

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 169–174 (1979)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 1. Mitt.

Die Synthese von Derivaten der 4-Thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäure

Dieter Binder*, Christian R. Noe, Georg Habison und Johann Chocholous

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien
Eingegangen am 29. Mai 1978

Die Synthese von Derivaten der 4-Thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäure durch *Fischer*-Indolsynthese von t-BOC geschützten 2-Thienylhydrazinen **1** wird beschrieben.

Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, I: Synthesis of Derivatives of 4-Thieno[2,3-b]-pyrroleacetic Acid

The synthesis of derivatives of 4-thieno[2,3-b]pyrroleacetic acid via *Fischer* indole cyclization of t-BOC protected 2-hydrazinothiophenes **1** is described.

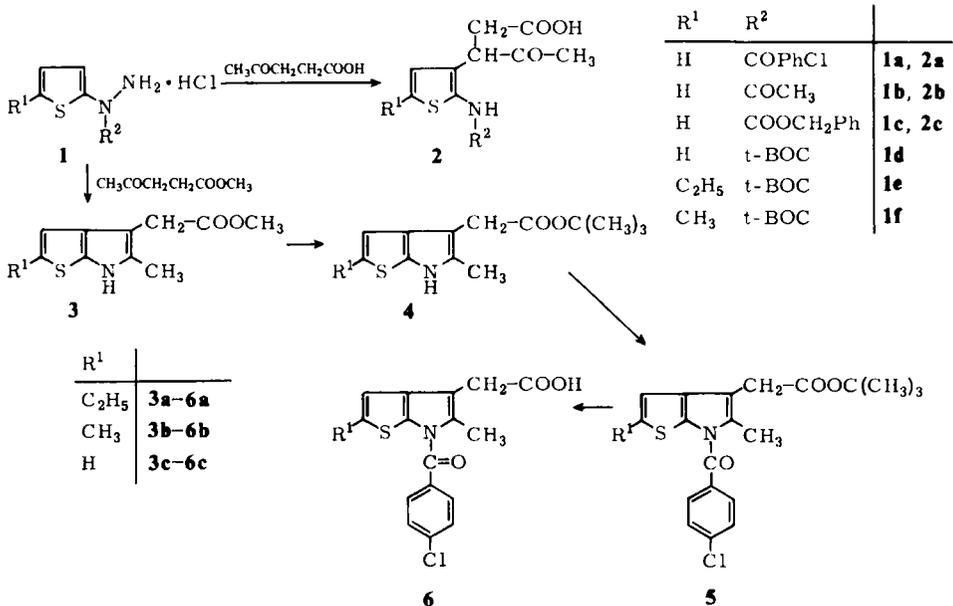
In den letzten Jahren hat bei der Synthese physiologisch aktiver Verbindungen der Ersatz von anelliertem Benzol durch Thiophen zu beachtlichen Erfolgen geführt¹⁾. Wegen der Unterschiede zwischen Thiophen- und Benzolchemie lassen sich dabei häufig die Synthesewege für Benzolderivate nicht unmittelbar auf das Thiophen übertragen. Während etwa Indolessigsäuren vom Typ des Indometacins durch *Fischer*-Indolsynthese von Phenylhydrazinen mit Lävulinsäure einfach zugänglich sind, ließen sich die analogen Thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäuren wegen der Unzugänglichkeit und Instabilität von 2-Thienylhydrazinen nicht auf diesem Weg synthetisieren. Erst als die Herstellung von stabilen N-1-substituierten Thienylhydrazinen **1** gelungen war²⁾, zeichnete sich ein Weg zur Synthese von Thiophenanalogen des Indometacins ab.

Erste Versuche, **6c** in Analogie zur Benzolreihe durch Umsatz des N-1-Chlorbenzoyl substituierten **1a** mit Lävulinsäure nach *Yamamoto*³⁾ in einem Schritt zu synthetisieren, lieferten jedoch nur das Zwischenprodukt **2a**, welches sich ebenso wie **2b** und **2c** trotz Variation der Versuchsbedingungen (Erhitzen auf 250°, Chlorwasserstoff in Dioxan, Polyphosphorsäure, Ameisensäure, konz. und verd. Schwefelsäure, Natriumhydrid in DMF oder Dioxan) nicht zyklisieren ließ. Versuche, den Benzyloxycarbonylrest in **2c** hydrierend zu entfernen, führte wegen der Instabilität ungeschützter Aminothiophene vorwiegend zu Zersetzung. Im Falle des t-BOC geschützten **1d** konnte beim Umsatz mit Lävulinsäure überhaupt kein einheitliches Produkt isoliert werden.

