

11. Synthese und Eigenschaften der Furo- und Thieno-Analogen von PQQ-Triester¹⁾

von Pierre Martin* und Tammo Winkler

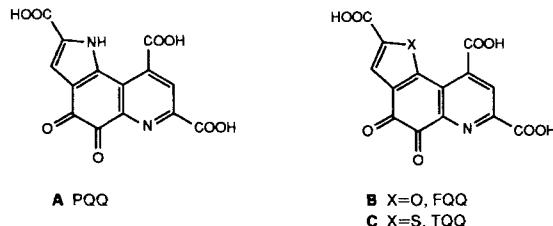
Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(26. VIII.93)

Synthesis and Characterization of the Furo and Thieno Analogues of the Triester of PQQ

We report here the synthesis and properties of the furo and thieno analogues of 4,5-dihydro-4,5-dioxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]quinoline-2,7,9-tricarboxylic acid (= PQQ), *i.e.* the furo- and thieno[2,3-*f*]quinoline-4,5-quinone (FQQ and TQQ, resp.) derivatives **B** and **C**, obtained as triesters. The triester of PQQ derivative **A** is much more stable than the triesters of **B** or **C**, and only the triester of **A** shows strong activity in nonenzymatic catalytic oxidations.

1. Einleitung. – Die Trisäure **A** (PQQ, 4,5-Dihydro-4,5-dioxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*f*]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure) ist der organische Redox-Cofaktor in sogenannten Chinoproteinen [1]. Im weiteren stimuliert **A** das Wachstum von Bakterien [2] und soll auch für den Säuger Vitamin-Eigenschaften besitzen [3]. Ferner hemmen **A** und seine Triester die reversen Transkriptasen (inkl. HIV-1) [4], die Aldose-Reduktase [5] und die Testosteron-5α-Reduktase [6]. Aufgrund dieser interessanten Eigenschaften von **A** und seiner Derivate sind die Synthese und Charakterisierung von heteroanalogen tricyclischen *o*-Chinonen ein lohnendes Ziel. Wir beschreiben hier die Synthese des Furo- und Thieno-Analogen **B** (= FQQ-Derivat) bzw. **C** (= TQQ-Derivat) von **A** als deren Triester sowie deren physikalische und chemische Eigenschaften.

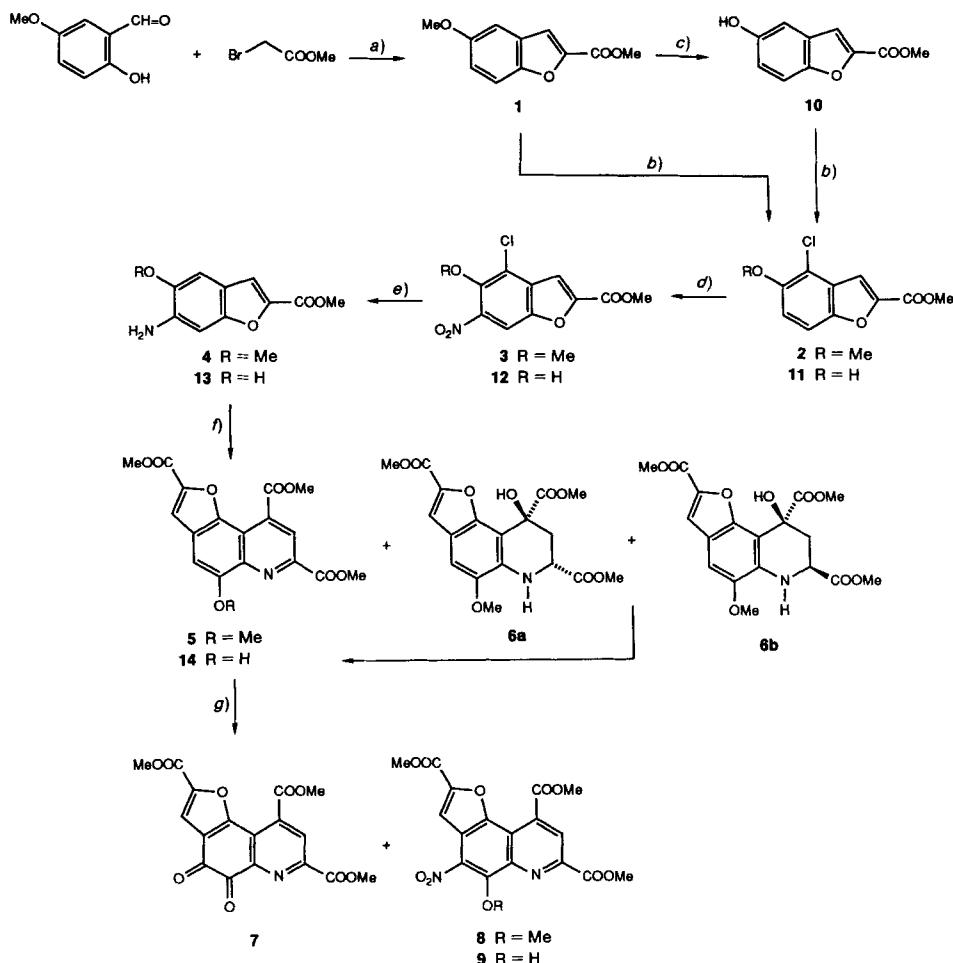


2. Das Furo[2,3-*f*]chinolin-System **B: FQQ-Derivat 7.** – Um das Furo-Analoge **B** aufzubauen, sollte ein 6-Aminobenzofuran-2-carbonsäure-Derivat mit mindestens einer OH-Funktion in 4- oder 5-Stellung als Zwischenprodukt zur Verfügung stehen. Damit könnte die Annelierung mittels einer *Döbner-van Miller*-Reaktion mit 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester (= 4-Oxopent-2-endisäure-dimethylester) analog der *Coreyschen* [7] Synthese von PQQ-Triester angegangen werden.

¹⁾ Teil einer Präsentation am '2nd International Symposium on PQQ and Quinoproteins', 19.–22. Nov. 1991, Yamaguchi, Japan.

Zu diesem Zweck wurde 5-Methoxysalicylaldehyd mit Bromoessigester in Gegenwart von K_2CO_3 in DMF zum Benzofuran-2-carbonsäure-methylester **1** umgesetzt (Schema 1). Da die direkte Nitrierung von **1** vor allem das 4- NO_2 -Derivat von **1** ergab, wurde die 4-Stellung zuerst durch ein Cl-Atom blockiert (\rightarrow **2**²⁾). Die anschliessende Nitrierung von **2** führte zum gewünschten 6- NO_2 -Derivat **3**. Nach der Reduktion der NO_2 -Gruppe (H_2 , Pt/C) wurde das Anilin **4** mit dem 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester anneliert. Neben dem Chinolin **5** wurden auch die beiden Tetrahydrochinolin-Derivate **6a** und **6b** isoliert und charakterisiert. Diese beiden partiell gesättigten Nebenprodukte

Schema 1



a) K_2CO_3 , DMF, 80°. b) SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 . c) BBr_3 , CH_2Cl_2 . d) H_2SO_4 , HNO_3 , 5°. e) H_2 , Pt/C, Et_3N , THF.
f) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester, CH_2Cl_2 . g) HNO_3 , $AcOH$ bzw. H_2SO_4 .

²⁾ Wurde die 4-Stellung in **1** durch ein Br-Atom blockiert, wurde bei der nachfolgenden Nitrierung – unter Austritt des Br-Atoms – die NO_2 -Gruppe in Position 4 eingeführt.

liessen sich durch Behandlung mit gasförmigem HCl und viel Luft ebenfalls in **5** überführen³⁾. Bei der Oxidation von **5** sowohl mit Ammonium-cer(IV)-nitrat (CAN) als auch mit HNO₃ wurden neben dem chinoiden Triester **7** grössere Mengen des NO₂-Derivates **8** erhalten. Da die Auftrennung von **7** und **8** in grösseren Ansätzen nicht gelang⁴⁾, wurde nach einem abgeänderten Zugang zu **7** gesucht.

