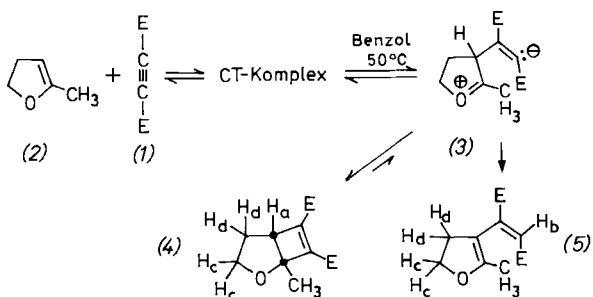
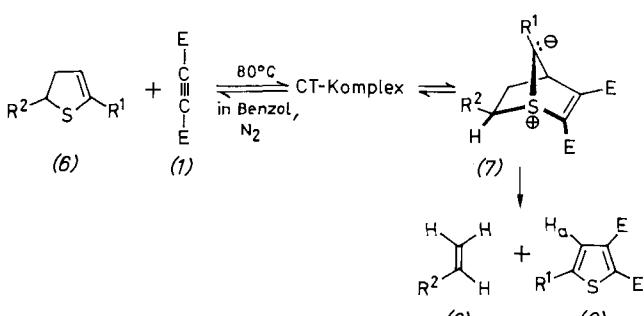


als reaktiv genug, um über einen schwach gelben CT-Komplex das [2 + 2]-Cycloaddukt (4)^[2] sowie den 2-(2-Methyl-4,5-dihydro-3-furyl)fumarsäure-dimethylester (5)^[3] zu ergeben.



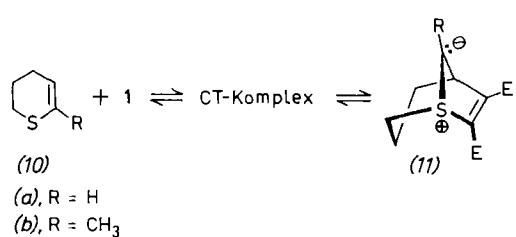
Die Bildung von (5) aus dem Cycloaddukt (4) ist ausgeschlossen, da (4) selbst in siedendem Toluol (110 °C) stabil ist. Wir nehmen an, daß sich wie bei den [2 + 2]-Cycloadditionen mit TCNE ein zwitterionisches Zwischenprodukt (3) aus dem CT-Komplex bildet, da sich nur so die Entstehung von (5) zwangsläufig durch Prototropie im Dipol erklären läßt. Dann beruht der bemerkenswerte reaktionsfördernde Einfluß einer α -Methylgruppe, wie er auch bei der [2 + 2]-Cycloaddition von (1) an 2-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-pyrane^[4] und von TCNE an Enolether und Thienoether^[1] beobachtet wurde, auf einer Stabilisierung der Oxonium-Ionen vom Typ (3); durch Alkylsubstituenten werden die zum Zwitterion führenden, im reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu überwindenden Übergangszustände abgesenkt.

Die Thienoether (6a-c) sowie (10a, b) bilden in Benzol mit (1) gelbe CT-Komplexe. Während aber die 3,4-Dihydro-2H-thiopyrane (10a, b) aus siedendem Benzol unverändert zurückgewonnen werden, reagieren die 2,3-Dihydrothiophene mit (1) in siedendem Benzol innerhalb mehrerer Stunden zu Alkenen (8) und 2,3-Thiophencarbonsäure-dimethylestern (9)^[5].



(6a), R¹ = R² = H → (8a), R² = H + (9a), R¹ = H
 (6b), R¹ = CH₃, R² = H → (8a), R² = H + (9b), R¹ = CH₃
 (6c), R¹ = CH₃, R² = i-C₃H₇ → (8b), R² = i-C₃H₇ + (9b), R¹ = CH₃

Von den drei 2,3-Dihydrothiophenen reagiert (6c) am raschesten. 3-Methyl-1-butene (8b) ist offenbar eine bessere Abgangsgruppe als Ethylen. Dies zeigte sich auch beim Versuch, (6a-c) in siedendem Xylool (140 °C) mit Propiolsäuremethylester umzusetzen, wobei nur mit (6c) Olefin-Eliminierung zu (8b) beobachtet wurde.