Erst bei der Reaktion der t-BOC geschützten Verbindungen **1d–1f** mit Lävulinsäuremethylester kam es unter Schutzgruppenabspaltung zum gewünschten Ringschluß zu **3**.

Dabei verlief im Falle der in Position 5 alkylierten **1e** und **1f** die *Fischer*-Indolsynthese mit wesentlich besseren Ausbeuten als bei **1d**, was auf eine in diesen Fällen größere Stabilität der bei der Reaktion intermediär entstehenden ungeschützten Hydrazino- bzw. Aminothiophenzwischenstufen schließen ließ. Ringschlußversuche mit einem in Position 5 methoxysubstituierten **1** brachten keine isolierbaren Ausbeuten an **3**. Der starke Einfluß von Substituenten in Position 5 eines 2-Amino- bzw. 2-Hydrazinothiophenderivates auf die Stabilität deutet darauf hin, daß diese Position bei der bekannten Zersetzung dieser Verbindungen wahrscheinlich der Angriffspunkt ist (vinylogenes Enamino- bzw. Enhydrazinosystem). Eine Verbesserung der Ausbeute an **3c** gegenüber den Standardreaktionsbedingungen (Erhitzen in Eisessig) konnte durch einen vergleichsweise milden Ionenaustauscher-katalysierten Ringschluß durch Erhitzen in Dioxan erzielt werden.

Der kritische Punkt bei der weiteren Synthese lag in der zu erwartenden leichten Abspaltbarkeit der *p*-Chlorbenzoylrestes bei der Esterverseifung zu **6** in der letzten Stufe (wegen der Herausdrehung des Restes aus der Ebene des Thieno[2,3-*b*]pyrrols aufgrund sterischer Behinderung). Um dieses Problem zu umgehen, wurde zunächst zu den tert.-Butylestern **4** umgeestert und erst diese wurden zu **5** acyliert. Nun war die säurekatalysierte Abspaltung von Buten unter wesentlich milderen Bedingungen möglich als beim Einsatz von Methylestern und durch Umsatz mit Trifluoressigsäure oder Ionenaustauscher konnten schließlich die gewünschten Endprodukte **6** erhalten werden.



6a und **6b** wurden pharmakologisch untersucht und zeigten antiphlogistische oder analgetische Effekte, die allerdings deutlich schwächer als bei Indometacin selbst waren.

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen danken wir den Firmen SANDOZ AG., Basel, und WANDER AG., Bern, insbesondere Herrn Dr. H. U. Gubler.

Experimenteller Teil

Schmp.: nach Kofler, nicht korr. ¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12A, wenn nicht anders angegeben in CDCl₃ mit TMS als inn. Stand., (δ ppm). *MS*: Atlas Massenspektrometer SM 1B Varian MAT am Institut für Allgemeine Chemie der TU Wien. *Elementaranalysen*: unter Leitung von Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.

3-(2-p-Chlorbenzoylamino-3-thienyl)-4-oxo-pentansäure (2a)

5,8 g (0,05 mol) Lävulinsäure werden in 100 ml Eisessig gelöst, darin 14,5 g (0,05 mol) 1-p-Chlorbenzoyl-1-(2-thienyl)-hydrazin-hydrochlorid (**1a**)²⁾ suspendiert, auf 80° erwärmt und 2 h bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch in 800 ml Eiswasser gegossen. Dabei kristallisiert **2a** aus. Es wird noch 30 Min. gerührt, abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird in 400 ml 1N NaOH gelöst und in die Lösung 5 g Aktivkohle eingerührt. Das Filtrat wird unter Kühlung mit 2N HCl angesäuert. Das ausgefällte **2a** wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb.: 13 g (73 % d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp.: 202–207°.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10,7 (s, 1H, -OH), 7,5–8,25 (AB, 4H-p-Chlorbenzoyl), 6,6–7,35 (AB, 2H-Thiophen), 4,6 (m, 1H, -Ar-CH-CH₂), 2,4–3,2 (m, 2H, CH₂-COOH), 2,05 (s, 3H, CH₃-CO). C₁₆H₁₄ClNO₄S (351,8), Ber.: C 54,6 H 4,01 N 4,0; Gef.: C 54,3 H 4,05 N 3,9. Mol.-Masse: 351 (ms).

