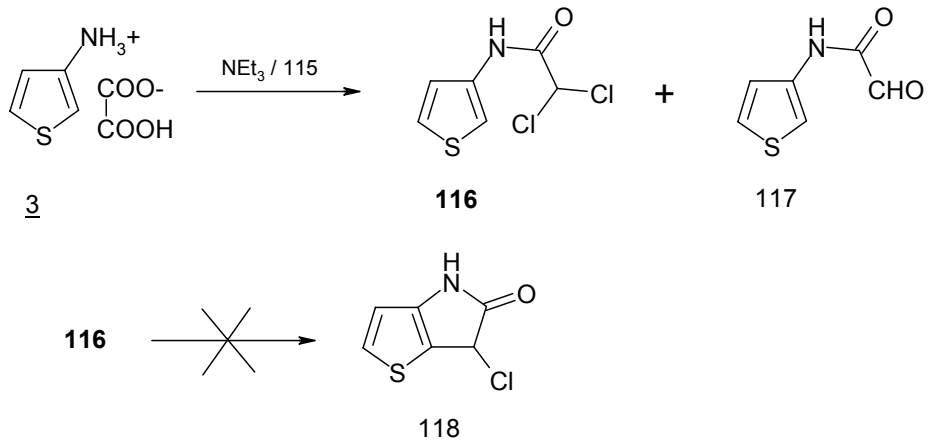
115

Schema 140: *Acylierungsreagenzien*

Die so erhaltenen Thiophenamine AE sollten im folgenden Schritt unter Lewis-sauren Bedingungen zu AF zyklisiert werden. Friedel-Crafts Alkylierung an entsprechendem Thiophensystem sollte das angestrebte b-Kanten anellierte Thienopyrrolidinon geben, da die 2-Position einerseits durch den Thiophen-Schwefel, andererseits durch die Amid-Gruppe aktiviert ist. Mit geeigneten Lewis-Säuren sollte das benötige Carbeniumion für diese Reaktion erhalten werden. Anschließend wäre je nach Substitutionsmuster eventuell eine Aminierung notwendig. Alkylierungen und Acylierungen ergäben gewünschte Derivate (Schema 139).

3.7.1. Dichloressigsäurechlorid (115)

Von Ammonium-Oxalat 3 ausgehend, sollte dieses nach Literatur[151] mit 115 zu **116** acyliert werden. Weitere Zyklisierung gäbe dann das Thienopyrrolidinon-System 118. Mit Chlorid als Abgangsgruppe könnte dieses in Folge aminiert werden.

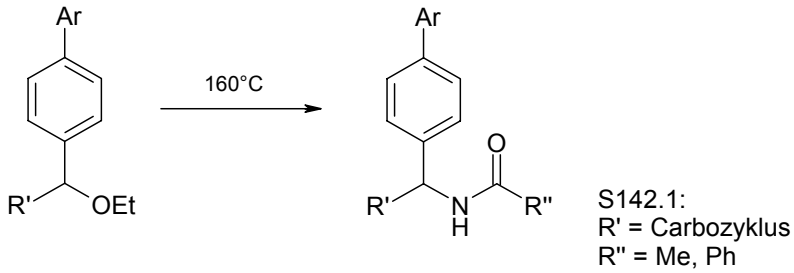


Schema 141: *Umsetzung ausgehend von 3*

Die Acylierung lieferte ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **116** und 117, das durch Hydrolyse von **116** entstand. Diese wurden säulenchromatographisch getrennt, Zyklisierungsversuche zu 118 mit $TiCl_4$ lieferten jedoch lediglich Edukt (Schema 141).

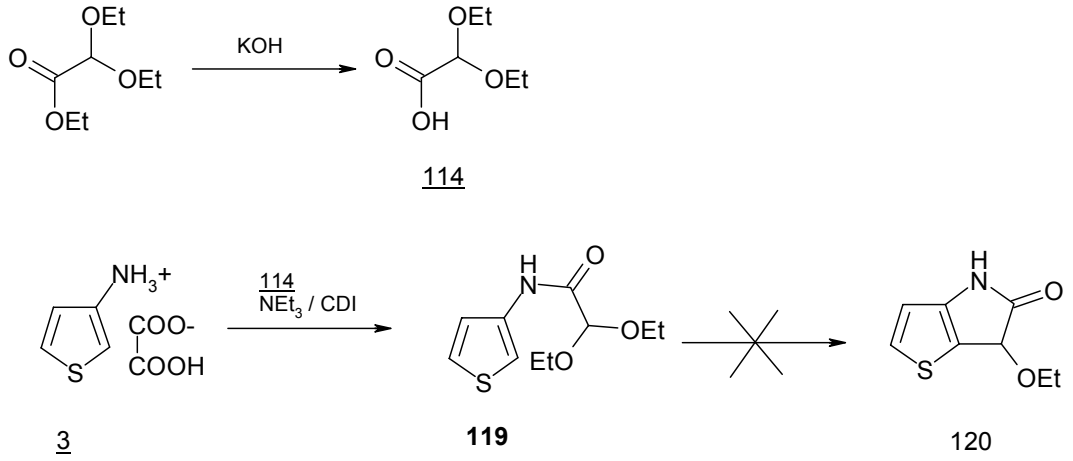
3.7.2. Diethoxyessigsäure (114)

Eine Acylierung von 3 mit Diethoxyessigsäure (114)sollte das gewünschte Produkt **119** geben. Dieses sollte dann zu 120 zyklisiert, in Anlehnung an die Literatur für S142.1[231] (Schema 142) aminiert und letztendlich durch Alkylierung und Acylierung in die Zielverbindungen übergeführt werden.



Schema 142: *Literaturbekanntes Beispiel für Amidierung von Ethern*

Diethoxyessigsäureethylester wurde basisch zur Säure 114 verseift und diese sodann mit 1,1'-Carbodiimidazol (CDI) an 3 gekuppelt. Erhalten wurde **119**, dass bei der Zyklisierung zu 120 mit $TiCl_4$ nur Zersetzungsprodukte ergab (Schema 143).

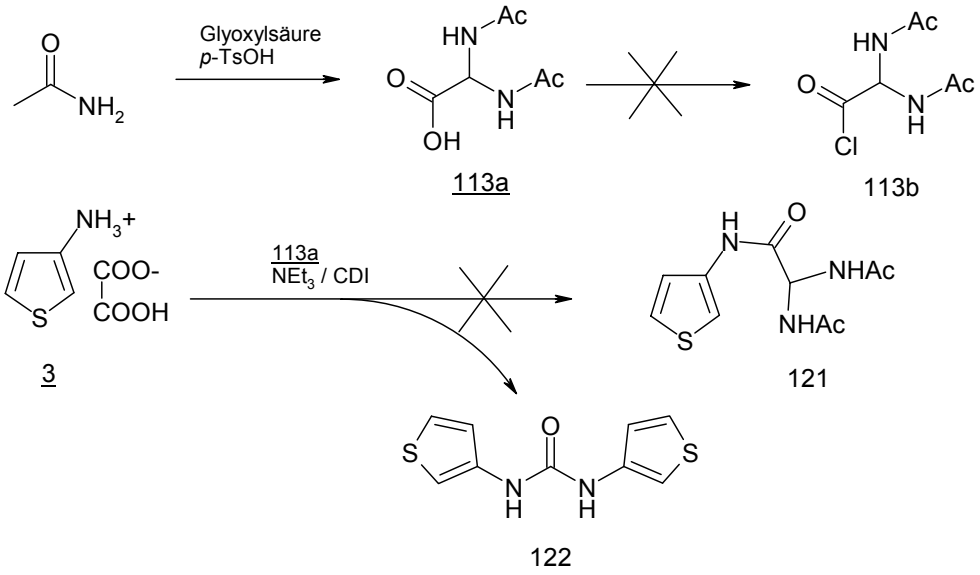


Schema 143: *Umsetzung ausgehend von 114*

[231] Yamato, M.; Hashigaki, K.; Ishikawa, S.; Kokubu, N.; Inoue, Y.; Tsuruo, T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1026.

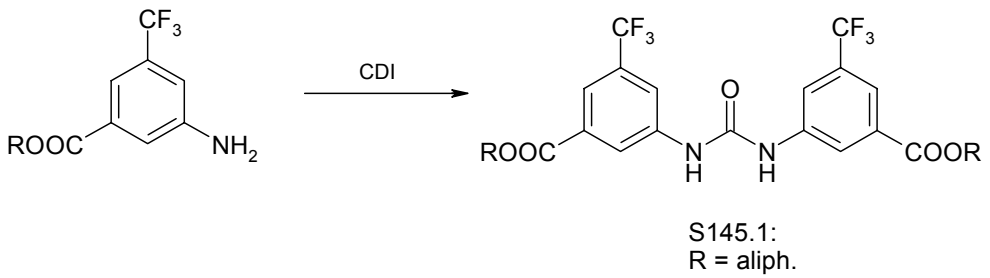
3.7.3. Bis(acetylamino)essigsäure (113a)

Bis(acetylamino)essigsäure (113a) sollte in Anlehnung an Literatur für 112a[55] aus Glyoxylsäure und Acetamid hergestellt werden. Die Acylierung zu 121 mit 113a sollte mittels CDI erfolgen und die weitere Zyklisierung ermöglichen.



Schema 144: *Umsetzung ausgehend von 113a*

Die Herstellung von 113a erfolgte in mäßigen Ausbeuten. Die Acylierung mit CDI lieferte nicht das gewünschte Produkt 121, sondern *N,N'*-Dithienylharnstoff (122). Diese Reaktion war zwar unerwartet, ist aber durchaus nicht unbekannt, so beschreibt z. B. Literatur[232] den gezielten Einsatz von CDI als Phosgen-Ersatz zu S145.1 (Schema 145). Versuche 113a in das Säurechlorid 113b überzuführen, unter anderem angelehnt an Literatur für 112b[55], scheiterten (Schema 144).



Schema 145: *Literaturbekanntes Beispiel für CDI als „Carbonyl-Spender"*

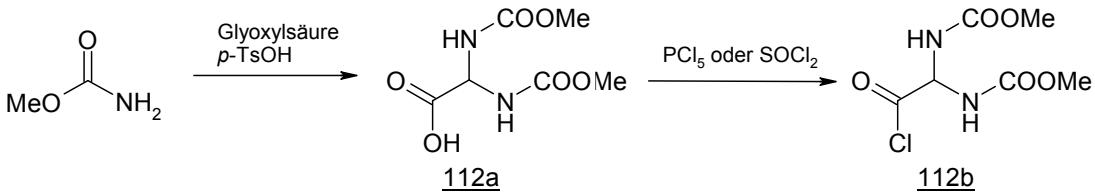
[232] Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.

3.7.4. N,N'-(Carboxymethyl)biscarbaminsäuremethylester (112a)

Die Herstellung von Säure 112a aus Glyoxylsäure und Carbamidsäuremethylester und die darauffolgende Umsetzung zum Säurechlorid 112b sind in Literatur[55] beschrieben. Die Synthesestrategie war grundsätzlich wie für 113a (vgl. Kapitel 3.7.3. – Seite 131) geplant.

3.7.4.1. Herstellung von 112a und 112b

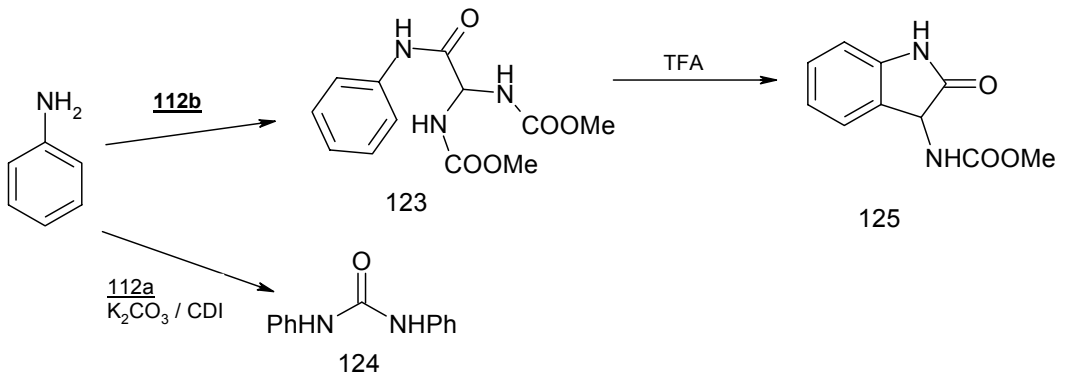
Die Herstellung von 112a erfolgte angelehnt an Literatur[55] in guten Ausbeuten. Die weitere Chlorierung mit PCl_5 zu 112b nach selbiger Literatur verlief ebenfalls sehr gut. Das Rohprodukt wurde auf Grund seiner Hydrolyseempfindlichkeit, die bei der Aufarbeitung beobachtet werden konnte, nicht aufgereinigt, sondern direkt eingesetzt. Chlorierung mit $SOCl_2$ lieferte 112b in vergleichbar guter Ausbeute, das Rohprodukt war aber etwas weniger rein (Schema 146).



Schema 146: *Herstellung von 112a und 112b*

3.7.4.2. Acylierung von Anilin

Die Durchführung der Reaktionsschritte nach Literatur[55] konnte mit Anilin reproduziert werden. Die Acylierung von Anilin mit 112b führte zu 123, Acylierung mit der Säure 112a und CDI lieferte dagegen *N,N'*-Diphenylharnstoff (124) (vgl. Kapitel 3.7.3. – Seite 131). Die Zyklisierung von 123 zu 125 konnte in TFA durchgeführt werden (Schema 147).

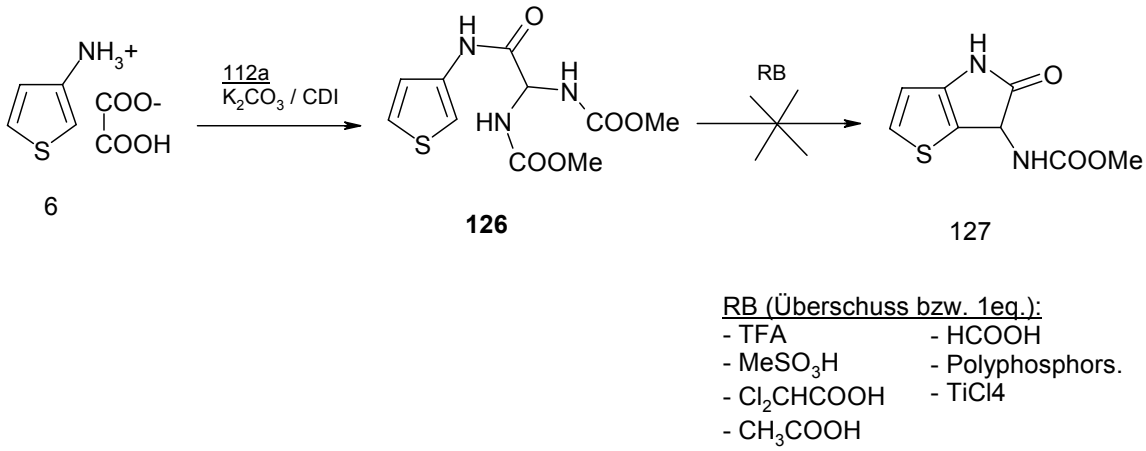


Schema 147: *Literaturbekanntes Beispiel an Anilin*

3.7.4.3. Acylierung von Thiophen-3-ammonium oxalat

Die Umsetzung von 3 mit 112b als Rohprodukt lieferte das gewünschte Produkt **126** in schlechter Ausbeute. Grund dafür könnte die Hydrolyseempfindlichkeit von 112b sein, die bereits bei der Aufarbeitung beobachtet werden konnte. In diesem Fall lieferte dagegen die Acylierung mit der Säure 112a und CDI **126** in ausgezeichneten Ausbeuten. Die Wahl der Base zur Freisetzung des Amins aus 6 spielte hier eine entscheidende Rolle. K_2CO_3 lieferte im Vergleich zu NEt_3 wesentlich bessere Ergebnisse (Schema 148).

Die Zyklisierung zu 127 wurde unter Variation zahlreicher Reaktionsparameter untersucht. Umsetzung mit TFA, Dichloressigsäure oder Methansulfonsäure – verdünnt bzw. als Lösungsmittel – und $TiCl_4$ lieferten bei Raumtemperatur, Erhitzen oder Mikrowellenbedingungen nur Ausgangsmaterial bzw. Zersetzungsprodukte. Schwächere Säuren wie AcOH, HCOOH und Polyphosphorsäureester gaben ein ähnliches Ergebnis. Wahrscheinlich wird das sehr elektronenreiche Thiophenderivat – ähnlich wie Furan[233] – an der 2- bzw. 5-Position durch die Säure angegriffen, was zu Zersetzung bzw. Polymerisation führt. Um diesem Phänomen entgegenzuwirken, sollte die für die Zyklisierung nicht benötigten Positionen mit elektronenziehenden Gruppen blockiert werden (Schema 148).



Schema 148: *Umsetzung zu 127*

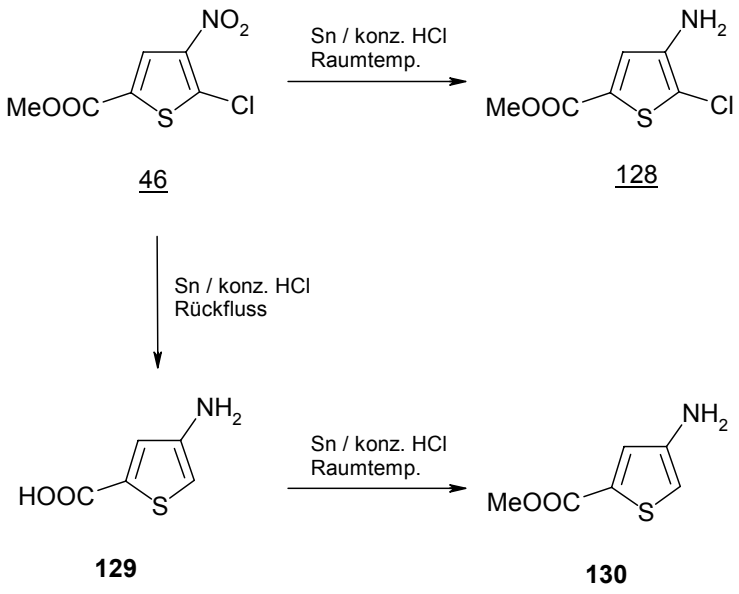
3.7.4.4. Acylierung von 4-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester (130)

Da Kapitel 3.7.4.2. (Seite 132) die Durchführbarkeit des Literaturprotokolls an Hand von Anilin gezeigt werden konnte, sollte die Reaktivität eines 3-Aminothiophens mit einem

[233] Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, 2nd Ed.*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 57.

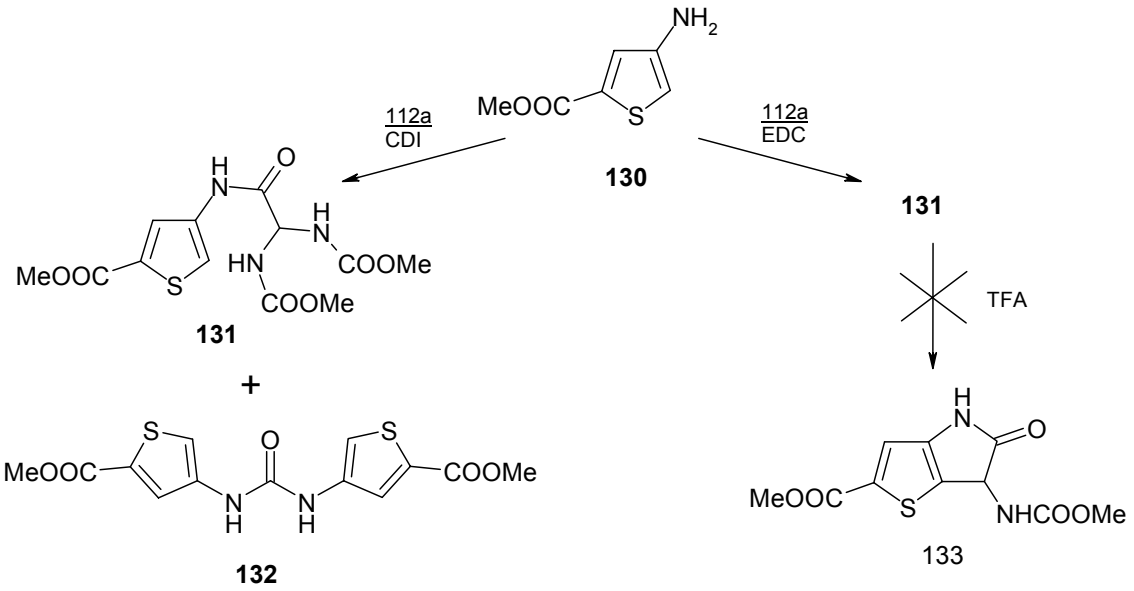
elektronenziehenden Rest in 5-Position untersucht werden. Eine Ester-Gruppe eignet sich gut für dieses Problem: durch ihre elektronenziehende Eigenschaft deaktiviert sie zwar den Thiophen-Ring gegenüber elektrophilen Angriffen, stabilisiert ihn aber auch gleichzeitig gegenüber Säuren. Durch die räumliche Nähe des Carbamat-Restes wäre idealerweise die Acylierung gegenüber Protonierungen bevorzugt und das gewünschte Thienopyrrolidinon-System könnte sich ausbilden. 4-Amino-thiophen-2-carbonsäuremethylester wurde daher für diesen Zweck ausgewählt.

In konz. HCl sollte 46 mit Sn^0 unter gleichzeitiger Reduktion des Chlors in 5-Position zum gewünschten Aminoester **130** umgesetzt werden. Reaktionsführung bei Raumtemperatur führte zu 128, ohne Reduktion des Chlors in 5-Position. Erst durch Erhitzen auf Rückfluss konnte nach Wiederveresterung der dabei entstandenen Carbonsäure **129** der gewünschte Aminocarbonsäureester **130** erhalten werden (Schema 149).



Schema 149: *Herstellung von **130***

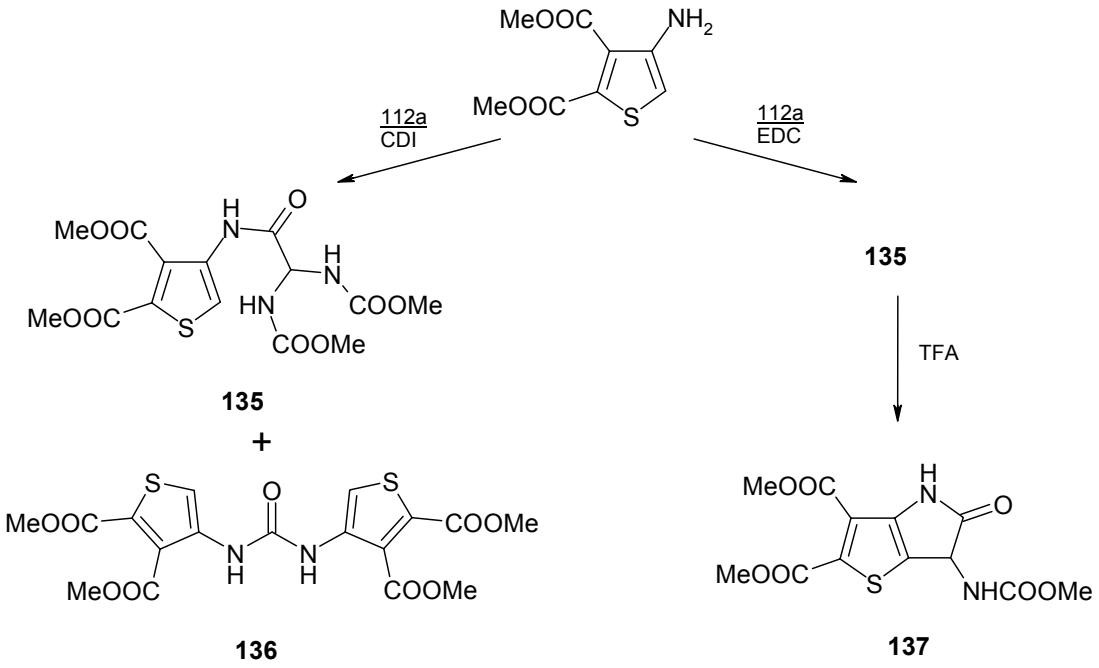
Die weitere Acylierung des Stickstoffes von **130** mit 112a verlief wie bei 128. Umsetzung mit CDI als Kopplungsreagenz lieferte ein Gemisch aus dem gewünschten **131** und dem Harnstoff **132**. Mit 1-(3-*N,N*-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) dagegen konnte ausschließlich **130** erhalten werden. Die Zyklisierung von **131** führten leider nicht zu 133, sondern zu Zersetzung (Schema 150).



Schema 150: *Umsetzung ausgehend von **130***

3.7.4.5. Acylierung von 4-Aminothiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester

Durch die Einführung einer zweiten elektronenziehenden Gruppe sollte die Reaktivität des Thiophen-Ringes weiter erniedrigt werden. Aus vorangegangenen Arbeiten stand uns 4-Aminothiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester zu Verfügung. Diese Verbindung war für unsere Zwecke gut geeignet.



Schema 151: *Umsetzung zu **137***

4-Amino-thiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester wurde nun mit CDI und 112a acyliert. Erhalten wurde wieder ein Gemisch aus entsprechendem *N,N'*-Dithienylharnstoff **136** und dem gewünschten Produkt **135**. Entsprechende Versuche mit EDC als Kupplungsreagenz lieferten das gewünschte Produkt **135** in zufrieden stellender Ausbeute (Schema 151). Einsatz von Basen wie NEt_3 oder DMAP zur Freisetzung des EDC als freies Amin ergab ungewöhnlicherweise nur Ausgangsmaterial.

Zyklisierungen mit diversen Säuren – TFA, AcOH, HCOOH, Methansulfonsäure – verliefen negativ, zum Großteil wurde Ausgangsmaterial rückgewonnen. Lediglich mit Methansulfonsäure fand Zersetzung statt. Letztendlich konnte durch Umsetzung von **135** in TFA 2h unter Rückfluss das gewünschte Thienopyrrolidinon-System **137** in mäßiger Ausbeute erhalten werden. Ähnliches Ergebnis mit einer verlängerten Reaktionszeit von 18h lieferte auch die Umsetzung in einem 1:3-Gemisch aus $CHCl_3$ und TFA (Schema 151).

Bei der folgenden chromatographischer Aufreinigung über, mit NEt_3 basisch konditioniertem, Kieselgel zersetzte sich **137** unerwarteter Weise. Chromatographie mit neutralem Al_2O_3 gab keine brauchbare Trennung. Erst die aufwendige Reinigung mit saurem Kieselgel gab fast sauberes **137** in mäßigen Ausbeuten, das nach waschen mit $CHCl_3$ in bescheidener Ausbeute, jedoch guter Reinheit erhalten werden konnte. ^{15}N-NMR[188] und Elementaranalyse stützen die Struktur von **137**.

Die Gesamtausbeute bezogen auf 4-Amino-thiophen-2,3-dicarbonsäuremethylester betrug 1.5%. Da sich im Rahmen der Arbeiten gezeigt hatte, dass **137** und **140** sehr instabil sein müssen, wurden weitere Reaktionsschritte wie Verseifung und folgende Decarboxylierung der Ester-Gruppen am Thiophen oder Methylierung des Lactam-Stickstoffes an **137** nicht mehr versucht. Trotz der bescheidenen Gesamtausbeute konnte damit aber doch ein Derivat des angestrebten Grundkörpers erhalten werden.

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Bemerkungen

4.1.1. Verwendete Abkürzungen:

Ac_2O	Acetanhydrid
n-BuLi	*n*-Butyllithium
t-BuOH	*t*-Butanol
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
DC	Dünschichtchromatographie
DIPA	Diisopropylamin
DIPE	Diisopropylether
DMAP	*N,N*-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-(3-*N,N*-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EE	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
Et_2O	Diethylether
FSC	Flash-Säulenchromatographie
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MPLC	Medium Performance (Pressure) Liquid Chromatography
PE	Petrolether (Siedebereich: 40 bis 60°C)
RT	Raumtemperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

4.1.2. Analytik und praktische Hinweise:

Schmelzpunkte wurden auf einem Heiztischmikroskop nach Kofler „Leica Galen III“ bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien mit einem „2400 CHN Elemental Analyzer" von Perkin Elmer durchgeführt.

Kernresonanzspektroskopie:
^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker „AC200“ oder „Avance Ultrashield 400“ NMR-Spektrometer aufgenommen, ^{15}N-Spektren ausschließlich am „Avance Ultrashield 400“ Spektrometer. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Als interner Standard diente TMS ($\delta = 0$). Als Lösungsmittel. wurden je nach Löslichkeit $CDCl_3$ bzw. d^6-DMSO verwendet.

Infrarotspektren wurden auf einem „System2000 FT-IR” von Perkin Elmer aufgenommen.

Chromatographie:
Dünnschichtchromatographie auf Alufolie Kieselgel 60 F_{254}
MPLC und FSC auf Kieselgel 60 (0.04-0.063)

Mikrowellen-Experimente wurden mit einem „Explorer PLS“ Mikrowellengerät von CEM durchgeführt.

HPLC-Analysen erfolgten an einer „Surveyor“ HPLC-Anlage von Thermo mit einer RP C18 Säule.

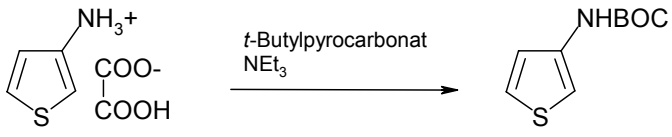
Chromatographische Trennungen an der MPLC erfolgten mit einem System von Büchi bestehend aus einer isokratischen „B-681“ Pumpe und „B-684“ Fraktionssammler.

GC-MS-Analysen erfolgten an einer “Voyager GC8000Top” Anlage von Finnigan mit einer BGB5 Säule (30m*0.32mm, 1.0µm film, achiral).

4.2. Cyanhydrin- bzw. Strecker-Strategie

4.2.1. *N*-(Thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (1)

4.2.1.1. Variante 1:



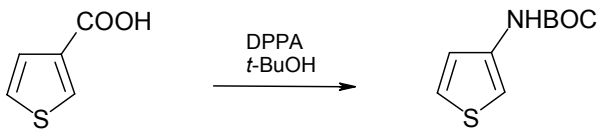
3 1

$C_9H_{13}NO_2S$
M = 199.27

Oxalat 3 (6.00g, 31.71mmol) wurde unter N_2-Atmosphäre in abs. THF (70ml) vorgelegt und *t*-Butylpyrocarbonat zugegeben. Sodann wurde NEt_3 (5.65g, 55.83mmol) zugegeben und 2h auf Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Danach wurde der Rückstand abfiltriert, das Filtrat mit H_2O versetzt und mit Et_2O (~60 ml) extrahiert. Die etherische Phase wurde auf etwa 20ml eingeengt, dabei bildete sich ein Niederschlag. Die Abscheidung des Produkts wurde durch PE-Zugabe noch vervollständigt und nach Kühlung wurde der Feststoff abfiltriert. Erhalten wurde ein gelblicher Feststoff.

Ausbeute: 3.80g (60%)

4.2.1.2. Variante 2:[59]



1

$C_9H_{13}NO_2S$
M = 199.27

Thiophen-3-carbonsäure (15.00g, 117.05mmol) wurde in abs. Toluol (250ml) vorgelegt und sodann abs. *t*-BuOH (43.40g, 585.55mmol), Phosphorsäurediphenylesterazid (DPPA)

(38.64g, 140.41mmol) und NEt_3 (14.22g, 140.51mmol) zugegeben. Dabei war eine leichte Erwärmung zu beobachten. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 3h auf Rückfluss gehalten. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und *t*-BuOH bzw. Toluol zum Großteil abdestilliert. Der Rückstand wurde mit EE aufgenommen und je einmal mit H_2O, ges. Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und danach der EE abdestilliert. Erhalten wurde ein weißer Feststoff. Nach Bedarf kann das Produkt aus DIPE umkristallisiert werden.

Ausbeute: 19.83g (85%) Lit.: 78%[59]

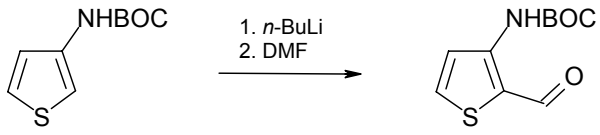
Daten:

Fp.: 137-140°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 6.73-6.85 (bs, 1H, NH); 6.95-6.87 (m, 1H, H-4); 7.13-7.24 (m, 2H, H-2, 5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 28.3 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$; 80.4 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 107.3 (d, C-2); 120.7 (d, C-4); 124.5 (d, C-5); 136.1 (s, C-3); 152.9 (s, CO)

4.2.2. *N*-(2-Formylthien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (8)



1 8

$C_{10}H_{13}NO_3S$
M = 227.28

N-BOC-thiophenamin 1 (2.70g, 13.55mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. THF (25ml) gelöst, auf -25°C gekühlt und eine Lösung von *n*-BuLi (12.7ml, 29.97mmol, 2.36M in Hexan) langsam so zugetropft, dass die Temperatur unter -20°C blieb. Danach wurde 1h bei maximal -15°C gerührt. Darauf wurde auf -25°C gekühlt und langsam abs. DMF (2.08g, 28.46mmol) in 5ml THF zugetropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Die laut DC vollständig umgesetzte Reaktionslösung wurde mit NH_4Cl-Lsg. versetzt und das THF eingeengt. Der Rückstand wurde in Et_2O und H_2O aufgenommen. Die etherische Phase wurde mit ges.

Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Zur Endreinigung wurde das Rohprodukt in EE gelöst, etwa die 5-fache Menge an Kieselgel zugegeben und der EE vorsichtig abdestilliert. Das präparierte Kieselgel wurde mit einer PE:EE=10:1 Mischung eluiert. Das Eluat wurde daraufhin destilliert. Erhalten wurde ein orangenfarbenes Öl.

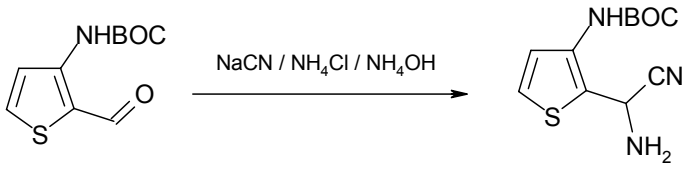
Ausbeute: 2.69g (87%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 7.65 (d, J=5.3Hz, 1H, H-4); 7.93 (d, J=5.3Hz, 1H, H-5); 9.66 (d, J=0.6Hz, 1H, CHO); 9.73-9.88 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 28.0 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 81.4 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 119.3 (s, C-2); 121.8 (d, C-5); 135.8 (d, C-4); 145.4 (s, C-3); 151.9 (s, NHCO); 183.4 (d, CHO)

4.2.3. *N*-(2-(Aminocyanomethyl)thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethyl-ethylester (24)



8 **24**

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$
M = 253.32

NaCN (59mg, 1.20mmol) und NH_4Cl (128mg, 2.39mmol) wurden in 26%-iger wässriger NH_3-Lsg. (4ml) gelöst und mit einem Kryostaten auf 20°C gehalten. Sodann wurde 8 (90mg, 0.40mmol) in EtOH (2ml) gelöst. Danach wurde 15h bei 20°C gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels NMR. Zur Reaktionslösung wurde Et_2O zugegeben und einige Zeit ausgerührt. Danach wurde die etherische Phase im Scheidetrichter abgetrennt und mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O bei einer Wasserbadtemperatur von 25°C am Rotavapor abdestilliert. Die Endreinigung erfolgte mittels FSC (5g Kieselgel, 1:50), basisch mit 5Vol% NEt_3, PE:EE=5:1). Erhalten wurde ein grünliches Öl, das sich nach einigen Tagen vollständig zersetzt.

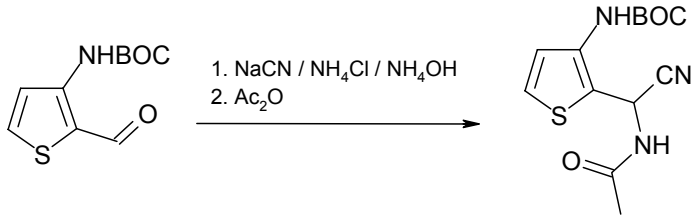
Ausbeute: 37mg (37%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 2.20-2.69 (bs, 2H, NH_2); 5.14 (s, 1H, CH); 7.18 (d, J=5.5Hz, 1H, H-4); 7.41 (d, J=5.5Hz, 1H, H-5); 7.60-7.73 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 28.25 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 41.74 (d, CH); 80.85 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 118.33 und 119.30 (s, C-2 und CN); 123.65 und 124.19 (s, C-4 und C-5); 135.52 (s, C-3); 152.66 (s, CO)

4.2.4. *N*-(2-((Acetylamino)cyanomethyl)thien-3-yl)carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (26a)



8 **26a**

$C_{13}H_{17}N_3O_3S$
M = 295.36

NaCN (486mg, 9.92mmol) und NH_4Cl (1060mg, 19.82mmol) wurden in 26%-iger wässriger NH_3-Lsg. (30ml) gelöst und im Ultraschallbad auf 13°C gekühlt. Sodann wurde 8 (750mg, 3.30mmol) in EtOH (30ml) gelöst und langsam bei einer Maximaltemperatur von 14°C zugetropft. Dann wurde Al_2O_3 (990mg) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 29h im Ultraschallbad mechanisch gerührt und die Vollständigkeit der Reaktion mittels NMR überprüft. Die Reaktionslösung wurde mit H_2O verdünnt, mit Et_2O extrahiert, die etherische Phase mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O bei einer Wasserbadtemperatur von 25°C am Rotavapor abdestilliert. Erhalten wurden 0.92g Rohprodukt an Aminonitril **24**, das zur weiteren Reaktion eingesetzt wurde. Das Aminonitril (0.92g, ~3.00mmol) wurde in Ac_2O (10ml) gelöst, mit einem Kryostaten auf 5°C gekühlt und 10h bei dieser Temperatur gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O versetzt, mit Na_2CO_3 basisch gestellt, gewaschen und 3 Mal mit Et_2O extrahiert. Die etherische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels FSC gereinigt (35g Kieselgel, 1:80); PE:EE=10:1; 5Vol% NEt_3). Erhalten wurde ein leicht grauer Feststoff.