Würde in **8** anstelle der MeO-Gruppe eine OH-Gruppe stehen, könnte das entsprechende Nitrophenol-Derivat **9** im schwach alkalischen Milieu vom Chinon-Derivat **7** abgetrennt werden. Daher wurde die MeO-Gruppe in **1** mit BBr₃ gespalten⁵⁾⁶⁾. Mit dem so erhaltenen Phenol-Derivat **10** wurden analog der oben beschriebenen Sequenz problemlos *via* **11–14**, **7** und **9** hergestellt. Letzteres konnte mit gesättigter NaHCO₃-Lösung abgetrennt werden.

3. Das Thieno[2,3-*f*]chinolin-System C: TQQ-Derivat 23. – Um das Thieno-Analoge C auf ähnliche Art und Weise wie die PQQ- und FQQ-Derivate aufzubauen, würde ein Benzothiophen-2-carbonsäure-Derivat als Zwischenprodukt gebraucht, das in 6-Stellung eine N- und in 5-Stellung eine O-Funktion trägt. Eine bekannte Synthese [8] von 3-Chlorobenzothiophen-2-carbonsäuren verwendet Zimtsäuren als Edukte. Ein geeignetes Ausgangsmaterial für den Aufbau von TQQ-Derivaten ist demnach der käufliche 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd.

Der Umsatz von 3-(Benzylxyloxy)-4-nitrobenzaldehyd mit Malonsäure lieferte die Zimtsäure **15** in hoher Ausbeute (*Schema 2*). Die Einführung der Sulfenylchlorid-Funktion in die α -Stellung der Zimtsäure (unter gleichzeitiger Bildung des Säurechlorids) mit anschliessendem Ringschluss im Eintopf mit Pyridin/SOCl₂ in heissem Chlorobenzol ergab nach dem Quentschen mit MeOH das benötigte Benzothiophen-Derivat **16** in nur 14% Ausbeute⁷⁾. Nach der problemlosen Reduktion der NO₂-Gruppe (unter Erhalt der Benzyl-Schutzgruppe und des 3-ständigen Cl-Atoms) zum Aminobenzothiophen **17** lieferte der Umsatz mit 2-Oxoglutaconsäure-dimethylester neben dem erwarteten Annelierungsprodukt **19** (*cis/trans*-Gemisch) und dem aromatisierten Chinolin **18** auch das (2:1)-Addukt **20**⁸⁾ ((E)/(Z)-Gemisch). Statt durch langwierige Auftrennung dieser Komponenten konnte das kristalline Thienochinolin **18** auch ohne Chromatographie in 49% Ausbeute erhalten werden, wenn obiges Reaktionsgemisch mit gasförmigem HCl und Luft in Gegenwart von Cu(OAc)₂ nachbehandelt wurde.

Die reduktive Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe und des 3-ständigen Cl-Atoms gelang nicht ohne den Pyridin-Teil im tricyclischen Thienochinolin-Gerüst mitzureduzieren⁹⁾. Die milde katalytische Reduktion führte zu **21**, die drastischere mit Basenzusatz

³⁾ Das bei der H₂O-Abspaltung aus **6** entstehende Dihydrochinolin konnte weder nachgewiesen noch gefasst werden, auch nicht bei anderen Umsätzen von Anilinen mit 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester.

⁴⁾ Das Chinon **7** zersetzt sich bei längerem Kontakt mit Kieselgel.

⁵⁾ Dabei wurde teilweise auch der Methylester gespalten. Die entstehende Carbonsäure wurde mit SOCl₂/MeOH wieder zu **10** verestert (vgl. *Exper. Teil*).

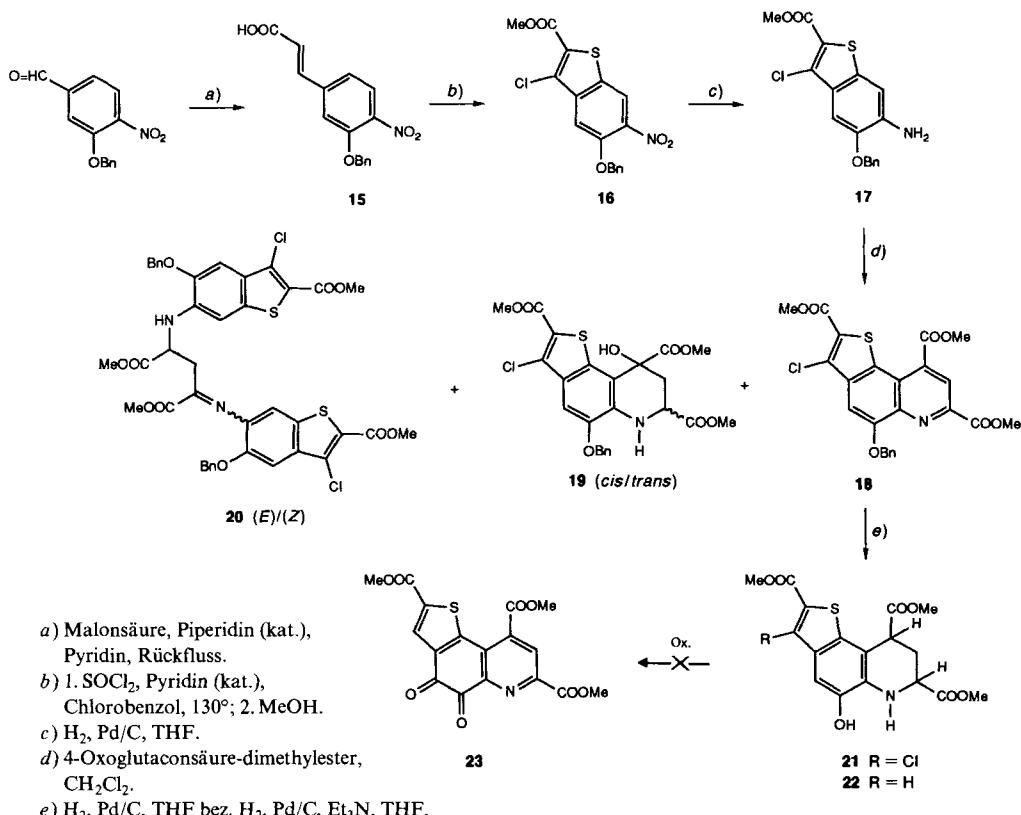
⁶⁾ Die MeO-Verbindungen **2–5** eigneten sich nicht für die Ether-Spaltung mit BBr₃ oder mit HBr.

⁷⁾ Aus dem komplexen Reaktionsgemisch wurde neben **16** auch das dazu isomere Ringschluss-Produkt, in welchem das S-Atom *ortho* statt *para* zur BnO-Gruppe eintrat, isoliert (vgl. *Exper. Teil*).

⁸⁾ Solche (2:1)-Addukte wurden sowohl in der Chinolin-Synthese nach *Straup* als auch nach *Döbner-von Miller* gefunden und gaben wichtige Hinweise zum Mechanismus dieses Ringschlusses. Zu neueren, kontroversen Diskussionen über den Mechanismus dieser Chinolin-Synthesen vgl. [9].

⁹⁾ Das gleiche Verhalten (Überreduktion), wenn auch weniger ausgeprägt, zeigen nach unseren Erfahrungen auch PQQ-Derivate.