3-(2-Acetylamino-3-thienyl)-4-oxo-pentansäure (2b)

In einer Lösung von 1,16 g (0,01 mol) Lävulinsäure in 15 ml Eisessig werden 1,93 g (0,01 mol) 1-Acetyl-1-(2-thienyl)-hydrazin-hydrochlorid (**1b**)²⁾ suspendiert. Es wird langsam auf 80° erwärmt und 2 h bei dieser Temp. gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird vom ausgefallenen NH₄Cl abfiltriert, mit wenig Eisessig nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und fünfmal mit je 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung extrahiert. In die wäßrige Phase werden 0,7 g Aktivkohle eingerührt und das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Nach Zugabe von NaCl wird 5 mal mit je 150 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und **2b** aus Wasser umkristallisiert. Ausb.: 1,36 g (54 % d. Th.), Schmp.: 168–179°. C₁₁H₁₃NO₄S (252,3) Ber.: C 51,8 H 5,13 N 5,5; Gef.: C 51,7 H 5,12 N 5,4.

3-(2-Benzoyloxycarbonylamino-3-thienyl)-4-oxo-pentansäure (2c)

Aus 2 g (7 mmol) 2-(2-Thienyl)-benzylcarbazat-hydrochlorid (**1c**)²⁾ analog **2b**; umkrist. aus Benzol. Ausb.: 1,2 g (49 % d. Th.), hellgelbe Kristalle, Schmp.: 138–139°. C₁₇H₁₇NO₅S (347,4) Ber.: C 58,8 H 4,93 N 4,0; Gef.: C 58,7 H 4,92 N 3,9.

2-Ethyl-5-methyl-4-thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäuremethylester (3a)

Zu einer siedenden Lösung von 100 g (0,769 mol) Lävulinsäuremethylester in 400 ml 100 proz. Essigsäure werden unter kräftigem Rühren in N₂-Atmosphäre 20 g (0,0718 mol) t-Butyl-2-(5-ethyl-2-thienyl)-carbazat-hydrochlorid (**1e**)²⁾ so schnell wie möglich zugegeben. Nach 40 min. Rückflußerhitzen wird die Essigsäure i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand zwischen Ether und NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, mit Aktivkohle gerührt, filtriert, eingedampft und der überschüssige Lävulinsäuremethylester bei 0,1 Torr abdestilliert. Der Rückstand wird in 30 ml Benzol aufgenommen, auf eine kurze, dicke Säule (100 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm) aufgetragen und mit Benzol eluiert. Nach dem Eindampfen wird aus Petrolether/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb.: 13,85 g (81,4 %), Schmp.: 59–61,5°. ¹H-NMR: 8,20 (s, breit, 1H, NH), 6,70 (s, 1H, H_{arom.}), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,52 (s, 2H, Ar-CH₂-CO), 2,80 (q, 2H, CH₂-CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃-Ar), 1,25 (t, 3H, CH₂-CH₃). C₁₂H₁₅NO₂S (237,3) Ber.: C 60,7 H 6,37 N 5,9; Gef.: C 60,7 H 6,43 N 5,9.

2,5-Dimethyl-4-thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäuremethylester (3b)

Aus 67,8 g (0,256 mol) t-Butyl-2-(5-methyl-2-thienyl)-carbazat-hydrochlorid (**1f**)²⁾ analog **3a**. Reaktionszeit 1 h. Ausb.: 37,7 g (65,9 % d. Th.). Schmp.: 73,5–75,5°. C₁₁H₁₃NO₂S (223,3) Ber.: C 59,2 H 5,87 N 6,3; Gef.: C 59,2 H 5,81 N 6,3.

5-Methyl-4-thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäuremethylester (3c)

Variante a: aus 125 g (0,5 mol) **1d**)²⁾ analog **3a**; Reaktionszeit: 7 min. Ausb.: 12,5 g (12 % d. Th.). Schmp.: 93–94°. C₁₀H₁₁NO₂S (209,4) Ber.: C 57,4 H 5,29 N 6,7; Gef.: C 57,4 H 5,39 N 6,7.