Ausbeute: 403mg (41%)

Daten:

Fp: 59-63°C

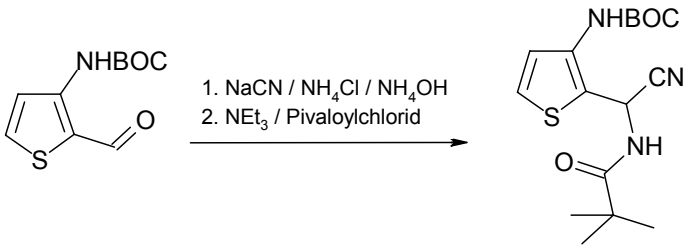
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.52 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 2.05 (s, 3H, $COCH_3$); 6.22 (d, J=8.1Hz, 1H, CH,); 7.17 (d, J=5.4Hz, 1H, H-4); 7.26 (d, J=5.4Hz, 1H, H-5); 7.56 (bs, 1H, COONH); 7.75 (bd, J=8.2Hz, 1H, CONH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 22.6 (q, CO<u>C</u>H_3); 28.2 (q, C(<u>C</u>H_3)$_3$); 37.1 (d, CH); 81.3 (s, <u>C</u>$(CH_3)_3$); 116.2 (s, CN); 120.6 (s, C-2); 124.9 und 125.0 (2d, C-4 und C-5); 135.1 (s, C-3); 153.9 (s, OCONH); 170.1 (s, CONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	52.86	5.80	14.23
gef.:	53.05	5.78	14.22

4.2.5. *N*-(2-((2,2-Dimethylpropanoylamino)cyanomethyl)thien-3-yl)-carbaminsäure-1,1-dimethylethylester (26b)



<u>8</u> **26b**

$C_{16}H_{23}N_3O_3S$
M = 337.44

NaCN (1.62g, 33.06mmol) und NH_4Cl (3.54g, 66.18mmol) wurden in 26%-iger wässriger NH_3-Lsg. (100ml) gelöst und im Ultraschallbad auf 14°C gekühlt. Sodann wurde <u>8</u> (2.60g, 11.44mmol) in EtOH (100ml) gelöst und langsam bei einer Maximaltemperatur von 16°C zugetropft. Dann wurde Al_2O_3 (1.00g) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 26h im Ultraschallbad gerührt und die Vollständigkeit der Reaktion mittels NMR überprüft. Die

Reaktionslösung wurde mit H_2O verdünnt, mit Et_2O extrahiert, die etherische Phase mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, abgetrennt und mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O bei einer Wasserbadtemperatur von 25°C am Rotavapor abdestilliert. Erhalten werden 2.63g Rohprodukt Aminonitril **24**, das zur weiteren Reaktion eingesetzt wurde. Das Aminonitril (2.50g, ~9.8mmol) wurde in abs. Et_2O (100ml) gelöst, mit NEt_3 (1.04g, 10.28mmol) versetzt und auf -15°C gekühlt. Sodann wurde ein Lösung von Pivaloylchlorid (1.24g, 10.28mmol) in Et_2O (50ml) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O gewaschen. Die etherische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC gereinigt (120g Kieselgel (1:55); PE:EE=5:1). Die gesammelten Fraktionen wurden eingeengt, kurz mit Aktivkohle gerührt und das Laufmittel abdestilliert. Erhalten wurde ein ockerfarbener Feststoff.

Ausbeute: 1.56g (40%)

Daten:

Fp: 173-178°C

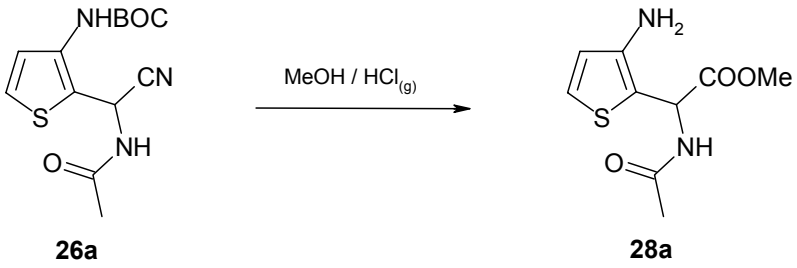
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.21 (s, 9H, $(CH_3)_3$); 1.53 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$); 6.27 (d, J=8.0Hz, 1H, CH); 7.04 (d, J=5.5Hz, 1H, H-4); 7.12 (bs, 1H, OCONH); 7.25 (d, J=5.5Hz, 1H, H-5); 7.65 (bd, J=8.2Hz, 1H, CONH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 27.1 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 28.3 (q, $OC(\underline{C}H_3)_3$); 37.1 (d, CH); 38.8 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 81.5 (s, $O\underline{C}(CH_3)_3$); 116.3 (s, CN); 121.9 (s, C-2); 124.9 und 125.3 (2d, C-4 und C-5); 134.5 (s, C-3); 154.3 (s, OCONH); 178.1 (s, CONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	55.12	7.07	7.56
gef.:	55.14	7.09	7.54

4.2.6. α-(Acetylamino)-3-aminothiophen-2-essigsäuremethylester (28a)



26a **28a**

$C_9H_{12}N_2O_3S$
M = 228.27

In MeOH (10ml) wurde **26a** (150mg, 0.51mmol) gelöst, auf -10°C gekühlt und HCl-Gas 30min so eingeleitet, dass die Temperatur nicht über -10°C steigt. Danach wurde langsam auf RT erwärmt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Im Reaktionsgemisch wurde das MeOH eingeengt und in H_2O und EE aufgenommen. Die wässrige Phase wurde angesäuert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein rötliches Öl.

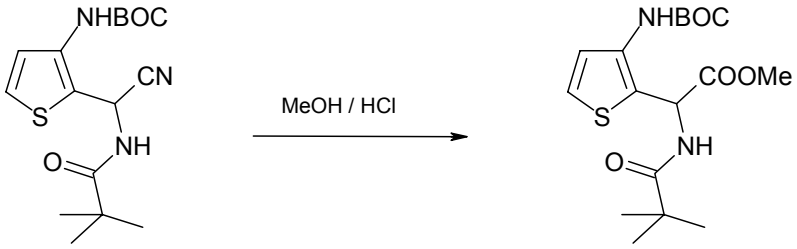
Ausbeute: 35mg (29%)

Daten:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 1.86 (s, 3H, $COCH_3$); 3.62 (s, 3H, OCH_3); 4.97 (bs, 2H, NH_2); 5.47 (d, J=5.9Hz, 1H, CH); 6.53 (d, J=5.3Hz, 1H, H-4); 7.19 (d, J=5.3Hz, 1H, H-5); 8.47 (d, J=5.9Hz, 1H, CONH);

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 21.9 (q, CO<u>C</u>H$_3$); 49.4 und 52.0 (d und q, CH und OCH_3); 105.3 (s, C-2); 121.5 und 123.9 (d, C-4 und C-5); 145.6 (s, C-3); 169.6 und 170.9 (2s, 2CO)

4.2.7. α-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-3-((1,1dimethylethoxy)-carbonylamino)thiophen-2-essigsäuremethylester (28c)



26b **28c**

$C_{17}H_{26}N_2O_5S$
M = 370.46

In MeOH (5ml) wurde **26b** (150mg, 0.44mmol) gelöst, mit konz. HCl (3 Tropfen) versetzt und 4h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Die Reaktionslösung wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und EE versetzt. Die organische Phase wurde sodann mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Zur Endreinigung wurde das Rohprodukt mittels FSC gereinigt (10g Kieselgel (1:60), PE:EE= 10:1). Erhalten wurden 2 Fraktionen, beide orangenfarbige Feststoffe. Beide Fraktionen enthielten das gewünschte Produkt - Fraktion 1: 70mg, NMR reines Produkt, Fraktion 2: 60mg, sehr wenig verunreinigtes Produkt.

Ausbeute: Fraktion 1: 70mg (43%)
Fraktion 2: 60mg (37%)

Daten:

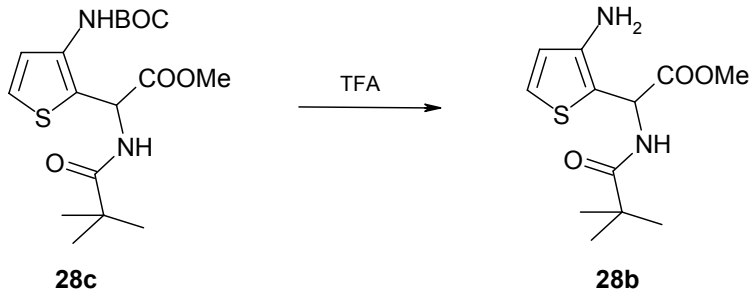
Fp: 131-136°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20 (s, 9H, $COC(CH_3)_3$); 1.52 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 5.65 (d, J=6.7Hz, 1H, CH), J=6.6Hz); 6.86 (bd, J=6.6, 1H, CONH)); 7.15(d, J=5.5Hz, 1H, C-5); 7.29 (d, J=5.5Hz, 1H, C-4); 8.05 (bs, 1H, OCONH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 27.3 (q, $COC(\underline{C}H_3)_3$); 28.3 (q, 3C, $OC(\underline{C}H_3)_3$); 38.6 (s, $CO\underline{C}(CH_3)_3$); 49.5 und 53.1 (d und q, CH und OCH_3); 80.4 (s, $O\underline{C}(CH_3)_3$); 121.0 (s, C-2); 123.7 und 124.2 (d, C-4, C-5); 136.0 (s, C-3); 153.4 (s, OCONH); 170.7 (s, $\underline{C}OOCH_3$) ; 178.6 (s, CONH)

4.2.8. α-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-3-aminothiophen-2-essigsäure-methylester (28b)

4.2.8.1. Variante 1:



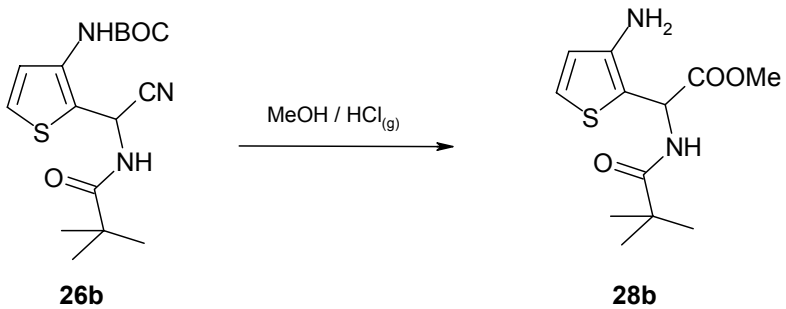
28c **28b**

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$
M = 270.35

In abs. CH_2Cl_2 (5ml) wurde **28c** (50mg, 0.13mmol) gelöst, TFA (82mg, 0.70mmol) zugegeben und 18h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und in EE aufgenommen. Die organische Phase wurde gründlich mit 2N HCl extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das $CHCl_3$ abgezogen. Erhalten wurde ein braunes Öl.

Ausbeute: 24mg (68%)

4.2.8.2. Variante 2:



26b **28b**

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$
M = 270.35

In abs. MeOH (30ml) wurde **26b** (0.89g, 2.64mmol) gelöst, auf -10°C gekühlt und HCl-Gas 30min so eingeleitet, dass die Temperatur nicht über -10°C stieg. Danach wurde langsam auf RT erwärmt und 2h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Im Reaktionsgemisch wurde das MeOH eingeengt und in H_2O und EE aufgenommen. Die organische Phase wurde gründlich mit 2N HCl extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das $CHCl_3$ abgezogen. Erhalten wurde ein dunkelrotes Öl.

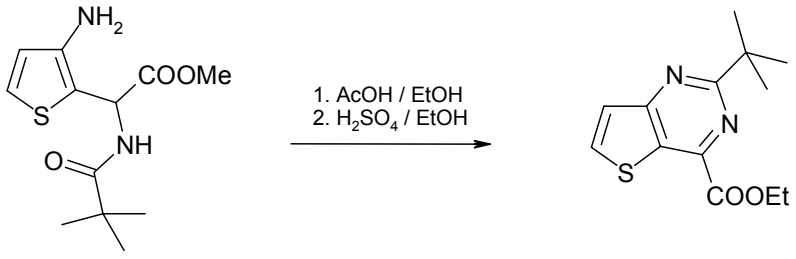
Ausbeute: 0.30g (42%)

Daten:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 1.86 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 3.62 (s, 3H, OCH_3); 4.97 (bs, 2H, NH_2); 5.47 (d, J=5.9Hz, 1H, CH); 6.53 (d, J=5.3Hz, 1H, H-4); 7.19 (d, J=5.3Hz, 1H, H-5); 8.47 (d, J=5.9Hz, 1H, CONH)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 21.9 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 38.7 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$, 49.4 und 52.0 (d und q, CH und OCH_3); 105.3 (s, C-2); 121.5 und 123.9 (d, C-4 und C-5); 145.6 (s, C-3); 169.6 und 170.9 (2s, 2CO)

4.2.9. 2-(1,1-Dimethylethyl)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (29c)



28b **29c**

$C_{13}H_{16}N_2O_2S$
M = 264.34

Eine Lösung von **28b** (200mg, 0.74mmol) in abs. EtOH (9ml) wurde mit AcOH (3ml) versetzt und 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels NMR. Das Reaktionsgemisch wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische

Phase wurde gründlich mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurden 0.15g braunes Öl. Die weitere Reinigung verlief mittels MPLC (15g Kieselgel, 1:100; PE:EE=4:1; 5Vol% NEt_3). Erhalten wurden 54mg brauner Feststoff bestehend aus **31c** und dem entsprechenden Methylester, sowie weiterer Verunreinigung. Zur Endreinigung wurde das Produkt mittels FSC gereinigt (5g Kieselgel, 1:100, CH_2Cl_2). Erhalten wurden 28mg eines 1:5 Gemisches aus Methyl- und Ethylester als gelber Feststoff. In Folge wurde dieses Gemisch in abs. EtOH gelöst, mit 3 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt und 22h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=7:1). Das Reaktionsgemisch wurde in EE aufgenommen, mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurde ein orangenfarbener Feststoff. Für die Röntgenbeugungsanalyse wurde **29c** aus $CHCl_3$ kristallisiert.

Ausbeute: 25mg (13%)

Daten:

Fp: 125-127°C

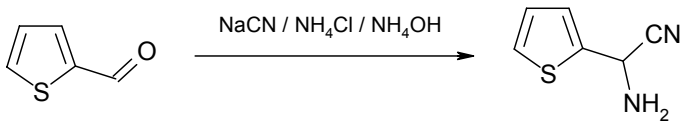
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (J=7.1Hz, t, 3H, $CH_2C\underline{H_3}$); 1.53(s, 9H, $C(CH_3)_3$); 4.58(q, J=7.1Hz, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$); 7.57 (d, J=5.6Hz, 1H, H-6); 8.06 (d, J=5.6Hz, 1H, H-7)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 14.2 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 29.9 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 39.5 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 62.6 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 124.1 (d, C-6); 127.1 (s, C-4a); 138.8 (d, C-7); 148.6 (s, C-7a); 164.3 und 165.1 (2s, CO und C-4); 173.9 (s, C-2)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	59.07	6.10	10.60
gef.:	59.16	6.05	10.62

4.2.10. α-Amino-thiophen-2-acetonitril (23)



23

$C_6H_6N_2S$
M = 138.19

NaCN (4.37g, 89.17mmol) und NH_4Cl (9.52g, 177.98mmol) wurden in 26%-iger wässriger NH_3-Lsg. (75ml) gelöst und im Ultraschallbad auf 13°C gekühlt. Sodann wurde Thiophen-2-carbaldehyd (5.00g, 44.58mmol) in Et_2O (50ml) gelöst und langsam bei einer Maximaltemperatur von 14°C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 15h im Ultraschallbad mechanisch gerührt und die Vollständigkeit der Reaktion mittels NMR überprüft. Die etherische Phase wurde abgetrennt, mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O bei einer Wasserbadtemperatur von 25°C am Rotavapor abdestilliert. Als Rohprodukt wurde ein rotes Öl in sehr guter Reinheit erhalten. Aufgrund der Instabilität wurde dieses nicht weiter gereinigt, sondern sofort zur weiteren Reaktion (Schützung der Aminogruppe) eingesetzt.

Ausbeute: 5.15g (84%) Rohprodukt

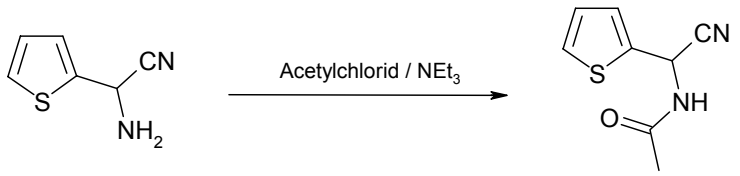
Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.13 (bs, 2H, NH_2); 5.09 (bs, 1H, CH); 6.99 (dd, J^1=5.1Hz, J^2=3.5Hz, 1H, H-3); 7.21 (dt, J^1=3.5Hz, J^2=1.2Hz, 1H, H-4); 7.33 (dd, J^1=5.1Hz, J^2=1.2Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 43.2 (d, CH); 120.0 (s, CN); 125.8, 126.5 und 126.9 (3d, C-3, C-4 und C-5); 139.7 (s, C-2)

4.2.11. *N*-(Cyanothien-2-ylmethyl)acetamid (25a)

4.2.11.1. Variante 1:



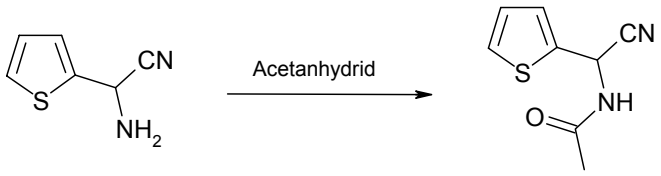
23 **25a**

$C_8H_8N_2OS$
M = 180.23

Das rohe Aminonitril 23 (0.42g, ~3.04mmol) wurde in abs. Et_2O (20ml) gelöst, mit NEt_3 (0.31mg, 3.06mmol) versetzt und auf -15°C gekühlt. Sodann wurde das Acetylchlorid (0.24mg, 3.06mmol) gelöst in Et_2O (10ml) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die etherische Phase wurde abgetrennt, mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Das schwarze Rohprodukt wurde mit PE digeriert. Erhalten wurde ein schwarzer Feststoff.

Ausbeute: 61mg (11%)

4.2.11.2. Variante 2:



23 **25a**

$C_8H_8N_2OS$
M = 180.23

Das rohe Aminonitril 23 (1.50g, ~10.85mmol) wurde in Ac_2O (30ml) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H_2O verdünnt, mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit Et_2O extrahiert. Die etherische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Reaktionskontrolle

erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Das Rohprodukt wurde mit PE ausgerührt. Erhalten wurde ein grünlicher Feststoff.

Ausbeute: 1.17g (60%)

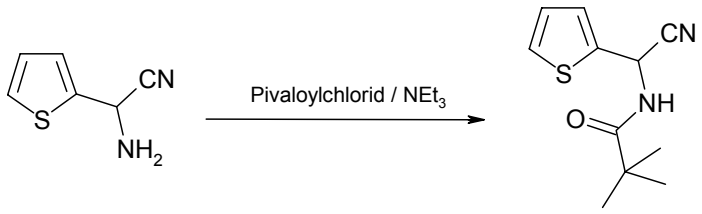
Daten:

Fp: 98-100°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.05 (s, 3H, CH_3); 6.25 (d, J=8.2Hz, 1H, CH); 6.72 (d, J=7.6Hz, 1H, NH); 7.01 (dd, J^1=5.1Hz, J^2=3.5Hz, 1H, H-3); 7.26 (d, J=3.5Hz, 1H, H-4); 7.36 (dd, J^1=5.3Hz, J^2=1.2Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 22.6 (q, CH_3); 39.8 (d, CH); 116.8 (s, CN); 127.3, 127.4 und 127.6 (3d, C-3, C-4 und C-5); 135.5 (s, C-2); 169.2 (s, CO)

4.2.12. *N*-(Cyanothien-2-ylmethyl)-2,2-dimethylpropanamid (25b)



23 **25b**

$C_{11}H_{14}N_2OS$
M = 222.31

Das rohe Aminonitril 23 (1.50g, ~10.85mmol) wurde in abs. Et_2O (30ml) gelöst, mit NEt_3 (1.10g, 10.87mmol) versetzt und auf -15°C gekühlt. Sodann wurde das Pivaloylchlorid (1.31g, 10.86mmol) in Et_2O (10ml) gelöst und langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O gewaschen. Die etherische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit PE ausgerührt. Erhalten wurde ein grauer Feststoff.

Ausbeute: 1.87g (78%)

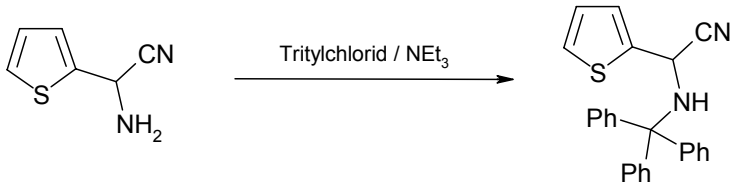
Daten:

Fp: 101-105°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.23 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 6.27-6.42 (bs, 2H, CH und NH); 7.00-7.04 (m, 1H, H-3); 7.28 (bs, H-4); 7.35-7.38 (m, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 27.2 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 38.8 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 40.0 (d, CH); 117.0 (s, CN); 127.2, 127.3 und 127.3 (3d, C-3, C-4 und C-5); 136.1 (s, C-2); 177.4 (s, CO)

4.2.13. α-((Triphenylmethyl)amino)thiophen-2-acetonitril (25c)



23 **25c**

$C_{25}H_{20}N_2S$
M = 380.50

Das rohe Aminonitril 23 (0.50g, ~3.62mmol) wurde mit NEt_3 (0.37g, 3.66mmol) in abs. CH_2Cl_2 (10ml) gelöst, mit in abs. CH_2Cl_2 (5ml) gelöstem Tritylchlorid (1.01g, 3.62mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit PE ausgerührt und mit etwas MeOH gewaschen. Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 0.77g (56%)

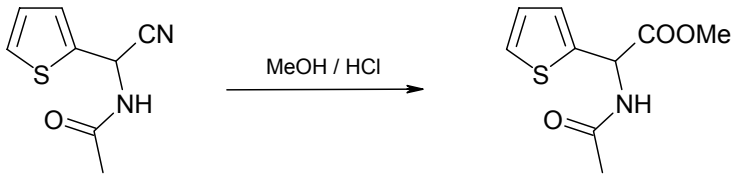
Daten:

Fp: 136-142°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.75 (d, J=11.0Hz, 1H, NH); 4.82 (d, J=10.2Hz, 1H, CH); 6.93-7.63 (m, 18H, Aryl-H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 45.2 (d, CH); 71.4 (s, $\underline{C}Ph_3$); 118.3 (s, CN); 125.8, 126.1 und 128.4 (3d, C-3, C-4 und C-5); 127.2 (d, C-4'); 128.41 und 128.43 (2d, C-2', C-3', C-5' und C-6'); 140.7 (s, C-2); 144.5 (s, C-1')

4.2.14. α-(Acetylamino)thiophen-2-essigsäuremethylester (27a)



25a 27a

$C_9H_{11}NO_3S$
M = 213.25

Acetylaminonitril **25a** (200mg, 1.11mmol) wurde in abs. MeOH (7ml) gelöst, mit konz. HCl (3 Tropfen) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Nach dieser Zeit wurden 2 weitere Tropfen HCl zugegeben und 5h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde mit etwas Na_2CO_3 basisch gestellt, das MeOH eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mit EE gelöst und vorsichtig PE zugegeben. Sobald Niederschlag entstand, wurde die Lösung im Gefrierfach abgekühlt. Erhalten wurde ein weißer, kristalliner Feststoff.

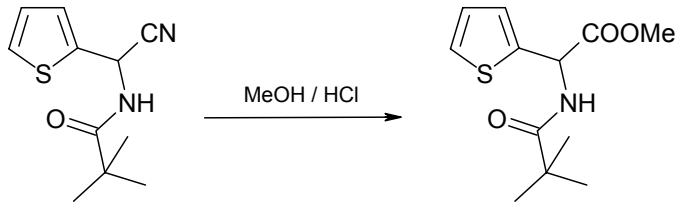
Ausbeute: 80mg (34%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.04 (s, 3H, $COCH_3$); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 5.87 (d, J=7.6Hz, 1H, CH); 6.61 (d, J=6.7Hz, 1H, NH); 6.96 (dd, J^1=5.1Hz, J^2=3.4Hz, 1H, H-3); 7.05 (d, J=3.4Hz, 1H, H-4); 7.26 (dd, J^1=1.2Hz, J^2=5.1Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 22.8 (q, CO<u>C</u>H_3); 51.7 und 52.9 (q und d, CH und OCH_3); 125.8, 126.2 und 127.0 (3d, C-3, C-4 und C-5); 138.5 (s, C-2); 169.4 und 170.5 (2s, 2CO)

4.2.15. α-(2,2-Dimethylpropanoylamino)thiophen-2-essigsäuremethyl-ester (27b)



25b **27b**

$C_{12}H_{17}NO_3S$
M = 255.33

Pivaloylaminonitril **25b** (200mg, 0.90mmol) wurde in abs. MeOH (7ml) gelöst, mit konz. HCl (3 Tropfen) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Da noch Edukt vorhanden war, wurden 2 weitere Tropfen HCl zugegeben und 3h unter Rückfluss erhitzt. Der abgekühlten Reaktionslösung wurde etwas Na_2CO_3 zugegeben und das MeOH eingeengt. Der Rückstand wurde mit EE aufgenommen, mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit DIPE ausgerührt und der Feststoff abfiltriert und mit etwas DIPE gewaschen. Erhalten wurde ein orangenfarbener Feststoff.

Ausbeute: 195mg (85%)

Daten:

Fp: 102-104°C

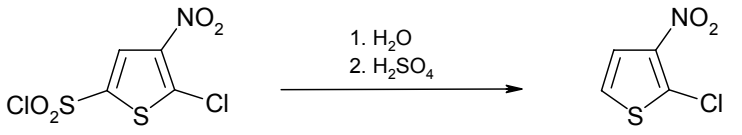
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.22 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 5.82 (d, J=7.2Hz, 1H, CH); 6.56 (d, J=6.5Hz, 1H, NH); 6.94 (dd, J^1=5.1Hz, J^2=3.5Hz, 1H, H-3); 7.03 (d, J=3.5Hz, 1H, H-4); 7.23 (dd, J^1=1.2Hz, J^2=5.1Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 27.2 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 38.6 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 51.8 und 52.9 (q und d, CH und OCH_3); 125.6, 125.9 und 127.0 (3d, C-3, C-4 und C-5); 139.0 (s, C-2); 170.6 (s, CONH); 177.7 (s, COOMe)

4.3. S_N-Reaktionen an 2-Chloro-3-nitrothiophen-Derivaten

4.3.1. Edukte

4.3.1.1. 2-Chlor-3-nitrothiophen (45)[170]



45

$C_4H_2ClNO_2S$
M = 163.58

5-Chlor-4-nitrothiophen-2-sulfonsäurechlorid (49.30g, 188.10mmol) wurde in H_2O (500ml) suspendiert und 3.5h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abgekühlt, mit etwas Eis versetzt und vorsichtig konz. H_2SO_4 (500ml) zugegeben. Danach wurde 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=7:1). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit H_2O (1000ml) verdünnt und mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und sodann der Et_2O destillativ abgetrennt. Erhalten wurde ein ockerfarbiges Pulver in sehr guter Reinheit.

Ausbeute: 29.95g (97%) Lit.: 87%[170]

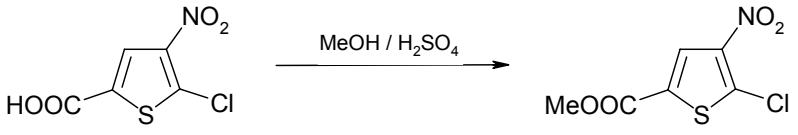
Daten:

Fp: 47-50°C Lit.: 49.5-50.5°C[170]

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.16 (d, J=6.2Hz, 1H, H-5); 7.51 (d, J=6.2Hz, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 122.3 und 123.7 (2d, C-4, C-5); 132.5 (s, C-2); 143.2 (s, C-3)

4.3.1.2. 5-Chlor-4-nitrothiophen-2-carbonsäuremethylester (46)



46

$C_6H_4ClNO_4S$
M = 221.62

5-Chlor-4-nitro-thiophen-2-carbonsäure (10.00g, 48.17mmol) wurde in abs. MeOH (20ml) suspendiert und 10h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE:MeOH=4:1). Die nun homogene Lösung wurde abgekühlt, mit H_2O versetzt und mit Na_2CO_3 basisch gestellt. Sodann wurde gründlich mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 9.18g (86%)

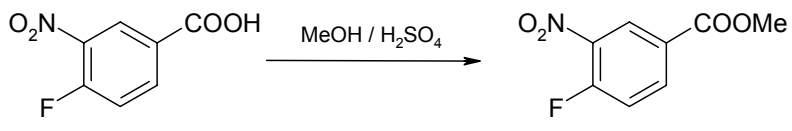
Daten:

Fp: 82-84°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.93 (s, 3H, CH_3); 8.16 (s, H-3)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 53.1 (q, CH_3); 128.6 (d, C-3); 129.0 (s, C-5); 137.6 (s, C-2); 143.2 (s, C-4); 160.1 (s, CO)

4.3.1.3. 4-Fluoro-3-nitrobenzoesäuremethylester (92)



92

$C_8H_6FNO_4$
M = 199.14

4-Fluoro-3-nitrobenzoesäure (2.50g, 13.51mmol) wurden in abs. MeOH (50ml) gelöst und vorsichtig konz. H_2SO_4 (7.4ml, ~135mmol) zugegeben. Diese Lösung wurde 12h unter

Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und das MeOH zum Großteil abdestilliert. Dieses Gemisch wurde nun in EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde dann mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgetrennt. Erhalten wurde ein weißer Feststoff in sehr guter Reinheit.

Ausbeute: 2.55g (95%)

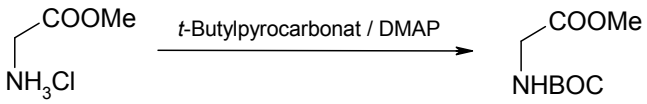
Daten:

Fp: 56-59°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.97 (s, 3H, CH_3); 7.38 (dd, J^1=10.2Hz, J^2=8.7Hz, 1H, H-5); 8.32 (ddd, J^1=2.2Hz, J^2=4.3Hz, J^3=8.7Hz, 1H, H-6); 8.74 (dd, J^1=2.2Hz, J^2=7.1Hz, 1H, H-2)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 52.9 (q, CH_3); 118.8 (dd, J_F=22Hz, C-5); 127.2 (d, J_F=4Hz, C-3); 127.8 (dd, J_F=2Hz, C-2); 127.9 (s, C-1); 136.5 (dd, J_F=10Hz, C-6); 158.0 (d, J_F=272Hz, C-4); 164.0 (s, CO)

4.3.2. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Glycinestern

4.3.2.1. N-((1,1-Dimethylethoxy)carbonyl)glycinmethylester (33a)



33a

$C_8H_{15}NO_4$
M = 189.21

Glycinmethylester Hydrochlorid (1.00g, 7.96mmol) wurden in abs. MeCN (10ml) gelöst und sodann DMAP (0.10g, 0.82mmol) und *t*-Butylpyrocarbonat (4.34g, 19.89mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 18h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:Et_2O=1:1). Die Reaktionslösung wurde zur Trockene eingeengt, in Et_2O aufgenommen und je 3 Mal mit 2N HCl und ges. Na_2CO_3-Lsg., dann mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Erhalten wurde ein gelbes Öl.

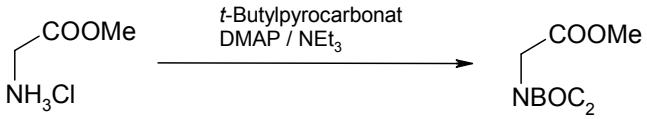
Ausbeute: 0.67g (44%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 3.90 (d, J=4.9Hz, 2H, CH_2); 4.85-5.17 (bs, 1H, NH)

4.3.2.2. N,N-Bis((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)glycinmethylester (33b)

4.3.2.2.1. Variante 1:



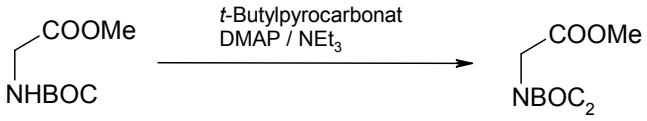
33b

$C_{13}H_{23}NO_6$
M = 289.32

Glycinmethylester Hydrochlorid (1.00g, 7.96mmol) wurden in abs. CH_2Cl_2 (25ml) gelöst und sodann DMAP (0.10g, 0.82mmol), NEt_3 (0.18g, 1.78mmol) und *t*-Butylpyrocarbonat (8.72g, 39.95mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 65h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Nach dieser Reaktionszeit wurden weitere 4.00g *t*-Butylpyrocarbonat zugegeben und 35h bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle wurden 0.10g DMAP und 0.20g NEt_3 zugegeben, 15h gerührt und sodann 7.00g *t*-Butylpyrocarbonat zugegeben und 15h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 abdestilliert. Zur Endreinigung wurde das Produkt in EE aufgenommen und mit 1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein orangenfarbenes Öl.

Ausbeute: 0.95g (41%)

4.3.2.2.2. Variante 2:



33a 33b

$C_{13}H_{23}NO_6$
M = 289.32

Glycinester 33a (650mg, 3.44mmol), NEt_3 (75mg, 0.74mmol), DMAP (41mg, 0.34mmol) wurden in abs. CH_2Cl_2 (10ml) gelöst und sodann eine Lösung von *t*-Butylpyrocarbonat (3.71g, 17.00mmol) in CH_2Cl_2 (5ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 50h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Die Reaktionslösung wurde mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 abdestilliert. Zur Endreinigung wurde das Produkt in EE aufgenommen und mit 1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein orangenfarbenes Öl.

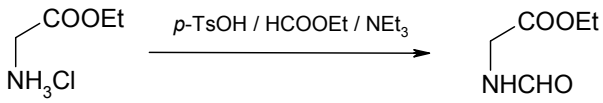
Ausbeute: 0.84g (84%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.49 (s, 18H, $C(CH_3)_3$); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 4.33 (s, 2H, CH_2)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 27.8 (q, 2C($\underline{C}H_3)_3$); 47.0 (t, CH_2); 51.9 (q, OCH_3); 82.9 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 151.8 (s, OCONH); 169.5 (s, COOMe)

4.3.2.3. (Formylamino)essigsäureethylester (34a)[179]



34a

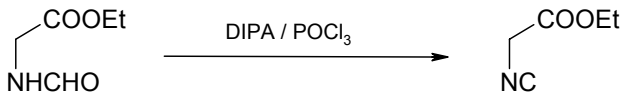
$C_5H_9NO_3$
M = 131.13

Glycinethylester Hydrochlorid (2.50g, 17.91mmol) wurde mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in Ameisensäureethylester (25ml) gelöst und auf Rückfluss erhitzt. Sodann wurde NEt_3 (2.04g, 20.16mmol) zugetropft und 24h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE:MeOH=4:1). Der weiße Niederschlag, NH_4Cl, wurde abfiltriert und mit etwas Ameisensäureethylester (~15ml) gewaschen. Die gefilterte Reaktionslösung wurde am Rotavapor auf ~10ml eingeengt und 1h in den Kühlschrank gegeben. Der weitere Niederschlag wurde rasch kalt abfiltriert und erneut mit etwas kaltem Ameisensäureethylester gewaschen. und das Filtrat am Rotavapor eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation bei 1.5mbar und 150°C gereinigt. Erhalten wurden 2.39g farbloser Flüssigkeit, die in EE aufgenommen und mit ges. Na_2CO_3-Lsg. gewaschen wurde. Der EE wurde am Rotavapor abgezogen und der Rückstand gründlich am Feinvakuum getrocknet. Erhalten wurde eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.75g (75%) Lit.: 90%[179] (nach Kugelrohrdestillation)

Daten: (Lit.[179] keine Angaben)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H, CH_2CH_3); 4.06 (d, J=5.28Hz, 2H, CH_2); 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H, CH_2CH_3); 5.98-6.67 (bs, 1H, NH); 8.23 (s, 1H, CHO)

4.3.2.4. Isocyanessigsäureethylester (34b)[179]



34a 34b

$C_5H_7NO_2$
M = 113.11

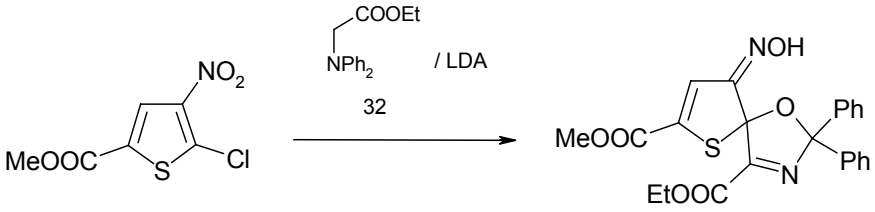
DIPA (2.45g, 24.21mmol) und 34a (1.18g, 9.00mmol) wurden in abs. CH_2Cl_2 (10ml) gelöst und auf -5°C gekühlt. Phosphoroxychlorid (1.70g, 11.09mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10ml) gelöst und so zur Reaktionslösung zugetropft, dass die Temperatur nicht über 0°C stieg. Danach wurde das Reaktionsgemisch 1h bei -5°C gerührt und dann langsam auf RT erwärmt. Sodann wurde ges. Na_2CO_3-Lsg. (20ml) langsam zugegeben und 1h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde in einen Scheidetrichter übergeführt und mit weiterem H_2O (10ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit CH_2Cl_2

extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit halbgesättigter Na_2CO_3-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor destillativ entfernt. Erhalten wurden 0.94g Rohprodukt. Die Endreinigung erfolgte mit Kugelrohrdestillation bei 0.8mbar und 50°C. Erhalten wurde eine farblose, riechende Flüssigkeit.