Schema 2

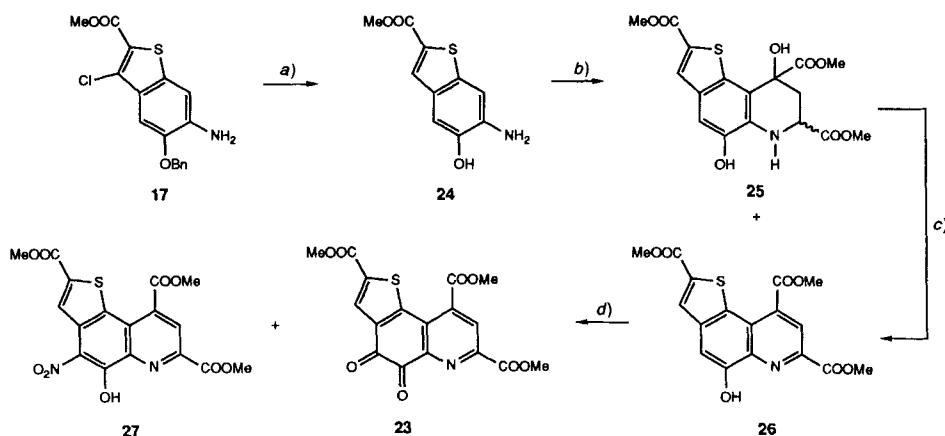


zum dechlorierten **22**. Da eine Reoxidation zu **23** – wohl infolge der S-Funktion – nicht gelang, musste die Sequenz ohne Cl-Atom wiederholt werden. Dazu wurden im Aminobenzothiophen **17** sowohl das Cl-Atom als auch die Benzyl-Gruppe reduktiv entfernt (\rightarrow **24**; Schema 3). Ohne die phenolische OH-Gruppe zu schützen¹⁰⁾, wurde **24** direkt mit dem 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und TsOH als Katalysator zum Gemisch von **25** (*cis/trans*-Isomere) und **26** umgesetzt. Die Nachbehandlung mit HCl -Gas und Luft in Gegenwart von $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ lieferte aus obigem Gemisch ausschliesslich **26**. Die Oxidation von **26** mit CAN ergab ein uneinheitliches Reaktionsgemisch, während die Umsetzung mit konz. HNO_3 -Lösung in AcOH neben dem gewünschten Chinon **23** das Nitrophenol **27** als Hauptprodukt lieferte. Letzteres liess sich mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung sauber von **23** abtrennen. Das S-Analoge **23** war bei Raumtemperatur im festen Zustand einige Tage haltbar; in Lösung wurde in wenigen h völlige Zersetzung beobachtet¹¹⁾.

¹⁰⁾ Bei anderen *o*-Hydroxyanilinen beteiligt sich das O-Atom nach der 1,4-Addition des N-Atoms an den 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester unter Lacton-Bildung (Publikation in Vorbereitung).

¹¹⁾ Auch die Chromatographie von **23** an Kieselgel brachte grosse Verluste.

Schema 3



a) H_2 , Pd/C, MeOH, NaOAc. b) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester, TsOH (kat.), CH_2Cl_2 . c) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, HCl-Gas, Luft, CH_2Cl_2 . d) Konz. HNO_3 -Lsg. AcOH.

4. Vergleich der Eigenschaften der Triester von PQQ, FQQ und TQQ. – Im ^1H -NMR-Spektrum verschieben sich die Signale der H-Atome an C(3) in der Reihenfolge PQQ-, FQQ- und TQQ-Triester nach tieferem Feld, wie dies vom Einfluss des Heteroatoms in Position 1 her zu erwarten ist (z. B.: H–C(3) von $1H$ -Indol bei 6,45, von Benzofuran bei 6,66 und von Benzo[b]thiophen bei 7,29 ppm). Die chemischen Verschiebungen von H–C(8) der drei Triester sind in der gleichen Größenordnung, aber gegenüber H–C(8) von BQQ-Diester [10] (vgl. Tab.) nach tieferem Feld hin verschoben.

Tabelle. Vergleich der physikalischen Eigenschaften von PQQ-Triester, FQQ-Triester 7 und TQQ-Triester 23

	PQQ-Triester	FQQ-Triester 7	TQQ-Triester 23	BQQ-Diester ^{a)} [10]
$^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DSMO): δ [ppm]	H–C(3) H–C(8)	7,28 8,56	7,84 8,43	8,27 8,42
$^{13}\text{C-NMR}$ ((D_6) DSMO): δ [ppm]	C(4) C(5)	173,2 177,0	172,5 174,5	172,5 176,3
IR (KBr): chinoide $\tilde{\nu}(\text{CO})$ [cm^{-1}]		1675	1690	1685
UV ($4 \cdot 10^{-5}$ M, DMSO): λ_{max} [nm]		260 308 362	275 327 385	270 320 380
red./ox. Potential ^{d)} (vs. SCE) [mV]	red. ox.	–350 –110	–260 –130	– ^{c)} – ^{c)}

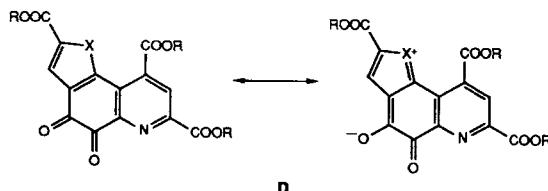
^{a)} Benzo-Analoges: 9,10-Dihydro-9,10-dioxobenzo[f]chinolin-2,4-dicarbonsäure-dimethylester; in der Tabelle Numerierung analog PQQ.

^{b)} In MeCN.

^{c)} Instabil.

^{d)} Redoxpotentiale der 1. Stufe, gemessen in 0,1M $(\text{Bu}_4\text{N})\text{ClO}_4$ in 20% DMF/MeOH an der stationären Glas-Kohlenstoff-Scheibenelektrode.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum fallen die Hochfeldverschiebungen von $C(4)=\text{O}$ um ca. 5 ppm (gegenüber BQQ-Diester) auf, was auf eine deutliche Resonanzbeteiligung zwischen dem Heteroatom im 5-Ring und der Chinon-Funktion hindeutet (vgl. D). Der gleiche Grund dürfte für die geringe Verschiebung der CO-Streckschwingung in den IR-Spektren verantwortlich sein.



Erwartungsgemäß (^{13}C -NMR) ist die Carbonyl-Funktion $C(5)=\text{O}$ in allen drei Triestern die elektrophilere, d. h. alle Additionen von Nucleophilen an PQQ-, FQQ- und TQQ-Derivate verlaufen einheitlich über C(5). Interessant sind die Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen PQQ- und FQQ-Triester. Die Et_3N -katalysierte Addition von Aceton an C(5) verläuft bei Raumtemperatur mit PQQ-Triester in 2 h (bei 93% Ausbeute), mit FQQ-Triester 7 in 20 min (72%). Die verminderte Reaktivität des PQQ-Triesters muss auf die NH-Dissoziation im alkalischen Milieu zurückzuführen sein.

Beim Umsatz von PQQ- und FQQ-Triester mit Phenylhydrazin wird in beiden Fällen die Oxidation des Hydrazins beobachtet, d. h. es wird im Gegensatz zum 6-Deaza-Analogen, dem 4,5-Dihydro-4,5-dioxobenz[g]indol-2-carbonsäure-methylester [11], kein Hydrazon gebildet. Damit ist das *peri*-ständige N-Atom des Pyridin-Teils für die Redox-Reaktionen von PQQ- und FQQ-Triester mit Hydrazinen bestimmt.