Die Ergebnisse lassen sich zwangsläufig interpretieren, wenn man eine [2 + 3]-Cycloaddition von (1) an die Thienoether (6) zum bicyclischen Sulfonium-ylid (7) annimmt, welches anschließend im Sinne einer Retro-[2 + 3]-Cycloaddition unter Abspaltung des Alkens (8) zum 2,3-Thiophencarbonsäureester (9) reagiert. Das Sulfonium-ylid (7) kann durch Überlappung des sp³-Anion-Orbitals mit einem Schwefel-d-Orbital stabilisiert werden^[9]; im Sauerstoff-Analogon von (7) ist die Bildung einer (p-d) π -Bindung dagegen nicht möglich. Die Reaktion von (1) mit (2) bevorzugt daher anscheinend den energetisch günstigeren Weg über den 1,4-Dipol (3). Auch mit den 3,4-Dihydro-2H-thiopyranen (10a, b) sollte (1) über CT-Komplexe zu Sulfonium-yliden (11) reagieren, doch erweist sich dieser Weg als Sackgasse, da die Stabilisierung unter Retro-[2 + 3]-Cycloaddition zu (1) + (10) offenbar wesentlich effektiver ist als die Fragmentierung zu 2,3-Thiophencarbonsäureester + Cyclopropan.

Eingegangen am 12. März 1980 [Z 574 b]

- [1] S. Fries, K. Gollnick, Angew. Chem. 92, 848 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 10 (1980).
- [2] Nach Chromatographie an Silicagel (CH₂Cl₂), 15% Ausb., kristallin, analysenrein. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.15 (m, H_a), 4.10 (m, 2H_c), 1.90 (m, 2H_d), 1.60 (s, 3H, CH₃), 3.79 und 3.81 (jeweils s, 3H, OCH₃).
- [3] Nach Chromatographie an Silicagel (CH₂Cl₂), 20% Ausb., ölige Substanz, analysenrein. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.65 (s, H_a), 4.40 (t, J_{cd} = 9 Hz, 2H_c), 2.90 (t, J_{cd} = 9 Hz, 2H_d), 1.67 (s, 3H, CH₃), 3.74 und 3.80 (jeweils s, 3H, OCH₃). (In Fumarsäure-diethylester treten die olefinischen Protonen bei δ = 6.83, in Maleinsäure-diethylester bei 6.28 auf.)
- [4] S. S. Hall, A. J. Duggan, J. Org. Chem. 39, 3432 (1974).
- [5] (9a): 16% Ausb., analysenrein, Fp = 35 °C [6]; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.27 (d, J_{ab} = 4.5 Hz, H_a), 7.46 (d, J_{ab} = 4.5 Hz, R' = H_b), 3.89 (s, 6H, 2OCH₃); (9b): 16% Ausb. [aus (6b)] oder 37% Ausb. [aus (6c)], analysenrein, nach Destillation bei 170 °C/15 Torr [7]; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.93 (q, J = 1 Hz, H_a), 2.50 (q, J = 1 Hz, 3H, R' = CH₃), 3.86 und 3.84 (jeweils s, 3H, OCH₃); Strukturermittlung siehe [8].
- [6] J. Sieć, J. Org. Chem. 19, 70 (1954).
- [7] R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc. 77, 4069 (1955).
- [8] K. Gollnick, S. Fries, noch unveröffentlicht.
- [9] a) D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 639 (1969); b) B. M. Trost, L. S. Melvin, Jr.: Sulfur Ylides. Academic Press, New York 1975, S. 23.

Thermische Additionen von Acetyldicarbonsäure-dimethylester an cyclische Thienoether-1-oxide unter Ringerweiterung^[**]

Von Klaus Gollnick und Siegfried Fries^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

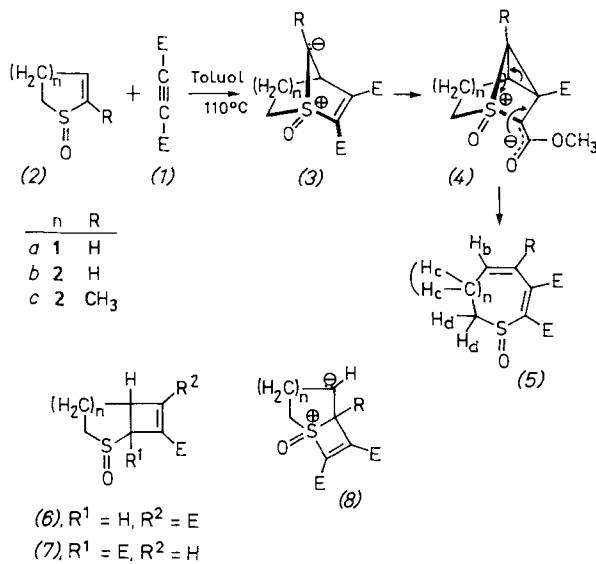
Cyclische Thienoether reagieren mit Tetracyanethylen (TCNE) zu [2 + 2]-Cycloaddukten^[1a], mit Acetyldicarbonsäure-dimethylester (1), E = CO₂CH₃, hingegen unter [2 + 3]-Cycloaddition zu instabilen Sulfonium-ylidenen^[1b].