Ausbeute: 0.77g (76%) Lit.: 79%[179]

Daten: (Lit.[179] keine Angaben)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H, $CH_2C\underline{H_3}$); 4.21 (s, 2H, CH_2NC); 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 43.3 (t, $\underline{C}H_2NC$); 62.4 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 160.7 und 163.8 (2s, NC und CO)

4.3.2.5. 9-Hydroxyimino-2,2-diphenyl-1-oxa-6-thia-3-aza-spiro[4.4]nona-3,7-dien-4,7-dicarbonsäure-4-ethylester-7-methylester (49)



46 **49**

$C_{23}H_{20}N_2O_6S$
M = 452.48

DIPA (754mg, 7.45mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. THF (20ml) gelöst, auf -85°C abgekühlt und eine Lösung von *n*-BuLi (3.13ml, 7.45mmol, 2.38M in Hexan) zugegeben. Sodann wurde auf -20°C erwärmt und bei dieser Temperatur 30min gerührt. Danach wurde auf -85°C abgekühlt, 32 (1.90g, 7.11mmol) in THF (10ml) zugegeben, erneut auf etwa -20°C erwärmt und bei dieser Temperatur 1h gerührt. Es wurde wieder auf -85°C abgekühlt und eine Lösung von 46 (1.50g, 6.77mmol) in abs. THF (15ml) wurde langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Der Reaktionslösung wurde destillativ THF entzogen und anschließend EE zugegeben. Die organische Phase wurde sodann mit ges. Na_2CO_3-Lsg., 2N HCl, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der

EE abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit DIPE digeriert. Dabei löst sich etwas Produkt, das vorsichtig mit PE gefällt wurde. Erhalten wurde ein brauner Feststoff. Für die Röntgenbeugungsanalyse wurde **51** aus DMF kristallisiert.

Ausbeute: 2.80g (91%)

Daten:

Fp: 164-169°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.80 (s, 3H, CH_3); 4.30 (dq, J^1=1.5Hz, J^2=7.1Hz, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 7.18-7.59 (m, 11H, 10Aryl-H und H-8); 8.13-9.17 (bs, 1H, OH)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 52.9 (q, CH_3); 62.7 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 101.6 (s, C-2); 114.5 (s, C-5); 117.4 (d, C-8); 126.5, 126.6, 128.1 und 128.4 (4d, C-2', C-3', C-5' und C-6'); 128.5 und 128.7 (2d, C-4'); 140.1 und 140.7 (s, C-1'); 142.5 (s, C-7); 157.4 und 158.6 (2s, C-4, C-9); 160.4 und 162.3 (2s, 2CO)

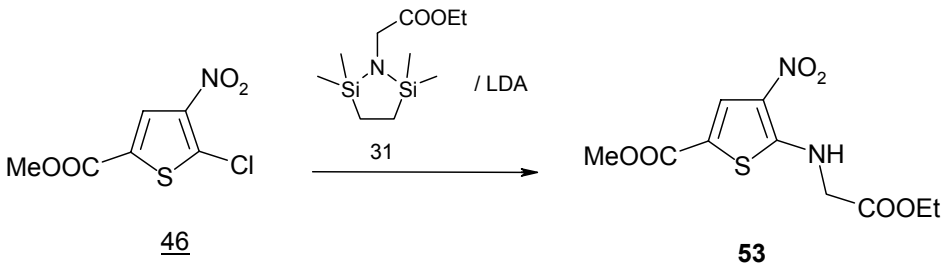
IR (KBr): 3260 (Oxim-OH, st); 2380; 1730 (Ester-C=O, st); 1660 (C=N, st); 1560; 1440; 1380; 1340; 1270 (C-O-C, st); 1160; 1050; 990; 980; 880 (monosubst. Benzol); 750 (monosubst. Benzol); 690 (monosubst. Benzol)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	60.92	4.67	6.18
gef.:	61.11	4.44	6.09

4.3.2.6. N-(5-Methoxycarbonyl-3-nitrothien-2-yl)glycinethylester (53)

4.3.2.6.1. Variante 1



46

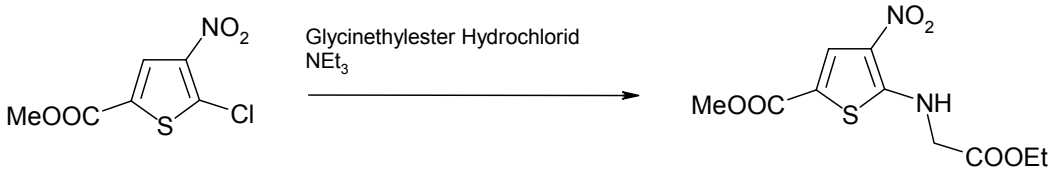
53

$C_{10}H_{12}N_2O_6S$
M = 288.28

DIPA (51mg, 0.50mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. THF (5ml) gelöst, auf -20°C abgekühlt, eine Lösung von *n*-BuLi (0.23ml, 0.52mmol, 2.24M in Hexan) zugegeben und 45min bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde auf -80°C abgekühlt, 31 (123mg, 0.50mmol) in THF (5ml) zugegeben und bei dieser Temperatur 1.5h gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (100mg, 0.45mmol) in abs. THF (5ml) langsam zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch 1.5h bei -80°C gerührt hat, wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Der Reaktionslösung wurde destillativ THF entzogen und gesättigte Na_2CO_3-Lsg. und EE zugegeben. Die organische Phase wurde sodann mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit FSC gereinigt (10g Kieselgel (1:70); PE:EE=20:1; 5Vol% NEt_3). Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 18mg (14%)

4.3.2.6.2. Variante 2



46

53

$C_{10}H_{12}N_2O_6S$
M = 288.29

Glycinethylester Hydrochlorid (95mg, 0.68mmol) wurde in abs. THF (10ml) gelöst, NEt_3 (82mg, 0.81mmol) zugegeben und 1h bei RT gerührt. Zu diesem Gemisch wurde 46 (100mg, 0.45mmol) zugegeben und 18h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Die Reaktionslösung wurde in EE aufgenommen, mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O, 2N HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entzogen. Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute:120mg (93%)

Daten:

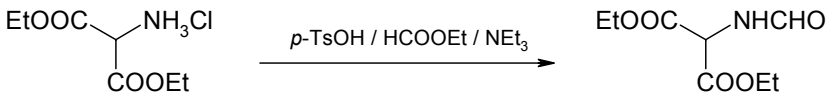
Fp: 136–138°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H, CH_2CH_3); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 4.10 (s, 2H, CH_2NH); 4.32 (q, J=7.2Hz, 2H, CH_2CH_3); 8.02 (s, 1H, H-4); 8.74 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 14.0 (q, CH_2CH_3); 48.1 (t, CH_2NH); 52.4 (q, OCH_3); 62.5 (t, CH_2CH_3); 113.1 (s, C-5); 126.6 (s, C-2); 129.1 (d, C-4); 161.4, 161.6 und 167.0 (3s, 2CO und C-3)

4.3.3. S_N-Reaktionen mit *N*-geschützten Aminomalonsäurediestern

4.3.3.1. 2-(Formylamino)malonsäurediethylester (36)



36

$C_8H_{13}NO_5$
M = 203.19

Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid (1.50g, 7.09mmol) und eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure wurden in Ameisensäureethylester (30ml) gelöst bzw. suspendiert. Danach wurde auf Rückfluss erhitzt und NEt_3 (0.79g, 7.81mmol) in Ameisensäureethylester (10ml) zugetropft. Diese Lösung wurde 12h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde am Rotavapor auf 10ml eingeengt, in EE aufgenommen, mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurde ein gelbliches Harz.

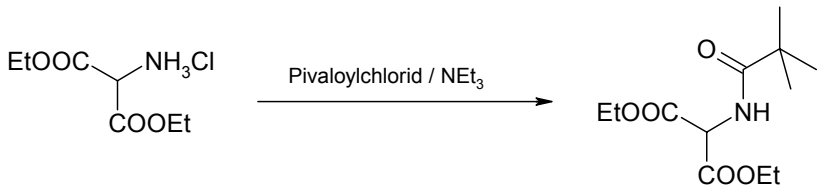
Ausbeute: 1.02g (71%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.25 (t, J=7.1Hz, 6H, CH_2CH_3); 4.09-4.36 (m, 4H, CH_2CH_3); 5.19 (d, J=7.2Hz, 1H, CH); 6.79-7.15 (bs, 1H, NH); 8.21 (s, 1H, CHO)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, CH_2CH_3); 54.9 (d, CH); 62.6 (t, CH_2CH_3); 160.6 (d, CHO); 165.8 (s, CO)

4.3.3.2. 2-(2,2-Dimethylpropanoylamino)malonsäurediethylester (38)



38

$C_{12}H_{21}NO_5$
M = 259.30

Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid (1.50g, 7.09mmol) und NEt_3 (0.75g, 7.41mmol) wurden in abs. Et_2O (50ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Pivaloylchlorid (0.90g, 7.46mmol) wurde in Et_2O (20ml) gelöst und so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 5°C stieg. Danach wurde langsam auf RT erwärmt und 12h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und danach mit etwas EE versetzt. Die organische Phase wurde sodann noch mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Extraktionsmittel wurde destillativ entfernt. Erhalten wurde ein gelbes Öl von guter Reinheit.

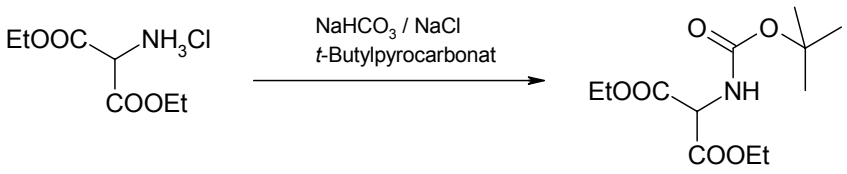
Ausbeute: 1.69g (92%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.22 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.27 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 4.12-4.38 (m, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 5.08 (d, J=6.7Hz, 1H, CH); 6.61 (bd, J=6.3Hz, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $OCH_2\underline{C}H_3$); 27.0 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 38.4 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 56.3 (d, CH); 62.2 (t, $O\underline{C}H_2CH_3$); 166.3 (s, COO); 178.0 (s, CONH)

4.3.3.3. 2-((1,1-Dimethylethox)carbonylamino)malonsäurediethylester (39)[200]



39

$C_{12}H_{21}NO_6$
M = 275.30

$NaHCO_3$ (0.60g, 7.14mmol) und NaCl (1.41g, 24.13mmol) wurden in H_2O (10ml) gelöst. Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid (1.50g, 7.09mmol) wurde in $CHCl_3$ (25ml) gelöst und die zuvor hergestellte wässrige Lösung zugegeben. Zu dieser heterogenen Lösung wurde unter intensiven Rühren *t*-Butylpyrocarbonat (1.71g, 7.84mmol) zugegeben, auf Rückfluss erhitzt und unter intensivem Rühren 12h gerührt. Nach DC Kontrolle wurden weitere 200mg *t*-Butylpyrocarbonat zugegeben und 4h unter Rückfluss gehalten. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die organische Phase wurde abgetrennt und eingeengt. Erhalten wurden 2.75g farbloses Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels Kugelrohrdestillation bei 0.2mbar und

bis 130°C. Erhalten wurden 2.20g farbloses Öl, das einer zweiten Kugelrohrdestillation unterzogen wurde. Diese erfolgte bei 0.2mbar und 100°C als Höchsttemperatur. Der Rückstand dieser Destillation ergab das Produkt als farbloses Öl.

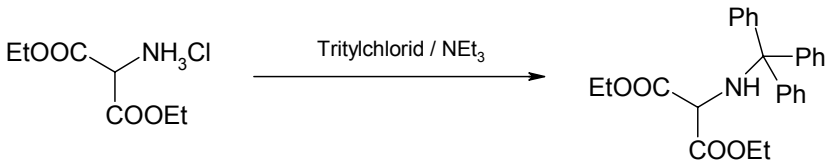
Ausbeute: 1.81g (93%) Lit.: 98%[200] (Endreinigung mit FSC)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.29 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 4.15-4.40 (m, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 4.93 (d, J=7.4Hz, 1H, CH); 6.85 (bd, J=6.8Hz, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 28.1 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 57.5 (d, CH); 62.4 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 80.5 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 154.7 (s, OCONH); 166.6 (s, COO)

4.3.3.4. 2-((Triphenylmethyl)amino)malonsäurediethylester (42)



42

$C_{26}H_{27}NO_4$
M = 417.50

Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid (1.50g, 7.09mmol), NEt_3 (0.72g, 7.12mmol) und Tritylchlorid (1.98g, 7.10mmol). wurden in abs. CH_2Cl_2 (40ml) gelöst, auf Rückfluss erhitzt und so 50h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE bzw. PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., 2N HCl und H_2O gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 destillativ entfernt. Erhalten wurden 2.74g gelbes Harz.
Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (170g Kieselgel (1:70); PE:EE=10:1; 5Vol% NEt_3). Erhalten wurde ein weißes Harz.

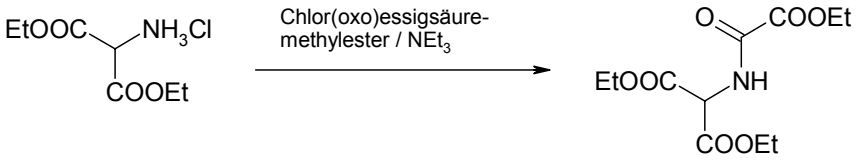
Ausbeute: 1.67g (56%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.15 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.23 (d, J=9.6Hz, 1H, CH); 3.82-4.08 (m, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 7.09-7.58 (m, 16H, Aryl-H und NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 60.8 (d, CH); 61.5 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 71.3 (s, $\underline{C}Ph_3$); 126.5 (d, Aryl C-4); 127.8 und 128.7 (2d, Aryl C-2, C-3, C-5 und C-6); 145.3 (s, Aryl C-1); 169.0 (s, CO)

4.3.3.5. 2-((Ethoxy(oxo)acetyl)amino)malonsäurediethylester (43)



43

$C_{11}H_{17}NO_7$
M = 275.26

Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid (1.50g, 7.09mmol) und NEt_3 (0.72g, 7.12mmol) wurden in abs. Et_2O (30ml) gelöst, 10min bei RT gerührt und danach die Reaktionslösung mit einem Eisbad gekühlt. Zu dieser gekühlten Lösung wurde langsam Chlor(oxo)essigsäuremethylester in Et_2O (15ml) getropft, danach langsam auf RT erwärmt und so 2.5h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde mit EE zum doppelten Volumen aufgefüllt und mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und das Extraktionsmittel destillativ entfernt. Erhalten wurde ein orangenfarbenes Öl in guter Reinheit.

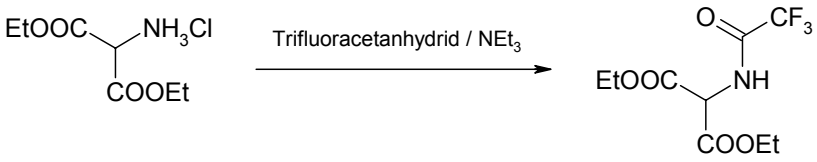
Ausbeute: 1.23g (63%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.32 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.40 (t, J=7.1Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$); 4.30 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 5.17 (d, J=7.3Hz, 1H, CH); 7.94 (bd, J=7.6Hz, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 56.4 (d, CH); 62.9 und 63.4 (2t, $2\underline{C}H_2CH_3$); 156.1 (s, CONH) 159.3 (s, $CH(\underline{C}OOEt)_2$); 165.2 (s, $CO\underline{C}OO$)

4.3.3.6. 2-(Trifluoracetylamino)malonsäurediethylester (44)



44

$C_9H_{12}F_3NO_5$
M = 271.19

Aminomalonsäurediethylester Hydrochlorid (1.50g, 7.09mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (60ml) gelöst, NEt_3 (0.72g, 7.12mmol) zugegeben, 45min bei RT gerührt, Trifluoracetanhydrid (1.49g, 7.09mmol) zugegeben und 4h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und H_2O gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 destillativ entfernt. Erhalten wurde ein rotes Harz in guter Reinheit.

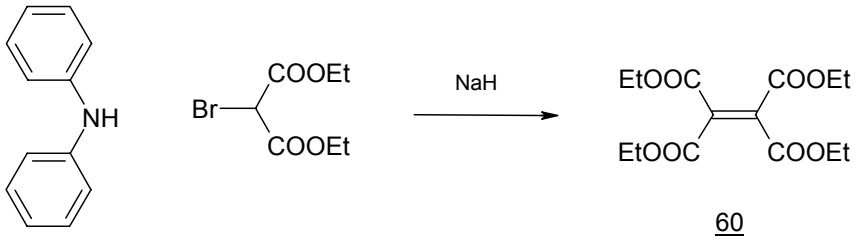
Ausbeute: 1.83g (95%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.32 (t, J=7.1Hz, 6H, CH_2CH_3); 4.20-4.42 (m, 4H, CH_2CH_3); 5.12 (d, J=7.04, 1H, CH); 7.16-7.43 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, CH_2CH_3); 56.2 (d, CH); 63.3 (t, CH_2CH_3); 115.4 (q, J_F=287Hz, CF_3); 156.7 (q, J_F=39Hz, $COCF_3$); 164.7 (s, COO)

4.3.3.7. Ethylen-1,1,2,2-tetracarbonsäureethylester (60)



60

$C_{14}H_{20}O_8$
M = 316.30

Diphenylamin (250mg, 1.48mmol) wurde in abs. THF (10ml) gelöst, NaH (40mg, 1.67mmol) zugegeben und 2h bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionslösung wurde Brommalonsäurediethylester (352mg, 1.47mmol) zugegeben und 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=10:1). Die Reaktionslösung wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und EE versetzt, die organische Phase danach mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurden 0.54g grünes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (60g Kieselgel (1:110); PE:EE=8:1). Erhalten wurde 95 als eine grüne Flüssigkeit und fast quantitativ das Diphenylamin.

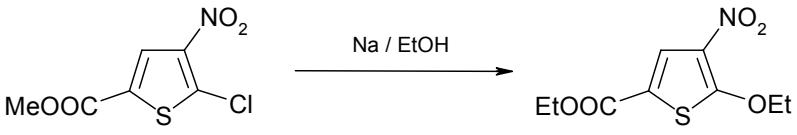
Ausbeute: 122mg (52%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.08 (t, J=7.1Hz, 12H, C<u>H</u>$_3$); 4.08 (q, J=7.1Hz, 8H, C<u>H</u>$_2$)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.6 (q, CH_3); 62.3 (t, CH_2); 135.2 (s, <u>C</u>=<u>C</u>); 162.1 (s, CO)

4.3.3.8. 5-Ethoxy-4-nitrothiophen-2-carbonsäureethylester (59)



<u>46</u> **59**

$C_9H_{11}NO_5S$
M = 245.25

Na^0 (130mg, 5.65mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (15ml) suspendiert und 30min bei RT gerührt. Sodann wurde auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von <u>46</u> (250mg, 1.13mmol) in EtOH (5ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und so 2h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Zum Reaktionsgemisch wurde eine gesättigte Na_2CO_3-Lsg. zugegeben und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2N HCl, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgetrennt. Erhalten wurde ein hellbrauner Feststoff.

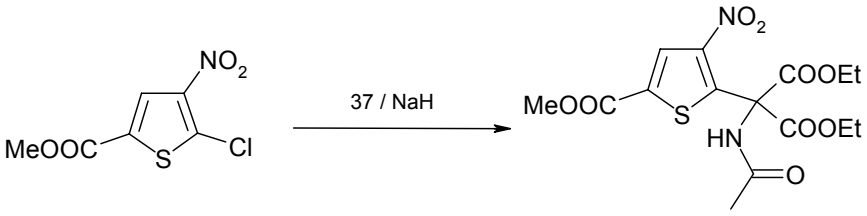
Ausbeute: 220mg (79%)

Daten:

Fp: 100-104°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.35 und 1.60 (2t, J=7.1Hz, J=6.9Hz, 6H, $OCH_2C\underline{H}_3$ und $COOCH_2C\underline{H}_3$); 4.25-4.44 (m, 4H, $OC\underline{H}_2CH_3$ und $COOC\underline{H}_2CH_3$); 8.05 (s, 1H, H-4)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 14.2 und 14.4 (2q, $OCH_2\underline{C}H_3$ und $COOCH_2\underline{C}H_3$); 61.8 (t, $COO\underline{C}H_2CH_3$); 73.3 (t, $O\underline{C}H_2CH_3$); 115.4 (s, C-5); 128.4 (d, C-4); 129.9 (s, C-3); 160.8 (s, C-2); 169.6 (s, CO)

4.3.3.9. 2-(Acetylamino)-2-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)malonsäure-diethylester (61a)



46 **61a**

$C_{15}H_{18}N_2O_9S$
M = 402.38

(Acetylamino)malonsäurediethylester (37) (736mg, 3.39mmol) und NaH (90mg, 3.75mmol) wurden in abs. THF (20ml) gelöst bzw. suspendiert und bei RT 30min gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (500mg, 2.26mmol) in THF (8ml) sehr langsam zugegeben. Diese Lösung wurde 10h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Das Rohprodukt wurde in etwas CH_2Cl_2 gelöst und vorsichtig mit PE gefällt und über Nacht in das Gefrierfach gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert mit PE gewaschen und weiter mittels MPLC gereinigt (60g Kieselgel (1:75), PE:EE=5:1). Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 0.59g (65%)

Daten:

Fp: 130-134°C

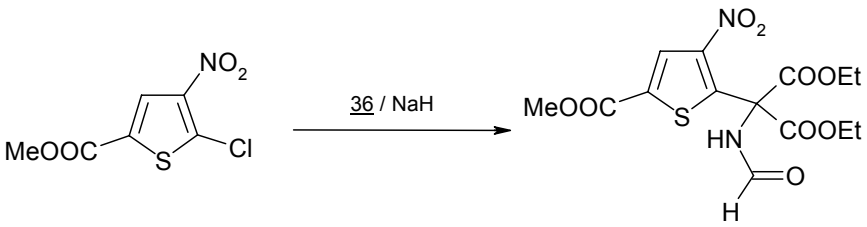
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.23 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.96 (s, 3H, $COC\underline{H}_3$); 3.89 (s, 3H, OCH_3); 4.29 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 7.40 (bs, 1H, NH); 8.12 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 22.4 (q, $CO\underline{C}H_3$); 52.6 (q, OCH_3); 64.2 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 66.0 (s, CNH); 127.8 (d, C-4); 132.6 (s, C-5); 143.6 (s, C-3); 145.2 (s, C-2); 161.0, 164.7 und 169.2 (3s, CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	44.77	4.51	6.96
gef.:	44.75	4.46	6.91

4.3.3.10. 2-(Formylamino)-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)malonsäure-diethylester (62)



46 **62**

$C_{14}H_{16}N_2O_9S$
M = 388.35

(Formylamino)malonsäurediethylester (36) (0.93g, 4.58mmol) und 80%-iges NaH (0.15g, 5.00mmol) wurden in abs. THF (30ml) gelöst bzw. suspendiert und bei RT 30min gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (0.97g, 4.38mmol) in THF (15ml) sehr langsam zugegeben und darauf 20h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurden 1.56g braunes Harz. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (170g Kieselgel (1:110), PE:EE=4:1). Erhalten wurde ein orangenfarbenes Harz.

Ausbeute: 1.10g (65%)

Daten:

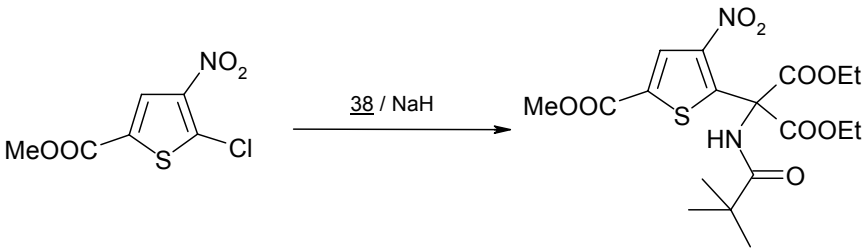
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 4.32 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 7.53-7.65 (b, 1H, NH); 8.05 (d, J=1.0Hz, 1H, C-4); 8.15 (s, 1H, CHO)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 52.7 (q, OCH_3); 64.5 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 65.1 (s, CNH); 127.9 (d, C-4); 132.8 (s, C-5); 143.8 (s, C-3); 144.4 (s, C-2); 159.6, 161.0 und 164.4 (3s, 3CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N	
ber.:	43.30	4.15	7.21	
gef.:	43.87	4.29	7.25	
korr.:	43.67	4.32	6.98	($C_{14}H_{16}N_2O_9S$ x 0.15 EE)

4.3.3.11. 2-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-2-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-malonsäurediethylester (63)



46 **63**

$C_{18}H_{24}N_2O_9S$
M = 444.46

(Pivaloylamino)malonsäurediethylester (38) (1.73g, 6.67mmol) und 80%-iges NaH (0.21g, 7.00mmol) wurden in abs. THF (35ml) gelöst bzw. suspendiert und bei RT 1h gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (1.23g, 5.55mmol) in THF (15ml) sehr langsam zugegeben und 7h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurden 2.40g gelbes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (170g Kieselgel (1:70), PE:EE=7:1). Erhalten wurde ein gelbes Harz.

Ausbeute: 1.67g (68%)

Daten:

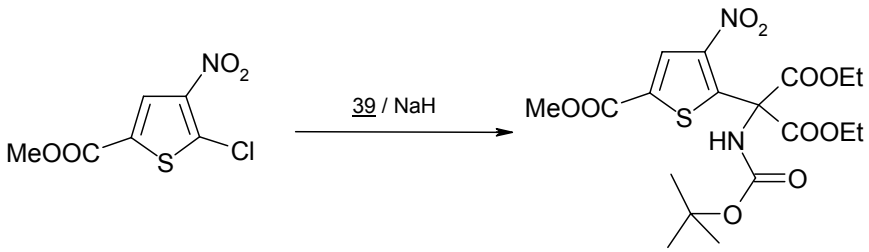
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.13 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.24 (t, J=7.12, 6H, CH_2CH_3); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 4.17-4.43 (m, 4H, CH_2CH_3); 7.48-7.59 (bs, 1H, NH); 8.09 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, CH_2CH_3); 27.0 (q, $C(CH_3)_3$); 38.6 (s, $C(CH_3)_3$); 52.6 (q, OCH_3); 64.2 (t, CH_2CH_3); 65.7 (s, CNH); 127.8 (d, C-4); 132.7 (s, C-5); 143.7 (s, C-3); 145.3 (s, C-2); 161.1 und 165.0 (2s, 2CO); 177.4 (s, CONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	48.64	5.44	6.30
gef.:	48.85	5.48	6.22

4.3.3.12. 2-(((1,1-Dimethylethoxy)carbonyl)amino)-2-(5-(methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-malonsäurediethylester (64)



46 **64**

$C_{18}H_{24}N_2O_{10}S$
M = 460.46

(BOC-Amino)malonat (39) (1.50g, 5.45mmol) und 80%-iges NaH (0.18g, 6.00mmol) wurden in abs. THF (30ml) gelöst bzw. suspendiert und bei RT 30min gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (1.15g, 5.19mmol) in THF (10ml) sehr langsam zugegeben und darauf 2h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=4:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurden 2.46g gelbes Harz. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (170g Kieselgel (1:110), PE:EE=7:1). Erhalten wurde ein gelbes Harz.

Ausbeute: 2.07g (87%)

Daten:

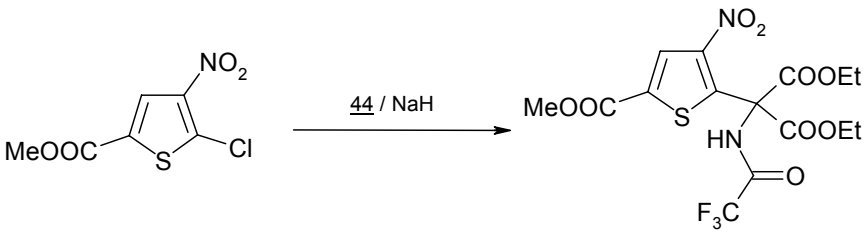
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 (t, J=7.1Hz, 6H, CH_2CH_3); 1.35 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 4.18-4.44 (m, 4H, CH_2CH_3); 6.38-6.58 (bs, 1H, NH); 8.15 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, CH_2CH_3); 28.0 (q, $C(CH_3)_3$); 52.6 (q, OCH_3); 64.1 (t, CH_2CH_3); 66.6 (s, CNH); 81.4 (s, $C(CH_3)_3$); 128.0 (d, C-4); 132.4 (s, C-5); 143.8 (s, C-3); 145.8 (s, C-2); 161.1 (s, OCONH); 165.1 (s, CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	46.95	5.25	6.08
gef.:	47.17	5.29	6.06

4.3.3.13. 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-2-((trifluoracetyl)amino)-malonsäurediethylester (65)



46 **65**

$C_{15}H_{15}F_3N_2O_9S$
M = 456.35

(Trifluoracetylamino)malonat (44) (366mg, 1.35mmol) und mit PE frisch gewaschenes NaH (72mg, 2.97mmol) wurden in abs. THF (10ml) gelöst bzw. suspendiert und bei RT 1h gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (300mg, 1.35mmol) in THF (5ml) sehr langsam zugegeben. Darauf wurde 30h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=10:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurden 0.42g braunes Harz. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (60g Kieselgel (1:140), PE:EE=8:1). Erhalten wurde ein gelbes Öl.

Ausbeute: 267mg (43%)

Daten:

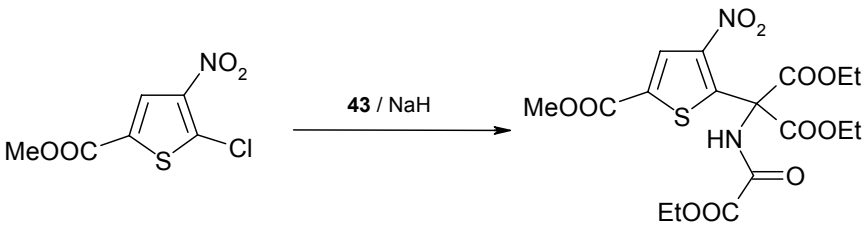
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.26 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.93 (s, 3H, OCH_3); 4.21-4.47 (m, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 8.09-8.21 (bs, 1H, NH); 8.18 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 52.9 (q, OCH_3); 65.0 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 65.7 (s, CNH); 115.0 (q, J_F=287Hz, CF_3) 128.0 (d, C-4); 133.5 (s, C-5); 142.2 (s, C-3); 144.0 (s, C-2); 156.1 (q, J_F=39Hz, $\underline{C}OCF_3$); 160.7 und 163.4 (2s, 2CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	39.48	3.31	6.14
gef.:	39.37	3.36	6.13

4.3.3.14. 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)-2-((ethoxy(oxo)acetyl)amino)-malonsäurediethylester (66)



46 **66**

$C_{17}H_{20}N_2O_{11}S$
M = 460.41

(Oxalylamino)malonsäurediethylester (**43**) (372mg, 1.35mmol) und mit PE frisch gewaschenes NaH (72mg, 3.00mmol) wurden in abs. THF (10ml) gelöst bzw. suspendiert und bei RT 1h gerührt. Danach wurde eine Lösung von 46 (300mg, 1.35mmol) in THF (4ml) langsam zugegeben und darauf 20h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=7:1).

Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurden 0.32g braunes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (60g Kieselgel (1:190), PE:EE=8:1). Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 129mg (21%)

Daten:

Fp: 95-99°C

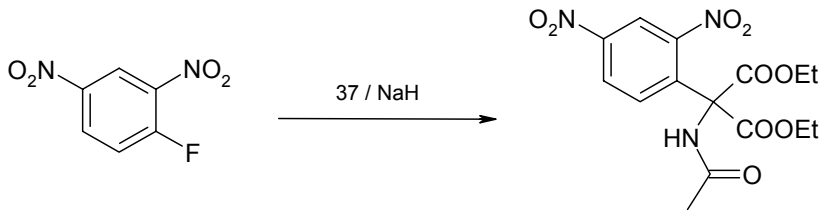
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.27 (t, J=7.1Hz, 6H, $C(COOCH_2C\underline{H}_3)_2$); 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H, $COOCH_2C\underline{H}_3$); 3.92 (s, 3H, OCH_3); 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H, $COO\underline{H}_2CH_3$); 4.34 (t, J=7.1Hz, 4H, $C(COO\underline{H}_2CH_3)_2$); 8.17 (s, 1H, C-4); 8.72-8.82 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.8 (q, $C(COOCH_2\underline{C}H_3)_2$); 13.8 (q, $COOCH_2\underline{C}H_3$); 52.8 (q, OCH_3); 63.7 (t, $COO\underline{C}H_2CH_3$); 64.7 (t, $C(COO\underline{C}H_2CH_3)_2$); 66.0 (s, CNH); 128.0 (s, C-5); 133.0 (d, C-4); 143.3 und 143.9 (2s, C-2, C-3); 155.5, 158.7, 160.8 und 163.8 (4s, 4CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	44.35	4.38	6.08
gef.:	44.10	4.22	6.32

4.3.3.15. 2-(Acetylamino)-(2,4-dinitrobenz-2-yl)malonsäurediethylester (91)



91

$C_{15}H_{17}N_3O_9$
M = 383.31

(Acetylamino)malonat (37) (1.29g, 5.94mmol) wurde in abs. THF (25ml) gelöst, mit PE frisch gewaschenes NaH (0.17g, 7.08mmol) zugegeben und bei RT 30min gerührt. Danach wurde eine Lösung von 2,4-Dinitro-1-fluorbenzol (1.00g, 5.37mmol) in THF (20ml) langsam zugegeben. Diese Reaktionslösung wurde 14h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=7:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE und ges. Na_2CO_3-Lsg. aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurden 2.38g gelbes Öl. Die

Endreinigung erfolgte mittels MPLC (170g Kieselgel (1:60), PE:EE=4:1). Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 1.82g (88%)

Daten:

Fp: 96-98°C

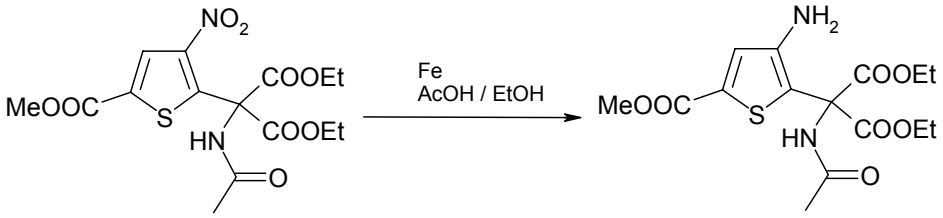
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.25 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 2.00 (s, 3H, $COC\underline{H}_3$); 4.16-4.43 (m, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 6.96-7.09 (bs, 1H, NH); 8.34-8.66 (m, 3H, Aryl-H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 22.6 (q, $CO\underline{C}H_3$); 64.1 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 68.1 (s, CNH); 119.8 (d, C-3); 125.8 (d, C-6); 134.6 (d, C-5); 136.1 (s, C-1); 147.1 und 148.2 (2s, C-2, C-4); 164.9 und 169.5 (2s, 2CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	47.00	4.47	10.96
gef.:	47.03	4.47	10.90

4.3.3.16. 2-(Acetylamino)-2-(3-amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-malonsäure-diethylester (69)



61a **69**

$C_{15}H_{20}N_2O_7S$
M = 372.39

(Acetylamino)malonat (**61a**) (100mg, 0.25mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (2ml) und abs. AcOH (2ml) gelöst. Fe^0-Pulver (56mg, 1.00mmol) wurde zugegeben und 30min unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische

Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und danach gründlich mit 2N HCl extrahiert. Die saure, wässrige Phase wurde sodann mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Diese organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das $CHCl_3$ abgezogen. Erhalten wurde ein gelbes Öl in guter Reinheit.