Während PQQ-Triester in der nicht-enzymatischen Oxidation (unter O_2) von Benzylamin zu Benzylaldehyd (vgl. auch [10] und [11]) einen sehr effektvollen Katalysator darstellt, zeigt der FQQ-Triester 7 in dieser Reaktion absolut keine katalytische Aktivität. Ob die relativ kleinen Unterschiede der Redox-Potentiale (Redox-Potentiale der 1. Stufe, vgl. Tab.) von PQQ- und FQQ-Triester für dieses differenzierte Verhalten bestimmend sind, ist schwer abzuschätzen¹²⁾. Mehr Bedeutung messen wir der Tatsache bei, dass Lösungen von reduziertem PQQ-Triester (d. h. Hydrochinon-Stufe) beim Stehen an der Luft rasch zur chinoiden Form rückoxidiert werden, während die Lösungen von reduziertem FQQ-Triester 7 unter diesen Bedingungen stabil sind.

Ein interessantes Verhalten zeigt die freie FQQ-Trisäure **B** im Glucosedehydrogenase ‘bioessay’ [1]. Wird dem Apoenzym **B** (statt des natürlichen Cofaktors PQQ-Trisäure **A**) beigesetzt, wird keine Glucose oxidiert. Vorläufige Versuche zeigen eine bemerkenswerte Hemmung des Enzyms: eine nachträgliche, überschüssige Zugabe von **A** zeigt eine dramatische Verminderung der Glucose-Oxidation, wenn das Apoenzym vorgängig mit **B** behandelt wurde. Offensichtlich wird **B** vom Apoenzym strukturell besser akzeptiert als **A**, infolge des Fehlens der katalytischen Redox-Fähigkeit von **B** bleibt aber die enzymatische Oxidation der Glucose aus.

¹²⁾ Kaum von Bedeutung dürfte für diesen Fall die mögliche Tautomerie im PQQ-Triester sein, da *N*-Methyl-PQQ-Triester in dieser Redox-Reaktion immer noch eine gute Aktivität als Katalysator zeigt [10].

5. Zusammenfassung. – Die O- und S-Analogen **7** bzw. **23** von PQQ-Triester wurden hergestellt und ihre Eigenschaften miteinander verglichen. Die Stabilität dieser Triester nimmt in der Reihenfolge PQQ-Triester > **7** > **23** ab. Die Reaktivität der Addition von Nucleophilen an die jeweilige 5-Carbonyl-Funktion nimmt in der gleichen Reihenfolge wie oben stark zu. Die Fähigkeit der katalytischen Oxidation von Aminen ist einzig beim PQQ-Triester zu beobachten. Durch den elektronenziehenden Pyridin-Ring, den elektronenliefernden Pyrrol-Ring, durch die mögliche Tautomerie (Verschiebung von H–C(1) auf die 4-ständige Carbonyl-Gruppe), durch die Dissoziation im alkalischen Milieu sowie durch die gute Stabilität besitzt PQQ-Triester eine einzigartige heterocyclische *o*-chinoide Struktur.

Dr. Markus Streif sei für die Bereitstellung des Glucosedehydrogenase ‘bioessays’ sowie das Testen von PQQ-Derivaten und -Analogen, den Herren Drs. J. und J. P. Bersier für die Aufnahme und Auswertung der Voltammogramme und Dr. Oreste Ghisalba für das stete Interesse und die vielen Diskussionen um PQQ herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [12].

5-Methoxybenzofuran-2-carbonsäure-methylester (1). Zu 233 g (1,33 mol) 86% 5-Methoxysalicylaldehyd, 456 g (3,3 mol) K₂CO₃ und 2,01 DMF werden 203,0 g (1,33 mol) Bromoessigsäure-methylester getropft. Nach 4 h Rühren bei RT. wird das Gemisch noch weitere 18 h bei 80° gehalten, dann auf 3 l Eiswasser gegossen. Die beige Suspension wird 30 min gerührt, abgenutscht und mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen i. HV. bei 70° erhält man 117,1 g (43%) **1**. Schmp. 75°. IR (CHCl₃): 1725 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,82 (s, Me); 3,88 (s, Me); 7,10 (dd, *J* = 9, 3, H–C(6)); 7,16 (d, *J* = 3, H–C(4)); 7,64 (d, *J* = 9, H–C(7)); 7,68 (s, H–C(3)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 159,9 (CO); 156,6 (C(5)); 150,8 (C(7a)); 145,9 (C(2)); 127,4 (*t*, *J* = 4,5, C(3a)); 117,7 (C(6)); 114,0 (C(3)); 112,9 (C(7)); 103,7 (C(4)); 55,7 (Me); 52,3 (Me). MS: 206 (M⁺), 191, 175.

4-Chloro-5-methoxybenzofuran-2-carbonsäure-methylester (2). Eine Lsg. von 20,0 g (97 mmol) **1** in 220 ml CH₂Cl₂ wird tropfenweise mit 14,44 g (107 mmol) SO₂Cl₂ derart versetzt, dass die Temp. 20° nicht überschreitet. Nach 5 h Weiterrühren wird die braune Lsg. langsam auf 250 ml Eiswasser getropft. Die org. Phase wird mit H₂O, dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. und erneut mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird in kaltem Et₂O aufgeschlämmt und filtriert: 21,16 g (91%) **2**. Schmp. 139°. IR (CHCl₃): 1725 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,96 (s, Me); 3,99 (s, Me); 7,12 (d, *J* = 9, H–C(6)); 7,45 (d, *J* = 9, H–C(7)); 7,58 (s, H–C(3)). MS: 240, 242 (M⁺); 225, 227 ([M – Me]⁺), 209, 211 ([M – MeO]⁺).

4-Chloro-5-methoxy-6-nitrobenzofuran-2-carbonsäure-methylester (3). Zu einer gekühlten Lsg. von 20,0 g (83 mmol) **2** in 200 ml 96% H₂SO₄ werden 5,25 g (83 mmol) 100% HNO₃ derart getropft, dass 5° nicht überschritten werden. Das Gemisch wird darauf bei RT, 2,5 h weitergerührt und dann vorsichtig innert ca. 2 h auf ca. 2 l Eis/H₂O getropft. Die beige Suspension wird abgenutscht. Der Rückstand wird mit viel H₂O neutral gewaschen und bei 50° i. HV. getrocknet: 22,73 g (96%) **3**, welches ca. 8% der 6,7-Dinitro-Verbindung enthält. Letztere wird durch Digerieren mit Toluol/AcOEt 4:1 ausgefällt.

3: Schmp. 169°. IR (CHCl₃): 1735 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,03 (s, Me); 4,08 (s, Me); 7,63 (s, H–C(3)); 7,99 (s, H–C(7)). MS: 285, 287 (M⁺); 255, 257; 238, 240.

4-Chloro-5-methoxy-6,7-dinitrobenzofuran-2-carbonsäure-methylester: Schmp. 165°. IR (CHCl₃): 1740 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,06 (s, Me); 4,11 (s, Me); 7,73 (s, H–C(3)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 157,7 (qd, CO); 151,2 (*d*, *J* = 8,5, C(2)); 145,5 (*q*, C(5)); 142,1 (*d*, *J* = 6,5, C(7a)); 139,7 (C(6)); 131,2 (*d*, *J* = 3, C(3a)); 128,8 (C(4)); 125,8 (C(7)); 111,9 (*d*, *J* = 188, C(3)); 64,0 (*q*, MeO); 53,4 (*q*, MeO). MS: 330, 332 (M⁺).