Variante b: 30 g (0,14 mol) t-Butyl-2-(2-thienyl)-carbazat²⁾ werden in 150 ml absol. Eisessig gelöst, 17,35 ml (0,14 mol) Lävulinsäuremethylester zugesetzt und die Lösung 1 h bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird i. Va. bei 30° Badtemp. eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 600 ml absol. Dioxan gelöst, zum Sieden erhitzt und unter N₂-Atmosphäre sechsmal alle 15 min. 5,4 g eines getrockneten, stark sauren, makroporösen Ionenaustauschers zugegeben. Nach weiteren 3 h Rückflußerhitzen wird der Ionenaustauscher abfiltriert, mit etwas Dioxan zweimal ausgekocht und die vereinigten Dioxanlösungen i. Vak. aingedampft. Der ölige Rückstand wird in wenig Benzol/Ether = 9 : 1 aufgenommen und über eine Säule (100 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm) filtriert. Nach dem Eindampfen wird **3c** mit Ether zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 3,1 g (15 %), Schmp.: 93–94°.

2-Ethyl-5-methyl-4-thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäure-t-butylester (4a)

In 150 ml absol. t-Butanol werden 2,35 g (0,0979 mol) NaH suspendiert, zum Sieden erhitzt und eine Lösung von 13 g (0,0549 mol) **3a** und 11,13 g (0,127 mol) Ameisensäure-t-butylester in 100 ml absol. t-Butanol zugegossen. Nach 45 min. Rückflußerhitzen unter N₂-Durchleiten wird abgekühlt, mit 15 ml Eisessig versetzt, in Eiswasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Waschen mit NaHCO₃-Lösung wird die organische Phase gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. **4a** kristallisiert beim Anreiben und wird aus n-Hexan umkristallisiert. Ausb.: 9,9 g (64,6 %). Schmp.: 54–55°. ¹H-NMR: 7,93 (s, breit, 1H, NH), 6,65 (s, 1H, H_{arom.}), 3,38 (s, 2H, Ar-CH₂-CO), 2,80 (q, 2H, CH₂-CH₃), 2,17 (s, 3H, CH₃-Ar), 1,38 (s, 9H, (CH₃)₃C-), 1,25 (t, 3H, CH₂-CH₃). C₁₅H₂₁NO₂S (279,4) Ber.: C 64,5 H 7,58 N 5,0; Gef.: C 64,4 H 7,52 N 4,9.

2,5-Dimethyl-4-thieno[2,3-*b*]pyrrol-essigsäure-*t*-butylester (4b)

Aus 26 g (0,116 mol) **3b** analog **4a**; Reaktionszeit: 1 h. Ausb.: 15,9 g (51,6 % d. Th.). Schmp.: 92–94°. C₁₄H₁₉NO₂S (265,4) Ber.: C 63,4 H 7,22 N 5,3; Gef.: C 63,6 H 7,27 N 5,2.

5-Methyl-4-thieno[2,3-*b*]pyrrol-essigsäure-*t*-butylester (4c)

Aus 8,3 g (0,04 mol) **3c** analog **4a**; Reaktionszeit 15 min. Ausb.: 10,0 g (88 %); das Öl wurde ohne weitere Charakterisierung in die nächste Stufe eingesetzt.

2-Ethyl-6-(4-chlorbenzoyl)-5-methyl-4-thieno[2,3-*b*]pyrrol-essigsäure-*t*-butylester (5a)

1,59 g (0,066 mol) NaH werden bei –5° in 215 ml absol. DMF eingetragen und eine Lösung von 17 g (0,0609 mol) **4a** in 55 ml absol. DMF während 1/2 h zugetropft, 30 min. bei 0°, 90 min. bei RT und 15 min. bei 30° gerührt. Dann werden 11,15 g (0,0637 mol) 4-Chlorbenzoylchlorid, gelöst in 55 ml absol. DMF, unter Kühlung langsam zugetropft, das Reaktionsgemisch bei Raumtemp. über Nacht gerührt und auf ein Gemisch von 7,5 ml Eisessig und 200 g Eis gegossen. Das Produkt wird mit Ether aufgenommen, die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und 10 min. mit Aktivkohle gerührt. Es wird filtriert, eingedampft und **5a** aus Petrolether umkristallisiert. Ausb.: 20,3 g (80 %). Schmp.: 117–119,5°. ¹H-NMR: 7,70, 7,57, 7,50, 7,37 (AB, 4H, *p*-Chlorbenzoyl), 6,61 (s, 1H arom.), 3,44 (s, 2H, Ar-CH₂-CO), 2,72 (q, 2H, CH₂-CH₃), 2,34 (s, 3H, CH₃-Ar), 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃-C), 1,24 (t, 3H, CH₂-CH₃). C₂₂H₂₄ClNO₃S (418,0) Ber.: C 63,2 H 5,79 N 3,4; Gef.: C 63,0 H 5,73 N 3,2.