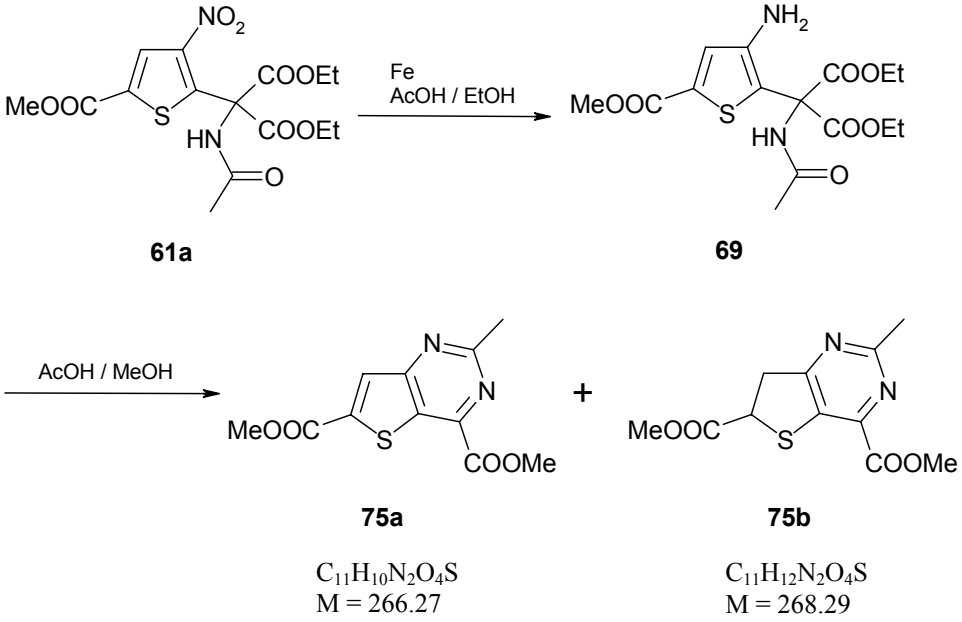
Ausbeute: 77mg (83%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.27 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 2.14 (s, 3H, $COC\underline{H}_3$); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 4.25 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 5.20-6.44 (bs, 1H, NH); 7.41 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 22.2 (q, $CO\underline{C}H_3$); 52.2 (q, OCH_3); 63.3 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 67.1 (s, CNH); 116.6 (s, C-5); 128.0 (d, C-4); 133.1 (s, C-2); 144.1 (s, C-3); 153.4, 162.5 und 167.3 (3s, 3CO)

4.3.3.17. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (75a) und 2-Methyl-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (75b) via 2-(Acetylamino)-2-(3-amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-malonsäurediethylester (69)



61a **69**

75a **75b**

$C_{11}H_{10}N_2O_4S$ $C_{11}H_{12}N_2O_4S$
M = 266.27 M = 268.29

(Acetylamino)malonat (**61a**) (250mg, 0.62mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (5ml) und abs. AcOH (5ml) gelöst. Fe^0-Pulver (104mg, 1.86mmol) wurde zugegeben und 12h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:3). Die Reaktionslösung

wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und danach der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurde 0.20g gelbes Öl, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde. Dieses Rohprodukt bestand aus dem gewünschten Amin **69** und in geringen Mengen aus den 2 Pyrimidin-Folgeprodukten **75a** und **75b**. Das Rohprodukt wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. MeOH (7ml) gelöst, AcOH (1.5ml) zugegeben und 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurden 0.14g gelber Feststoff. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:100), PE:EE=4:1). Erhalten wurden eine Fraktion weißer Feststoff **75a** und eine zweite Fraktion gelber Feststoff **75b**.

Ausbeute: **75a**: 48mg (29%)
75b: 63mg (38%)

Daten für **75a**:

Fp: 199-204°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.98 (s, 3H, CH_3); 4.02 und 4.15 (2s, 6H, OCH_3); 8.15 (s, 1H, H-7)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.9 (q, CH_3); 53.2 und 53.9 (2q, OCH_3); 129.0 (d, C-7); 129.7 (s, C-6); 145.8 und 149.4 (2s, C-4a, C-7a); 162.2, 163.2, 164.9 und 165.3 (4s, 2CO, C-2 und C-4)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	49.62	3.79	10.52
gef.:	49.51	3.71	10.37

Daten für **75b**:

Fp: 119-122°C

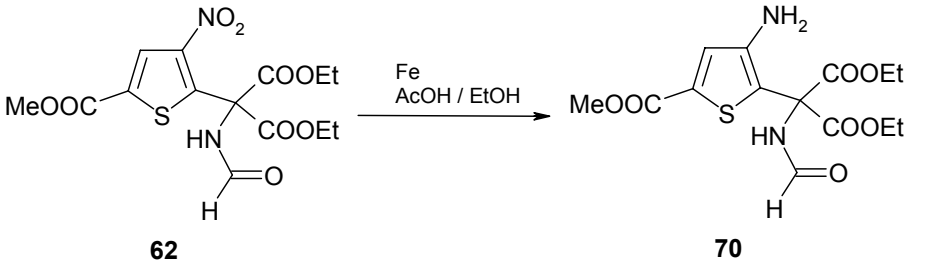
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.75 (s, 3H, CH_3); 3.54 (dd, J^1=9.6Hz, J^2=18.0Hz, 1H, H-7); 3.76 und 4.02 (2s, 6H, OCH_3); 3.84 (dd, J^1=4.5Hz, J^2=18.0Hz, 1H, H-7); 4.35 (dd, J^1=4.5Hz, J^2=9.6Hz, 1H, H-6)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.2 (q, CH_3); 37.8 (t, C-7); 44.0 (d, C-6); 53.0 und 53.4 (2q, OCH_3); 133.1 (s, C-4a); 144.5 (s, C-7a); 164.7 und 165.2 (2s, C-2, C-4); 171.4 und 173.2 (2s, 2CO)

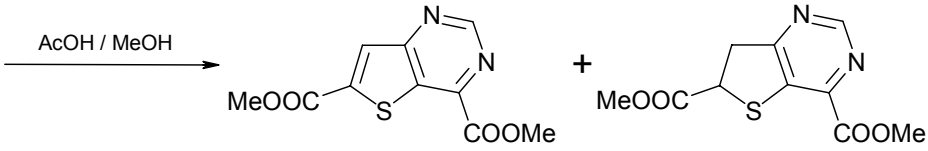
Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	49.24	4.51	10.44
gef.:	49.30	4.31	10.34

4.3.3.18. Thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (76a) via 2-(Formyl-amino)-(3-amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)malonsäurediethylester (70)



62 **70**



76a **76b**

$C_{10}H_8N_2O_4S$
M = 252.25

$C_{10}H_{10}N_2O_4S$
M = 254.26

(Formylamino)malonat (**62**) (0.49g, 1.26mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (10ml) und abs. AcOH (10ml) gelöst. Fe^0-Pulver (0.35g, 6.27mmol) wurde zugegeben und 12h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und danach der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurde 0.39g braunes Harz, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde. Dieses Rohprodukt bestand aus dem gewünschten reduzierten Produkt **70** und in geringen Mengen aus den 2 Pyrimidin-Folgeprodukten **76a** und **76b**. Das Rohprodukt wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. MeOH (20ml) gelöst, abs. AcOH (5ml) zugegeben und 15h auf Rückfluss gerührt.

Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde erneut mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurden 0.24g orangenfarbener Feststoff. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:60), PE:EE=4:1). Erhalten wurden eine Fraktion gelber Feststoff **76a** und eine zweite, verunreinigte Fraktion rötlich-brauner Feststoff **76b**. Die zweite Fraktion wurde mittels FSC (4g Kieselgel (1:100), $CHCl_3$:MeOH=70:1) gereinigt. Erhalten wurde ein brauner Feststoff, der noch immer verunreinigt war.

Ausbeute: **76a**: 140mg (56%)
76b: 29mg (verunreinigt)

Daten für **76a**:

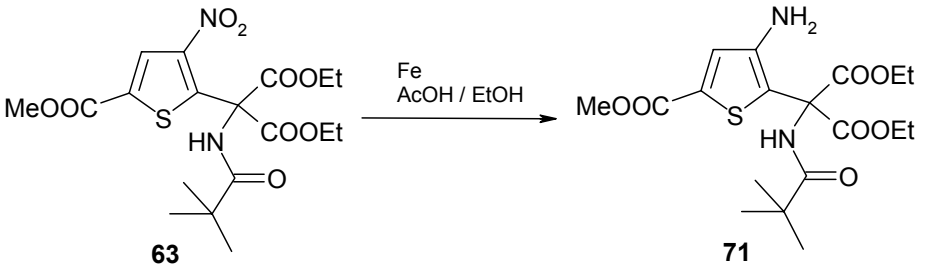
Fp: 142-147°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.01 und 4.14 (2s, 6H, OCH_3); 8.23 (s, 1H, H-7); 9.44 (s, 1H, H-2)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 53.2 und 53.9 (2q, OCH_3); 129.2 (d, C-7); 132.3 (s, C-6); 146.0 und 149.2 (2s, C-4a und C-7a); 155.1 (d, C-2); 162.0, 162.7 und 164.6 (3s, 2CO und C-4)

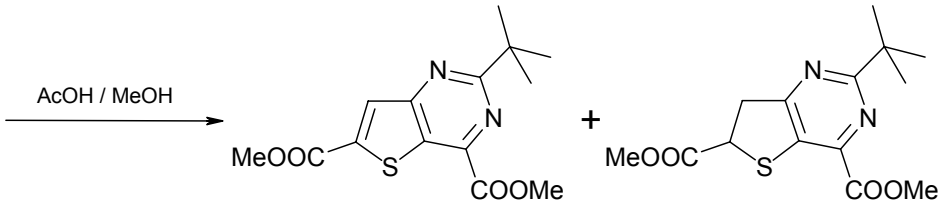
Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	47.61	3.20	11.11
gef.:	47.69	3.34	11.08

4.3.3.19. 2-(1,1-Dimethylethyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (77a) und 2-(1,1-Dimethylethyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (77b) via 2-(2,2-Dimethylpropanoylamino)-2-(3-amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)malonsäurediethylester (71)



63 **71**



77a **77b**

$C_{14}H_{16}N_2O_4S$
M = 308.35

$C_{14}H_{18}N_2O_4S$
M = 310.37

(Pivaloylamino)malonat (**63**) (200mg, 0.45mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (3.5ml) und abs. AcOH (3.5ml) gelöst. Fe^0-Pulver (151mg, 2.70mmol) wurde zugegeben und 15h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=2:1). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und danach der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurde 0.17g gelbes Öl, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde. Dieses Rohprodukt bestand aus dem gewünschten reduzierten Produkt **71** und in geringen Mengen aus den 2 Pyrimidin-Folgeprodukten **77a** und **77b**. Das Rohprodukt wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. MeOH (5ml) gelöst, AcOH (1ml) zugegeben und 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=2:1). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurden 0.13g orangenfarbenes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:110), PE:EE=5:1). Erhalten wurden eine Fraktion gelber Feststoff **77a** und eine zweite Fraktion weißer Feststoff **77b**. Für die Röntgenbeugungsanalyse wurde **77b** aus *i*-PrOH kristallisiert.

Ausbeute: **77a**: 42mg (30%)
77b: 61mg (44%)

Daten für **77a**:

Fp: 112-117°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.51 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 4.00 und 4.11 (2s, 6H, OCH_3); 8.19 (s, 1H, H-7)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 29.8 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 39.7 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 53.0 und 53.5 (2q, OCH_3); 129.4 (s, C-6); 129.6 (d, C-7); 144.6 und 149.3 (2s, C-4a, C-7a); 162.4, 162.8 und 165.3 (3s, 2CO, C-4); 174.8 (s, C-2)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	54.53	5.23	9.08
gef.:	54.73	5.32	8.87

Daten für **77b**:

Fp: 116-118°C

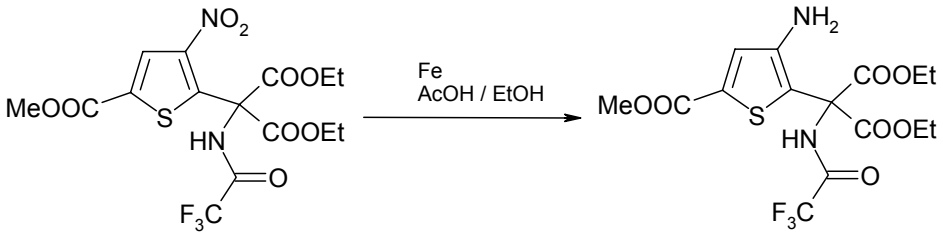
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 3.53 (dd, J^1=17.9Hz, J^2=9.7Hz, 1H, H-7); 3.76 und 3.99 (2s, 6H, OCH_3); 3.84 (dd, J^1=17.9Hz, J^2=4.8Hz, 1H, H-7); 4.34 (dd, J^1=9.7Hz, J^2=4.8Hz, 1H, H-6)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.6 (q, $C(\underline{C}H_3)_3$); 38.0 (t, C-7); 39.1 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 43.9 (d, C-6); 53.0 und 53.2 (2q, $2OCH_3$); 132.4 (s, C-4a); 144.4 (s, C-7a); 165.8 und 171.7 (2s, C-2 und C-4); 172.5 und 174.4 (2s, 2CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	54,18	5.85	9.03
gef.:	54.10	5.79	8.93

4.3.3.20. 2-(3-Amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-2-((trifluoracetyl)amino)-malonsäurediethylester (73)



65 **73**

$C_{15}H_{17}F_3N_2O_7S$
M = 426.36

(Trifluoracetylamino)malonat **65** (100mg, 0.22mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (2.5ml) und abs. AcOH (2.5ml) gelöst. Fe^0-Pulver (37mg, 0.66mmol) wurde zugegeben und 16h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=2:1). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurde ein orangenfarbenes Harz in guter Reinheit.

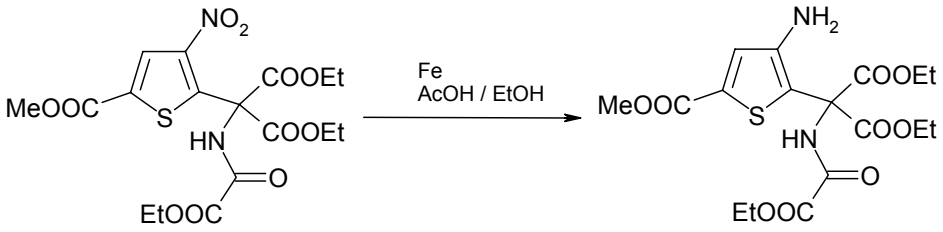
Ausbeute: 84mg (90%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.31 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 4.32 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$); 6.37-6.59 (bs, 1H, NH); 7.61 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.85 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 52.4 (q, OCH_3); 64.0 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 66.3 (s, CNH); 117.8 (q, J_F=288Hz, CF_3); 120.0 und 120.7 (2s, C-3 und C-5) 129.6 (d, C-4); 134.3 (s, C-2); 142.9 (q, J_F=22Hz, $\underline{C}OCF_3$); 162.1 und 166.1 (2s, 2COO)

4.3.3.21. 2-(3-Amino-5-(methoxycarbonyl)thien-2-yl)-2-((ethoxy(oxo)acetyl)amino)-malonsäurediethylester (74)



66 **74**

$C_{17}H_{22}N_2O_9S$
M = 430.43

(Oxalylamino)malonat (**66**) (102mg, 0.22mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. EtOH (2.5ml) und abs. AcOH (2.5ml) gelöst. Fe^0-Pulver (62mg, 1.11mmol) wurde zugegeben und 12h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=2:1). Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurde ein grünes Harz in guter Reinheit.

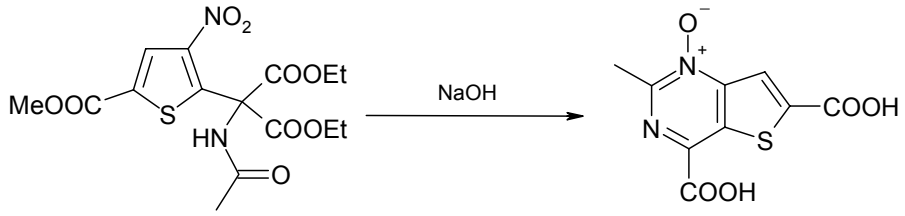
Ausbeute: 86mg (91%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.21-1.35 (m, 9H, $2CH_2C\underline{H}_3$); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 4.32 (q, J=7.0Hz, 4H, $C(COOC\underline{H}_2CH_3)_2$); 4.48 (q, J=7.1Hz, 2H, $COOC\underline{H}_2CH_3$); 7.14-7.33 (bs, 1H, NH); 7.73 (bs, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.7 (q, $COOCH_2\underline{C}H_3)_2$); 13.8 (q, $COOCH_2\underline{C}H_3$); 52.7 (q, OCH_3); 63.6 (t, $(COO\underline{C}H_2CH_3)_2$); 64.6 (t, $COO\underline{C}H_2CH_3$); 65.9 (s, CNH); 127.9 (d, C-4); 133.0 (s, C-2); 143.2 und 143.8 (2s, C-3, C-5); 155.4, 158.7, 160.8 und 163.8 (4s, 4CO)

4.3.3.22. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure-1-oxid (85a)



61a **85a**

$C_9H_6N_2O_5S$
M = 254.22

NaOH (0.1g) wurde in H_2O (5ml) gelöst und darin (Acetylamino)malonat **61a** (50mg, 0.12mmol) suspendiert. Diese Suspension wurde 3h bei RT gerührt. Die nun homogene Lösung wurde mit einem Ölbad erhitzt, dessen Temperatur zunächst bei 60°C war, dann aber langsam auf 75°C weiter erhitzt wurde. Bei dieser Temperatur wurde 1h gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen mit konz. HCl solange angesäuert, bis sich ein Niederschlag bildete. Dieser wurde mit kühler 2N HCl und Et_2O gewaschen. Dieser Feststoff wurde dann bei 75°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Erhalten wurde ein oker-farbiger Feststoff.

Ausbeute: 21mg (69%)

Daten:

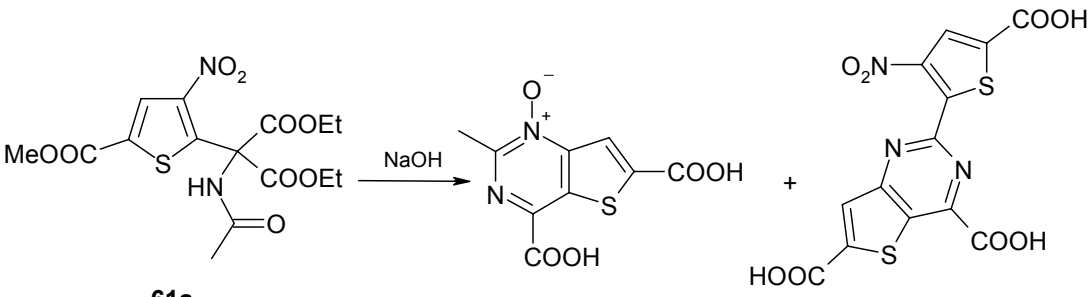
Sublimationspunkt: 212-215°C

Zersetzung: >265°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 2.79 (s, 3H, CH_3); 8.01 (s, 1H, H-7)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 25.2 (q, CH_3); 127.9 (d, C-7); 128.8, 146.9 und 150.2 (3s, C-4a, C-6 und C-7a); 162.6, 162.8, 164.4 und 165.5 (4s, 2CO, C-2 und C-4)

4.3.3.23. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester-1-oxid (86a) und 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäuredimethylester (86b) via (85a) und 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitro-thien-2-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure (85b)



61a

85a

$C_9H_6N_2O_5S$
M = 254.22

85b

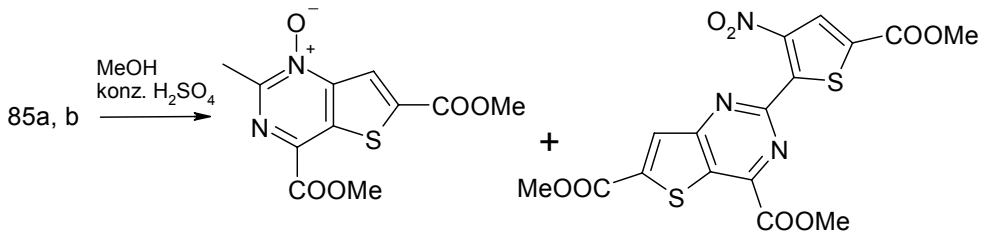
$C_{13}H_5N_3O_8S_2$
M = 395.32

NaOH (0.6g) wurde in 30ml H_2O gelöst und darin **61a** (1.00g, 2.49mmol) suspendiert. Diese Suspension wurde 3h bei RT gerührt. Die nun homogene Lösung wurde mit einem Ölbad erhitzt, dessen Temperatur zunächst bei 65°C war, dann aber langsam auf 75°C und so 1h gerührt weiter erhitzt wurde. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE). Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen mit konz. HCl angesäuert und daraufhin dieses Gemisch im Kühlfach eingefroren. Die vereiste Probe wurde nun langsam aufgetaut und der verbleibende Feststoff abfiltriert. Dieser wurde mit kühler 2N HCl, Et_2O gewaschen und bei 75°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Erhalten wurden 0.49g eines ocker-farbigen Gemisches aus **85a** und **85b**.

Daten des Gemisches:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.11-5.71 (s, COOH und H_2O); 2.70 (s, 3H, **85a**, CH_3); 8.04 (s, 1H, **85a**, H-7); 8.19 und 8.20 (2s, 2H, **85b**, H-7, 4')

Integralverhältnis von H-7 – **85a**:**85b**=7:1



86a

$C_{11}H_{10}N_2O_5S$
M = 282.27

86b

$C_{16}H_{11}N_3O_8S_2$
M = 437.40

Das Gemisch (0.48g) wurden in abs. MeOH (15ml) suspendiert, konz. H_2SO_4 (~2.5mmol) zugegeben und 15h bei Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE=1:1 + 3Tropfen AcOH). Die Reaktionslösung wurde in EE aufgenommen, mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgezogen. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:60), PE:EE=3:1). Erhalten wurde ein gelber Feststoff. Für die Röntgenbeugungsanalyse wurde **86b** aus $CHCl_3$ kristallisiert.

Ausbeute: **86a**: 0.20g (29%)
86b: 0.04g (2%)

Daten für **86a**:

Fp: 187-192°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.86 (s, 3H, CH_3); 4.00 und 4.10 (2s, 6H, 2OCH_3); 8.33 (s, 1H, H-7)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 19.0 (q, CH_3); 53.3 und 53.7 (2q, 2OCH_3); 122.3 (d, C-7); 133.3 (s, C-4a); 133.7 (s, C-6); 144.2 (s, C-4); 150.7 (s, C-7a); 155.0 (s, C-2); 161.4 und 163.5 (2s, 2CO)
^{15}N-NMR ($CDCl_3$): δ = 255-315 (bs, 2N, N-1 und N-3)

IR (KBr): 3125 (Thiophen-C-H, st); 3000; 1750 und 1740 (Ester-C=O, st; 1530; 1475; 1410; 1370; 1300; 1245 (N-O); 1200 (N-O); 1050; 960; 750; 690

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	46.81	3.57	9.92
gef.:	46.98	3.55	9.80

Daten für **86b**:

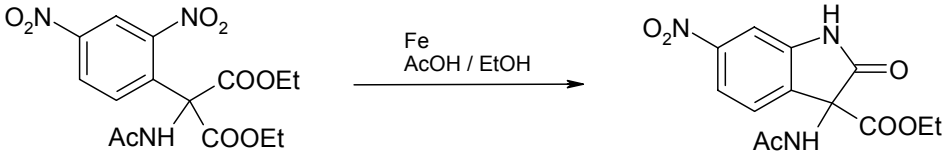
Fp: 183-186°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.96, 4.03 und 4.14 (3s, 9H, $3CH_3$); 8.10 und 8.23 (2s, 2H, H-7 und 5')
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 53.0, 53.4 und 54.0 (3q, $3CH_3$); 128.9 und 129.0 (2d, C-7 und 5'); 131.7 133.9 und 142.6 (3s, C-4a, 6 und 5'); 145.5, 147.3 und 149.7 (3s, C-4, 7a, 3'); 154.8 (s, C-2'); 160.8, 161.7, 163.0 und 164.2 (4s, 3CO und C-2)

Elementaranalyse:

	C	H	N	
ber.:	43.93	2.53	9.61	
gef.:	43.12	2.69	9.16	
korr.:	43.04	2.49	9.35	($C_{16}H_{11}N_3O_8S_2$ x 0.10 $CHCl_3$)

4.3.3.24. 3-(Acetylamino)-6-nitro-2-oxoindolin-3-carbonsäureethylester (95)



91 **95**

$C_{13}H_{13}N_3O_6$
M = 307.26

(Acetylamino)malonat **91** (200mg, 0.52mmol) wurde in abs. EtOH (4.5ml) und AcOH (4.5ml) gelöst, Fe^0-Pulver (145mg, 2.60mmol) zugegeben und 20h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurden 0.15g gelber Feststoff. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:100), PE:EE=8:1). Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 54mg (34%)

Daten:

Zersetzungspunkt: 232°C

IR (KBr): 3320 und 3250 (NH, st); 3060 (arC-H, st); 1755 (Lactam-C=O, st); 1645 (Amid-C=O, st); 1625; 1525 und 1500 (NO_2, st); 1340 (NO_2); 1240 (C-O, st); 1200; 1125; 1000; 900 (trisubst. Benzol); 875; 850 (trisubst. Benzol); 750; 700; 670; 640; 620

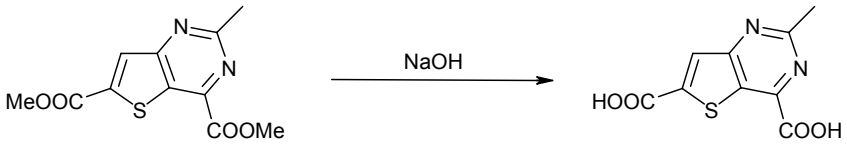
^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 1.05 (t, J=7.0Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.37 (s, 3H, $COCH_3$); 4.00-4.27 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 7.38 (d, J=8.2Hz, 1H, H-4); 7.56 (d, J=2.2Hz, 1H, H-7); 7.86 (dd, J^1=8.2Hz, J^2=2.2Hz, 1H, H-5); 9.03 (s, 1H, H-1); 11.15 (s, 1H, CONH)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ =13.6 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 21.8 (q, $CO\underline{C}H_3$); 62.8 (s, C-3); 66.0 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 104.1 (d, C-7); 117.6 (d, C-5); 123.4 (d, C-4); 134.9 (s, C-3a); 144.3 (s, C-7a); 148.4 (s, C-6); 165.3, 169.5 und 172.0 (3s, C-2 und 2CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	50.82	4.26	13.68
gef.:	50.88	4.29	13.66

4.3.3.25. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-dicarbonsäure (82)



75a **82**

$C_9H_6N_2O_4S$
M = 238.22

Thienopyrimidin **75a** (500mg, 1.88mmol) wurde in 2N NaOH-Lsg. (35ml) suspendiert und 4h bei RT gerührt. Die homogene Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert, der Niederschlag

abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Der braune Feststoff wurde bei 80°C über Nacht im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Erhalten wurde ein tonfarbener Feststoff.

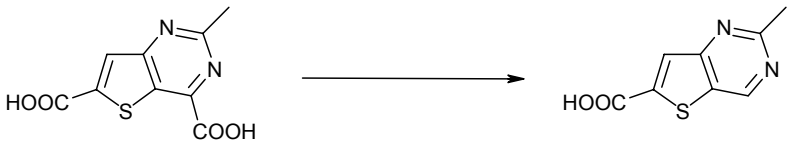
Ausbeute: 342mg (76%)

Daten:

Zersetzung: 280-282°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 2.82 (s, 3H, CH_3); 3.18-6.29 (bs, 2H, OH); 8.07 (s, 1H, H-7);
^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 25.3 (q, CH_3); 127.7 (d, C-7); 128.9 (s, C-6); 147.3 und 150.7 (2s, C-4a und C-7a); 162.6, 162.9, 164.4 und 165.6 (4s, 2CO, C-2 und C-4)

4.3.3.26. 2-Methylthieno[3,2-d]pyrimidin-6-carbonsäure (81)



82 **81**

$C_8H_6N_2O_2S$
M = 194.21

4.3.3.26.1. Variante 1:

Thienopyrimidin **82** (10mg, 0.04mmol) wurden in einem NMR-Röhrchen in einem Ölbad bei 140°C erhitzt. Nach 15min wurde im Blasenzähler Gasentwicklung beobachtet. Nach 45min bei 140°C wurde 2h auf 170°C erhitzt. Da keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war, wurde auf RT abgekühlt. Erhalten wurde ein bräunlicher Feststoff.

Ausbeute: 6mg (77%)

4.3.3.26.2. Variante 2:

Thienopyrimidin **82** (50mg, 0.21mmol) wurden in abs. DMF (2ml) gelöst, LiCl (76mg, 1.79mmol) und deionisiertes H_2O (10mg, 0.55mmol) zugegeben, auf 100°C erwärmt und so 12h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE:MeOH=3:1). Der Reaktionslösung wurde H_2O zugegeben und diese mit EE gewaschen. Die organische Phase wurde mit wenig H_2O extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereint und mit konz. HCl angesäuert. Diese Lösung wurde mit EE extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Erhalten wurde ein orangenfarbener Feststoff.

Ausbeute: 28mg (69%)

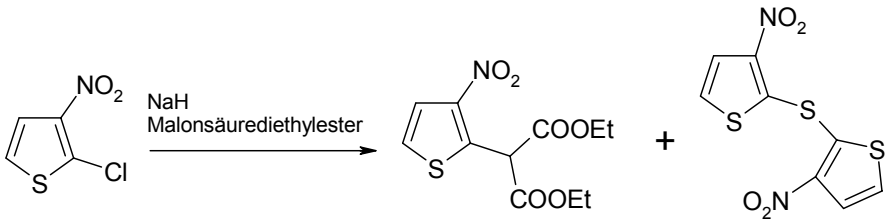
Daten:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 2.73 (s, 3H, CH_3); 3.14-6.28 (bs, 1H, OH); 8.00 (s, 1H, H-7); 9.50 (s, 1H, H-4)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 25.4 (q, CH_3); 127.9 (d, C-7); 130.3 (s, C-4a); 145.1 (s, C-7a); 153.7 (d, C-4); 159.5 (s, C-6); 162.8 und 163.8 (2s, CO, C-2)

4.3.4. Synthese ausgehend von 2-(3-Nitrothien-2-yl)malonsäurediethylester (96)

4.3.4.1. 2-(3-Nitrothien-2-yl)malonsäurediethylester (96) und 2,2'-Thiobis(3-nitrothiophen) (101)



45 96 101

$C_{11}H_{13}NO_6S$
M = 287.29

$C_8H_4N_2O_4S_3$
M = 288.32

Malonsäurediethylester (9.82g, 61.31mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in abs. THF (300ml) gelöst und NaH (1.48g, 61.67mmol) portionsweise bei RT zugegeben. Darauf wurde 1h gerührt, wobei sich eine weiße Suspension bildete. 2-Chlor-3-nitrothiophen (45) (5.00g, 30.57mmol) wurde in THF (50ml) gelöst, zur Suspension getropft und auf Rückfluss erhitzt, dabei wurde die Reaktionslösung sofort homogen. Das Gemisch wurde darauf 48h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=7:1). Das THF wurde auf ~30ml eingeengt, der Rückstand in Et_2O aufgenommen und mit 2%-iger NaOH extrahiert, bis die violette Färbung nur sehr schwach war. Zu dieser basischen Phase wurde Eis zugegeben, mit 2N HCl zügig angesäuert und mit EE extrahiert. Die so erhaltene organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und sodann der EE destillativ abgetrennt. Erhalten wurde ein rotes Öl. Die etherische Phase der 1. Extraktion wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Et_2O abdestilliert. Der erhaltene Feststoff wurde durch MPLC (60g Kieselgel (1:55), PE:EE=8:1) gereinigt. Erhalten wurde 143 als ein gelber Feststoff. Für die Röntgenbeugungsanalyse wurde 143 aus $CHCl_3$ kristallisiert.

Ausbeute: 96 5.72g (65%)
101 0.15g (~2%)

Daten für 96:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 1.21 (t, J=7.0Hz, 6H, CH_3); 4.22 (q, J=7.0Hz, 4H, CH_2); 5.82 (s, 1H, CH); 7.68 (d, J=5.7Hz, 1H, H-5); 7.75 (d, J=5.7Hz, 1H, H-4)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 13.7 (q, CH_3); 51.6 (t, CH_2); 62.3 (d, CH); 123.6 (d, C-4); 126.8 (d, C-5); 136.9 (s, C-2); 145.0 (s, C-3); 165.7 (s, CO)

Daten für 101:

Fp: 125-127°C

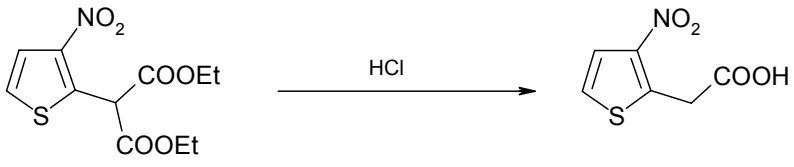
^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 7.37 (d, J=5.7Hz, 1H, H-5); 7.68 (d, J=5.7Hz, 1H, H-4)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 124.9 (d, C-4, C-4'); 127.2 (d, C-5, C-5'); 138.4 (s, C-2, C-2'); 146.3 (s, C-3, C-3')

Elementaranalyse für 101:

	C	H	N
ber.:	33.33	1.40	9.72
gef.:	33.37	1.30	9.60

4.3.4.2. 3-Nitrothiophen-2-essigsäure (97)



96 97

$C_6H_5NO_4S$
M = 187.17

In einem 1:1 Gemisch aus konz. HCl und H_2O (40ml) wurde 96 (1.55g, 5.40mmol) suspendiert und 5h bei einer Ölbadtemperatur von 110°C gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=5:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O (40ml) verdünnt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurde ein hellbrauner Feststoff.

Ausbeute: 0.93g (92%)

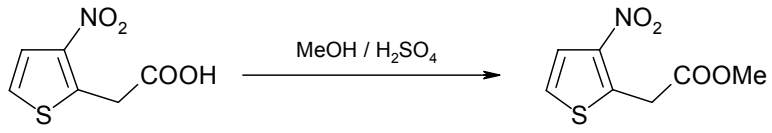
Daten:

^{1}H-NMR (d^{6}-DMSO): δ = 4.21 (s, 2H, CH_2); 7.58 (d, J=5.7Hz, 1H, H-5); 7.64 (d, J=5.7Hz, 1H, H-4); 12.40-13.10 (bs, 1H, OH)

^{13}C-NMR (d^{6}-DMSO): δ = 34.1 (t, CH_2); 123.7 (d, C-4); 124.9 (d, C-5); 140.8 (s, C-2); 144.4 (s, C-3); 170 (s, CO)

4.3.4.3. 3-Nitrothiophen-2-essigsäuremethylester (98)

4.3.4.3.1. Variante 1



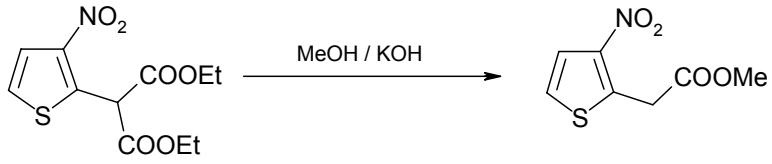
97 98

$C_7H_7NO_4S$
M = 201.20

Thiophenessigsäure 97 (0.92g, 4.92mmol) wurde in abs. MeOH (40ml) suspendiert, konz. H_2SO_4 (5 Tropfen) zugegeben und 12h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (EE+2 Tropfen AcOH). Zur Aufarbeitung wurde zur Reaktionslösung etwas Na_2CO_3 zugegeben, das MeOH eingeengt, ges. Na_2CO_3-Lsg. zugegeben und gründlich mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurde ein braunes Öl in guter Reinheit.

Ausbeute: 0.93g (94%)

4.3.4.3.2. Variante 2



96 98

$C_7H_7NO_4S$
M = 201.20

Malonat 96 (100mg, 0.35mmol) wurden in abs. MeOH (5ml) gelöst, KOH (49mg, 0.88mmol) zugegeben und 17h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in EE aufgenommen, mit 2N HCl, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein gelbes Öl in guter Reinheit.

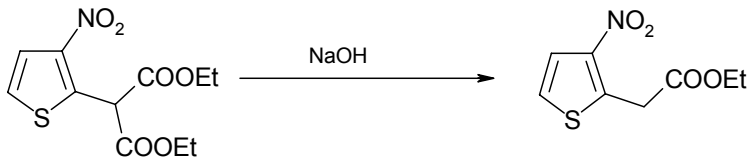
Ausbeute: 63mg (89%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.74 (s, 3H, CH_3); 4.21 (s, 2H, CH_2); 7.19 (d, J=5.7Hz, 1H, H-5); 7.61 (d, J=5.7Hz, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 34.1 (t, CH_2); 52.5 (q, CH_3); 123.3 (d, C-4); 124.2 (d, C-5); 138.5 (s, C-2); 145.1 (s, C-3); 169.0 (s, CO)

4.3.4.4. 3-Nitrothiophen-2-essigsäureethylester (107)



96 **107**

$C_8H_9NO_4S$
M = 215.23

Malonat 96 (100mg, 0.35mmol) wurden in abs. THF (5ml) gelöst, NaOH (14mg, 0.35mmol) zugegeben und 15h bei RT gerührt. Nachdem im DC kein Umsatz erkennbar war, wurden

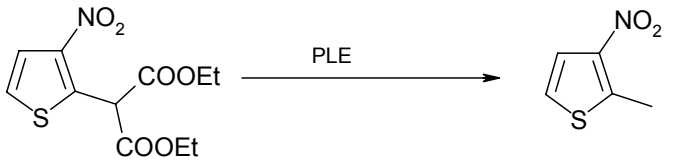
einige Tropfen H_2O zugegeben und weitere 2h bei RT gerührt. Auch nach dieser Zeit zeigte das DC keinen Umsatz. Deshalb wurde 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in EE aufgenommen, mit 2N HCl, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein braunes Öl in guter Reinheit.

Ausbeute: 68mg (90%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$); 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 5.87 (s, 2H, CH_2CO); 7.30 (d, J=5.7Hz, 1H, H-5); 7.63 (d, J=5.7Hz, 1H, H-4)

4.3.4.5. 2-Methyl-3-nitrothiophen (108)



96 108

$C_5H_5NO_2S$
M = 143.16

Destilliertes H_2O (5ml) wurden mit verd. H_3PO_4 und NaOH auf pH~7.1 eingestellt. Zu dieser Lösung wurden 96 (100mg, 0.35mmol) und Schweineleber-Esterase (PLE 2.44U/mg) (37mg, 90U) zugegeben und 72h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1+3Tropfen AcOH), HPLC und ^{1}H-NMR. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in EE aufgenommen, mit 2N HCl, H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein gelber Feststoff in guter Reinheit.