6-Amino-5-methoxybenzofuran-2-carbonsäure-methylester (4). Die Lsg. aus 32,4 g (0,127 mol) **3**, 640 ml THF, 320 ml DMF und 13,8 mol (0,138 mol) Et₃N wird über 6,0 g 5% Pd/C bei Normaldruck und bei 15° 19 h hydriert (H₂-Aufnahme 101%). Das Gemisch wird über *Hiflo* filtriert, mit DMF gewaschen und auf 2,5 kg Eis gegossen. Nach 50 min Rühren wird die Suspension abfiltriert, mit H₂O gewaschen und bei 40° i. V. getrocknet: 18,85 g (67%) **4**. Schmp. 156°. IR (CHCl₃): 3500, 3400 (NH₂), 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,88 (s, Me); 3,93 (s, Me); 4,25 (br. s, NH₂); 6,85, 6,92 (2s, H–C(4), H–C(6)); 7,39 (s, H–C(3)). MS: 221 (M⁺), 206, 178.

5-Methoxyfuro[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (5). *a)* Zur Suspension von 5,0 g (23 mmol) **4** und 60 ml CH₂Cl₂ werden portionenweise 5,8 g (34 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester gegeben. Die

entstehende Lsg. wird noch 70 h gerührt, dann eingedampft. Der halbkristalline Rückstand wird mit AcOEt digeriert: 2,21 g (26 %) gelbes **5**. Schmp. 229–230°. IR (CHCl₃): 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,98 (s, Me); 4,08 (s, Me); 4,15 (s, Me); 4,23 (s, Me); 7,27, 7,60 (2s, H–C(3), H–C(4)); 8,47 (s, H–C(8)). MS: 373 (M⁺), 358 ([M – Me]⁺), 312, 59, 44.

Das eingedampfte Digerat wird chromatographiert (Kieselgel, Toluol/AcOEt 1:1): 1,8 g (20%) **6a**, 1,2 g (13%) **6b**, gefolgt von 0,4 g (5%) **5** (Schmp. 228–230°).

6,7,8,9-Tetrahydro-1,9-hydroxy-5-methoxyfuro[2,3-f]chinolin-2,10,7,9-tricarbonsäure-trimethylster (**6a**): Schmp. 190–192°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,26 (t, H_{ax}–C(8)); 2,47 (dd, H_{eq}–C(8)); 3,85 (s, Me); 3,87 (s, Me); 3,90 (s, Me); 3,93 (s, Me); 4,26 (s, OH); 4,40 (dd, J = 12, 4, H–C(7)); 5,54 (br. s, NH); 6,88 (s, H–C(4)); 7,48 (s, H–C(3)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 175,7 (CO–C(9)); 172,1 (CO–C(7)); 159,8 (CO–C(2)); 148,8 (t, C(9b)); 145,1 (sext., C(5)); 143,1 (d, J = 6, C(2)); 135,4 (d, J(5a,H–C(4)) = 7, C(5a)); 115,8 (d, J = 4,5, C(3a)); 115,1 (dd, C(3)); 103,8 (br. t, C(9a)); 101,5 (C(4)); 69,6 (C(9)); 56,0 (MeO); 53,8 (MeO); 52,7 (MeO); 51,9 (MeO); 49,8 (C(7)); 36,5 (C(8)). MS: 393 (M⁺), 334, 316, 274.

6,7,8,9-Tetrahydro-1,9-hydroxy-5-methoxyfuro[2,3-f]chinolin-2,10,7,9-tricarbonsäure-trimethylster (**6b**): Schmp. 175–177°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,62 (m, 2 H–C(8)); 3,74 (s, Me); 3,87 (s, Me); 3,90 (s, Me); 3,94 (s, Me); 4,02 (s, OH); 4,40 (m, H–C(7)); 5,43 (br. s, NH); 6,90 (s, H–C(4)); 7,37 (s, H–C(3)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 175,1 (CO–C(9)); 172,9 (CO–C(7)); 159,8 (CO–C(2)); 148,9 (t, C(9b)); 145,0 (m, C(5)); 143,1 (d, C(2)); 135,2 (dd, J(5a,H–C(4)) = 7, J(5a,H–C(7)) = 4,5, C(5a)); 115,9 (d, C(3a)); 115,0 (dd, C(3)); 104,1 (m, C(9a)); 101,6 (C(4)); 69,5 (C(9)); 56,0 (MeO); 53,6 (MeO); 52,4 (MeO); 51,8 (MeO); 50,6 (C(7)); 35,0 (C(8)). MS: 393 (M⁺), 334, 316, 274.

b) Die Lsg. von 0,4 g (1 mmol) **6a** in 20 ml CH₂Cl₂ wird mit 0,1 g Cu(OAc)₂ versetzt. Dann wird ein schwacher Strom HCl-Gas eingeleitet und gleichzeitig Luft durchgeblasen. Nach 3 h wird mit CH₂Cl₂ auf ca. 70 ml verdünnt, mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O kristallisiert: 0,31 g (87%) **5**. Schmp. 227–228°. Spektrale Daten: s. a).

4,5-Dihydro-4,5-dioxofuro[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylster (**7**). a) Zu einer gelben Suspension von 4,5 g (12,6 mmol) **14** in 150 ml AcOH werden 0,79 g (12,5 mmol) 100% HNO₃ bei 15° getropft. Nach 30 min Weiterröhren bei 15° wird der Niederschlag abfiltriert und in CH₂Cl₂ gelöst. Diese Lsg. wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand mit wenig THF digeriert: 1,45 g (31%) gelbes **7**. Schmp. 264–265°. IR (KBr): 1750, 1720, 1690 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,93 (s, Me); 3,99 (s, Me); 4,08 (s, Me); 7,84 (s, H–C(3)); 8,43 (s, H–C(8)). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 174,5 (s, C(5)); 172,5 (d, J = 1, C(4)); 165,7 (br. q, CO–C(9)); 163,7 (dq, CO–C(7)); 157,4 (br. q, CO–C(2)); 155,5 (d, J = 7, C(9b)); 147,8, 147,6 (2s, C(5a), C(7)); 146,3 (d, J = 9, C(2)); 136,9 (s, C(9)); 125,4 (d, J = 3, C(3a)); 125,1 (d, J = 173, C(8)); 121,7 (d, J = 6,5, C(9a)); 115,2 (d, J = 186, C(3)); 53,6, 53,0, 52,7 (3 MeO). FD-MS: 373 (M⁺), 375 ([M + 2H]⁺). UV (DMSO): 275 (10600), 327 (13480), 385 (2670).

Die alkalische H₂O-Phase wird mit 6N HCl neutral gestellt und mit AcOEt extrahiert, der Extrakt mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 2,98 g (59%) *5-Hydroxy-4-nitrofuro[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylster* (**9**). Schmp. 222°. IR (KBr): 3450 (OH), 1740 und 1725 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,97 (s, Me); 4,03 (s, Me); 4,12 (s, Me); 8,01 (s, H–C(3)); 8,57 (s, H–C(8)). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 166,1 (CO–C(9)); 163,9 (CO–C(7)); 157,9 (CO–C(2)); 151,6 (C(5)); 146,9 (s, C(7)); 146,8 (d, J = 8,5, C(2)); 140,6 (C(5a)); 140,4 (d, J = 6, C(9b)); 136,2 (s, C(9)); 126,4 (s, C(4)); 123,0 (d, J = 173, C(8)); 120,7 (C(3a)); 116,5 (d, J = 6,5, C(9a)); 113,9 (d, J = 188, C(3)); 53,5, 53,0, 52,7 (3 MeO). MS: 404 (M⁺).