Wie die cyclischen Thienoether bilden auch ihre 1-Oxide mit TCNE farbige CT-Komplexe; [2 + 2]-Cycloadditionen treten jedoch nicht ein. Mit (1) und den 1-Oxiden von 2,3-Dihydrothiophen (2a) und 3,4-Dihydro-2H-thiopyran (2b) sowie dessen α -Methyl-Derivat (2c) werden keine farbigen CT-Komplexe mehr beobachtet. Erhitzt man aber die Komponenten mehrere Stunden in Benzol auf 80 °C oder in Toluol auf 110 °C, so isoliert man in etwa 10% Ausbeute (Benzol) oder 35% Ausbeute (Toluol) (nach chromatographischer Reinigung) 6,7-Dihydrothiophen-2,3-dicarbonsäure-dimethylester-1-oxid (5a), 3,4-Dihydro-2H-thiocin-7,8-dicarbonsäure-dimethylester-1-oxid (5b) bzw. dessen 6-Methyl-Derivat (5c)^[2].

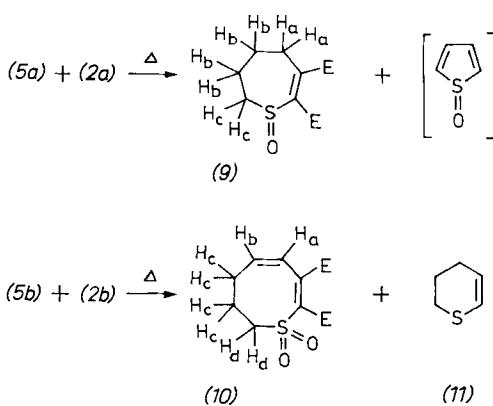
[*] Prof. Dr. K. Gollnick, Dr. S. Fries
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Karlstraße 23, D-8000 München 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Als Bildungswege scheiden [2+2]-Cycloadditionen zu Verbindungen vom Typ (6) mit anschließender Umlagerung über (7) zu (5), vermutlich auch solche vom Typ (8) aus^[3]. Dagegen erscheint eine [2+3]-Cycloaddition von (1) an (2a-c) zum Sulfonium-ylid-S-oxid (3) als attraktiver Reaktionsweg; in ähnlicher Weise entstehen aus (1) und cyclischen Thioenolethern bicyclische Sulfonium-ylide^[1b]. Während letztere aber nur im Sinne von Retro-[2+3]-Cycloadditionen fragmentieren, sollten die Ylide (3) unter intramolekularer Michael-Addition zu den tricyclischen Sulfonium-ylid-S-oxiden (4) weiterreagieren können^[4]. Die Tricyclen (4) lagern sich dann zu den monocyclischen Sulfoxiden (5) um. Ist die Bildung von (3) der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, so wird die Beobachtung verständlich, daß (2c) wesentlich langsamer als (2b) und 2-Isopropyl-5-methyl-2,3-dihydrothiophen-1-oxid gar nicht reagiert^[3].



Die Sulfoxide (2a-c) sind selbst in siedendem Xylo (140 °C) längere Zeit stabil. Ohne Lösungsmittel hingegen disproportionieren sie bei höheren Temperaturen rasch in die Thienothiether und die Thienothiether-1,1-dioxide. Erhitzen von 1:1-Gemischen der Sulfoxide (2b) und (5b) ohne Lösungsmittel führt unter ausschließlicher Sauerstoffübertragung von (2b) auf (5b) zu 3,4-Dihydro-2H-thiocin-7,8-dicarbonsäure-dimethylester-1,1-dioxid (10)^[5] und zum Thienothiether (11). Unter den gleichen Bedingungen findet bei den Sulfoxiden (2a) und (5a) eine Disproportionierung unter Hydrierung von (5a) zu 4,5,6,7-Tetrahydrothiepin-2,3-dicarbonsäure-dimethylester-1-oxid (9)^[6] und Dehydrierung von (2a) zum monomer bisher nicht gefaßten Thiophen-1-oxid^[7] statt. Erhitzen der Sulfoxide (5a) und (5b) über ihren



Schmelzpunkt führt nur zur Verharzung. Diese Reaktionen können die Ausbeuten an (5) drastisch erniedrigen.