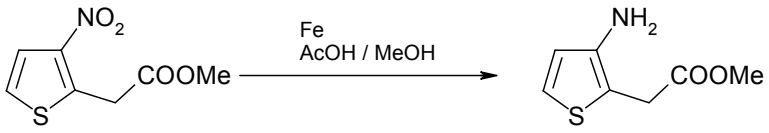
Ausbeute: 39mg (78%)

Daten:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 4.27 (s, 3H, CH_3); 7.57 (d, J=5.7Hz, 1H, H-5); 7.64 (d, J=5.7Hz, 1H, H-4)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 15.2 (s, CH_3); 123.2 und 123.7 (2d, C-4 und C-5); 143.9 (s, C-3); 144.7 (s, C-2)

4.3.4.6. 3-Aminothiophen-2-essigsäuremethylester (99)



98 99

$C_7H_9NO_2S$
M = 171.22

Nitrothiophen 98 (0.93g, 4.62mmol) wurden in abs. EtOH (20ml) gelöst, AcOH (20ml) und danach Fe^0–Pulver (0.78g, 13.97mmol) zugegeben und 18h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=2:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O und EE versetzt und sodann mit Na_2CO_3 basisch gestellt. Sodann wurde gründlich mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurden 0.78g braunes Öl in guter Reinheit. Diese Substanz sollte im Kühlfach aufbewahrt werden, da sie sich bei RT relativ rasch zu zersetzen begann. Die Aufreinigung nach einer solchen Zersetzung erfolgte folgendermaßen: Das Öl wurde in EE gelöst und gründlich mit 2N HCl extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und gründlich mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgetrennt. So konnte erneut sauberes Amin isoliert werden. Die Ausbeute dieses Aufreinigungsprozesses ist vom Zersetzungsgrad abhängig.

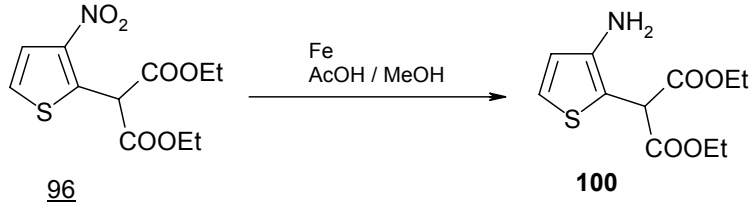
Ausbeute: 0.78g (99%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.21-3.56 (bs, 2H, NH_2); 3.61 (s, 2H, CH_2); 3.71 (s, 3H, CH_3); 6.59 (d, J=5.3Hz, 1H, H-4); 7.00 (d, J=5.3Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 32.3 (t, CH_2); 52.2 (q, CH_3); 107.7 (s, C-3); 121.8 und 122.6 (2d, C-4 und C-5); 142.6 (s, C-2); 171.2 (s, CO)

4.3.4.7. 2-(3-Aminothien-2-yl)malonsäurediethylester (100)



96 **100**

$C_{11}H_{15}NO_4S$
M = 257.31

Malonat 96 (1.68g, 5.85mmol) wurden in abs. EtOH (100ml) gelöst, AcOH (100ml) und danach Fe^0-Pulver (3.27g, 58.56mmol) zugegeben und 12h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Das Fe^0-Pulver wurde mit einem Magneten festgehalten und die Reaktionslösung abgegossen. Diese wurde dann mit H_2O und EE versetzt und sodann mit Na_2CO_3 basisch gestellt. Darauf wurde gründlich mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurden 1.48g braunes Öl. Zur Endreinigung wurde das Öl in EE gelöst und gründlich mit 2N HCl extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und gründlich mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 destillativ abgetrennt. Erhalten wurde ein braunes Öl.

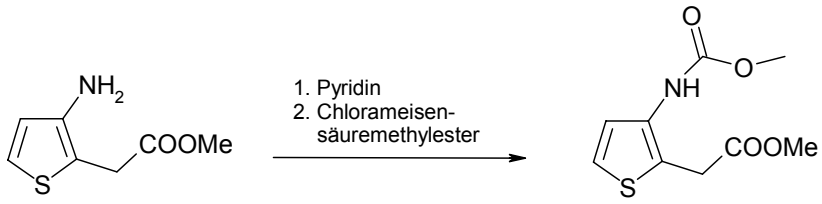
Ausbeute: 1.12g (74%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.28 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H_3}$); 3.63-4.09 (bs, 2H, NH_2); 4.24 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H_2}CH_3$); 4.68 (s, 1H, CH); 6.57 (d, J=5.3Hz, 1H, H-4); 7.07 (d, J=5.3Hz, 1H, H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 14.0 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 50.5 (d, CH); 62.0 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 105.6 (s, C-3); 121.7 und 124.3 (2d, C-4 und C-5); 143.7 (s, C-2); 167.5 (s, CO)

4.3.4.8. 3-(Methoxycarbonyl)aminothiophen-2-essigsäuremethylester (105)



99 **105**

$C_9H_{11}NO_4S$
M = 229.25

Amin 99 (200mg, 1.17mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (15ml) gelöst, Pyridin (147mg, 1.86mmol) zugegeben und 45min bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionslösung wurde Chlorameisensäuremethylester (132mg, 1.40mmol) gegeben und 18h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde mit CH_2Cl_2 auf ~30ml verdünnt, mit 2N HCl und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 destillativ abgezogen. Erhalten wurden 0.32g braunes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:55), PE:EE=3:1). Erhalten wurde ein orangenfarbenes Öl.

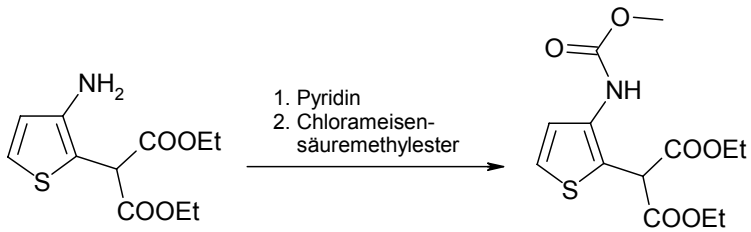
Ausbeute: 180mg (67%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.69 (s, 2H, CH_2); 3.74 und 3.78 (2s, 6H, 2OCH_3); 7.13 (d, J=5.5Hz, 1H, H-4); 7.22-7.62 (bs, 2H, NH und H-5)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 32.5 (t, CH_2); 52.4 und 52.5 (2q, OCH_3); 118.3 (s, C-3); 122.6 und 124.1 (2d, C-4, C-5); 134.3 (s, C-2); 154.6 (s, OCONH); 171.3 (s, COO)

4.3.4.9. 2-(3-(Methoxycarbonyl)amino)thien-2-yl)malonsäurediethylester (106a)



100 **106a**

$C_{13}H_{17}NO_6S$
M = 315.34

Amin **100** (200mg, 0.78mmol) wurden in abs. CH_2Cl_2 (15ml) gelöst, Pyridin (147mg, 1.86mmol) zugegeben und 45min bei RT gerührt. Zu dieser Reaktionslösung wurde Chlorameisensäuremethylester (88mg, 0.93mmol) gegeben und 18h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde mit CH_2Cl_2 auf ~30ml verdünnt, mit 2N HCl und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 destillativ abgezogen. Erhalten wurden 0.24g braunes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:65), PE:EE=3:1). Erhalten wurde ein gelbes Öl.

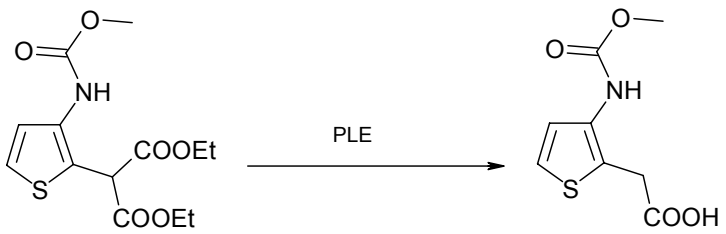
Ausbeute: 205mg (83%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.28 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 3.74 (s, 1H, CH); 4.24 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.74 (s, 3H, OCH_3); 7.20 (d, J=5.5Hz; 1H, H-5); 7.27-7.49 (bs, 1H, H-4); 7.56-8.04 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 50.9 (q, OCH_3); 52.4 (d, CH); 62.5 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 124.0 und 124.2 (2d, C-4 und C-5); 135.2 (s, C-2); 154.4 (s, OCONH); 167.3 (s, COO)

4.3.4.10. 3-(Methoxycarbonylamino)thiophen-2-essigsäure (111b)



106a **111b**

$C_8H_9NO_4S$
M = 215.23

Destilliertes H_2O (5ml) wurden mit verd. H_3PO_4 und NaOH auf pH~7.1 eingestellt. Zu dieser Lösung wurden (106a) (35mg, 0.11mmol) und Schweineleber-Esterase (PLE 2.44U/mg) (12mg, 29U) zugegeben und 52h bei RT gerührt. Weitere 12mg PLE wurden zugegeben und 50h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=2:1+3Tropfen AcOH). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit EE extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abgezogen. Erhalten wurde ein gelbes Öl in guter Reinheit.

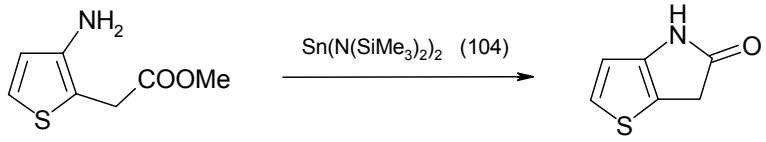
Ausbeute: 16mg (68%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.58 (s, 2H, CH_2); 3.68 (s, 3H, CH_3); 7.03 (d, J=5.5Hz; 1H, H-5); 7.22-7.34 (bs, 1H, NH); 7.67-7.91 (bs, 1H, C-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 32.4 (t, CH_2); 51.9 (q, CH_3); 121.9 (d, C-5); 123.6 (d, C-4); 133.7 (s, C-2); 154.5 (s, OCONH); 172.3 (s, COO)

4.3.4.11. 4,6-Dihydro-5H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-on (30)



99 30

C_6H_5NOS
M = 139.17

Amin 99 (1.44g, 8.41mmol) wurde in abs. THF (150ml) gelöst. Nachdem das Zinnamid 104 (4.25g, 9.67mmol) zugegeben wurde, wurde auf Rückfluss erhitzt und so 24h gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1 + 3Tropfen NEt_3). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und mit EE aufgenommen. Diese organische Phase wurde gründlich mit ges. Na_2CO_3-Lsg. gewaschen, die wässrige, basische Phase mit etwas EE rückgeschüttelt und sodann die vereinten organischen Phasen erneut mit wenig ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die gewaschene Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (110g Kieselgel (1:60), PE:EE=1:1). Erhalten wurde ein lila Feststoff.

Ausbeute: 0.18g (15%)

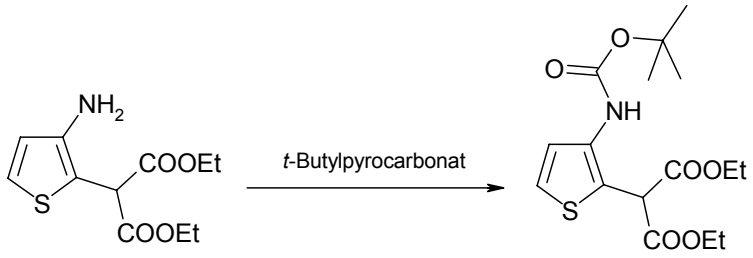
Daten:

Fp: 147-152°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.56 (s, 2H, CH_2); 6.74 (d, J=5.1Hz, 1H, H-3); 7.19 (d, J=5.1Hz, 1H, H-2); 8.47-8.94 (bs, 1H, H-4)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 36.3 (t, C-6); 112.6 (d, C-3); 115.3 (s, C-3a); 126.5 (d, C-2); 143.6 (s, C-6a); 180.3 (s, C-5)

4.3.4.12. 2-(3-((1,1-Dimethylethyl)carbonyl)amino)thien-2-yl)malonsäurediethylester (110)



100 **110**

$C_{16}H_{23}NO_6S$
M = 357.42

Amin **100** (0.44g, 1.71mmol) wurde in abs. THF (25ml) gelöst, *t*-Butylpyrocarbonat (0.37g, 1.70mmol) zugegeben und 18h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Die Reaktionslösung wurde eingeengt und in EE aufgenommen. Diese organische Phase wurde mit 2N HCl und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ abgezogen. Erhalten wurden 0.63g rotes Öl. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (60g Kieselgel (1:120), PE:EE=8:1). Erhalten wurde ein farbloses Öl.

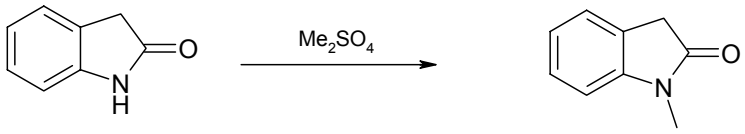
Ausbeute: 387mg (63%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.28 (t, J=7.1Hz, 6H, $CH_2C\underline{H}_3$); 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 4.24 (q, J=7.1Hz, 4H, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.76 (s, 1H, CH); 7.18 (d, J=5.5Hz; 1H, H-5); 7.28-7.52 (bs, 2H, H-4 und NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 13.9 (q, $CH_2\underline{C}H_3$); 28.2 (q, 3C, $C(\underline{C}H_3)_3$); 50.8 (d, CH); 62.4 (t, $\underline{C}H_2CH_3$); 80.4 (s, $\underline{C}(CH_3)_3$); 115.8 (d, C-4); 124.0 (d, C-5); 135.5 (s, C-2); 153.0 (s, OCONH); 167.3 (s, COO)

4.3.4.13. 1-Methyl-1,3-dihydro-2H-indolin-2-on (139)



138 139

C_9H_9NO
M = 147.17

Indolinon 138 (0.44g, 3.30mmol) wurde in abs. Xylol (25ml) gelöst, NaH (80mg, 3.33mmol) zugegeben und 2h unter Rückfluss gerührt. Nach dieser Zeit wurde Dimethylsulfat (0.44g, 3.49mmol) in etwas Xylol gelöst, zur Reaktionslösung gegeben und es wurde weitere 2h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung etwas eingeengt und in EE aufgenommen. Diese organische Phase wurde mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurden ein braunweißer Feststoff, der erneut in wenig EE gelöst wurde. Zu dieser Lösung wurde etwas Aktivkohle zugegeben und erhitzt. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle, wurde versucht das gewünschte Produkt mit PE zu fällen. Da dies nicht gelang, wurde das Lösungsmittel abgezogen und die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (~1:45), PE:EE=3:1). Erhalten wurde ein gelbes Harz.

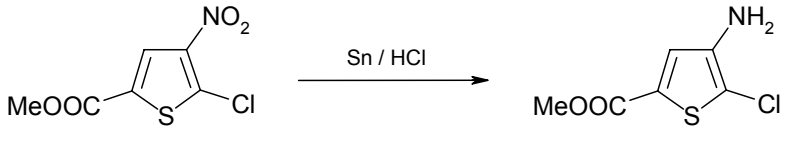
Ausbeute: 0.21g (43%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.15 (s, 3H, CH_3); 3.46 (s, 2H, CH_2); 6.71-7.28 (m, 4H, Aryl-H)

4.4. Friedel-Crafts Strategie

4.4.1. 4-Amino-5-chlorthiophen-2-carbonsäuremethylester (128)



46 128

$C_6H_6ClNO_2S$
M = 191.64

Thiophen 46 (100mg, 0.45mmol) wurde in konz. HCl (3ml) suspendiert und 3h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O auf ~20ml verdünnt, mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurde ein brauner Feststoff.

Ausbeute: 72mg (83%)

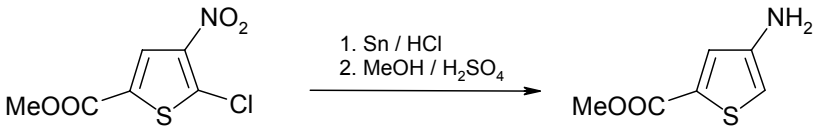
Daten:

Fp: 84-87°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.75 (s, 2H, NH_2); 3.82 (s, 3H, CH_3); 7.23 (s, 1H, H-3)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 52.2 (q, OCH_3); 111.4 (s, C-4); 125.0 (d, C-3); 127.9 (s, C-5); 141.7 (s, C-2); 161.9 (s, CO)

4.4.2. 4-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester (130) *via* 4-Aminothiophen-2-carbonsäure (129)



46 **130**

$C_6H_7NO_2S$
M = 157.19

Thiophen 46 (2.00g, 9.02mmol) wurde in konz. HCl (75ml) suspendiert und 12h unter Rückfluss gerührt. Die HCl wurde destillativ entfernt und der erhaltene Feststoff am Feinvakuum gut getrocknet. Danach wurde abs. MeOH (60ml) und konz. H_2SO_4 (15ml) zugegeben und 10h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=3:1). Die Reaktionslösung wurde mit H_2O verdünnt, mit Na_2CO_3 basisch gestellt und gründlich mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE destillativ entfernt. Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 1.08g (76%)

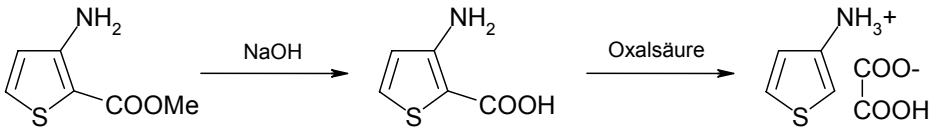
Daten:

Fp: 82-85°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.69 (bs, 2H, NH_2); 3.85 (s, 3H, CH_3); 6.40 (d, J=1.8Hz, 1H, H-5); 7.31 (d, J=1.8Hz, 1H, H-3)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 52.0 (s, CH_3); 107.7 (d, C-5); 126.0 (d, C-3); 132.1 (s, C-4); 145.4 (s, C-2); 162.5 (s, CO)

4.4.3. Thiophen-3-ammonium oxalat (3) *via* 3-Aminothiophen-2-carbonsäure (2)[60]



2 3

$C_5H_5NO_2S$ $C_6H_7NO_4S$
M = 143.16 M = 189.19

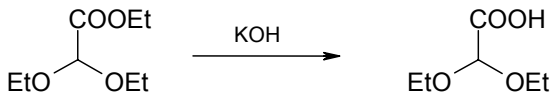
3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester (3.00g, 19.09mmol) wurde mit 2N NaOH (20ml) versetzt und 30min gerührt. Diese Lösung wurde zügig mit konz. HCl neutralisiert und mit 2N HCl auf einen pH=3-4 eingestellt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Aceton aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Aceton bei einer Wasserbadtemperatur von 20°C abdestilliert. Diese Schritte sollen rasch erfolgen. Das so erhaltene Rohprodukt 5 wurde mit wasserfreier Oxalsäure (1.89g, 20.99mmol) versetzt und langsam auf 50°C erwärmt. Nach 45min Erwärmen wurde die Lösung destillativ eingeengt, mit Et_2O versetzt, gekühlt und der Niederschlag abfiltriert. Erhalten wurde ein beigefarbener Feststoff.

Ausbeute: 2.78g (77%) Lit.: 73%[60]

Daten: (Lit.[60] keine Angaben)
Sublimationspunkt: 110°C
Zersetzungspunkt: 130°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 4.90 (bs, 3H, $^+NH_3$); 6.58 (d, J=1.4Hz, 1H, H-2); 6.75 (dd, J^1=4.9Hz, J^2=1.4Hz, 1H, H-4); 7.34 (J^1=4.9Hz, J^2= 3.1Hz, H-5)

4.4.4. Diethoxyessigsäure (114)



114

$C_6H_{12}O_4$
M = 148.16

Diethoxy-essigsäureethylester (14.00g, 79.45mmol) wurde zu einer 1:1-Mischung aus 1N Kalilauge und *t*-BuOH (200ml) zugegeben und 48h bei 60°C gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde Et_2O zugegeben und mit 2N NaOH extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und mit Et_2O extrahiert. Diese organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Erhalten wurde ein gelbliches Öl.

Ausbeute: 10.92g (93%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.27 (t, J=7.0Hz, 6H, CH_2CH_3); 3.64-3.77 (m, 4H, CH_2CH_3); 4.97 (s, 1H, CH); 8.00-8.10 (bs, 1H, OH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 15.0 (q, CH_3); 62.7 (t, CH_2); 97.1 (d, CH); 170.9 (s, CO)

4.4.5. 2,2-Dimethoxy-*N*-(thien-3-yl)acetamid (119)

3 **119**

$C_{10}H_{15}NO_3S$
M = 229.30

Oxalat 3 (2.81g, 14.85mmol) wurde in abs. THF (30ml) gelöst, CDI (2.19g, 13.51mmol) zugegeben und 45min gerührt. Dann wurde das NEt_3 (2.87g, 28.36mmol) und Diethoxyessigsäure (114, 2.00g, 13.50mmol) zugegeben und 10h gerührt. Reaktionskontrolle

erfolgte mittels DC (PE:EE=1:5). Die Reaktionslösung wurde auf H_2O gegossen und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde sodann mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Zur Endreinigung wurde das Rohprodukt mittels FSC (90g Kieselgel (1:60), PE:EE= 1:4) gereinigt. Erhalten wurde ein weißes Harz.

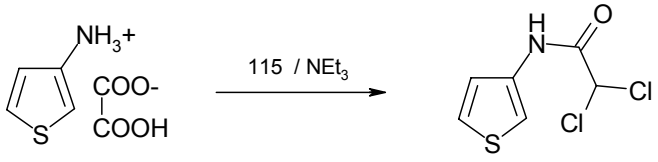
Ausbeute: 1.55g (46%)

Daten:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.29 (t, J=7.1Hz, 6H, CH_3); 3.59-3.84 (m, 4H, CH_2); 4.92 (s, 1H, CH); 7.06 (dd, J^1=5.2Hz, J^2=1.3Hz, 1H, H-2); 7.24 (dd, J^1=5.2Hz, J^2=3.2Hz, 1H, H-4); 7.64 (dd, J^1=3.2Hz, J^2=1.3Hz, 1H, H-5); 8.40-8.67 (bs, 1H, NH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 15.0 (q, CH_3); 62.7 (t, CH_2); 98.4 (d, CH); 110.7 (d, C-2); 121.0 (d, C-4); 124.5 (d, C-5); 134.5 (s, C-3); 165.2 (s, CO)

4.4.6. 2,2-Dichlor-*N*-(thien-3-yl)acetamid (116)



3 **116**

$C_6H_5Cl_2NOS$
M = 210.08

Oxalat 3 (1.00g, 5.29mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (50ml) suspendiert, NEt_3 (2.14g, 21.15mmol) zugegeben und Dichloracetylchlorid (115, 0.75g, 5.09mmol) langsam zugetropft. Dieses Gemisch wurde 24h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit EE und 2N HCl aufgenommen. Die organische Phase wurde sodann mit ges. Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Die Endreinigung erfolgte mittels FSC (60g Kieselgel (~1:60), PE:EE=4:1). Erhalten wurde ein leicht bräunlicher Feststoff.

Ausbeute: 317mg (29%)

Daten:

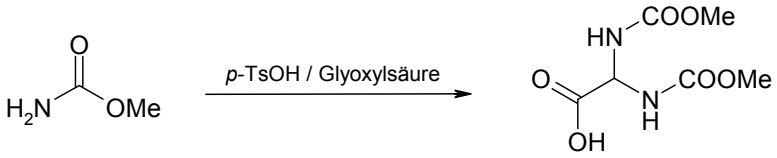
Fp: 121-124°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 6.58 (s, 1H, CH); 7.17 (dd, J^1=5.1Hz, J^2=1.3Hz, 1H, H-2); 7.52 (J^1=5.1Hz, J^2=3.2Hz, 1H, H-4); 7.62 (J^1=3.2Hz, J^2=1.3Hz, 1H, H-5); 8.82-8.93 (bs, 1H, NH)
^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 67.0 (d, CH); 110.8 (d, C-2); 121.4 (d, C-4); 125.5 (d, C-5); 135.1 (s, C-3); 161.0 (s, CO)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	34.30	2.40	6.67
gef.:	34.38	2.48	6.57

4.4.7. *N,N'*-(Carboxymethylen)biscarbaminsäuremethylester (112a)



112a

$C_6H_{10}N_2O_6$
M = 206.15

Carbamidsäuremethylester (48.91g, 651.53mmol), Glyoxylsäure (30.00g, 405.19mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.56g, 3.25mmol) wurden in abs. $CHCl_3$ (300ml) am Wasserabscheider 10h unter Rückfluss gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit einem Gemisch aus PE mit wenig EE gewaschen. Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 63.30g (76%)

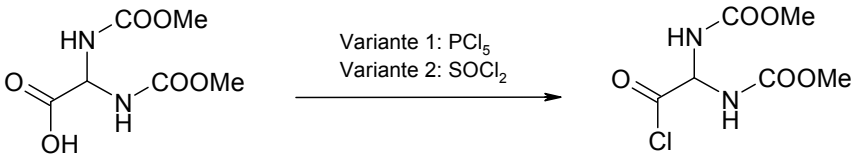
Daten:

Fp: 148-150°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 3.55 (s, 6H, CH_3); 5.30 (t, J=8.1Hz, 1H, CH); 7.76 (bd, J=6.7Hz, 2H, NH); 12.55-13.78 (bs, 1H, OH)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 51.8 (q, CH_3); 59.7 (d, CH); 156.0 (s, CONH); 169.8 (s, COOH)

4.4.8. *N,N'*-(2-Chlor-2-oxo-1,1-ethyliden)biscarbaminsäure-methylester (112b)



112a 112b

$C_6H_9ClN_2O_5$
M = 224.60

4.4.8.1. Variante 1[55]

In abs. CH_2Cl_2 (30ml) wurde 112a (2.00g, 9.70mmol) suspendiert, auf 5°C gekühlt, PCl_5 (2.24g, 10.77mmol) zugegeben und solange gerührt, bis der gesamte Feststoff gelöst war. Nach 15min wurde das CH_2Cl_2 vollständig abdestilliert. Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

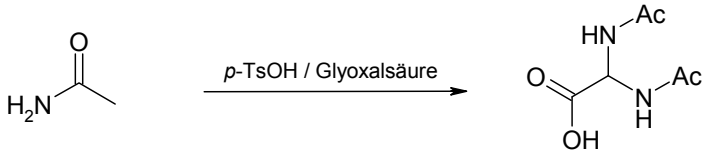
Ausbeute: 2.02g (93%) Lit.: 94%[55] (andere Aufarbeitung)

4.4.8.2. Variante 2

In $SOCl_2$ (10ml) wurde 112a (1.00g, 4.85mmol) suspendiert und solange bei RT gerührt, bis der gesamte Feststoff gelöst war. Nach 15min wurde das $SOCl_2$ vollständig abdestilliert. Erhalten wurde ein gelblicher Feststoff, der aber verunreinigter war als bei Methode 1.

Ausbeute: 1.02g (94%)

4.4.9. Bis(acetylamino)essigsäure (113a)



113a

$C_6H_{10}N_2O_4$
M = 174.15

Acetamid (10.00g, 169.29mmol), Glyoxylsäure (8.22g, 111.02mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.19g, 1.10mmol) wurden in abs. ethanolfreiem $CHCl_3$ (100ml) am Wasserabscheider 4h unter Rückfluss gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit einem Gemisch aus PE mit wenig EE gewaschen. Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

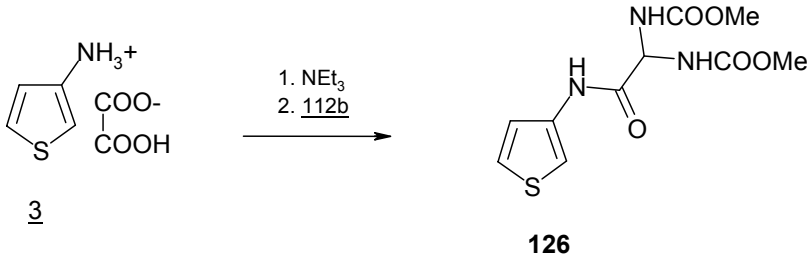
Ausbeute: 13.94g (72%)

Daten:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 1.84 (s, 6H, CH_3); 2.82-4.62 (bs, 1H, OH); 5.51 (t, J=7.7Hz, 1H, CH); 8.60 (d, J=7.7Hz, 2H, NH)

4.4.10. *N,N'*-(2-Oxo-2-(thien-3-ylamino)-1,1-ethyliden)biscarbaminsäuremethylester (126)

4.4.10.1. Variante 1:



3

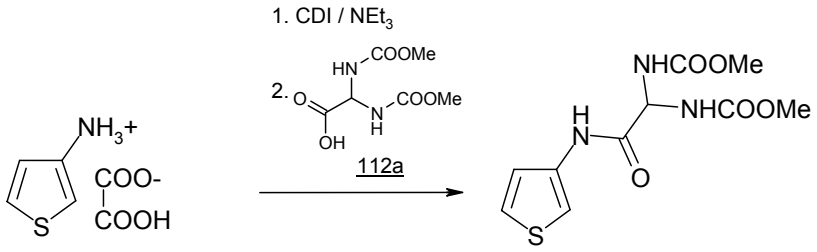
126

$C_{10}H_{13}N_3O_5S$
M = 287.29

Oxalat 3 (1.01g, 5.34mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (30ml) suspendiert, NEt_3 (2.03g, 20.06mmol) zugegeben und mit Eiswasser abgekühlt. Unter Eiskühlung wurde langsam 112b (1.00g, 4.45mmol) zugetropft. Danach wurde 2h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:5). Das Lösungsmittel wurde zum großen Teil abdestilliert und der Rückstand mit EE aufgenommen. Diese organische Phase wurde mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Die Endreinigung erfolgte mittels FSC (35g Kieselgel (~1:60), PE:EE=1:1). Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 227mg (18%)

4.4.10.2. Variante 2:



3 **126**

$C_{10}H_{13}N_3O_5S$
M = 287.29

Oxalat 3 (1.41g, 7.45mmol) wurde in abs. THF (30ml) gelöst, CDI (1.10g, 6.78mmol) zugegeben und 45min gerührt. Dann wurde NEt_3 (1.44g, 14.23mmol) und 112a (1.39g, 6.74mmol) zugegeben und 5h gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:5). Die Reaktionslösung wurde auf H_2O gegossen und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde sodann mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurde ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 1.40g (72%)

Daten:

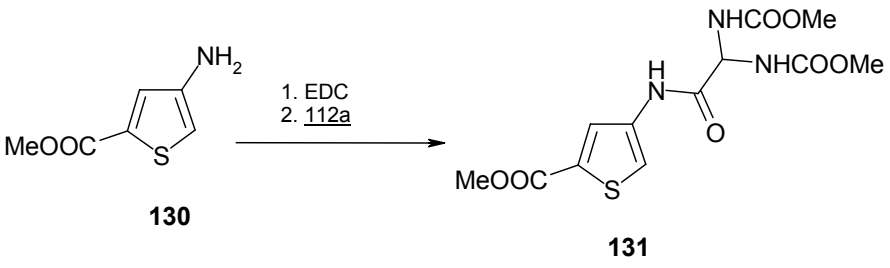
Fp: 206-208°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 3.57 (s, 6H, CH_3); 5.53 (t, 1H, CH); 7.18 (dd, J^1=5.2Hz, J^2=1.3Hz, 1H, H-2); 7.44 (dd, J^1=5.2Hz, J^2=3.2Hz, 1H, H-4); 7.55 (dd, J^1=3.2Hz, J^2=1.3Hz, 1H, H-5); 7.61-7.89 (bs, 2H, OCONH); 10.46 (bs, 1H, CONH)
^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 51.7 (q, CH_3); 61.0 (d, CH); 109.3 (d, C-2); 121.7 (d, C-4); 124.6 (d, C-5); 136.4 (s, C-3); 155.9 (s, CONH); 165.4 (s, OCONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	41.81	4.56	14.63
gef.:	41.85	4.53	14.40

4.4.11. *N,N'*-(2-Oxo-2-(5-(methoxycarbonyl)thien-3-yl)amino)-1,1-ethyliden)biscarbaminsäuremethylester (131)



130 **131**

$C_{12}H_{15}N_3O_7S$
M = 345.33

Säure 112a (1.75g, 8.49mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (80ml) suspendiert, EDC (1.68g, 8.76mmol) zugegeben und 1h bei RT gerührt. Nachdem **130** (0.89g, 5.66mmol) zugegeben wurde, wurde 12h bei RT und anschließend 5h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Das CH_2Cl_2 wurde abdestilliert und der Rückstand mit EE aufgenommen. Diese organische Phase wurde mit 2N HCl, H_2O, ges. Na_2CO_3-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 0.91g (47%)

Daten:

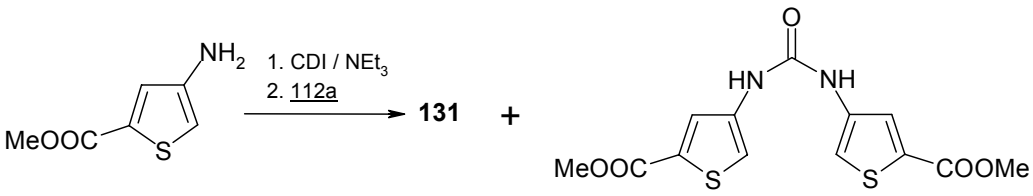
Fp: 190-193°C

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 3.57 (s, 6H, NHCOOC$\underline{H}_3$); 3.82 (s, 3H, COOC$\underline{H}_3$); 5.51 (t, J=8.0Hz, 1H, CH); 7.76-7.93 (m, 4H, OCONH, H-3 und H-5); 10.60 (s, 1H, CONH)
^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 51.7 und 52.3 (2s, 2CH_3); 60.9 und 61.0 (2s, CH); 117.2 und 117.3 (2d, C-5); 127.1 und 127.2 (2d, C-3); 130.7 (s, C-2); 136.7 und 136.8 (2s, C-4); 156.0 (s, CONH); 161.7 (s, COO); 165.8 und 165.9 (2s, OCONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	41.74	4.38	12.17
gef.:	41.83	4.36	12.04

4.4.12. 131 und *N,N'*-Bis(5-(methoxycarbonyl)thien-3-yl)harnstoff (132)



130 **132**

$C_{13}H_{12}N_2O_5S_2$
M = 340.37

Säure 112a (66mg, 0.32mmol) wurde in abs. THF (5ml) suspendiert, CDI (52mg, 0.32mmol) zugegeben und 1h bei RT gerührt. Nachdem **130** (50mg, 0.32mmol) zugegeben wurde, wurde 14h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:2). Die Reaktionslösung wurde in EE aufgenommen und diese organische Phase mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurden 80mg eines gelben Feststoffes. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (~1:180), PE:EE=1:1). Erhalten wurden 2 Reinfraktionen aus **131** als weißer Feststoff, **132** als gelbes Harz und eine Mischfraktion.

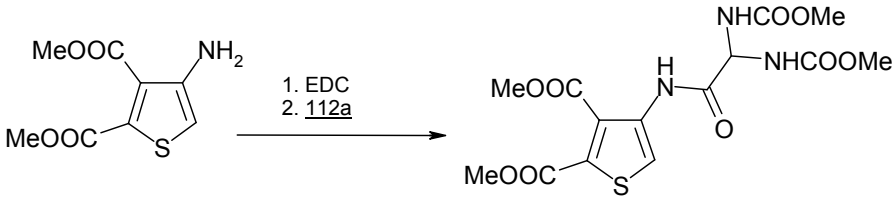
Ausbeute:	Fraktion 1 - **132**:	16mg (29%)
	Fraktion 2 - **131**:	30mg (27%)
	Mischfraktion:	22mg

Daten für **132**:

^{1}H-NMR (d^6-DMSO): δ = 3.81 (s, 6H, CH_3); 7.62 (d, 2H, C-5); 7.80 (d, 2H, C-3); 9.22 (bs, 2H, NH)

^{13}C-NMR (d^6-DMSO): δ = 52.2 (s, CH_3); 114.2 und 114.3 (2d, C-2 und C-2'); 126.8 (d, C-4 und C-4'); 130.6 (s, C-5 und C-5'); 137.7 und 137.8 (2s, C-3 und C-3'); 152.0 und 152.1 (2s, NHOCONH); 161.8 (s, COO)

4.4.13. 4-((Bis((methoxycarbonyl)amino)acetyl)amino)thiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester (135)



135

$C_{14}H_{17}N_3O_9S$
M = 403.36

Säure 112a (1.00g, 4.85mmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (80ml) suspendiert, EDC (0.96g, 5.01mmol) zugegeben und 1h bei RT gerührt. Nachdem 4-Amino-thiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester (1.04g, 4.83mmol) zugegeben wurde, wurde 14h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde mit 2N HCl, H_2O, ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das CH_2Cl_2 abdestilliert. Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 1.09g (56%)

Daten:

Fp: 165-167°C

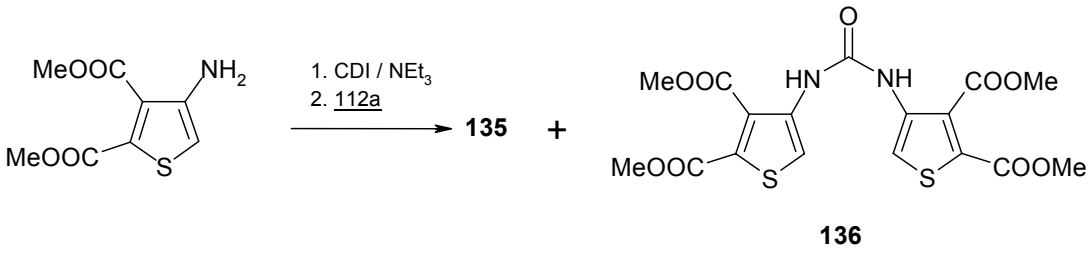
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.72 (s, 6H, NHCOOC$\underline{H_3}$); 3.89 und 3.92 (2s, 6H, 2COOCH_3); 5.57 (t, J=7.1Hz, 1H, CH); 6.27-6.65 (bs, 2H, 2OCONH); 8.12 (s, 1H, H-5); 10.17 (s, 1H, CONH)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 52.9 und 52.7 (2s, 2OCH_3); 61.1 (d, CH); 114.7 (d, C-5); 123.8 (s, C-2); 135.3 und 135.6 (2s, C-3 und C-4); 156.5 (s, NHCO); 161.7, 163.8 und 165.7 (3s, 2COO und OCONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N
ber.:	41.69	4.25	10.42
gef.:	41.35	4.14	10.16

4.4.14. 135 und *N,N'*-Bis(4,5-di(methoxycarbonyl)thien-3-yl)harnstoff (136)



136

$C_{17}H_{16}N_2O_9S_2$
M = 456.45

Säure 112a (100mg, 0.49mmol) wurde in abs. THF (10ml) suspendiert, CDI (240mg, 1.48mmol) zugegeben und 1h bei RT gerührt. Nachdem 4-Amino-thiophen-2,3-dicarbonsäuredimethylester (105mg, 0.49mmol) zugegeben wurde, wurde 15h bei RT gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:1). Die Reaktionslösung wurde in EE aufgenommen und diese organische Phase mit 2N HCl, ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der EE abdestilliert. Erhalten wurden 100mg eines gelben Feststoffes. Die Endreinigung erfolgte mittels MPLC (15g Kieselgel (1:150), PE:EE=1:1). Erhalten wurden 2 Reinfraktionen aus **135** und **136** als weiße Feststoffe und eine Mischfraktion.