b) Die dunkelrote Lsg. von 2,7 g (7,2 mmol) **5** in 30 ml 98% H₂SO₄ wird bei 5° tropfenweise mit 0,46 g (7,2 mmol) 100% HNO₃ versetzt. Nach 3 h Röhren bei 5° wird auf Eiswasser gegossen, die jetzt gelbe Suspension abgenutscht und der Niederschlag mit viel CHCl₃ digeriert: 0,82 g (30%) **7**, dessen physikalische und spektroskopische Daten mit den unter a) beschriebenen identisch sind. Das wässr. Filtrat wird mit CHCl₃ extrahiert, der Extrakt mit dem Digerat vereinigt, mit H₂O neutral gewaschen, getrocknet und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Toluol/AcOEt 9:1): 1,95 g (65%) *5-Methoxy-4-nitrofuro[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylster* (**8**). Schmp. 216–217°. IR (KBr): 1730 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,00 (s, Me); 4,10 (s, Me); 4,22 (s, Me); 4,47 (s, Me); 7,84 (s, H–C(3)); 8,51 (s, H–C(8)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 166,6 (qd, CO–C(9)); 164,3 (qd, CO–C(7)); 158,3 (br. q, CO–C(2)); 149,2 (q, C(5)); 148,3 (d, J = 8,5, C(2)); 147,8 (s, C(7)); 144,5 (d, J = 6,5, C(9b)); 142,6 (s, C(5a)); 137,5 (s, C(9)); 136,8 (br. s, C(4)); 122,4 (d, J = 171, C(8)); 120,6 (d, J = 3, C(3a)); 116,5 (d, J = 6,5, C(9a)); 113,0 (d, J = 188, C(3)); 65,3 (q, Me); 54,0 (q, Me); 53,6 (q, Me); 52,8 (q, Me). MS: 418 (M⁺), 388, 328, 59.

5-Hydroxybenzofuran-2-carbonsäure-methylster (**10**). Zu 20,0 g (0,097 mol) **1** in 200 ml CH₂Cl₂ werden während 15 min 24,3 g BBr₃ bei –15° getropft. Dann wird das Kältebad entfernt und weitere 18 h gerührt. Die

gelbbraune Suspension wird auf Eiswasser gegossen und mit AcOEt, in dem sich der Feststoff löst, extrahiert. Die org. Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Et₂O/Hexan digeriert: 4,53 g (24%) **10** (Schmp. 155–156°). Die alkalischen Waschwasser werden mit 6N HCl sauer gestellt und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und das graue Pulver mit Et₂O digeriert: 8,71 g (50%) *5-Hydroxyfuran-2-carbonsäure*, welche portionenweise in eine vorbereitete Lsg. von 6,0 g SOCl₂ in 90 ml MeOH eingerührt wird. Nach 24 h Röhren wird die Lsg. unter Röhren auf Eiswasser gegossen. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und bei 55° i. HV. getrocknet: 8,3 g **10** (Schmp. 156°); total 12,83 g (69%) **10**. IR (KBr): 1715 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,86 (s, Me); 6,97 (dd, J = 10, 2, H–C(6)); 7,08 (d, J = 2, H–C(4)); 7,51 (d, J = 10, H–C(7)); 7,63 (s, H–C(3)); 9,5 (br. s, OH). MS: 192 (M⁺), 161 ([M – MeO]⁺).

4-Chloro-5-hydroxybenzofuran-2-carbonsäure-methylester (**11**). Zur Suspension von 13,5 g (0,07 mmol) **10** in 125 ml CH₂Cl₂ werden 10,43 g (0,077 mol) SO₂Cl₂ in 10 ml CH₂Cl₂ getropft. Die entstehende dickflüssige, kaum noch rührbare Suspension wird nach 3 h abfiltriert und mit Hexan gewaschen: 7,87 g **11**. Aus dem eingedampften Filtrat können durch Digerieren mit Et₂O/Hexan weitere 6,41 g **11** gewonnen werden. Total 14,28 g (90%) **11**. Schmp. 150–151°. IR (KBr): 1720 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,98 (s, Me); 5,51 (s, OH); 7,16 (d, J = 9, H–C(6)); 7,42 (d, J = 9, H–C(7)); 7,53 (s, H–C(3)). MS: 226 (M⁺), 195 ([M – MeO]⁺).

4-Chloro-5-hydroxy-6-nitrobenzofuran-2-carbonsäure-methylester (**12**). Zu einer auf –5° gekühlten Lsg. von 25,8 g (0,114 mol) **11** in 260 ml 96% H₂SO₄ werden innert 15 min 7,2 g (0,114 mol) 100% HNO₃ getropft. Das rotbraune Gemisch wird noch 2,5 h bei 0° gerührt, dann auf Eis/H₂O gegossen und gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und in 1,5 l CHCl₃ aufgenommen, diese Lsg. mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 20,26 g (66%) **12**. Gelbes Pulver. Schmp. 195–198°. IR (CHCl₃): 1740 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,02 (s, Me); 7,59 (s, H–C(3)); 8,33 (s, H–C(7)); 10,84 (OH). ¹³C-NMR (CDCl₃): 158,5 (q, CO); 151,3 (d, J = 8,5, C(2)); 147,6 (dd, J(5,H–C(7)) = 6, J(5,OH) = 5, C(5)); 146,6 (dd, J = 6, 5, C(7a)); 134,7 (dd, J(3a,H–C(7)) = 6, J(3a,H–C(3)) = 3, C(3a)); 133,8 (br. t, J(6,H–C(7)) = 4, J(6,OH) = 4, C(6)); 115,7 (dt, J(4,OH) = 8, J(4,H–C(3)) = J(4,H–C(7)) = 1,5, C(4)); 111,7 (d, J = 187, C(3)); 107,5 (d, J = 174, C(7)); 53,1 (q, MeO). MS: 271 (M⁺).

6-Amino-5-hydroxybenzofuran-2-carbonsäure-methylester (**13**). Die Lsg. von 12,7 g (0,047 mol) **12** in 1,3 l THF wird unter 2,0 g 5% Pd/C und mit einem Zusatz von 5,7 g Et₃N 23 h hydriert (H₂-Aufnahme 105%). Das Gemisch wird filtriert, die klare Lsg. eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 9,59 g (99%) **13**. Schmp. 230–231°. IR (KBr): 3460, 3370 (NH₂, OH). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,80 (s, Me); 4,78 (s, NH₂); 6,22, 6,97 (2s, H–C(4), H–C(7)); 7,46 (s, H–C(3)); 9,50 (s, OH). MS: 207 (M⁺), 176 ([M – MeO]⁺).

5-Hydroxyfuro[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**14**). Die gelbe Suspension aus 11,5 g (55,5 mmol) **13**, 14,3 g (83,3 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und 150 ml CH₂Cl₂ wird 23 h bei RT. gerührt. Nach der Zugabe von 40 mg TsOH · H₂O wird 3,5 h weitergerührt, die braune Lsg. eingedampft und der Rückstand mit AcOEt digeriert: 6,65 g (40%) gelbes **14**. Schmp. 203–204°. IR (KBr): 1740, 1725 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,95 (s, Me); 4,00 (s, Me); 4,11 (s, Me); 7,60 (s, H–C(3)); 7,89 (s, H–C(4)); 8,47 (s, H–C(8)); 10,3 (br. s, OH). MS: 359 (M⁺), 299 ([M + H – COOMe]⁺).

(E)-3-/3-(Benzylxy)-4-nitrophenyl]prop-2-ensäure (**15**). Eine Lsg. aus 48,9 g (0,47 mol) Malonsäure und 300 ml Pyridin wird mit 100 g (0,39 mol) 3-(Benzylxy)-4-nitrobenzaldehyd in 500 ml Pyridin tropfenweise versetzt. Dann werden 3,4 g Piperidin als Katalysator zugesetzt. Das Gemisch wird 5,5 h unter Rückfluss gehalten, wobei nach 2,5 h erneut 2,6 g Piperidin zugetropft werden. Nach dem Abkühlen wird das Produkt auf ein Gemisch von 2 kg Eis und 1 l konz. HCl-Lsg. gegossen. Der beige Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und i. HV. bei 50° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet: 92,6 g (80%) **15**. Schmp. > 250°. IR (KBr): 1710 (CO), 1690 (CO), 1630 (C=C). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 5,49 (s, CH₂); 6,78, 7,63 (2d, J = 16, CH=CH); 7,37–7,63 (m, 6 H); 7,83 (d, J = 2, H–C(2)); 7,92 (d, J = 9, H–C(5)). FD-MS: 299 (M⁺).