Eingegangen am 12. März 1980 [Z 574c]

- [1] a) S. Fries, K. Gollnick, Angew. Chem. 92, 848 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 10 (1980); b) K. Gollnick, S. Fries, ibid. 92, 848 (1980) bzw. 19, Nr. 10 (1980).
- [2] (5a): Fp = 132 °C (nach Chromatographie an Silicagel; CH₂Cl₂/CH₃OH (9:1); analysenrein; 34% Ausb.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.78 (m, J_{ab} = 8 Hz, J_{ac} = 1.9 Hz, R = H_a), 6.70 (m, J_{ab} = 8 Hz, H_b), 2.95 (m, 2H_c), 3.60 (m, 2H_d), 3.67 und 3.80 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR (KBr): 1040–1070 cm⁻¹ (S=O); (5b): Fp = 108 °C (Reinigung wie (5a); analysenrein, 35% Ausb.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.82 (m, J_{ab} = 10 Hz, J_{ac} = 1.5 Hz, R = H_a), 6.57 (m, J_{ab} = 10 Hz, H_b), 2.38 (m, 4H_c), 3.30 (m, 2H_d), 3.68 und 3.85 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1045–1060 cm⁻¹ (S=O); (5c): Fp = 104 °C (Reinigung wie (5a), analysenrein, 36% Ausb.); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.93 (d, J_{CH₃} = 1 Hz, 3H, R = CH₃), 6.23 (m, H_a), 2.30 (m, 4H_c), 3.15 (m, 2H_d), 3.68 und 3.85 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1040–1070 cm⁻¹ (S=O).
- [3] K. Gollnick, S. Fries, noch unveröffentlicht.
- [4] In Analogie zum Übergang (3) → (4) und zum Ausbleiben einer intramolekularen Michael-Addition bei den bicyclischen Sulfonium-yliden (siehe [1b]) reagiert (CH₃)₂SO—CH₂ mit der C=C-Doppelbindung α,β-ungesättigter Carbonylverbindungen, (CH₃)₂S—CH₂ dagegen nicht; E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965).
- [5] (10), Fp = 123 °C (Reinigung wie (5a) [2]); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.82 (m, J_{ab} = 10 Hz, J_{ac} = 1 Hz, H_a), 6.60 (m, J_{ab} = 10 Hz, H_b), 2.40 (m, 4H_c), 3.40 (m, 2H_d), 3.68 und 3.85 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1160, 1350 cm⁻¹ (S=O).
- [6] (9), Fp = 118 °C (Reinigung wie (5a) [2]); ¹H-NMR (CHCl₃): δ = 3.45 (m, 2H_a, 2H_c), 2.10–2.70 (m, 4H_b), 3.67 und 3.80 (jeweils s, 3H, OCH₃); IR: 1045–1060 cm⁻¹ (S=O).
- [7] a) M. Prochazka, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 1158 (1965); b) K. Torsell, Acta Chem. Scand. B 30, 353 (1976).

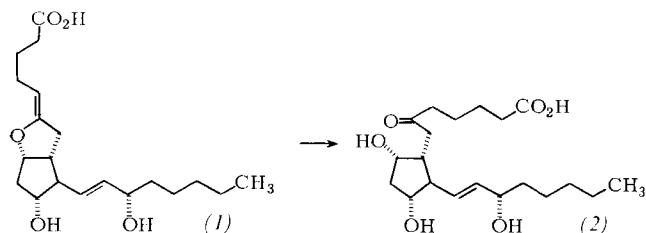
Neue Prostacyclin-Analoga

Von Wilhelm Bartmann, Gerhard Beck, Jochen Knolle und R. Helmut Rupp^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Prostacyclin (PGI₂) (1)^[1] senkt im Tier- wie im Humanversuch nach intravenöser Applikation den Blutdruck und verhindert im Tierexperiment die Blutplättchenaggregation^[2]. Da es biologisch weniger rasch deaktiviert wird als die „klassischen“ Prostaglandine E₂ und F_{2α}, wird es als zirkulierendes, den Kreislauf beeinflussendes Hormon diskutiert^[3].

Wäßrige Lösungen von reinem (1) haben bei pH = 7.5 und 37 °C eine Halbwertszeit von nur 3 min^[4]; (1) wird zu 6-Oxo-PGF_{1α} (2) hydrolysiert.



Präparatives Ziel mehrerer Arbeitsgruppen war die Synthese chemisch stabilerer Analoga von (1)^[5]. Soweit bisher erkennbar, ist die biologische Wirkung von (1) eng mit den elektronischen und sterischen Parametern der Enolether-Struktur verknüpft. Prostacyclin-Analoga, die in dieser Teilstruktur stark vom Naturprodukt abweichen, sind biologisch weniger wirksam^[6].

Wir beschreiben die Synthese der Prostacyclin-Analoga (22), (24) und (26), in denen die Enolether-Struktur (3) durch eine β-Hetero-Iminogruppe (4) ersetzt ist.

Der Ersatz der C=C-Doppelbindung durch eine C—X-Einfachbindung sollte Konformationen ermöglichen, die der

[*] Dr. W. Bartmann, Dr. G. Beck, Dr. J. Knolle, Dr. R. H. Rupp [+]
Hoechst AG
6230 Frankfurt/M. 80, Postfach 800302

[+] Korrespondenzautor.