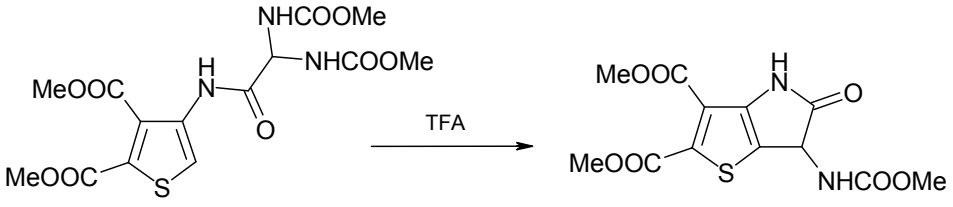
Ausbeute: Fraktion 1 - **136**: 53mg (48%)
Fraktion 2 - **135**: 8mg (4%)
Mischfraktion: 12mg

Daten für **136**:

Fp: 181-186°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.89 und 3.91 (2s, 12H, CH_3); 7.91 (s, 2H, C-5); 8.76 (bs, 2H, NH)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 52.7 und 53.8 (2s, $2CH_3$); 112.4 (d, C-2 und C-2'); 123.6 (s, C-5 und C-5'); 135.2 (s, C-4 und C-4'); 136.9 (s, C-3 und C-3'); 151.5 (s, NHCONH); 161.9 und 164.6 (2s, COO)

4.4.15. 6-(Methoxycarbonylamino)-5-oxo-5,6-dihydro-4*H*-thieno[3,2-*b*] pyrrol-2,3-dicarbonsäuremethylester (137)



135 **137**

$C_{12}H_{12}N_2O_7S$
M = 328.30

Thiophen **135** (3.90g, 9.67mmol) wurde in abs. $CHCl_3$ (25ml) gelöst, TFA (75ml) zugegeben und 15h unter Rückfluss gerührt. Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC (PE:EE=1:2). Zum abgekühlten Reaktionsgemisch wurde H_2O (100ml) zugegeben und mit Na_2CO_3 basisch gestellt. Diese Lösung wurde mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde darauf mit ges. Na_2CO_3-Lsg., H_2O, ges. NaCl-Lsg. und 2N HCl gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der EE wurde destillativ entfernt und erhalten wurden 3.35g brauner Feststoff, der weiter mittels MPLC (200g Kieselgel (1:65), PE:EE=1:1) gereinigt wurde. So wurden 0.30g orangenfarbiger Feststoff erhalten. Dieser wurde mit einer Büchi Sepacore Gradienten MPLC (45g Kieselgel (1:150), PE:EE (10% EE in 30min auf 80% EE) einer zweiten Aufreinigung unterzogen. Erhalten wurden 2 Fraktionen – 0.10g und 0.11g - eines vergleichbar reinen Feststoffes. Beide vereinten Fraktionen wurden mit $CHCl_3$ gewaschen. Erhalten wurde ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 87mg (3%)

Daten:

Fp: 198-203°C

^{1}H-NMR (d^{6}-DMSO): δ = 3.65, 3.68 und 3.70 (3s, 9H, 3CH_3); 5.22 (s, 1H, H-6); 9.72-9.84 (bs, 1H, H-4); 11.00 (s, 1H, OCONH)
^{13}C-NMR (d^{6}-DMSO): δ = 51.8, 52.7 und 52.9 (3q, 3OCH_3); 55.7 (d, C-6); 105.6 (s, C-6a); 120.2 und 129.1 (2s, C-2 und C-3); 150.1 (s, C-3a); 154.2 (s, OCONH); 162.4, 168.9 und 169.7 (3s, 2COO und C-5)
^{15}N (d^{6}-DMSO): δ = 95 (bs, CONH); 125-132 (bs, OCONH)

Elementaranalyse:

	C	H	N	S	
ber.:	43.90	3.68	8.53	9.77	
gef.:	43.34	3.73	8.25	9.48	
korr.:	43.30	3.63	8.38	9.59	($C_{12}H_{12}N_2O_7S$ x 0.05 $CHCl_3$)

5. Anhang

5.1. Lebenslauf

5.1.1. Persönliche Daten

Name:	Markus Peter Sušnik
Akademischer Titel:	Dipl.-Ing.
Geburtsdatum:	3. Oktober 1976
Geburtsort:	Klagenfurt
Familienstand:	ledig
Adresse:	Ritzingstraße 23/6, 9100 Völkermarkt

5.1.2. Schulung und universitäre Erfahrungen

1983-1987	Volksschule in Völkermarkt
1987-1995	Besuch des BRG Völkermarkt
1995	Reifeprüfung mit gutem Erfolg
Okt. 1996	Beginn des Studiums der Technischen Chemie an der Technischen Universität Wien
Mai 2000	Abschluss des 1. Studienabschnittes und Fortsetzung des Studiums mit Schwerpunkt Organische Chemie und Technologie im 2. Abschnitt
Juni 2001	Beginn der Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie unter der Leitung von A. o. Univ. Prof. Dr. techn. Peter Stanetty
Mai 2002	Beendigung der Diplomarbeit
Feb. - Mai 2003	Vorarbeiten zu dieser Dissertation bei Prof. Stanetty
Mai 2003	Diplomprüfung
Juni 2003	offizieller Beginn der Dissertation bei Prof. Stanetty
Okt. 2000 – Sept. 2001	2 Semester Studienassistent am Institut für organische Chemie der TU Wien

2003 – 2006	Betreuer eines FH Praktikums aus organischer Chemie
1997 – 2006	Teilnahme an verschiedenen Seminaren zu den Themen organische Chemie allgemein, heterozyklische Chemie

5.1.3. Weitere Erfahrungen

Juli 1995 - März 1996	Präsenzdienst in Spittal a. d. D.
1997 - 2003	Aktiv im Klub slowenischer StudentInnen in Wien Schriftführer (1 Jahr) Finanzreferent (2 Jahre) Vorsitzender (3 Jahre) Leitung der Organisation von etwa 70 Veranstaltungen und Mitarbeit bei etwa weiteren 30 – Lesungen, Konzerte, Vorträge, Diskussionsrunden, Workshops, Seminare (auch mehrtägige), Filmvorführungen Redakteur (2 Jahre) und Layouter (4 Jahre) der Vereinszeitung Jugendreferent des European Bureau for Lesser Used Languages (4 Jahre)
Juni 2002 - Jänner 2003	Mitarbeiter bei einem Forschungsprojekt der BOKU Wien Mitarbeiter im Archiv einer österr. Parlamentspartei Zusammenbau von Computern
1997 - 2004	Teilnahme an verschiedenen Seminaren zu den Themen Jugend und EU, Minderheiten in Europa, Minderheitenpolitik

5.1.4. Sprachkenntnisse

Slowenisch (Muttersprache)
Deutsch („2. Muttersprache“)
Serbo-Kroatisch (verhandlungsfähig in Wort)
Englisch (in Wort und Schrift)
Italienisch (Maturaniveau)
Russisch (Grundlagen)

5.1.5. Zusätzliche Qualifikationen

Ausbildung und vertiefte Erfahrung als Operator für:

NMR (Bruker AC200)

verschiedene IR-Geräte und Messmethoden

Praxis in der Bedienung und Wartung von:

analytischen HPLC-Systemen

präparativen MPLC-Systemen

Vertiefte Kenntnisse der EDV auf den Bereichen:

Prozessierung wissenschaftlicher, vor allem chemisch relevanter Daten

Betriebssysteme

Programmiersprachen

Desktop-publishing

Graphikverarbeitung

Netzwerkwartung

Wartung der Hardware

Computersicherheit

mehrjährige Erfahrung als Computer-Administrator unserer Forschungsgruppe

5.2. Literaturverzeichnis

1. Umezawa, H.; Maeda, K.; Kosaka, H. *Jap. Med. J.* **1948**, *1*, 512.
2. Tanner, F. W. Jr.; Means, J. A.; Davisson, J. W. Abstracts, 118th Meeting, American Chemical Society, September 7-8, **1950**.
3. Seneca, H.; Kane, J. H.; Rockenbach, J. *Antibodies and Chemotherapy*, **1952**, *2*, 357.
4. Celmer, W. D.; Solomons, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *77*, 2861.
5. Schachtner, J. E.; Zoukas, T.; Stachel, H.-D.; Polborn, K.; Nöth, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 161.
6. Stachel, H.D; Poschenrieder, H.; Burghard, H. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1986**, *41b*, 640.
7. Schmidt, U.; Geiger, F. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 328.
8. Schmidt, U.; Geiger, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *664*, 168.
9. Schmidt, U. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1511.
10. Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 850.
11. Schmidt, U.; Geiger, F. *Ger. Pat.*, **1967**, DE 1236510.
12. Büchi, G.; Lukas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 647.
13. Hagio, K.; Yoneda, N. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1974**, *47*, 1484.
14. Stachel, H. D.; Nienaber, J.; Zoukas, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 473.
15. Cole, M.; Rolinson, G. N. *Appl. Microbiol.* **1972**, *24*, 660.
16. Siegel, M. R.; Sisler, H. D. *Antifungal Compounds, Vol. 2* Marcel Dekker, Inc. – New York, **1977**, 377.
17. Forst, S.; Nealson, K. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 21.
18. Shiozawa, H.; Shimada, A.; Takahashi, S. *J. Antibiotics* **1997**, *50*, 449.
19. Falbe, J.; Regitz, M. *Römpp-Lexikon Chemie, 10.Aufl., Bd.6*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, **1999**, 4526.
20. McInerney, B. V.; Gregson, R. P.; Lacey, M. J.; Akhurst, R. J.; Lyons, G. R.; Rhodes, S. H.; Smith, D. R. J.; Engelhardt, L. M.; White, A. H. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 774.
21. Li J.; Chen G.; Webster J. M.; Czyzewska E. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1081.
22. Oliva, B.; O'Neill, A.; Wilson, J. M.; O'Hanlon, P. J.; Chopra, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 532.

23. Tan, Q.; Sadhale, P. P.; Miyao, T.; Woychik, N. A. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 8124.
24. Minamiguchi, K.; Kumagi, H.; Masuda, T.; Kawada, M.; Ishizuka, M.; Takeuchi, T. *Int. J. Cancer* **2001**, *93*, 307.
25. Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *U.S. Pat.* **2000**, US 6020360.
26. Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9912543.
27. Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *U.S. Pat.* **1998**, US 5827872.
28. Webster, J. M.; Li, J.; Chen, G. *PCT Int. Appl.* **1996**, WO 9632396.
29. Stahl, P.; Seidel, H.; Von der Eltz, H.; Wilhelms, O. H.; Roesch, A. *Ger. Offen.* **1986**, DE 3434562.
30. Tan, Q.; Li, X.; Sadhale, P. P.; Miyao, T.; Woychik, N. A. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 8124.
31. Oliva, B.; O'Neill, A.; Wilson, J. M.; O'Hanlon, P. J.; Chopra, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 532.
32. Stachel, H.-D.; Eckl, E.; Immerz-Winkler, E.; Kreiner, C.; Weigand, W.; Robl, C.; Wünsch, R.; Dick, S.; Drescher, N. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4453.
33. Stachel, H.-D.; Immerz-Winkler, E.; Poschenrieder, H.; Windt, A.; Weigand, W.; Drescher, N.; Wünsch, R. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2471.
34. Sharma, S.; Stutzman, J. D.; Kelloff, G. J.; Steele, V. E. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 5848.
35. Mehta, R. G.; Moon, R. C. *Anticancer Res.* **1991**, *11*, 593.
36. Arnold, J. T.; Wilkinson, B. P.; Sharma, S.; Steele, V. E. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 537.
37. Grätzel von Grätz P. *Ärzte Zeitung* **2003**.
38. Giannis, A. *http://www.uni-leipzig.de/~organik/giannis/e/Forschung/forschung_angiogenese2_e.html,* **2006**.
39. Brooks, P. C.; Montgomery, A. M.; Rosenfeld, M. *Cell* **1994**, *79*, 1157.
40. Brooks, P. C.; Clark, R. A.; Cheresh, D. A. *Science* **1994**, *264*, 569.
41. Friedlander, M.; Brooks, P. C.; Shaffer, R. W.; Kincaid, C. M.; Varner, J. A.; Cheresh, D. A. *Science* **1995**, *270*, 1500.
42. Hämmerle, J. *Diplomarbeit*, TU Wien **2005**.
43. Schmid, V. *Diplomarbeit*, TU Wien **2005**.
44. Geffken, D.; Strohauer, K. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1986**, *41b*, 89.
45. Wensbo, D.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10323.

46. Mamaev, V. P.; Lyubimova, E. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1966**, 1607.
47. Henderson, S. A.; O'Connor, J.; Rendina, A. R.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1907.
48. Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 37.
49. Matteson, D. S.; Snyder, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3610.
50. Holmes, E. T.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2155.
51. Walter, W. G.; Scott, A. N.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2160.
52. Scott, A. N.; Hoogenboom, B. E.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2165.
53. Geffken, D.; Strohauer, K. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1985**, *40b*, 398.
54. Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. *Tetrahedron,* **2006**, *47*, 3423.
55. Ben-Ishai, D.; Sataty, I.; Peled, N.; Goldshare, R. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 439.
56. Schmidt, U. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1511.
57. Hagio, K.; Yoneda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1484.
58. Gronowitz, S. *Ark. Kemi*, **1955**, *7*, 361.
59. Yang, Y.; Hoernfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *Chem. Scr.* **1988**, *28*, 275.
60. Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3729.
61. Pickard, P. L.; Tolbert, T. L. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4886.
62. O'Donnell, M. J.; Polt, R. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663.
63. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Polt, R. L. *Tetrahedron* **1985**, *26*, 695.
64. Clark, B. P.; Harris, J. R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4223.
65. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5389.
66. O'Donnell, M. J.; Falmagne, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 699.
67. Lamaty, F.; Lazaro, R.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3385.
68. Ito, W.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5415.
69. Galvez, C.; Garcia, F.; Garcia, J. *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 296.
70. Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 37.
71. Prats, M.; Gālvez, C.; Gasanz, Y.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57,* 2184.
72. Brugier, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2985.
73. Takahashi, M.; Kuroda, T.; Ogiku, T.; Ohmizu, H.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1867.
74. Grimaldi, T.; Romero, M.; Pujol, M. D. *Synlett* **2000**, *12*, 1788.
75. Knight, D. W.; Nott, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 791.
76. Knight, D. W.; Nott, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5051.

77. Carpenter, A. J.; Chadwick, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *14*, 1777.
78. Kukolja, S.; Draheim, S. E; Pfeil, J. L.; Cooper, R. D. G.; Graves, B. J.; Holmes, R. E.; Neel, D. A.; Huffman, G. W.; Webber, J. A.; Kinnick, M. D.; Vasileff, R. T.; Foster, B. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1886.
79. Kukolja, S.; Draheim, S. E; Graves, B. J.; Hunden, D.; Pfeil, J. L.; Cooper, R. D. G.; Ott, J. L.; Counter, F. T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1896.
80. Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026.
81. Minato, A.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 83.
82. Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13513.
83. Powell, P.; Sosabowski, M. H. *J. Chem. Res. (M)* **1995**, 2422.
84. Kolodziejczyk, K. *Dissertation*, TU Wien, **2004**.
85. Jeffries, A. T.; Moore, K. C.; Ondeyka, D. M.; Springsteen, A. W.; MacDowell D. W. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2885.
86. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5389.
87. Clark, B. P.; Harris, J. R. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4223.
88. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Polt, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 695.
89. O'Donnell, M. J.; Falmagne, J.-B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 699.
90. Lamaty, F.; Lazaro, R.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3385.
91. Abood, N. A.; Nosal, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3669.
92. Fiesselmann, H. Ger. *Pat.*, **1959**, DE 1055007-19590416.
93. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, 2nd Ed*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 76.
94. Wolfe, S.; Kazmaier, P. M.; Auksi, H. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2412.
95. Friedman, M.; Cavins, J. F.; Wall, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3672.
96. Threadgill, M. D.; Gledhill, A. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2940.
97. Ellis, M. K.; Golding, B. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1737.
98. Joseph, J. T.; Elmore, J. D.; Wong, J. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 471.
99. Becht, J.-M.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5758.
100. Boucher, J. L.; Stella, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 276.
101. Climie, I. J. G.; Evans, D. A. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 697.
102. Ottenheijm, H. C. J.; Liskamp, R. M. J.; van Nispen, S. P. J. M.; Boots, H. A.; Tijhuis, M. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3273.
103. Beck, G.; Jendralla, H.; Kammermeier, B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4691.

104. Masuya, K.; Domon, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1724.

105. Hutchinson, J. H.; McEachern, E. J.; Scheigetz, J.; Macdonald, D.; Thérien, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4713.

106. Hutchinson, J. H.; Riendeau, D.; Brideau, C.; Chan, C.; Delorme, D.; Denis, D.; Falgueyret, J.-P.; Fortin, R.; Guay, J.; Hamel, P.; Jones, T. R.; Macdonald, D.; McFarlane, C. S.; Piechuta, H.; Scheigetz, J.; Tagari, P.; Thérien, M.; Girard, Y. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2771.

107. Apparao, S.; Schmidt, R. R. *Synthesis* **1987**, 896.

108. Aszodi, J.; Chantot, J. F.; Collard, J.; Teutsch, G. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1061.

109. Taylor, E. C.; Reiter, L. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1989**, *111*, 285.

110. Tanabe, S.; Ogasawara, Y.; Nawata, M.; Kawanabe, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2843.

111. Gundermann, K. D.; Micheel, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1952**, 45.

112. Gundermann, K. D. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1432.

113. Blau, N. F.; Stuckwisch, C. G. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 82.

114. Sotelo, E.; Centeno, N. B.; Rodrigo, J.; Raviña, E. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2389.

115. Chen, P.; Han, S.; Lin, G.; Huang, H.; Li, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 3273.

116. Böhme, H.; Sutoyo, P. N. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1643.

117. Suzuki, H.; Mita, T.; Takeyama, T. *Jpn. Kokai* **1992**, JP04124172-19900914.

118. Weinges, K.; Brachmann, H.; Stahnecker, P.; Rodewald, H.; Nixdorf, M.; Irngartinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 566.

119. Paventi, M.; Edward, J. T. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 282.

120. Lagriffoul, P.-H.; Tadros, Z.; Taillades, J.; Commeyras, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1279.

121. Höhl, H.-U.; Barz, W. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 1052.

122. Hanafusa, T.; Ichihara, J.; Ashida, T. *Chem. Lett.* **1987**, 687.

123. Bigge, C. F. B.; Drummond, J. T.; Johnson, G.; Malone, T.; Probert, A. W., Jr.; Marcoux, F. W.; Coughenour, L. L.; Brahce, L. J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1580.

124. McLaren, A. B.; Baker, R. J.; Wilson, J. G. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 449.

125. Kis-Tamas, A.; Huszar, C.; *Castro, B. PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9905119.

126. López-Serrano, P.; Jongejan, J. A.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 219.

127. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.,* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **1999**, 520.
128. Applegate, H. E.; Cimarusti, C. M.; Dolfini, J. E.; Funke, P. T.; Koster, W. H.; Puar, M. S.; Slusarchyk, W. A.; Young, M. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 811.
129. Lee, J.-M.; Lim, H.-S.; Seo, K.-C.; Chung, S.-K. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3639.
130. Schwartz, A.; Madan, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5463.
131. Osuku Opio, J.; Labidalle, S.; Galons, H.; Miocque, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1743.
132. Éles, J.; Kalaus, G.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Szabó, P.; Szabó, L.; Szántay, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8921.
133. Georgiadis, M. P.; Haroutounian, S. A. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 391.
134. Hellsing, G. *Chem. Ber.* **1904**, *34*, 1921.
135. Choi, D.; Stables, J. P.; Kohn, H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1907.
136. Inaba, T.; Kozono, I.; Fujita, M.; Ogura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2359.
137. Vilsmaier, E.; Adam, R.; Tetzlaff, C.; Cronauer, R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3683.
138. Nisole, C.; Uriac, P.; Toupet, L.; Huet, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 889.
139. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, 2nd Ed*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 106.
140. Fey, P.; Lenfers, J.-B. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO9965902.
141. Takimoto, M.; Takenaka, A.; Sasada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3070.
142. Liotta, L. J.; Gibbs, R. A.; Taylor, S. D.; Benkovic, P. A.; Benkovic, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4729.
143. McMillan, F. H.; Albertson, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3778.
144. Ettlinger, L.; Gäumann, E.; Hütter, R.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähner, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 563.
145. Crossley, M. J.; Crumbie, R. L.; Fung, Y. M.; Potter, J. J.; Pegler, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2883.
146. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, Fifth Edition* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 850-893.
147. Halfpenny, J.; Rooney, P. B.; Sloman, Z. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6223.

148. Chaffin, J. D. E.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1398.
149. Djuric, S.; Venit, J.; Magnus, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1787.
150. Leduc, R.; Bernier, M.; Escher, E. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 960.
151. Sofia, M. J.; Chakravarty, P. K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3318.
152. Rao, M. N.; Holkar, A. G.; Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4717.
153. Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8535.
154. López, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8365.
155. Ridvan, L.; Závada, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14793.
156. Dubois, J.; Fourès C.; Bory, S.; Falcou, S.; Gaudry, M.; Marquet, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1001.
157. Andersen, L.; Nielsen, B.; Jaroszewski, J. W. *Chirality* **2000**, *12*, 665.
158. Behrens, C.; Nielsen, J. N.; Fan, X.-J.; Doisy, X.; Kim, K.-H.; Praetorius-Ibba, M.; Nielsen, P.; Ibba, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9443.
159. Dittmer, K.; Herz, W.; Chambers, J. S. *J. Biol. Chem.* **1946**, 541.
160. Cooper, M. S.; Seton, A. W.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2613.
161. Madsen, U.; Sløk, F. A.; Stensbøl, T. B.; Bräuner-Osborne, H.; Lützhøft, H.-C. H.; Poulsen, M. V.; Eriksen, L.; Krogsgaard-Larsen, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 69.
162. Gerhart, F.; Higgins, W., Tardif, C.; Ducep, J.-B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2157.
163. Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6447.
164. Mazón, P.; Chinchilla, R.; Nájera, C.; Guillena, G.; Kreiter, R.; Klein Gebbink, R. J. M.; van Koten, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2181.
165. Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Park, M.; Huh, H.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4645.
166. Binder, D.; Pyerin, M.; Steindl, R.; Weisgram, M. *Monatsh. Chem.* **1998**, 887.
167. Erker, T. *Monatsh. Chem.* **1998**, 679.
168. Fu, M.; Nikolic, D.; Van Breemen, R. B.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7751.
169. Subramanyam, C.; Noguchi, M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5580.

170. Hurd, C. D.; Kreuz, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2965.

171. Becker, H. G. O. et al. *Organikum, 20. Aufl.*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg-Leipzig, **1996**, 442.

172. Knipe, A. C.; Watts, W. E. *Organic Reaction Mechanisms* John Wiley & Sons, Inc. Chichester / New York / Weinheim / Brisbane / Singapore / Toronto **1997**, 489.

173. Hudrlik, P. F.; Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6251.

174. Ferreira, P. M. T.; Maia, H. L. S.; Monteiro, L. S.; Sacramento, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3697.

175. Gorohovsky, S.; Meir, S.; Shkoulev, V.; Byk, G.; Gellerman, G. *Synlett* **2003**, *10*, 1411.

176. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.*, John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **1999**.

177. Iida, K.; Tokiwa, S.; Ishii, T.; Kajiwara, M. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 569.

178. Sheehan, J. C.; Johnson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 158.

179. Chizh, B.; Putz, C. K.; Haurand, M. *Ger. Pat.* **2004**, DE 10048715A1.

180. Matsumoto, K.; Suzuki, M.; Miyoshi, M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2094.

181. Zhao, H.; Thurkauf, A.; Braun, J.; Brodbeck, R.; Kieltyka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2119.

182. Sanz-Cervera, J. F.; Williams, R. M.; Marco, J. A.; López-Sánchez, J. M.; González, F.; Martínez, M. E.; Sancenón, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6345.

183. Witt, A.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7245.

184. Ah-Kow, G.; Paulmier, C.; Pastour, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 151.

185. Robba, M.; Lecomte, J.-M.; De Sévricourt, M. C. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 487.

186. Robba, M.; Lecomte, J.-M.; De Sévricourt, M. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3630.

187. Edel, A.; Marnot, P. A.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 727.

188. Berger, S.; Braun, S.; Kalinowski, H.-O. *NMR-spectroscopy of the non-metallic elements,* John Wiley&Sons, New York, **1996**, 111-318.

189. Plé, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781.

190. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 1554.

191. Selvakumar, N.; Reddy, B. Y.; Azhagan, A. M.; Khera, M. K.; Babu, J. M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7065.
192. Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 422.
193. Grob, C. A.; Weissbach, O. *Helv. Chim. Acta* **1961**, 1748.
194. Selvakumar, N.; Reddy, B. Y.; Sunil Kumar, G.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8395.
195. Downes, A. M.; Lions, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3053.
196. Meyer, F. J. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3060.
197. Lemus, R. H.; Skibo, E. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6099.
198. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 483&491.
199. Stoll, G.; Frank, J.; Musso, H.; Henke, H.; Herrendorf, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1968.
200. Paik, Y. H.; Dowd, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2910.
201. Hu, C.; Chen, Z.; Yang, G. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 219.
202. Pasquini, M. A.; Le Goaller, R.; Pierre, J. L. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1223.
203. Yang, J.-S.; Lin, Y.-D.; Chang, Y.; Wang, S.-S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6066.
204. Buswell, M.; Fleming, I.; Ghosh, U.; Mack, S.; Russell, M.; Clark, B. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3006.
205. Jursic, B.; Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761.
206. Bladé-Font, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2443.
207. Schaeffer, Jr.; C. D.; Zuckerman, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7160.
208. Gynane, M. J. S.; Harris, D. H.; Lappert, M. F.; Power, P. P.; Rivièra, P.; Rivièra-Baudet, M. *J. Chem. Soc*., *Dalton Trans*. **1972**, 2004.
209. Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9417.
210. Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *33*, 5193.
211. Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6101.
212. Smith, L. A.; Wang, W.-B.; Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Synlett* **1993**, 850.
213. Wei, Z.-Y.; Knaus, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4439.
214. Grigg, R.; MacLachlan, W. S.; MacPherson, D. T.; Sridharan, V.; Suganthan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10335.
215. Crestini, C.; Saladino, R. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2835.
216. Kuo, L.-H.; Hsu, J.-P.; Chen, C.-T. *Pat.*, **1999**, US-5973165.

217. Wang, J.-J.; Hu, W.-P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5725.
218. Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218.
219. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834.
220. Fadel, A.; Arzel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 371.
221. Arzel, P.; Freida, V.; Weber, P.; Fadel, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 3877.
222. Ellison, M. E.; Ng, D.; Dang, H.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2531.
223. Toone, E. J.; Jones, J. B. *Tetrahedron Asymmetry* 1991, *2*, 1041.
224. Canet, J.-L.; Fadel, A.; Salaün, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3463.
225. Gabriel, S.; Bergmann, O. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2064.
226. Di Caro, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1420.
227. Basterfield, S.; Hamilton, L. A. *Trans. Roy. Soc. Can. III,* **1933**, *27*, 125.
228. Toussaint, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron*, **1984**, *17*, 3229.
229. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.* John Wiley & Sons, Inc. New York / Chichester / Weinheim / Brisbane / Toronto / Singapore, **2001**, 675-758.
230. NeNinno, M. P.; Eller, C.; Etienne, J. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6988.
231. Yamato, M.; Hashigaki, K.; Ishikawa, S.; Kokubu, N.; Inoue, Y.; Tsuruo, T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1026.
232. Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259.
233. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, 2nd Ed.*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 57.

5.3. Kristallographische Daten

5.3.1. 2-(1,1-Dimethylethyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-carbonsäure-ethylester (29c)

5.3.1.1. Crystal data and structure refinement

Identification code	1167ms
Empirical formula	C13 H16 N2 O2 S
Formula weight	264.34
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, Pnma
Unit cell dimensions	a = 8.5697(7) Å; alpha = 90 deg. b = 6.9179(5) Å; beta = 90 deg. c = 22.2294(18) Å; gamma = 90 deg.
Volume	1317.86(18) $Å^3$
Z, Calculated density	4, 1.332 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.242 mm^{-1}
F(000)	560
Crystal size	0.48 x 0.44 x 0.40 mm
Diffractometer	Bruker Smart APEX CCD 3-circle (sealed X-ray tube, Mo Kalfa rad., graphite monochromator detector.distance 50 mm, 512x512 pixels)
Scan type / width / speed	ome-scan frames /dome=0.3deg / 20sec per frame full sphere data collection, 4 x 606 frames
Theta range for data collection	2.55 to 30.00 deg.
Index ranges	-11<=h<=12 -9<=k<=9 -21<=l<=31
Reflections collected / unique	9648 / 2060 [R(int) = 0.0277]
Completeness to theta = 30.00	99.5%
Absorption correction	Multi-scan (program SADABS; Sheldrick, 1996)
Max. and min. transmission	1.00 and 0.92
Structure solution	Direct methods (program SHELXS97)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2 (prg SHELXL97)
Data / restraints / parameters	2060 / 43 / 106
Goodness-of-fit on F2	1.073

Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.1120
R indices (all data)	R1 = 0.0480, wR2 = 0.1162
Largest diff. peak and hole	0.553 and -0.264 eÅ^{-3}

R1 = $\Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$, wR2 = $[\Sigma(w(F_o^2-F_c^2)^2)/\Sigma(w(F_o^2)^2)]^{½}$

*5.3.1.2. Atomic coordinates (*10^5) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	**y**	**z**	**U_{eq}**
S	64881(5)	25000	54138(2)	30(1)
O(1)	11610(15)	25000	56436(6)	37(1)
O(2)	36080(15)	25000	60094(6)	38(1)
N(1)	24166(15)	25000	44926(6)	23(1)
N(2)	45917(15)	25000	38209(6)	26(1)
C(1)	78460(19)	25000	48390(10)	37(1)
C(2)	72120(19)	25000	42822(9)	35(1)
C(3)	55408(18)	25000	43043(8)	25(1)
C(4)	49755(17)	25000	48986(7)	23(1)
C(5)	33505(17)	25000	49685(7)	22(1)
C(6)	25430(20)	25000	55686(7)	28(1)
C(7)	30240(30)	25000	66217(9)	56(1)
C(8)	43630(40)	25000	70156(11)	72(1)
C(9)	30707(18)	25000	39395(7)	22(1)
C(10)	19122(18)	25000	34187(7)	26(1)
C(11)	27310(20)	25000	28110(8)	42(1)
C(12)	8949(16)	6894(19)	34763(6)	36(1)

5.3.1.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2 U_{11}+...+2 h k a b U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S	25(1)	26(1)	37(1)	0	-12(1)	0
O(1)	27(1)	52(1)	32(1)	0	4(1)	0
O(2)	33(1)	59(1)	23(1)	0	-3(1)	0
N(1)	20(1)	24(1)	24(1)	0	-1(1)	0
N(2)	20(1)	30(1)	28(1)	0	1(1)	0
C(1)	18(1)	37(1)	55(1)	0	-8(1)	0
C(2)	19(1)	41(1)	45(1)	0	2(1)	0
C(3)	19(1)	25(1)	33(1)	0	-1(1)	0
C(4)	20(1)	19(1)	30(1)	0	-5(1)	0
C(5)	21(1)	20(1)	25(1)	0	-1(1)	0
C(6)	28(1)	29(1)	25(1)	0	-1(1)	0
C(7)	55(1)	90(2)	24(1)	0	3(1)	0
C(8)	83(2)	101(2)	31(1)	0	-12(1)	0
C(9)	20(1)	23(1)	25(1)	0	0(1)	0
C(10)	22(1)	32(1)	23(1)	0	-2(1)	0
C(11)	35(1)	68(1)	24(1)	0	2(1)	0
C(12)	34(1)	37(1)	37(1)	-1(1)	-10(1)	-8(1)

5.3.1.4. Hydrogen coordinates ($*10^4$) and isotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$)

Hydrogen atoms inserted in idealized positions and refined riding with the atoms to which they were bonded. All H atoms had $U_{iso} = U_{eq}*1.2$ (*1.5 for CH_3) of their carrier atoms.

	x	y	z	U_{eq}
H(1A)	8940	2500	4908	44
H(2B)	7802	2500	3920	42
H(7A)	2376	3662	6694	67
H(7B)	2376	1338	6694	67
H(8A)	4013	2500	7435	108
H(8B)	4993	3657	6939	108
H(8C)	4993	1343	6939	108
H(11A)	1949	2500	2489	64

H(11B)	3385	1343	2776	64
H(11C)	3385	3657	2776	64
H(12A)	356	704	3865	54
H(12B)	1554	-465	3450	54
H(12C)	123	670	3151	54

5.3.1.5. Bond lengths [Å] and angles [deg]

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 x,-y+1/2,z

5.3.1.5.1. Bond distances

S-C(1)	1.728(2)	C(7)-C(8)	1.444(4)
S-C(4)	1.7297(15)	C(7)-H(7A)	0.99
O(1)-C(6)	1.196(2)	C(7)-H(7B)	0.99
O(2)-C(6)	1.339(2)	C(8)-H(8A)	0.98
O(2)-C(7)	1.450(2)	C(8)-H(8B)	0.98
N(1)-C(5)	1.3265(19)	C(8)-H(8C)	0.98
N(1)-C(9)	1.3512(19)	C(9)-C(10)	1.525(2)
N(2)-C(9)	1.3299(19)	C(10)-C(11)	1.522(2)
N(2)-C(3)	1.348(2)	C(10)-C(12)#1	1.5314(15)
C(1)-C(2)	1.352(3)	C(10)-C(12)	1.5314(16)
C(1)-H(1A)	0.95	C(11)-H(11A)	0.98
C(2)-C(3)	1.433(2)	C(11)-H(11B)	0.98
C(2)-H(2B)	0.95	C(11)-H(11C)	0.98
C(3)-C(4)	1.407(2)	C(12)-H(12A)	0.98
C(4)-C(5)	1.401(2)	C(12)-H(12B)	0.98
C(5)-C(6)	1.503(2)	C(12)-H(12C)	0.98

5.3.1.5.2. Bond angles

C(1)-S-C(4)	90.87(8)	N(2)-C(3)-C(2)	125.16(15)
C(6)-O(2)-C(7)	116.83(15)	C(4)-C(3)-C(2)	112.10(15)
C(5)-N(1)-C(9)	118.38(13)	C(5)-C(4)-C(3)	116.50(13)
C(9)-N(2)-C(3)	115.68(14)	C(5)-C(4)-S	132.18(12)
C(2)-C(1)-S	113.98(13)	C(3)-C(4)-S	111.32(11)
C(2)-C(1)-H(1A)	123.0	N(1)-C(5)-C(4)	120.75(14)
S-C(1)-H(1A)	123.0	N(1)-C(5)-C(6)	115.48(13)
C(1)-C(2)-C(3)	111.74(17)	C(4)-C(5)-C(6)	123.77(14)
C(1)-C(2)-H(2B)	124.1	O(1)-C(6)-O(2)	124.96(16)
C(3)-C(2)-H(2B)	124.1	O(1)-C(6)-C(5)	125.42(15)
N(2)-C(3)-C(4)	122.74(14)	O(2)-C(6)-C(5)	109.62(14)

C(8)-C(7)-O(2)	107.1(2)	C(9)-C(10)-C(12)#1	107.89(9)
C(8)-C(7)-H(7A)	110.3	C(11)-C(10)-C(12)	109.66(9)
O(2)-C(7)-H(7A)	110.3	C(9)-C(10)-C(12)	107.88(9)
C(8)-C(7)-H(7B)	110.3	C(12)#1-C(10)-C(12)	109.75(14)
O(2)-C(7)-H(7B)	110.3	C(10)-C(11)-H(11A)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.5	C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
C(7)-C(8)-H(8A)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(7)-C(8)-H(8B)	109.5	C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
C(7)-C(8)-H(8C)	109.5	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	C(10)-C(12)-H(12A)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(10)-C(12)-H(12B)	109.5
N(2)-C(9)-N(1)	125.95(14)	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
N(2)-C(9)-C(10)	119.17(13)	C(10)-C(12)-H(12C)	109.5
N(1)-C(9)-C(10)	114.88(13)	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
C(11)-C(10)-C(9)	111.95(13)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(11)-C(10)-C(12)#1	109.66(9)		