5-(Benzylxy)-3-chloro-6-nitrobenzo[b]thiophen-2-carbonsäure-methylester (**16**). Zu 13,5 g (45 mmol) **15**, 60 ml Chlorobenzol und 0,45 ml Pyridin werden bei 127° innert 40 min 18,8 g (0,158 mol) SOCl₂ getropft. Dann wird das Gemisch 1 h bei Rückfluss gerührt. Die rotbraune Lsg. wird abgekühlt und die entstehende Suspension vorsichtig (Schaumbildung, exotherm) mit 25 ml MeOH versetzt. Die entstehende Lsg. wird mit 0,5 l AcOEt versetzt und mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der braune Rückstand mit Et₂O digeriert. Der so erhaltene Feststoff (11,4 g **16**/Methylester von **15**) wird chromatographiert (Kieselgel, Toluol): 2,38 g (14%) **16**. Schmp. 152–153°. IR (CHCl₃): 1725 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,97 (s, Me); 5,32 (s, CH₂); 7,33–7,52 (m, 5 H); 7,58 (s, H–C(4)); 8,27 (s, H–C(7)). MS: 377, 379 (M⁺), 346, 271, 91.

Aus dem Et₂O-Digerat kann chromatographisch der zu **16** isomere 7-(Benzylxy)-3-chloro-6-nitrobenzo[b]thiophen-2-carbonsäure-methylester isoliert werden: 0,34 g (2%). Schmp. 179–180°. IR (CHCl₃): 1725 (CO).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 4,01 (s, Me); 5,33 (s, CH₂); 7,47–7,53 (m, 5 H); 7,78 (d, J = 8, H–C(4)); 8,02 (d, J = 8, H–C(5)). MS: 377, 379 (M⁺); 346, 271, 91.

6-Amino-5-(benzyloxy)-3-chlorobenzof[b]thiophen-2-carbonsäure-methylester (**17**). Die Lsg. von 15,96 g (42,2 mmol) **16** in 320 ml THF wird über 4,8 g 5% Pd/C bei RT. und Normaldruck 43 h hydriert (H₂-Aufnahme 101%). Das Gemisch wird filtriert und eingedampft und der gelbe Rückstand mit kaltem Et₂O digeriert: 11,47 g (78%) **17**. Schmp. 166–167°. IR (CHCl₃): 1710 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,91 (s, Me); 4,30 (br. s, NH₂); 5,18 (s, CH₂); 6,98 (s, H–C(7)); 7,31 (s, H–C(4)); 7,35–7,52 (m, 5 H). MS: 347, 349 (M⁺); 256, 228, 91.

5-(Benzylxy)-3-chlorothieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**18**). *a*) Das Gemisch aus 5,0 g (14,4 mmol) **17**, 3,7 g (21,6 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und 70 ml CH₂Cl₂ wird bei RT. gerührt. Nach 1 h tritt Lsg. ein, nach 26 h wird die jetzt orange Suspension abgenutscht und mit CH₂Cl₂ gewaschen: 1,43 g (23%) 2-[{5-(Benzylxy)-3-chloro-2-(methoxycarbonyl)benzof[b]thiophen-6-yl}amino]-4-[{5-(benzyloxy)-3-chloro-2-(methoxycarbonyl)benzof[b]thiophen-6-yl}imino]pentandisäure-dimethylester (**20a**, (E) oder (Z)). Schmp. 234–236°. IR (KBr): 3390 (NH), 1740 (CO), 1720 (CO), 1690 (C=N). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,67, 3,14 (2dd, CH₂); 3,63 (s, Me); 3,73 (s, Me); 3,82 (s, Me); 3,88 (s, Me); 4,30 (m, CH); 5,28, 5,33 (2 AB, PhCH₂); 5,72 (br. s, NH); 6,35 (s, arom. H); 6,67 (s, arom. H); 7,30 (s, arom. H); 7,36 (s, arom. H); 7,45–7,65 (m, 10 arom. H). FD-MS: 848, 850 (M⁺).

Die Mutterlauge wird eingedampft und chromatographiert (Kieselgel, Toluol/AcOEt 4:1): 0,37 g (6%) **20b** ((Z) oder (E); Schmp. 226–228°; FD-MS: 848, 850 (M⁺)), 0,32 g (5%) **20a**, 2,05 g (27%) **18**, 0,66 g (9%) **19a** und 0,36 g (5%) **19b**.

18: Schmp. 207–208°. IR (CHCl₃): 1725 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 3,99 (s, Me); 4,11 (s, Me); 4,18 (s, Me); 5,53 (s, CH₂); 7,3–7,65 (m, 6 arom. H); 8,50 (s, H–C(8)). MS: 499, 501 (M⁺).

5-(Benzylxy)-3-chloro-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxythieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethyl-ester (**19a**; *cis* oder *trans*): Schmp. 193–195°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,37 (dd, H_{ax}–C(8)); 2,51 (dd, H_{eq}–C(8)); 3,77 (s, Me); 3,84 (s, Me); 3,92 (s, Me); 4,17 (s, OH); 4,25 (dd, J = 12, 4, H–C(7)); 5,23 (AB, J = 13, CH₂); 5,76 (br. s, NH); 7,29 (s, H–C(4)); 7,35–7,55 (m, 5 arom. H). MS: 519, 521 (M⁺), 428, 430 ([M – Br]⁺); 91.

Isomeres **19b** (*trans* oder *cis*): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,50, 2,63 (2dd, H–C(8)); 3,78 (s, Me); 3,80 (s, Me); 3,90 (s, Me); 4,03 (s, OH); 4,45 (dd, J = 10, 5, H–C(7)); 5,21 (s, CH₂); 5,50 (br. s, NH); 7,30 (s, H–C(4)); 7,35–7,55 (m, 5 arom. H). MS: 519, 521 (M⁺), 428, 430 ([M – Br]⁺); 91.

b) Ein Gemisch aus 6,0 g (17,25 mmol) **17**, 4,45 g (25,9 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester und 100 ml CH₂Cl₂ wird 16 h bei RT. gerührt. Dann werden 0,5 g Cu(OAc)₂ zugegeben, und gleichzeitig wird unter gutem Rühren langsam HCl-Gas eingeleitet und kräftig Luft durchgeblasen. Nach 3 h wird das Gemisch mit 100 ml CH₂Cl₂ verdünnt und mit H₂O gewaschen, die org. Phase getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand in Toluol, dem wenig AcOEt zugesetzt wurde, digeriert: 4,24 g (49%) gelbes **18**. Schmp. 208–210°. Spektrale Daten: identisch mit den unter *a*) beschriebenen.

3-Chloro-6,7,8,9-tetrahydro-5-hydroxythieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**21**). Die Lsg. aus 0,5 g (1 mmol) **18** in 50 ml THF wird über 50 mg 5% Pd/C 36 h hydriert (H₂-Aufnahme 96%). Das Gemisch wird filtriert, die klare Lsg. eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 0,32 g (78%) **21**. Schmp. > 240°. IR (KBr): 3320 (NH), 3420 (OH), 1725 (CO), 1705 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 2,24 (m, H–C(8)); 2,72 (m, H–C(8)); 3,55 (s, Me); 3,58 (s, Me); 3,81 (s, Me); 3,86 (m, H–C(9)); 4,27 (m, H–C(7)); 6,90 (br. s, NH); 7,09 (s, H–C(4)); 10,45 (br. s, OH). MS: 413, 415 (M⁺).