5.3.1.5.3. Torsion angles

C4-S-C1-C2	0.0	C7-O2-C6-O1	0.0
S-C1-C2-C3	0.0	C7-O2-C6-C5	180.0
C9-N2-C3-C4	0.0	N1-C5-C6-O1	0.0
C9-N2-C3-C2	180.0	C4-C5-C6-O1	180.0
C1-C2-C3-N2	180.0	N1-C5-C6-O2	180.0
C1-C2-C3-C4	0.0	C4-C5-C6-O2	0.0
N2-C3-C4-C5	0.0	C6-O2-C7-C8	180.0
C2-C3-C4-C5	180.0	C3-N2-C9-N1	0.0
N2-C3-C4-S	180.0	C3-N2-C9-C10	180.0
C2-C3-C4-S	0.0	C5-N1-C9-N2	0.0
C1-S-C4-C5	180.0	C5-N1-C9-C10	180.0
C1-S-C4-C3	0.0	N2-C9-C10-C11	0.0
C9-N1-C5-C4	0.0	N1-C9-C10-C11	180.0
C9-N1-C5-C6	180.0	N2-C9-C10-C12#1	-120.75(9)
C3-C4-C5-N1	0.0	N1-C9-C10-C12#1	59.25(9)
S-C4-C5-N1	180.0	N2-C9-C10-C12	120.75(9)
C3-C4-C5-C6	180.0	N1-C9-C10-C12	-59.25(9)
S-C4-C5-C6	0.0		

5.3.2. 9-Hydroxyimino-2,2-diphenyl-1-oxa-6-thia-3-aza-spiro[4.4]nona-3,7-dien-4,7-dicarbonsäure-4-ethylester-7-methylester (49)

5.3.2.1. Crystal data and structure refinement

Identification code	842mj1
Empirical formula	C23 H20 N2 O6 S
Formula weight	452.47
Temperature	300(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/c
Unit cell dimensions	a = 18.5802(13) Å; alpha = 90 deg. b = 10.1376(7) Å; beta = 96.587(2) deg. c = 11.9807(9) Å; gamma = 90 deg.
Volume	2241.8(3) $Å^3$
Z, Calculated density	4, 1.341 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.186 mm^{-1}
F(000)	944
Crystal size	0.50*0.30*0.12 mm - pale yellow oval
Diffractometer	Bruker SMART APEX CCD 3-circle (sealed X-ray tube, Mo Kalfa rad., graphite monochromator detectordistance 50.0 mm, 512x512 pixels)
Scan type / width / speed	w-scan frames / dw = 0.3ø / 5 sec. per frame hemisphere data collection
Theta range for data collection	2.64 to 24.70 deg.
Index ranges	-20<=h<=21 -11<=k<=9 -14<=l<=12
Reflections collected / unique	10733 / 3805 [R(int) = 0.0696]
Completeness to theta = 24.70	99.6%
Structure solution	Direct methods (program SHELXS97)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2 (prg SHELXL97)
Data / restraints / parameters	3805 / 0 / 293
Goodness-of-fit on F2	0.867
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0518, wR2 = 0.0778
R indices (all data)	R1 = 0.0999, wR2 = 0.0892
Largest diff. peak and hole	0.206 and -0.175 $eÅ^{-3}$

$R1 = \Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$, $wR2 = [\Sigma(w(F_o^2-F_c^2)^2)/\Sigma(w(F_o^2)^2)]^{½}$

---

*5.3.2.2. Atomic coordinates (*10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
S	3028(1)	1962(1)	8228(1)	53(1)
O(1)	3605(1)	4030(2)	5705(2)	58(1)
O(2)	3553(1)	4417(2)	7536(2)	60(1)
O(3)	2956(1)	-1008(2)	5047(2)	67(1)
O(4)	4286(1)	-430(2)	8196(2)	74(1)
O(5)	4069(1)	-1864(2)	9546(2)	54(1)
O(6)	1992(1)	67(2)	7889(2)	51(1)
N(1)	2811(1)	-1013(2)	6159(2)	52(1)
N(2)	2639(1)	-1366(2)	9141(2)	41(1)
C(1)	3209(2)	2345(3)	6872(2)	40(1)
C(2)	3129(2)	1354(3)	6127(2)	46(1)
C(3)	2896(2)	139(3)	6593(2)	41(1)
C(4)	2732(2)	276(3)	7808(2)	39(1)
C(5)	3477(2)	3671(3)	6616(3)	44(1)
C(6)	3830(2)	5731(3)	7412(3)	89(1)
C(7)	3083(2)	-750(3)	8604(2)	37(1)
C(8)	3884(2)	-991(3)	8750(3)	44(1)
C(9)	4842(2)	-2167(3)	9772(3)	71(1)
C(10)	4927(2)	-3194(4)	10656(3)	111(2)
C(11)	1920(2)	-788(3)	8833(2)	44(1)
C(12)	1717(2)	26(3)	9829(3)	51(1)
C(13)	1330(2)	1166(4)	9637(3)	87(1)
C(14)	1139(2)	1912(5)	10534(5)	122(2)
C(15)	1340(2)	1515(5)	11597(4)	108(2)
C(16)	1732(2)	389(5)	11810(3)	91(1)
C(17)	1919(2)	-351(4)	10918(3)	66(1)
C(18)	1356(2)	-1840(3)	8470(3)	49(1)
C(19)	1202(2)	-2812(4)	9212(3)	74(1)
C(20)	688(2)	-3770(4)	8911(4)	88(1)
C(21)	320(2)	-3755(4)	7857(5)	95(1)
C(22)	468(2)	-2814(5)	7110(3)	89(1)
C(23)	987(2)	-1854(4)	7407(3)	69(1)

5.3.2.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2 U_{11}+...+2 h k a b U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S	93(1)	36(1)	33(1)	-1(1)	12(1)	-5(1)
O(1)	85(2)	46(1)	46(1)	5(1)	19(1)	-9(1)
O(2)	97(2)	37(1)	44(1)	-6(1)	6(1)	14(1)
O(3)	104(2)	50(2)	49(2)	-14(1)	25(1)	11(2)
O(4)	59(2)	90(2)	75(2)	23(1)	17(1)	-8(1)
O(5)	49(1)	49(1)	62(1)	9(1)	2(1)	3(1)
O(6)	52(1)	52(1)	50(1)	15(1)	8(1)	7(1)
N(1)	69(2)	48(2)	39(2)	-6(1)	14(1)	-2(1)
N(2)	46(2)	36(2)	41(1)	4(1)	8(1)	2(1)
C(1)	56(2)	32(2)	34(2)	2(2)	6(1)	3(2)
C(2)	66(2)	38(2)	35(2)	0(2)	12(2)	0(2)
C(3)	57(2)	32(2)	36(2)	-4(2)	8(2)	-1(2)
C(4)	50(2)	32(2)	36(2)	0(1)	5(2)	-1(2)
C(5)	57(2)	38(2)	36(2)	2(2)	7(2)	-2(2)
C(6)	138(3)	44(2)	84(3)	-11(2)	12(2)	28(2)
C(7)	45(2)	30(2)	37(2)	-3(1)	8(2)	-4(2)
C(8)	53(2)	38(2)	43(2)	-5(2)	12(2)	-6(2)
C(9)	38(2)	77(3)	94(3)	0(2)	-5(2)	4(2)
C(10)	76(3)	114(4)	138(4)	37(3)	-7(3)	40(3)
C(11)	46(2)	44(2)	43(2)	7(2)	11(2)	4(2)
C(12)	46(2)	56(2)	52(2)	-5(2)	11(2)	2(2)
C(13)	90(3)	95(3)	76(3)	-15(2)	12(2)	35(3)
C(14)	134(4)	113(4)	120(4)	-39(4)	18(4)	49(3)
C(15)	94(4)	131(5)	101(4)	-63(4)	27(3)	-7(3)
C(16)	80(3)	134(4)	64(3)	-24(3)	31(2)	24(3)
C(17)	64(2)	84(3)	53(2)	-5(2)	17(2)	-8(2)
C(18)	44(2)	47(2)	55(2)	-5(2)	9(2)	7(2)
C(19)	73(3)	70(3)	80(3)	5(2)	13(2)	18(2)
C(20)	82(3)	74(3)	111(4)	0(3)	31(3)	-23(3)
C(21)	64(3)	93(4)	131(4)	-24(3)	25(3)	-25(3)
C(22)	61(3)	111(4)	91(3)	-25(3)	-4(2)	-16(3)
C(23)	56(2)	77(3)	73(3)	-9(2)	4(2)	-6(2)

*5.3.2.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

Hydrogen atoms inserted in idealized positions and refined riding with the atoms to which they were bonded. All H atoms had $U_{iso} = U_{eq}$*1.2 (*1.5 for CH_3) of their carrier atoms.

	x	y	z	U_{eq}
H(3O)	2890(20)	-1820(40)	4890(30)	150(20)
H(2)	3215	1444	5381	55
H(6A)	3864	6179	8122	133
H(6B)	3509	6208	6870	133
H(6C)	4302	5682	7161	133
H(9A)	5111	-1382	10025	85
H(9B)	5024	-2485	9095	85
H(10A)	5430	-3414	10822	166
H(10B)	4660	-3967	10396	166
H(10C)	4746	-2868	11322	166
H(13)	1193	1445	8904	104
H(14)	872	2683	10399	147
H(15)	1210	2015	12192	129
H(16)	1873	122	12545	109
H(17)	2186	-1121	11060	79
H(19)	1450	-2823	9932	89
H(20)	594	-4420	9421	105
H(21)	-32	-4389	7651	114
H(22)	219	-2814	6390	106
H(23)	1085	-1219	6885	83

5.3.2.5. Bond lengths [Å] and angles [deg]

5.3.2.5.1. Bond distances

S-C(1)	1.740(3)	O(5)-C(8)	1.317(3)
S-C(4)	1.847(3)	O(5)-C(9)	1.463(3)
O(1)-C(5)	1.201(3)	O(6)-C(4)	1.405(3)
O(2)-C(5)	1.331(3)	O(6)-C(11)	1.444(3)
O(2)-C(6)	1.441(3)	N(1)-C(3)	1.281(3)
O(3)-N(1)	1.389(3)	N(2)-C(7)	1.269(3)
O(3)-H(3O)	0.85(4)	N(2)-C(11)	1.467(3)
O(4)-C(8)	1.197(3)	C(1)-C(2)	1.341(3)

C(1)-C(5)	1.479(4)	C(13)-H(13)	0.9300
C(2)-C(3)	1.440(4)	C(14)-C(15)	1.347(5)
C(2)-H(2)	0.9300	C(14)-H(14)	0.9300
C(3)-C(4)	1.527(3)	C(15)-C(16)	1.363(5)
C(4)-C(7)	1.508(3)	C(15)-H(15)	0.9300
C(6)-H(6A)	0.9600	C(16)-C(17)	1.381(4)
C(6)-H(6B)	0.9600	C(16)-H(16)	0.9300
C(6)-H(6C)	0.9600	C(17)-H(17)	0.9300
C(7)-C(8)	1.498(4)	C(18)-C(23)	1.375(4)
C(9)-C(10)	1.481(4)	C(18)-C(19)	1.380(4)
C(9)-H(9A)	0.9700	C(19)-C(20)	1.380(4)
C(9)-H(9B)	0.9700	C(19)-H(19)	0.9300
C(10)-H(10A)	0.9600	C(20)-C(21)	1.365(5)
C(10)-H(10B)	0.9600	C(20)-H(20)	0.9300
C(10)-H(10C)	0.9600	C(21)-C(22)	1.358(5)
C(11)-C(18)	1.523(4)	C(21)-H(21)	0.9300
C(11)-C(12)	1.533(4)	C(22)-C(23)	1.387(4)
C(12)-C(13)	1.367(4)	C(22)-H(22)	0.9300
C(12)-C(17)	1.370(4)	C(23)-H(23)	0.9300
C(13)-C(14)	1.393(5)		

5.3.2.5.2. Bond angles

C(1)-S-C(4)	92.05(13)	O(1)-C(5)-O(2)	124.6(3)
C(5)-O(2)-C(6)	116.5(2)	O(1)-C(5)-C(1)	124.8(3)
N(1)-O(3)-H(3O)	100(3)	O(2)-C(5)-C(1)	110.6(2)
C(8)-O(5)-C(9)	116.3(2)	O(2)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-O(6)-C(11)	109.0(2)	O(2)-C(6)-H(6B)	109.5
C(3)-N(1)-O(3)	111.0(2)	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(7)-N(2)-C(11)	107.7(2)	O(2)-C(6)-H(6C)	109.5
C(2)-C(1)-C(5)	123.9(3)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
C(2)-C(1)-S	115.9(2)	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(5)-C(1)-S	120.2(2)	N(2)-C(7)-C(8)	123.8(3)
C(1)-C(2)-C(3)	113.4(3)	N(2)-C(7)-C(4)	113.6(2)
C(1)-C(2)-H(2)	123.3	C(8)-C(7)-C(4)	122.6(3)
C(3)-C(2)-H(2)	123.3	O(4)-C(8)-O(5)	126.4(3)
N(1)-C(3)-C(2)	130.6(3)	O(4)-C(8)-C(7)	122.1(3)
N(1)-C(3)-C(4)	116.2(2)	O(5)-C(8)-C(7)	111.5(3)
C(2)-C(3)-C(4)	113.2(2)	O(5)-C(9)-C(10)	107.6(3)
O(6)-C(4)-C(7)	102.0(2)	O(5)-C(9)-H(9°)	110.2
O(6)-C(4)-C(3)	110.8(2)	C(10)-C(9)-H(9A)	110.2
C(7)-C(4)-C(3)	114.8(2)	O(5)-C(9)-H(9B)	110.2
O(6)-C(4)-S	112.59(19)	C(10)-C(9)-H(9B)	110.2
C(7)-C(4)-S	111.85(18)	H(9A)-C(9)-H(9B)	108.5
C(3)-C(4)-S	104.97(19)	C(9)-C(10)-H(10A)	109.5

C(9)-C(10)-H(10B)	109.5	C(15)-C(16)-H(16)	120.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	C(17)-C(16)-H(16)	120.5
C(9)-C(10)-H(10C)	109.5	C(12)-C(17)-C(16)	121.3(4)
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	C(12)-C(17)-H(17)	119.3
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	C(16)-C(17)-H(17)	119.3
O(6)-C(11)-N(2)	105.8(2)	C(23)-C(18)-C(19)	118.1(3)
O(6)-C(11)-C(18)	108.6(2)	C(23)-C(18)-C(11)	121.7(3)
N(2)-C(11)-C(18)	111.7(2)	C(19)-C(18)-C(11)	120.1(3)
O(6)-C(11)-C(12)	109.9(2)	C(20)-C(19)-C(18)	121.4(3)
N(2)-C(11)-C(12)	108.5(2)	C(20)-C(19)-H(19)	119.3
C(18)-C(11)-C(12)	112.2(2)	C(18)-C(19)-H(19)	119.3
C(13)-C(12)-C(17)	118.5(3)	C(21)-C(20)-C(19)	119.5(4)
C(13)-C(12)-C(11)	119.7(3)	C(21)-C(20)-H(20)	120.2
C(17)-C(12)-C(11)	121.8(3)	C(19)-C(20)-H(20)	120.2
C(12)-C(13)-C(14)	120.3(4)	C(22)-C(21)-C(20)	119.9(4)
C(12)-C(13)-H(13)	119.8	C(22)-C(21)-H(21)	120.0
C(14)-C(13)-H(13)	119.8	C(20)-C(21)-H(21)	120.0
C(15)-C(14)-C(13)	120.0(4)	C(21)-C(22)-C(23)	120.7(4)
C(15)-C(14)-H(14)	120.0	C(21)-C(22)-H(22)	119.6
C(13)-C(14)-H(14)	120.0	C(23)-C(22)-H(22)	119.6
C(14)-C(15)-C(16)	120.8(4)	C(18)-C(23)-C(22)	120.2(4)
C(14)-C(15)-H(15)	119.6	C(18)-C(23)-H(23)	119.9
C(16)-C(15)-H(15)	119.6	C(22)-C(23)-H(23)	119.9
C(15)-C(16)-C(17)	119.1(4)		

5.3.2.5.3. Torsion angles

C4-S-C1-C2	-4.4(2)	C1-S-C4-C7	131.5(2)
C4-S-C1-C5	179.2(2)	C1-S-C4-C3	6.3(2)
C5-C1-C2-C3	176.9(3)	C6-O2-C5-O1	-1.8(4)
S-C1-C2-C3	0.6(3)	C6-O2-C5-C1	178.5(3)
O3-N1-C3-C2	-2.2(5)	C2-C1-C5-O1	5.1(5)
O3-N1-C3-C4	178.3(2)	S-C1-C5-O1	-178.8(2)
C1-C2-C3-N1	-174.8(3)	C2-C1-C5-O2	-175.1(3)
C1-C2-C3-C4	4.7(4)	S-C1-C5-O2	1.0(3)
C11-O6-C4-C7	12.1(3)	C11-N2-C7-C8	175.7(2)
C11-O6-C4-C3	134.8(2)	C11-N2-C7-C4	-3.3(3)
C11-O6-C4-S	-107.9(2)	O6-C4-C7-N2	-5.6(3)
N1-C3-C4-O6	-65.9(3)	C3-C4-C7-N2	-125.5(3)
C2-C3-C4-O6	114.5(3)	S-C4-C7-N2	115.0(2)
N1-C3-C4-C7	49.0(4)	O6-C4-C7-C8	175.4(2)
C2-C3-C4-C7	-130.6(3)	C3-C4-C7-C8	55.4(3)
N1-C3-C4-S	172.3(2)	S-C4-C7-C8	-64.0(3)
C2-C3-C4-S	-7.3(3)	C9-O5-C8-O4	0.2(4)
C1-S-C4-O6	-114.32(19)	C9-O5-C8-C7	-179.3(2)

N2-C7-C8-O4	176.9(3)	C7-N2-C11-C12	-107.1(3)
C4-C7-C8-O4	-4.2(4)	O6-C11-C12-C13	29.2(4)
N2-C7-C8-O5	-3.5(4)	N2-C11-C12-C13	144.4(3)
C4-C7-C8-O5	175.4(2)	C18-C11-C12-C13	-91.8(4)
C8-O5-C9-C10	-177.9(3)	O6-C11-C12-C17	-150.4(3)
C4-O6-C11-N2	-14.5(3)	N2-C11-C12-C17	-35.2(4)
C4-O6-C11-C18	-134.5(2)	C18-C11-C12-C17	88.7(3)
C4-O6-C11-C12	102.4(3)	C17-C12-C13-C14	-0.8(6)
C7-N2-C11-O6	10.8(3)	C11-C12-C13-C14	179.6(3)
C7-N2-C11-C18	128.7(2)		

5.3.3. 2-(1,1-Dimethylethyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-di-carbonsäuredimethylester (77b)

5.3.3.1. Crystal data and structure refinement

Identification code	1181
Empirical formula	C14 H24 N2 O4 S
Formula weight	316.41
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/c
Unit cell dimensions	a = 10.3893(9) Å; alpha = 90 deg. b = 16.3512(14) Å; beta = 94.398(2) deg. c = 8.8842(8) Å; gamma = 90 deg.
Volume	1504.8(2) $Å^3$
Z, Calculated density	4, 1.397 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.233 mm^{-1}
F(000)	680
Crystal size	0.42*0.38*0.32 mm, colorless intergrown prisms
Diffractometer	Bruker Smart APEX CCD 3-circle (sealed X-ray tube, Mo Kalfa rad., graphite monochromator detectordistance 50 mm, 512x512 pixels)
Scan type / width / speed	ome-scan frames / dome=0.3deg / 20sec per fram hemisphere data collection
Theta range for data collection	2.33 to 25.00 deg.
Index ranges	-12<=h<=12 -19<=k<=19 -10<=l<=10
Reflections collected / unique	7618 / 2445 [R(int) = 0.0310]
Completeness to theta = 25.00	92.1%
Absorption correction	none
Structure solution	Direct methods (program SHELXS97)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2 (prg SHELXL97)
Data / restraints / parameters	2445 / 0 / 190
Goodness-of-fit on F2	1.115
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1531
R indices (all data)	R1 = 0.0633, wR2 = 0.1553
Largest diff. peak and hole	0.344 and -0.377 $eÅ^{-3}$

$R1 = \Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$, $wR2 = [\Sigma(w(F_o^2-F_c^2)^2)/\Sigma(w(F_o^2)^2)]^{½}$

---

*5.3.3.2. Atomic coordinates (*10^4^) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2^*10^3^)*

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
S(1)	7365(1)	1430(1)	-91(1)	36(1)
O(1)	6597(3)	3508(2)	96(5)	71(1)
O(2)	8616(3)	3174(2)	-542(4)	64(1)
O(3)	7268(2)	333(2)	2339(3)	42(1)
O(4)	5495(2)	-215(1)	3246(3)	35(1)
N(1)	3942(2)	779(1)	1481(3)	28(1)
N(2)	3613(2)	1728(2)	-543(3)	32(1)
C(1)	6942(3)	2228(3)	-1491(5)	56(1)
C(2)	5475(3)	2218(2)	-1885(4)	39(1)
C(3)	4873(3)	1730(2)	-680(4)	30(1)
C(4)	5755(3)	1278(2)	265(3)	28(1)
C(5)	5227(3)	784(2)	1321(3)	28(1)
C(6)	3195(3)	1255(2)	578(3)	29(1)
C(7)	7341(4)	3057(3)	-601(5)	54(1)
C(8)	9101(4)	3881(2)	338(5)	53(1)
C(9)	6106(3)	276(2)	2344(3)	30(1)
C(10)	6328(3)	-667(2)	4336(4)	42(1)
C(11)	1748(3)	1302(2)	792(4)	32(1)
C(12)	1383(3)	750(3)	2057(5)	53(1)
C(13)	1449(3)	2193(2)	1176(5)	51(1)
C(14)	983(3)	1074(3)	-698(4)	47(1)

5.3.3.3. Anisotropic displacement parameters (Å^2^*10^3^)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+...+2h\ k\ a^*b^*U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	22(1)	35(1)	53(1)	0(1)	8(1)	0(1)
O(1)	35(1)	41(2)	137(3)	2(2)	14(2)	4(1)
O(2)	49(2)	62(2)	81(2)	-3(2)	4(1)	1(1)
O(3)	23(1)	53(1)	50(1)	8(1)	1(1)	7(1)
O(4)	28(1)	32(1)	44(1)	6(1)	-3(1)	1(1)
N(1)	23(1)	26(1)	35(1)	0(1)	1(1)	-1(1)

N(2)	24(1)	33(1)	38(1)	4(1)	0(1)	-2(1)
C(1)	32(2)	57(2)	82(3)	28(2)	16(2)	4(2)
C(2)	33(2)	46(2)	37(2)	3(1)	4(1)	-8(1)
C(3)	28(2)	28(1)	35(2)	-3(1)	4(1)	-2(1)
C(4)	22(1)	26(1)	35(2)	-5(1)	5(1)	1(1)
C(5)	24(1)	23(1)	36(2)	-6(1)	0(1)	2(1)
C(6)	23(1)	27(1)	36(2)	-7(1)	1(1)	1(1)
C(7)	47(2)	54(2)	60(2)	5(2)	9(2)	0(2)
C(8)	39(2)	40(2)	79(3)	1(2)	0(2)	-5(2)
C(9)	28(2)	28(1)	34(2)	-2(1)	4(1)	5(1)
C(10	34(2)	42(2)	50(2)	12(2)	-3(1)	3(1)
C(11)	20(1)	34(2)	41(2)	-2(1)	0(1)	4(1)
C(12)	29(2)	66(2)	64(2)	21(2)	10(2)	5(2)
C(13)	37(2)	42(2)	74(3)	-11(2)	8(2)	8(2)
C(14)	23(2)	64(2)	54(2)	-8(2)	3(1)	-3(2)

*5.3.3.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

Hydrogen atoms inserted in idealized positions and refined riding with the atoms to which they were bonded. All H atoms had $U_{iso} = U_{eq}$*1.2 (*1.5 for CH_3) of their carrier atoms.

	x	**y**	**z**	**U_{eq}**
H(1)	7428	2161	-2412	67
H(2A)	5131	2782	-1917	46
H(2B)	5275	1962	-2886	46
H(8A)	8630	4372	-17	63
H(8B)	10023	3953	213	63
H(8C)	8973	3791	1407	63
H(10A)	5800	-1012	4949	63
H(10B)	6830	-282	4991	63
H(10C)	6916	-1012	3803	63
H(12A)	1876	906	2998	79
H(12B)	1579	181	1812	79
H(12C)	458	804	2180	79
H(13A)	1941	2348	2118	76
H(13B)	524	2251	1298	76
H(13C)	1690	2550	358	76
H(14A)	1168	506	-957	70
H(14B)	1235	1436	-1504	70
H(14C)	57	1135	-584	70

5.3.3.5. Bond lengths [Å] and angles [deg]

5.3.3.5.1. Bond distances

S(1)-C(4)	1.744(3)	C(5)-C(9)	1.491(4)
S(1)-C(1)	1.833(4)	C(6)-C(11)	1.531(4)
O(1)-C(7)	1.265(5)	C(8)-H(8A)	0.9800
O(2)-C(7)	1.335(5)	C(8)-H(8B)	0.9800
O(2)-C(8)	1.463(5)	C(8)-H(8C)	0.9800
O(3)-C(9)	1.211(4)	C(10)-H(10A)	0.9800
O(4)-C(9)	1.330(4)	C(10)-H(10B)	0.9800
O(4)-C(10)	1.450(4)	C(10)-H(10C)	0.9800
N(1)-C(6)	1.326(4)	C(11)-C(12)	1.512(5)
N(1)-C(5)	1.353(4)	C(11)-C(13)	1.534(5)
N(2)-C(3)	1.324(4)	C(11)-C(14)	1.538(5)
N(2)-C(6)	1.359(4)	C(12)-H(12A)	0.9800
C(1)-C(2)	1.538(5)	C(12)-H(12B)	0.9800
C(1)-C(7)	1.607(6)	C(12)-H(12C)	0.9800
C(1)-H(1)	1.0000	C(13)-H(13A)	0.9800
C(2)-C(3)	1.509(4)	C(13)-H(13B)	0.9800
C(2)-H(2A)	0.9900	C(13)-H(13C)	0.9800
C(2)-H(2B)	0.9900	C(14)-H(14B)	0.9800
C(3)-C(4)	1.404(4)	C(14)-H(14C)	0.9800
C(4)-C(5)	1.383(4)	C(14)-H(14D)	0.9800

5.3.3.5.2. Bond angles

C(4)-S(1)-C(1)	92.36(15)	C(7)-C(1)-S(1)	103.1(3)
C(7)-O(2)-C(8)	115.7(3)	C(2)-C(1)-H(1)	111.5
C(9)-O(4)-C(10)	114.9(2)	C(7)-C(1)-H(1)	111.5
C(6)-N(1)-C(5)	118.0(2)	S(1)-C(1)-H(1)	111.5
C(3)-N(2)-C(6)	116.3(3)	C(3)-C(2)-C(1)	107.6(3)
C(2)-C(1)-C(7)	109.6(3)	C(3)-C(2)-H(2A)	110.2
C(2)-C(1)-S(1)	109.2(2)	C(1)-C(2)-H(2A)	110.2

C(3)-C(2)-H(2B)	110.2	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5
C(1)-C(2)-H(2B)	110.2	O(4)-C(10)-H(10C)	109.5
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.5	H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5
N(2)-C(3)-C(4)	123.3(3)	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5
N(2)-C(3)-C(2)	122.2(3)	C(12)-C(11)-C(6)	111.5(3)
C(4)-C(3)-C(2)	114.6(3)	C(12)-C(11)-C(13)	109.6(3)
C(5)-C(4)-C(3)	116.0(3)	C(6)-C(11)-C(13)	107.0(2)
C(5)-C(4)-S(1)	130.0(2)	C(12)-C(11)-C(14)	110.6(3)
C(3)-C(4)-S(1)	114.0(2)	C(6)-C(11)-C(14)	109.2(3)
N(1)-C(5)-C(4)	121.4(3)	C(13)-C(11)-C(14)	108.7(3)
N(1)-C(5)-C(9)	119.7(3)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(4)-C(5)-C(9)	118.9(3)	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
N(1)-C(6)-N(2)	124.9(3)	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
N(1)-C(6)-C(11)	119.3(3)	C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
N(2)-C(6)-C(11)	115.8(3)	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
O(1)-C(7)-O(2)	122.7(4)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
O(1)-C(7)-C(1)	126.0(3)	C(11)-C(13)-H(13A)	109.5
O(2)-C(7)-C(1)	111.0(3)	C(11)-C(13)-H(13B)	109.5
O(2)-C(8)-H(8A)	109.5	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
O(2)-C(8)-H(8B)	109.5	C(11)-C(13)-H(13C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
O(2)-C(8)-H(8C)	109.5	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	C(11)-C(14)-H(14B)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(11)-C(14)-H(14C)	109.5
O(3)-C(9)-O(4)	124.8(3)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
O(3)-C(9)-C(5)	121.2(3)	C(11)-C(14)-H(14D)	109.5
O(4)-C(9)-C(5)	113.9(2)	H(14B)-C(14)-H(14D)	109.5
O(4)-C(10)-H(10A)	109.5	H(14C)-C(14)-H(14D)	109.5
O(4)-C(10)-H(10B)	109.5		

5.3.3.5.3. Torsion angles

C4-S1-C1-C2	-12.4(3)	C7-C1-C2-C3	-96.4(3)
C4-S1-C1-C7	104.0(2)	S1-C1-C2-C3	15.8(4)

C6-N2-C3-C4	-0.3(4)	C3-N2-C6-C11	176.1(3)
C6-N2-C3-C2	179.2(3)	C8-O2-C7-O1	-2.2(6)
C1-C2-C3-N2	167.7(3)	C8-O2-C7-C1	-175.8(3)
C1-C2-C3-C4	-12.8(4)	C2-C1-C7-O1	20.8(6)
N2-C3-C4-C5	3.5(4)	S1-C1-C7-O1	-95.4(4)
C2-C3-C4-C5	-176.1(3)	C2-C1-C7-O2	-166.0(3)
N2-C3-C4-S1	-176.8(2)	S1-C1-C7-O2	77.9(3)
C2-C3-C4-S1	3.7(3)	C10-O4-C9-O3	3.5(4)
C1-S1-C4-C5	-175.0(3)	C10-O4-C9-C5	-175.2(3)
C1-S1-C4-C3	5.3(3)	N1-C5-C9-O3	-172.0(3)
C6-N1-C5-C4	0.9(4)	C4-C5-C9-O3	5.4(4)
C6-N1-C5-C9	178.2(3)	N1-C5-C9-O4	6.8(4)
C3-C4-C5-N1	-3.8(4)	C4-C5-C9-O4	-175.8(3)
S1-C4-C5-N1	176.6(2)	N1-C6-C11-C12	-1.2(4)
C3-C4-C5-C9	178.9(3)	N2-C6-C11-C12	179.6(3)
S1-C4-C5-C9	-0.8(4)	N1-C6-C11-C13	118.7(3)
C5-N1-C6-N2	2.7(4)	N2-C6-C11-C13	-60.5(4)
C5-N1-C6-C11	-176.4(2)	N1-C6-C11-C14	-123.8(3)
C3-N2-C6-N1	-3.0(4)	N2-C6-C11-C14	57.0(4)

5.3.4. 2-(5-(Methoxycarbonyl)-3-nitrothien-2-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4,6-di-carbonsäuredimethylester (86b)

5.3.4.1. Crystal data and structure refinement

Identification code	1162ttj2
Empirical formula	C16 H11 N3 O8 S2
Formula weight	437.40
Temperature	173(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/c
Unit cell dimensions	a = 16.776(2) Å; alpha = 90 deg. b = 26.436(3) Å; beta = 96.224(5) deg. c = 8.0399(10) Å; gamma = 90 deg.
Volume	3544.5(8) $Å^3$
Z, Calculated density	8, 1.639 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.355 mm^{-1}
F(000)	1792
Crystal size	0.60 x 0.25 x 0.10 mm, yellow plate
Diffractometer	Bruker Smart APEX CCD 3-circle (sealed X-ray tube, Mo Kalfa rad., graphite monochromator detector.distance 50 mm, 512x512 pixels)
Scan type / width / speed	ome-scan frames / dome=0.3deg / 20sec per fram full sphere data collection, 4 x 606 frames
Theta range for data collection	2.56 to 27.00 deg.
Index ranges	-20<=h<=21 -33<=k<=33 -10<=l<=10
Reflections collected / unique	22929 / 7689 [R(int) = 0.0431]
Completeness to theta = 27.00	99.3%
Absorption correction	Multi-scan (program SADABS; Sheldrick, 1996)
Structure solution	Direct methods (program SHELXS97)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2 (prg SHELXL97)
Data / restraints / parameters	7689 / 228 / 523
Goodness-of-fit on F2	1.087
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0578, wR2 = 0.1526
R indices (all data)	R1 = 0.0802, wR2 = 0.1766
Largest diff. peak and hole	1.148 and -0.627 $eÅ^{-3}$

$R1 = \Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$, $wR2 = [\Sigma(w(F_o^2-F_c^2)^2)/\Sigma(w(F_o^2)^2)]^{½}$

---

*5.3.4.2. Atomic coordinates (*10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.
Remarks: Two independent molecules per asymmetric unit.

	x	y	z	U_{eq}
S(1)	5299(1)	3026(1)	2112(1)	26(1)
S(2)	3526(1)	771(1)	3673(1)	27(1)
O(1)	4508(1)	4015(1)	2397(3)	39(1)
O(2)	3491(1)	3735(1)	3751(3)	39(1)
O(3)	6602(1)	2503(1)	871(3)	38(1)
O(4)	6726(1)	1657(1)	638(3)	35(1)
O(5)	5532(2)	500(1)	337(3)	56(1)
O(6)	6179(1)	356(1)	2706(3)	50(1)
O(7)	2473(1)	-112(1)	4545(3)	38(1)
O(8)	3338(1)	-706(1)	3806(3)	39(1)
N(1)	5383(1)	1502(1)	2112(3)	24(1)
N(2)	4176(1)	1793(1)	3174(3)	25(1)
N(3)	5567(1)	446(1)	1832(3)	25(1)
C(1)	4148(2)	3679(1)	2994(4)	28(1)
C(2)	4392(2)	3140(1)	2928(4)	25(1)
C(3)	3996(2)	2719(1)	3331(4)	26(1)
C(4)	4422(2)	2272(1)	2964(4)	24(1)
C(5)	5145(2)	2386(1)	2303(3)	23(1)
C(6)	5620(2)	1975(1)	1884(4)	24(1)
C(7)	6372(2)	2073(1)	1096(4)	27(1)
C(8)	4675(2)	1436(1)	2734(3)	23(1)
C(9)	4424(2)	910(1)	2925(4)	22(1)
C(10)	4814(2)	468(1)	2592(3)	21(1)
C(11)	4414(2)	25(1)	2953(3)	22(1)
C(12)	3701(2)	131(1)	3536(3)	25(1)
C(13)	3096(2)	-230(1)	4029(4)	28(1)
C(14)	3197(2)	4251(1)	3810(5)	39(1)
C(15)	7409(2)	1737(1)	-307(5)	41(1)
C(16)	2831(2)	-1094(1)	4422(5)	48(1)
S(1')	10395(1)	4153(1)	7422(1)	24(1)
S(2')	8568(1)	6422(1)	8623(1)	24(1)
O(1')	9800(1)	3170(1)	8729(3)	32(1)
O(2')	8528(1)	3442(1)	8706(3)	32(1)

O(3')	11602(1)	4656(1)	5819(3)	33(1)
O(4')	11703(1)	5497(1)	5397(3)	29(1)
O(5')	10499(1)	6782(1)	4945(3)	43(1)
O(6')	11156(1)	6702(1)	7381(3)	38(1)
O(7')	7550(1)	7326(1)	9503(3)	39(1)
O(8')	8363(1)	7896(1)	8443(3)	31(1)
N(1')	10369(1)	5670(1)	6903(3)	21(1)
N(2')	9227(1)	5390(1)	8242(3)	21(1)
N(3')	10536(1)	6722(1)	6445(3)	25(1)
C(1')	9307(2)	3503(1)	8607(3)	24(1)
C(2')	9511(2)	4044(1)	8317(3)	22(1)
C(3')	9094(2)	4466(1)	8638(3)	21(1)
C(4')	9493(2)	4910(1)	8127(3)	20(1)
C(5')	10203(2)	4792(1)	7426(3)	20(1)
C(6')	10630(2)	5196(1)	6807(3)	20(1)
C(7')	11370(2)	5085(1)	5973(3)	24(1)
C(8')	9686(2)	5742(1)	7625(3)	19(1)
C(9')	9427(2)	6269(1)	7728(3)	21(1)
C(10')	9776(2)	6703(1)	7195(3)	20(1)
C(11')	9375(2)	7152(1)	7489(3)	23(1)
C(12')	8706(2)	7057(1)	8272(4)	25(1)
C(13')	8131(2)	7431(1)	8815(4)	26(1)
C(14')	8287(2)	2921(1)	8992(5)	39(1)
C(15')	12397(2)	5402(1)	4502(4)	35(1)
C(16')	7841(2)	8303(1)	8850(5)	40(1)

5.3.4.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+...+2h\ k\ a^*b^*U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	29(1)	12(1)	37(1)	0(1)	5(1)	-3(1)
S(2)	29(1)	13(1)	40(1)	-1(1)	11(1)	0(1)
O(1)	45(1)	14(1)	60(2)	1(1)	14(1)	-4(1)
O(2)	46(1)	10(1)	64(2)	0(1)	22(1)	2(1)
O(3)	37(1)	16(1)	62(2)	-3(1)	20(1)	-5(1)
O(4)	35(1)	16(1)	56(1)	5(1)	18(1)	3(1)
O(5)	48(2)	91(2)	31(1)	-10(1)	13(1)	-11(1)
O(6)	31(1)	65(2)	53(2)	18(1)	7(1)	8(1)
O(7)	32(1)	26(1)	58(2)	7(1)	15(1)	-4(1)

O(8)	53(1)	14(1)	54(1)	-4(1)	25(1)	-11(1)
N(1)	27(1)	14(1)	33(1)	0(1)	4(1)	-3(1)
N(2)	27(1)	12(1)	37(1)	-1(1)	5(1)	-1(1)
N(3)	32(1)	13(1)	31(1)	-4(1)	6(1)	-3(1)
C(1)	33(2)	14(1)	36(2)	-3(1)	0(1)	-3(1)
C(2)	27(1)	13(1)	34(2)	-3(1)	3(1)	0(1)
C(3)	27(1)	18(1)	32(2)	-3(1)	3(1)	-3(1)
C(4)	28(1)	14(1)	30(2)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(5)	25(1)	12(1)	30(2)	-2(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	27(2)	14(1)	31(2)	1(1)	4(1)	0(1)
C(7)	26(1)	18(1)	37(2)	1(1)	6(1)	1(1)
C(8)	28(1)	13(1)	28(2)	-1(1)	2(1)	-1(1)
C(9)	25(1)	14(1)	28(1)	-1(1)	7(1)	-2(1)
C(10)	26(1)	15(1)	23(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(11)	32(2)	12(1)	24(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(12)	35(2)	12(1)	29(2)	2(1)	6(1)	-4(1)
C(13)	34(2)	17(1)	34(2)	0(1)	8(1)	-8(1)
C(14)	48(2)	12(1)	59(2)	-3(1)	20(2)	4(1)
C(15)	43(2)	27(2)	57(2)	1(1)	24(2)	2(1)
C(16)	63(2)	20(2)	65(2)	-3(2)	28(2)	-18(2)
S(1')	32(1)	9(1)	31(1)	0(1)	8(1)	4(1)
S(2')	25(1)	10(1)	37(1)	2(1)	8(1)	1(1)
O(1')	46(1)	11(1)	39(1)	1(1)	1(1)	5(1)
O(2')	40(1)	11(1)	48(1)	-1(1)	13(1)	-3(1)
O(3')	38(1)	15(1)	48(1)	0(1)	18(1)	4(1)
O(4')	33(1)	15(1)	42(1)	0(1)	17(1)	1(1)
O(5')	50(1)	49(2)	31(1)	3(1)	13(1)	-1(1)
O(6')	28(1)	40(1)	45(1)	-4(1)	2(1)	-1(1)
O(7')	35(1)	23(1)	62(2)	1(1)	19(1)	5(1)
O(8')	33(1)	8(1)	52(1)	-1(1)	9(1)	5(1)
N(1')	28(1)	11(1)	24(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
N(2')	27(1)	10(1)	26(1)	1(1)	3(1)	1(1)
N(3')	31(1)	12(1)	32(1)	-2(1)	7(1)	-1(1)
C(1')	37(2)	10(1)	24(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(2')	30(2)	12(1)	24(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
C(3')	24(1)	13(1)	25(1)	-1(1)	4(1)	0(1)
C(4')	25(1)	12(1)	21(1)	-1(1)	-1(1)	0(1)
C(5')	28(1)	11(1)	21(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(6')	25(1)	13(1)	22(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
C(7')	28(2)	16(1)	27(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
C(8')	24(1)	10(1)	23(1)	0(1)	0(1)	0(1)
C(9')	24(1)	13(1)	25(1)	-3(1)	0(1)	2(1)
C(10')	24(1)	13(1)	23(1)	-1(1)	0(1)	0(1)

C(11')	29(1)	12(1)	29(2)	1(1)	2(1)	0(1)
C(12')	30(2)	9(1)	35(2)	1(1)	3(1)	3(1)
C(13')	28(2)	15(1)	35(2)	0(1)	2(1)	4(1)
C(14')	52(2)	11(1)	57(2)	-3(1)	16(2)	-10(1)
C(15')	34(2)	26(2)	48(2)	1(1)	18(1)	1(1)
C(16')	36(2)	14(1)	69(2)	-2(1)	7(2)	11(1)

*5.3.4.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

Hydrogen atoms inserted in idealized positions and refined riding with the atoms to which they were bonded. All H atoms had $U_{iso} = U_{eq}$*1.2 (*1.5 for CH_3) of their carrier atoms.

	x	**y**	**z**	**U_{eq}**
H(3)	3499	2720	3797	31
H(11)	4613	-307	2811	27
H(14A)	2709	4257	4379	58
H(14B)	3076	4380	2668	58
H(14C)	3607	4464	4422	58
H(15A)	7632	1409	-587	61
H(15B)	7820	1933	370	61
H(15C)	7234	1922	-1339	61
H(16A)	3049	-1428	4206	72
H(16B)	2288	-1065	3847	72
H(16C)	2815	-1049	5628	72
H(3')	8605	4467	9133	25
H(11')	9544	7479	7187	28
H(14D)	7707	2908	9046	59
H(14E)	8566	2799	10050	59
H(14F)	8427	2706	8073	59
H(15D)	12606	5723	4126	53
H(15E)	12239	5186	3531	53
H(15F)	12814	5231	5248	53
H(16D)	8063	8627	8532	59
H(16E)	7797	8302	10056	59
H(16F)	7308	8256	8240	59

5.3.4.5. Bond lengths [Å] and angles [deg]

5.3.4.5.1. Bond distances

S(1)-C(5)	1.722(3)	C(11)-H(11)	0.9500
S(1)-C(2)	1.748(3)	C(12)-C(13)	1.479(3)
S(2)-C(9)	1.720(3)	C(14)-H(14A)	0.9800
S(2)-C(12)	1.721(3)	C(14)-H(14B)	0.9800
O(1)-C(1)	1.203(3)	C(14)-H(14C)	0.9800
O(2)-C(1)	1.324(3)	C(15)-H(15A)	0.9800
O(2)-C(14)	1.453(3)	C(15)-H(15B)	0.9800
O(3)-C(7)	1.219(3)	C(15)-H(15C)	0.9800
O(4)-C(7)	1.321(3)	C(16)-H(16A)	0.9800
O(4)-C(15)	1.458(3)	C(16)-H(16B)	0.9800
O(5)-N(3)	1.206(3)	C(16)-H(16C)	0.9800
O(6)-N(3)	1.203(3)	S(1')-C(5')	1.721(2)
O(7)-C(13)	1.207(3)	S(1')-C(2')	1.741(3)
O(8)-C(13)	1.340(3)	S(2')-C(12')	1.722(3)
O(8)-C(16)	1.452(3)	S(2')-C(9')	1.727(3)
N(1)-C(6)	1.331(3)	O(1')-C(1')	1.204(3)
N(1)-C(8)	1.349(3)	O(2')-C(1')	1.327(3)
N(2)-C(8)	1.334(3)	O(2')-C(14')	1.461(3)
N(2)-C(4)	1.349(3)	O(3')-C(7')	1.210(3)
N(3)-C(10)	1.463(3)	O(4')-C(7')	1.331(3)
C(1)-C(2)	1.483(3)	O(4')-C(15')	1.455(3)
C(2)-C(3)	1.355(4)	O(5')-N(3')	1.211(3)
C(3)-C(4)	1.427(4)	O(6')-N(3')	1.217(3)
C(3)-H(3)	0.9500	O(7')-C(13')	1.204(3)
C(4)-C(5)	1.409(4)	O(8')-C(13')	1.335(3)
C(5)-C(6)	1.409(4)	O(8')-C(16')	1.447(3)
C(6)-C(7)	1.495(4)	N(1')-C(6')	1.332(3)
C(8)-C(9)	1.466(3)	N(1')-C(8')	1.354(3)
C(9)-C(10)	1.378(3)	N(2')-C(8')	1.338(3)
C(10)-C(11)	1.396(3)	N(2')-C(4')	1.351(3)
C(11)-C(12)	1.360(4)	N(3')-C(10')	1.469(3)

C(1')-C(2')	1.495(3)	C(11')-H(11')	0.9500
C(2')-C(3')	1.357(3)	C(12')-C(13')	1.480(3)
C(3')-C(4')	1.433(3)	C(14')-H(14D)	0.9800
C(3')-H(3')	0.9500	C(14')-H(14E)	0.9800
C(4')-C(5')	1.407(4)	C(14')-H(14F)	0.9800
C(5')-C(6')	1.407(3)	C(15')-H(15D)	0.9800
C(6')-C(7')	1.502(4)	C(15')-H(15E)	0.9800
C(8')-C(9')	1.463(3)	C(15')-H(15F)	0.9800
C(9')-C(10')	1.379(3)	C(16')-H(16D)	0.9800
C(10')-C(11')	1.397(3)	C(16')-H(16E)	0.9800
C(11')-C(12')	1.368(4)	C(16')-H(16F)	0.9800

5.3.4.5.2. Bond angles

C(5)-S(1)-C(2)	89.47(12)	N(2)-C(4)-C(3)	125.8(2)
C(9)-S(2)-C(12)	91.49(12)	C(5)-C(4)-C(3)	111.8(2)
C(1)-O(2)-C(14)	115.0(2)	C(4)-C(5)-C(6)	117.2(2)
C(7)-O(4)-C(15)	115.3(2)	C(4)-C(5)-S(1)	112.82(19)
C(13)-O(8)-C(16)	114.8(2)	C(6)-C(5)-S(1)	130.0(2)
C(6)-N(1)-C(8)	117.5(2)	N(1)-C(6)-C(5)	120.4(2)
C(8)-N(2)-C(4)	115.0(2)	N(1)-C(6)-C(7)	120.0(2)
O(6)-N(3)-O(5)	123.5(3)	C(5)-C(6)-C(7)	119.5(2)
O(6)-N(3)-C(10)	119.0(2)	O(3)-C(7)-O(4)	125.2(3)
O(5)-N(3)-C(10)	117.5(2)	O(3)-C(7)-C(6)	121.3(2)
O(1)-C(1)-O(2)	125.4(3)	O(4)-C(7)-C(6)	113.5(2)
O(1)-C(1)-C(2)	122.8(3)	N(2)-C(8)-N(1)	127.5(2)
O(2)-C(1)-C(2)	111.8(2)	N(2)-C(8)-C(9)	116.6(2)
C(3)-C(2)-C(1)	129.6(3)	N(1)-C(8)-C(9)	115.9(2)
C(3)-C(2)-S(1)	114.6(2)	C(10)-C(9)-C(8)	129.4(2)
C(1)-C(2)-S(1)	115.7(2)	C(10)-C(9)-S(2)	109.80(19)
C(2)-C(3)-C(4)	111.3(2)	C(8)-C(9)-S(2)	120.79(19)
C(2)-C(3)-H(3)	124.4	C(9)-C(10)-C(11)	114.9(2)
C(4)-C(3)-H(3)	124.4	C(9)-C(10)-N(3)	124.4(2)
N(2)-C(4)-C(5)	122.4(2)	C(11)-C(10)-N(3)	120.6(2)

C(12)-C(11)-C(10)	111.0(2)	O(5')-N(3')-O(6')	124.7(2)
C(12)-C(11)-H(11)	124.5	O(5')-N(3')-C(10')	117.4(2)
C(10)-C(11)-H(11)	124.5	O(6')-N(3')-C(10')	117.8(2)
C(11)-C(12)-C(13)	127.9(2)	O(1')-C(1')-O(2')	125.4(2)
C(11)-C(12)-S(2)	112.76(19)	O(1')-C(1')-C(2')	123.0(3)
C(13)-C(12)-S(2)	119.4(2)	O(2')-C(1')-C(2')	111.7(2)
O(7)-C(13)-O(8)	125.2(2)	C(3')-C(2')-C(1')	128.8(2)
O(7)-C(13)-C(12)	124.7(3)	C(3')-C(2')-S(1')	115.01(19)
O(8)-C(13)-C(12)	110.1(2)	C(1')-C(2')-S(1')	116.23(19)
O(2)-C(14)-H(14A)	109.5	C(2')-C(3')-C(4')	110.7(2)
O(2)-C(14)-H(14B)	109.5	C(2')-C(3')-H(3')	124.7
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5	C(4')-C(3')-H(3')	124.7
O(2)-C(14)-H(14C)	109.5	N(2')-C(4')-C(5')	122.5(2)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5	N(2')-C(4')-C(3')	125.5(2)
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5	C(5')-C(4')-C(3')	112.0(2)
O(4)-C(15)-H(15A)	109.5	C(4')-C(5')-C(6')	117.3(2)
O(4)-C(15)-H(15B)	109.5	C(4')-C(5')-S(1')	112.66(18)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5	C(6')-C(5')-S(1')	130.0(2)
O(4)-C(15)-H(15C)	109.5	N(1')-C(6')-C(5')	120.7(2)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5	N(1')-C(6')-C(7')	120.1(2)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5	C(5')-C(6')-C(7')	119.1(2)
O(8)-C(16)-H(16A)	109.5	O(3')-C(7')-O(4')	125.4(2)
O(8)-C(16)-H(16B)	109.5	O(3')-C(7')-C(6')	121.3(2)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5	O(4')-C(7')-C(6')	113.2(2)
O(8)-C(16)-H(16C)	109.5	N(2')-C(8')-N(1')	127.5(2)
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5	N(2')-C(8')-C(9')	117.1(2)
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5	N(1')-C(8')-C(9')	115.4(2)
C(5')-S(1')-C(2')	89.63(12)	C(10')-C(9')-C(8')	129.6(2)
C(12')-S(2')-C(9')	91.56(12)	C(10')-C(9')-S(2')	109.62(19)
C(1')-O(2')-C(14')	114.5(2)	C(8')-C(9')-S(2')	120.80(19)
C(7')-O(4')-C(15')	114.8(2)	C(9')-C(10')-C(11')	115.3(2)
C(13')-O(8')-C(16')	115.8(2)	C(9')-C(10')-N(3')	124.9(2)
C(6')-N(1')-C(8')	117.2(2)	C(11')-C(10')-N(3')	119.7(2)
C(8')-N(2')-C(4')	114.8(2)	C(12')-C(11')-C(10')	110.8(2)

C(12')-C(11')-H(11')	124.6	H(14E)-C(14')-H(14F)	109.5
C(10')-C(11')-H(11')	124.6	O(4')-C(15')-H(15D)	109.5
C(11')-C(12')-C(13')	127.3(2)	O(4')-C(15')-H(15E)	109.5
C(11')-C(12')-S(2')	112.74(19)	H(15D)-C(15')-H(15E)	109.5
C(13')-C(12')-S(2')	120.0(2)	O(4')-C(15')-H(15F)	109.5
O(7')-C(13')-O(8')	125.9(2)	H(15D)-C(15')-H(15F)	109.5
O(7')-C(13')-C(12')	124.6(2)	H(15E)-C(15')-H(15F)	109.5
O(8')-C(13')-C(12')	109.5(2)	O(8')-C(16')-H(16D)	109.5
O(2')-C(14')-H(14D)	109.5	O(8')-C(16')-H(16E)	109.5
O(2')-C(14')-H(14E)	109.5	H(16D)-C(16')-H(16E)	109.5
H(14D)-C(14')-H(14E)	109.5	O(8')-C(16')-H(16F)	109.5
O(2')-C(14')-H(14F)	109.5	H(16D)-C(16')-H(16F)	109.5
H(14D)-C(14')-H(14F)	109.5	H(16E)-C(16')-H(16F)	109.5

5.3.4.5.3. Torsion angles

C14-O2-C1-O1	1.1(5)	C2-S1-C5-C4	0.2(2)
C14-O2-C1-C2	-177.8(3)	C2-S1-C5-C6	179.3(3)
O1-C1-C2-C3	-170.0(3)	C8-N1-C6-C5	0.8(4)
O2-C1-C2-C3	8.9(5)	C8-N1-C6-C7	-176.0(3)
O1-C1-C2-S1	6.2(4)	C4-C5-C6-N1	0.0(4)
O2-C1-C2-S1	-174.8(2)	S1-C5-C6-N1	-179.0(2)
C5-S1-C2-C3	0.3(2)	C4-C5-C6-C7	176.9(3)
C5-S1-C2-C1	-176.6(2)	S1-C5-C6-C7	-2.1(4)
C1-C2-C3-C4	175.6(3)	C15-O4-C7-O3	-4.3(5)
S1-C2-C3-C4	-0.7(3)	C15-O4-C7-C6	173.2(3)
C8-N2-C4-C5	1.0(4)	N1-C6-C7-O3	179.9(3)
C8-N2-C4-C3	179.6(3)	C5-C6-C7-O3	3.0(5)
C2-C3-C4-N2	-178.0(3)	N1-C6-C7-O4	2.3(4)
C2-C3-C4-C5	0.8(4)	C5-C6-C7-O4	-174.6(3)
N2-C4-C5-C6	-1.0(4)	C4-N2-C8-N1	-0.1(4)
C3-C4-C5-C6	-179.8(3)	C4-N2-C8-C9	-179.3(2)
N2-C4-C5-S1	178.2(2)	C6-N1-C8-N2	-0.8(4)
C3-C4-C5-S1	-0.6(3)	C6-N1-C8-C9	178.3(2)

N2-C8-C9-C10	-179.3(3)	C1'-C2'-C3'-C4'	-178.4(3)
N1-C8-C9-C10	1.5(5)	S1'-C2'-C3'-C4'	0.6(3)
N2-C8-C9-S2	0.2(4)	C8'-N2'-C4'-C5'	0.6(4)
N1-C8-C9-S2	-179.0(2)	C8'-N2'-C4'-C3'	-177.5(2)
C12-S2-C9-C10	0.4(2)	C2'-C3'-C4'-N2'	178.5(3)
C12-S2-C9-C8	-179.2(2)	C2'-C3'-C4'-C5'	0.3(3)
C8-C9-C10-C11	178.5(3)	N2'-C4'-C5'-C6'	-1.1(4)
S2-C9-C10-C11	-1.0(3)	C3'-C4'-C5'-C6'	177.2(2)
C8-C9-C10-N3	-4.9(5)	N2'-C4'-C5'-S1'	-179.4(2)
S2-C9-C10-N3	175.6(2)	C3'-C4'-C5'-S1'	-1.1(3)
O6-N3-C10-C9	104.0(3)	C2'-S1'-C5'-C4'	1.2(2)
O5-N3-C10-C9	-79.0(4)	C2'-S1'-C5'-C6'	-176.8(3)
O6-N3-C10-C11	-79.6(3)	C8'-N1'-C6'-C5'	0.4(4)
O5-N3-C10-C11	97.5(3)	C8'-N1'-C6'-C7'	178.0(2)
C9-C10-C11-C12	1.3(4)	C4'-C5'-C6'-N1'	0.6(4)
N3-C10-C11-C12	-175.5(2)	S1'-C5'-C6'-N1'	178.6(2)
C10-C11-C12-C13	178.8(3)	C4'-C5'-C6'-C7'	-177.0(2)
C10-C11-C12-S2	-0.9(3)	S1'-C5'-C6'-C7'	0.9(4)
C9-S2-C12-C11	0.3(2)	C15'-O4'-C7'-O3'	0.8(4)
C9-S2-C12-C13	-179.5(2)	C15'-O4'-C7'-C6'	-176.9(2)
C16-O8-C13-O7	-6.9(5)	N1'-C6'-C7'-O3'	-177.4(3)
C16-O8-C13-C12	173.5(3)	C5'-C6'-C7'-O3'	0.2(4)
C11-C12-C13-O7	179.7(3)	N1'-C6'-C7'-O4'	0.4(4)
S2-C12-C13-O7	-0.6(4)	C5'-C6'-C7'-O4'	178.0(2)
C11-C12-C13-O8	-0.7(4)	C4'-N2'-C8'-N1'	0.6(4)
S2-C12-C13-O8	179.0(2)	C4'-N2'-C8'-C9'	-179.6(2)
C14'-O2'-C1'-O1'	0.2(4)	C6'-N1'-C8'-N2'	-1.1(4)
C14'-O2'-C1'-C2'	-179.9(2)	C6'-N1'-C8'-C9'	179.1(2)
O1'-C1'-C2'-C3'	-158.5(3)	N2'-C8'-C9'-C10'	-179.7(3)
O2'-C1'-C2'-C3'	21.7(4)	N1'-C8'-C9'-C10'	0.1(4)
O1'-C1'-C2'-S1'	22.5(4)	N2'-C8'-C9'-S2'	0.4(3)
O2'-C1'-C2'-S1'	-157.4(2)	N1'-C8'-C9'-S2'	-179.75(19)
C5'-S1'-C2'-C3'	-1.1(2)	C12'-S2'-C9'-C10'	-0.4(2)
C5'-S1'-C2'-C1'	178.1(2)	C12'-S2'-C9'-C8'	179.5(2)

C8'-C9'-C10'-C11'	-179.7(3)	C10'-C11'-C12'-C13'	179.1(3)
S2'-C9'-C10'-C11'	0.2(3)	C10'-C11'-C12'-S2'	-0.5(3)
C8'-C9'-C10'-N3'	-3.0(5)	C9'-S2'-C12'-C11'	0.5(2)
S2'-C9'-C10'-N3'	176.9(2)	C9'-S2'-C12'-C13'	-179.2(2)
O5'-N3'-C10'-C9'	104.1(3)	C16'-O8'-C13'-O7'	-2.8(5)
O6'-N3'-C10'-C9'	-79.4(3)	C16'-O8'-C13'-C12'	178.0(3)
O5'-N3'-C10'-C11'	-79.3(3)	C11'-C12'-C13'-O7'	-179.9(3)
O6'-N3'-C10'-C11'	97.2(3)	S2'-C12'-C13'-O7'	-0.3(4)
C9'-C10'-C11'-C12'	0.2(4)	C11'-C12'-C13'-O8'	-0.7(4)
N3'-C10'-C11'-C12'	-176.7(2)	S2'-C12'-C13'-O8'	178.9(2)

5.3.5. 2,2'-Thiobis(3-Nitro-thiophen) (101)

5.3.5.1. Crystal data and structure refinement

Identification code	1163msfr
Empirical formula	C8 H4 N2 O4 S3
Formula weight	288.31
Temperature	297 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 7.575(3) Å; alpha = 96.429(10) deg.
	b = 10.110(5) Å; beta = 99.587(11) deg.
	c = 15.235(7) Å; gamma = 100.964(10) deg.
Volume	1116.9(9) $Å^3$
Z, Calculated density	4, 1.715 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.666 mm^{-1}
F(000)	584
Crystal size	0.40 x 0.35 x 0.18 mm, yellow plate
Diffractometer	Bruker Smart APEX CCD 3-circle (sealed X-ray tube, Mo Kalfa rad., graphite monochromator detector.distance 50 mm, 512x512 pixels)
Scan type / width / speed	ome-scan frames / 20sec per frame
	partial data collection
Theta range for data collection	2.65 to 25.00 deg.
Index ranges	-8<=h<=9
	-5<=k<=12
	-14<=l<=16
Reflections collected / unique	3174 / 2936 [R(int) = 0.0490]
Completeness to theta = 25.00	74.7%
Absorption correction	none
Structure solution	Direct methods (program SHELXS97)
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2 (prg SHELXL97)
Data / restraints / parameters	2936 / 129 / 307
Goodness-of-fit on F2	1.055
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0858, wR2 = 0.2506
R indices (all data)	R1 = 0.0987, wR2 = 0.2602
Largest diff. peak and hole	0.69 and -0.45 $eÅ^{-3}$

$R1 = \Sigma||F_o|-|F_c||/\Sigma|F_o|$, $wR2 = [\Sigma(w(F_o^2-F_c^2)^2)/\Sigma(w(F_o^2)^2)]^{½}$

---

*5.3.5.2. Atomic coordinates (*10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.
Remarks: Two independent molecules

	x	y	z	U_{eq}
S(1)	2277(3)	3617(2)	1155(2)	52(1)
S(2)	3708(4)	782(3)	2556(2)	63(1)
S(3)	5690(3)	2387(2)	1359(2)	51(1)
N(1)	7348(9)	5440(7)	1212(6)	61(2)
N(2)	2469(10)	30(8)	-92(6)	60(2)
O(1)	8024(10)	6634(7)	1219(7)	86(3)
O(2)	8237(8)	4549(7)	1265(6)	69(2)
O(3)	1320(11)	-893(8)	-562(6)	91(3)
O(4)	3437(14)	896(9)	-394(6)	103(3)
C(1)	2444(12)	5304(9)	1042(7)	60(3)
C(2)	4201(11)	5955(8)	1067(7)	55(2)
C(3)	5404(10)	5055(7)	1157(6)	41(2)
C(4)	4573(10)	3731(7)	1220(6)	42(2)
C(5)	3891(10)	1079(7)	1488(6)	47(2)
C(6)	2684(11)	80(7)	860(6)	49(2)
C(7)	1650(12)	-923(8)	1254(8)	59(2)
C(8)	2071(14)	-679(10)	2166(8)	70(3)
S(1')	12796(3)	3932(3)	4153(2)	73(1)
S(2')	8854(3)	997(2)	2947(2)	53(1)
S(3')	9556(4)	2570(3)	4832(2)	68(1)
N(1')	7813(10)	4623(8)	3517(6)	64(2)
N(2')	7136(14)	-245(11)	5071(8)	87(3)
O(1')	7406(11)	5624(8)	3208(6)	86(3)
O(2')	6735(9)	3701(8)	3695(6)	84(2)
O(3')	7863(15)	672(13)	5683(7)	115(3)
O(4')	6080(15)	-1274(12)	5145(9)	130(4)
C(1')	12714(13)	5158(11)	3504(8)	80(3)
C(2')	11027(13)	5389(10)	3253(8)	68(3)
C(3')	9741(11)	4554(8)	3638(7)	58(2)
C(4')	10487(10)	3675(8)	4139(6)	55(2)
C(5')	8605(11)	1111(8)	4041(6)	48(2)
C(6')	7573(12)	-81(9)	4208(7)	60(2)

C(7')	7096(15)	-1102(10)	3437(9)	81(3)
C(8')	7649(14)	-661(10)	2716(8)	71(3)

5.3.5.3. Anisotropic displacement parameters ($Å^2*10^3$)

The anisotropic displacement factor exponent takes the for m $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+...+2h\ ka^*b^*U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	30(1)	51(1)	73(2)	8(1)	12(1)	3(1)
S(2)	59(1)	73(2)	64(2)	18(1)	17(1)	17(1)
S(3)	34(1)	47(1)	71(2)	7(1)	11(1)	7(1)
N(1)	38(3)	55(4)	76(6)	1(4)	2(4)	-8(3)
N(2)	46(4)	63(5)	69(5)	8(4)	4(4)	15(3)
O(1)	61(4)	59(4)	130(8)	22(4)	20(5)	-15(3)
O(2)	35(3)	71(4)	96(6)	15(4)	12(3)	0(3)
O(3)	77(5)	92(5)	82(6)	-33(4)	-2(4)	2(4)
O(4)	124(8)	98(6)	63(6)	28(5)	-5(5)	-26(5)
C(1)	53(4)	56(5)	69(7)	13(5)	7(5)	11(4)
C(2)	52(4)	49(4)	64(7)	8(4)	17(5)	4(3)
C(3)	40(3)	49(4)	33(5)	9(4)	15(4)	0(3)
C(4)	35(4)	41(3)	46(6)	5(3)	5(4)	0(3)
C(5)	34(4)	39(4)	70(5)	7(3)	13(4)	9(3)
C(6)	43(4)	36(4)	67(5)	4(3)	8(4)	11(3)
C(7)	51(5)	40(4)	91(7)	15(4)	29(5)	9(3)
C(8)	57(6)	71(6)	92(7)	34(5)	31(6)	15(4)
S(1')	45(1)	88(2)	79(2)	-3(2)	3(1)	10(1)
S(2')	54(1)	59(1)	45(2)	1(1)	10(1)	12(1)
S(3')	70(2)	88(2)	37(2)	-4(1)	4(1)	11(1)
N(1')	50(4)	70(5)	65(6)	-16(4)	4(4)	17(3)
N(2')	80(7)	110(7)	106(7)	73(6)	43(6)	53(5)
O(1')	75(5)	83(5)	99(7)	12(4)	1(5)	26(4)
O(2')	45(4)	103(6)	106(7)	11(5)	18(4)	15(4)
O(3')	103(7)	199(10)	65(6)	40(6)	38(6)	58(7)
O(4')	124(8)	148(8)	167(12)	114(8)	84(8)	46(6)
C(1')	51(5)	78(7)	97(10)	0(5)	11(6)	-9(5)
C(2')	61(5)	58(5)	75(8)	3(4)	6(5)	4(4)
C(3')	48(4)	52(5)	67(7)	-12(4)	9(4)	7(3)
C(4')	39(4)	63(5)	53(6)	-15(3)	4(4)	9(3)
C(5')	44(4)	70(4)	36(5)	14(3)	10(4)	18(3)

C(6')	50(5)	70(5)	71(5)	32(4)	17(4)	22(4)
C(7')	59(6)	56(5)	129(8)	17(5)	18(6)	11(4)
C(8')	63(6)	62(5)	83(7)	-15(5)	5(5)	22(4)

*5.3.5.4. Hydrogen coordinates (*10^4) and isotropic displacement parameters (Å^2*10^3)*

Hydrogen atoms inserted in idealized positions and refined riding with the atoms to which they were bonded. All H atoms had $U_{iso} = U_{eq}$*1.2 (*1.5 for CH_3) of their carrier atoms.

	x	**y**	**z**	**U_{eq}**
H(1)	1449	5724	972	72
H(2)	4560	6876	1029	66
H(7)	780	-1665	926	70
H(8)	1534	-1239	2537	84
H(1')	13745	5637	3333	96
H(2')	10744	6014	2876	81
H(7')	6464	-1986	3436	97
H(8')	7410	-1191	2153	86

5.3.5.5. Bond lengths [Å] and angles [deg]

5.3.5.5.1. Bond distances

S(1)-C(4)	1.706(7)	C(3)-C(4)	1.387(10)
S(1)-C(1)	1.716(9)	C(5)-C(6)	1.382(10)
S(2)-C(5)	1.710(10)	C(6)-C(7)	1.412(11)
S(2)-C(8)	1.713(10)	C(7)-C(8)	1.356(14)
S(3)-C(4)	1.746(7)	C(7)-H(7)	0.9300
S(3)-C(5)	1.762(7)	C(8)-H(8)	0.9300
N(1)-O(1)	1.217(9)	S(1')-C(1')	1.674(11)
N(1)-O(2)	1.225(9)	S(1')-C(4')	1.715(8)
N(1)-C(3)	1.436(10)	S(2')-C(5')	1.702(9)
N(2)-O(4)	1.214(10)	S(2')-C(8')	1.716(10)
N(2)-O(3)	1.215(9)	S(3')-C(5')	1.748(8)
N(2)-C(6)	1.428(11)	S(3')-C(4')	1.753(10)
C(1)-C(2)	1.360(11)	N(1')-O(2')	1.204(10)
C(1)-H(1)	0.9300	N(1')-O(1')	1.232(10)
C(2)-C(3)	1.407(11)	N(1')-C(3')	1.457(10)
C(2)-H(2)	0.9300	N(2')-O(3')	1.214(13)

N(2')-O(4')	1.214(12)	C(3')-C(4')	1.374(11)
N(2')-C(6')	1.427(13)	C(5')-C(6')	1.380(11)
C(1')-C(2')	1.344(13)	C(6')-C(7')	1.422(13)
C(1')-H(1')	0.9300	C(7')-C(8')	1.330(14)
C(2')-C(3')	1.413(12)	C(7')-H(7')	0.9300
C(2')-H(2')	0.9300	C(8')-H(8')	0.9300

5.3.5.5.2. Bond angles

C(4)-S(1)-C(1)	92.7(4)	C(1')-S(1')-C(4')	91.9(5)
C(5)-S(2)-C(8)	92.2(5)	C(5')-S(2')-C(8')	91.7(5)
C(4)-S(3)-C(5)	101.8(4)	C(5')-S(3')-C(4')	100.2(4)
O(1)-N(1)-O(2)	123.7(7)	O(2')-N(1')-O(1')	124.8(8)
O(1)-N(1)-C(3)	118.3(8)	O(2')-N(1')-C(3')	118.9(8)
O(2)-N(1)-C(3)	118.0(7)	O(1')-N(1')-C(3')	116.2(9)
O(4)-N(2)-O(3)	123.2(10)	O(3')-N(2')-O(4')	124.7(13)
O(4)-N(2)-C(6)	119.1(8)	O(3')-N(2')-C(6')	116.7(10)
O(3)-N(2)-C(6)	117.6(8)	O(4')-N(2')-C(6')	118.7(12)
C(2)-C(1)-S(1)	112.1(7)	C(2')-C(1')-S(1')	114.0(8)
C(2)-C(1)-H(1)	123.9	C(2')-C(1')-H(1')	123.0
S(1)-C(1)-H(1)	123.9	S(1')-C(1')-H(1')	123.0
C(1)-C(2)-C(3)	111.2(7)	C(1')-C(2')-C(3')	110.7(9)
C(1)-C(2)-H(2)	124.4	C(1')-C(2')-H(2')	124.6
C(3)-C(2)-H(2)	124.4	C(3')-C(2')-H(2')	124.6
C(4)-C(3)-C(2)	114.5(7)	C(4')-C(3')-C(2')	113.5(8)
C(4)-C(3)-N(1)	121.0(7)	C(4')-C(3')-N(1')	123.4(9)
C(2)-C(3)-N(1)	124.5(7)	C(2')-C(3')-N(1')	123.1(9)
C(3)-C(4)-S(1)	109.4(5)	C(3')-C(4')-S(1')	109.8(7)
C(3)-C(4)-S(3)	125.7(6)	C(3')-C(4')-S(3')	131.3(7)
S(1)-C(4)-S(3)	124.9(4)	S(1')-C(4')-S(3')	118.3(5)
C(6)-C(5)-S(2)	110.5(6)	C(6')-C(5')-S(2')	111.3(7)
C(6)-C(5)-S(3)	130.9(7)	C(6')-C(5')-S(3')	125.5(8)
S(2)-C(5)-S(3)	118.0(5)	S(2')-C(5')-S(3')	123.2(5)
C(5)-C(6)-C(7)	113.1(8)	C(5')-C(6')-C(7')	111.6(9)
C(5)-C(6)-N(2)	124.9(7)	C(5')-C(6')-N(2')	122.6(9)
C(7)-C(6)-N(2)	121.9(7)	C(7')-C(6')-N(2')	125.8(9)
C(8)-C(7)-C(6)	112.2(8)	C(8')-C(7')-C(6')	113.0(9)
C(8)-C(7)-H(7)	123.9	C(8')-C(7')-H(7')	123.5
C(6)-C(7)-H(7)	123.9	C(6')-C(7')-H(7')	123.5
C(7)-C(8)-S(2)	112.1(8)	C(7')-C(8')-S(2')	112.2(8)
C(7)-C(8)-H(8)	124.0	C(7')-C(8')-H(8')	123.9
S(2)-C(8)-H(8)	124.0	S(2')-C(8')-H(8')	123.9

5.3.5.5.3. Torsion angles

C4-S1-C1-C2	-1.0(9)	C4'-S1'-C1'-C2'	-1.1(10)
S1-C1-C2-C3	1.4(12)	S1'-C1'-C2'-C3'	2.3(13)
C1-C2-C3-C4	-1.3(13)	C1'-C2'-C3'-C4'	-2.6(13)
C1-C2-C3-N1	-179.3(9)	C1'-C2'-C3'-N1'	177.2(9)
O1-N1-C3-C4	-174.7(9)	O2'-N1'-C3'-C4'	-16.2(14)
O2-N1-C3-C4	4.1(14)	O1'-N1'-C3'-C4'	166.1(9)
O1-N1-C3-C2	3.2(15)	O2'-N1'-C3'-C2'	164.1(10)
O2-N1-C3-C2	-178.0(9)	O1'-N1'-C3'-C2'	-13.6(14)
C2-C3-C4-S1	0.5(10)	C2'-C3'-C4'-S1'	1.8(10)
N1-C3-C4-S1	178.7(7)	N1'-C3'-C4'-S1'	-178.0(7)
C2-C3-C4-S3	-178.7(7)	C2'-C3'-C4'-S3'	172.9(7)
N1-C3-C4-S3	-0.5(13)	N1'-C3'-C4'-S3'	-6.8(14)
C1-S1-C4-C3	0.2(7)	C1'-S1'-C4'-C3'	-0.4(8)
C1-S1-C4-S3	179.4(7)	C1'-S1'-C4'-S3'	-172.9(6)
C5-S3-C4-C3	174.9(8)	C5'-S3'-C4'-C3'	88.4(9)
C5-S3-C4-S1	-4.2(7)	C5'-S3'-C4'-S1'	-101.1(6)
C8-S2-C5-C6	1.2(7)	C8'-S2'-C5'-C6'	-1.9(7)
C8-S2-C5-S3	-170.7(5)	C8'-S2'-C5'-S3'	178.1(6)
C4-S3-C5-C6	91.4(8)	C4'-S3'-C5'-C6'	-175.6(8)
C4-S3-C5-S2	-98.7(5)	C4'-S3'-C5'-S2'	4.4(6)
S2-C5-C6-C7	-1.0(9)	S2'-C5'-C6'-C7'	3.5(10)
S3-C5-C6-C7	169.5(7)	S3'-C5'-C6'-C7'	-176.5(7)
S2-C5-C6-N2	179.2(6)	S2'-C5'-C6'-N2'	-179.0(7)
S3-C5-C6-N2	-10.3(13)	S3'-C5'-C6'-N2'	1.0(13)
O4-N2-C6-C5	2.1(14)	O3'-N2'-C6'-C5'	-6.9(15)
O3-N2-C6-C5	-178.3(8)	O4'-N2'-C6'-C5'	173.1(10)
O4-N2-C6-C7	-177.6(10)	O3'-N2'-C6'-C7'	170.2(11)
O3-N2-C6-C7	1.9(12)	O4'-N2'-C6'-C7'	-9.8(16)
C5-C6-C7-C8	0.2(11)	C5'-C6'-C7'-C8'	-3.8(13)
N2-C6-C7-C8	180.0(8)	N2'-C6'-C7'-C8'	178.8(9)
C6-C7-C8-S2	0.7(11)	C6'-C7'-C8'-S2'	2.3(12)
C5-S2-C8-C7	-1.1(8)	C5'-S2'-C8'-C7'	-0.3(9)