6,7,8,9-Tetrahydro-5-hydroxythieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**22**). Die Lsg. aus 300 mg (0,6 mmol) **18**, 61 mg (0,6 mmol) Et₃N und 30 ml THF wird über 60 mg 5% Pd/C 20 h hydriert. Das Gemisch wird filtriert, das Filtrat mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 172 mg (76%) **22**. Schmp. 233–235°. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 2,28 (m, H–C(8)); 2,69 (m, H–C(8)); 3,54 (s, Me); 3,58 (s, Me); 3,80 (s, Me); 3,86 (m, H–C(9)); 4,26 (m, H–C(7)); 6,12 (d, J = 3,5, NH); 7,16 (s, H–C(4)); 7,39 (s, H–C(3)); 10,05 (br. s, OH). MS: 379 (M⁺).

6-Amino-5-hydroxybenzof[b]thiophen-2-carbonsäure-methylester (**24**). Ein Gemisch aus 8,5 g (24 mmol) **17**, 2,4 g H₂O-freiem NaOAc, 750 ml MeOH, 200 ml THF und 4,3 g 5% Pd/C wird 10 h unter Normaldruck bei RT. hydriert (H₂-Aufnahme 103%). Das Gemisch wird filtriert und eingedampft, der Rückstand in AcOEt aufgenommen, die Lsg. mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft und der Rückstand mit Et₂O digeriert: 2,6 g (48%) **24**. Schmp. 180–181°. IR (KBr): 3420, 3330 (NH, OH); 1700, 1685 (CO). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 3,68 (s, Me); 5,20 (s, NH₂); 6,85, 7,03 (2s, H–C(4), H–C(7)); 7,73 (s, H–C(3)); 9,57 (br. s, OH). MS: 223 (M⁺), 192, 164.

5-Hydroxythieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**26**). Die Suspension aus 1,3 g (5,8 mmol) **24**, 1,62 g (9,38 mmol) 4-Oxoglutaconsäure-dimethylester, 15 mg TsOH und 20 ml CH₂Cl₂ wird 23 h bei RT. gerührt. Das Gemisch wird mit 100 ml AcOEt verdünnt, die Lsg mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand, bestehend aus **26** und **25** (*6,7,8,9-Tetrahydro-5,9-dihydroxythieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester*), wird in 35 ml CH_2Cl_2 suspendiert und mit 0,28 g $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ versetzt, und gleichzeitig wird HCl -Gas und viel Luft durchgeblasen. Nach 3 h wird mit 200 ml CH_2Cl_2 verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Der Rückstand wird in Et_2O digeriert: 0,46 g (21%) **26**, Schmp. 203° (Zers.). Chromatographie (Kieselgel, Toluol/ AcOEt 2:1) ergibt weitere 0,70 g (32%) **26**. IR (KBr): 3380 (OH), 1715 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 3,90, 3,99, 4,08 (3s, 3 Me); 7,70 (s, H–C(4)); 8,24 (s, H–C(3)); 8,49 (s, H–C(8)); 10,27 (br. s, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 167,4 (*quint.*, CO–C(9)); 164,3 (*dq*, CO–C(7)); 162,5 (*quint.*, CO–C(2)); 150,5 (*d*, C(5)); 144,3 (s, C(7)); 141,2, 139,7 (2d, $J = 5, 6, 5$, C(3a), C(5a)); 137,5 (s, C(9)); 136,4 (*d*, $J = 4$, C(2)); 130,2 (*dd*, $J = 173, 3, 5$, C(3)); 127,8 (*dd*, C(9b)); 122,0 (*d*, $J = 171$, C(8)); 121,9 (*d*, $J = 6, 5$, C(9a)); 107,4 (br. *dd*, $J = 164$, C(4)); 53,9, 53,3, 52,7 (3*q*, 3 MeO). MS: 375 (M^+), 315.

4,5-Dihydro-4,5-dioxothieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester (**23**). Zu einer Suspension von 200 mg (0,53 mmol) **26** in 20 ml AcOH werden bei 5° 33,6 mg (22 μl , 0,53 mmol) konz. HNO_3 gespritzt. Nach 3 h weiterem Rühren bei 5° wird die orange Suspension abfiltriert und mit H_2O gewaschen, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und mit 2*n* Na_2CO_3 -Lsg. extrahiert, die org. Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und der Rückstand in Et_2O digeriert: 31 mg (15%) **23**. Schmp. > 220°. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 3,96, 4,04, 4,11 (3s, 3 Me); 8,27 (s, H–C(3)); 8,42 (s, H–C(8)). $^{13}\text{C-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 176,3 (s, C(5)); 172,5 (*d*, $J = 1, 5$, C(4)); 166,0 (*quint.*, CO–C(9)); 163,3 (*dq*, CO–C(7)); 160,8 (*qd*, CO–C(2)); 147,7, 147,1 (2s, C(5a), C(7)); 146,0 (*d*, $J = 9, 5$, C(9b)); 139,7 (*d*, $J = 4$, C(3a)); 138,6 (s, C(9)); 136,5 (*d*, $J = 5$, C(2)); 131,9 (*d*, $J = 177$, C(3)); 127,4 (*d*, $J = 6, 5$, C(9a)); 127,1 (*d*, $J = 171$, C(8)); 54,1, 53,2, 52,9 (3*q*, 3 MeO). MS: 389 (M^+), 391 ($[M + 2\text{H}]^+$).

Die obige Carbonat-Lsg. wird mit 2*n* HCl auf pH 2 gestellt und mit CHCl_3 extrahiert, der Extrakt mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und der Rückstand mit Et_2O digeriert: 40 mg (18%) *5-Hydroxy-4-nitrothieno[2,3-f]chinolin-2,7,9-tricarbonsäure-trimethylester* (**27**). Schmp. 205° (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 3,99, 4,11, 4,19 (3s, 3 Me); 8,56, 8,69 (2s, H–C(3), H–C(8)). MS: 420 (M^+).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. A. Duine, J. A. Jongejan, *Vitam. Horm.* **1989**, *45*, 223.
- [2] M. Ameyama, E. Shinagawa, K. Matsukita, O. Adachi, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 699.
- [3] a) J. Killgore, C. Schmidt, L. Duick, N.R. Chapman, D. Trinker, K. Reiser, M. Melko, D. Hyde, R.B. Rucker, *Science* **1989**, *245*, 850; b) C. Schmidt, F. Steinberg, R.B. Rucker, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1991**, *197*, 19.
- [4] Y. Narutomi, M. Katsumata, Y. Osawa, S. Uchikuga, *Sogo Pharmaceutical Comp.*, Eur. Pat. 262 345, 6.8.87.
- [5] T. Urakami, M. Oda, C. Itoh, H. Kobayashi, T. Nagai, K. Sugamura, *Mitsubishi Gas Chemical Comp.*, Eur. Pat. 429 333A1, 8.11.90.
- [6] Y. Narutomi, M. Katsumata, Y. Osawa, K. Hattori, *Sogo Pharmaceutical Comp.*, Jap. Pat. 1305016, 10.6.88.
- [7] E.J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5599.
- [8] W.B. Wright, Jr., H.J. Brabander, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 711.
- [9] J.J. Eisch, T. Dluzniewski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1269.
- [10] S. Itoh, Y. Fukui, S. Haranou, M. Ogino, M. Komatsu, Y. Oshiro, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4452.
- [11] S. Itoh, Y. Fukui, S. Haranou, M. Ogino, M. Komatsu, Y. Oshiro, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2788.
- [12] P. Martin, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1678.