6-(4-Chlorbenzoyl)-2,5-dimethyl-4-thieno[2,3-*b*]pyrrol-essigsäure-*t*-butylester (5b)

Aus 11 g (0,0415 mol) **4b** analog **5a**. Ausb.: 11,8 g (70,5 % d. Th.). Schmp.: 126–129°. C₂₁H₂₂ClNO₃S (403,9) Ber.: C 62,4 H 5,49 N 3,5; Gef.: C 62,5 H 5,51 N 3,4.

6-(4-Chlorbenzoyl)-5-methyl-4-thieno[2,3-*b*]pyrrol-essigsäure-*t*-butylester (5c)

Aus 6,6 g (0,0264 mol) **4c** analog **5a**. Reinigung durch SC (500 g Kieselgel, Korngröße 0,063–0,2 mm; Eluens: Benzol/Ethanol = 9 : 1). Ausb.: 8,2 g (80 % d. Th.). Schmp.: 91–94°. C₂₀H₂₀ClNO₃S (389,9) Ber.: C 61,6 H 5,17 N 3,6; Gef.: C 61,9 H 5,27 N 3,6.

2-Ethyl-6-(4-chlorbenzoyl)-5-methyl-4-thieno[2,3-*b*]pyrrol-essigsäure (6a)

Variante a: 12,1 g (0,029 mol) **5a** werden bei 0° in 70 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung bei Raumtemp. 2 h gerührt. Dann wird i. Vak. bei 30° eingedampft, der Rückstand in 150 ml Ether aufgenommen und viermal mit je 20 ml 1 proz. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Danach wird die organische Phase mit 30 ml 1N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und eingedampft. **6a** wird aus absol. Ether umkristallisiert. Ausb.: 8,8 g (84 %). Schmp.: 143°. ¹H-NMR: 10,65 (s, breit, 1H, COOH), 7,72, 7,59, 7,52, 7,39 (AB, 4H-*p*-Chlorbenzoyl), 4,62 (s, 1H arom.), 3,58 (s, 2H, Ar-CH₂-CO), 2,74 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 2,35 (s, 3H, -CH₃-Ar), 1,22 (t, 3H, CH₂-CH₃). C₁₃H₁₆ClNO₃S (361,85) Ber.: C 59,8 H 4,46 N 3,9; Gef.: C 59,4 H 4,50 N 3,9.

Variante b: 0,50 g (12 mmol) **5a** werden in 7 ml absol. Dioxan gelöst, mit 0,4 g eines getrockneten, makroporösen, stark sauren Ionenaustauschers versetzt und unter N₂ 5 h rückflußgekocht, wobei nach jeder Std. weitere 0,10 g Ionenaustauscher zugesetzt werden. Nach beendeter Reaktion wird das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. Ausb.: 0,30 g (77 %). Schmp.: 143°.

6-(4-Chlorbenzoyl)-2,5-dimethyl-4-thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäure (6b)

Aus 14 g (0,0347 mol) **5b** analog **5a**, Variante a). Ausb.: 11,0 g (91 % d. Th.). Schmp.: 162–164°. $C_{17}H_{14}ClNO_3S$ (347,8) Ber.: C 58,7 H 4,06 N 4,0; Gef.: C 58,7 H 4,06 N 4,0.

6-(4-Chlorbenzoyl)-5-methyl-4-thieno[2,3-b]pyrrol-essigsäure (6c)

Variante a: 1,0 g (2,57 mmol) **5c** werden bei 0° in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und 15 min. bei 0° stehengelassen. Dann wird i. Vak. bei 0° eingedampft, der ölige Rückstand mit wenig Tropfen Benzol angerührt und 2 d der Kristallisation überlassen. Dann wird mit 2 ml Benzol digeriert und abfiltriert. Ausb.: 0,09 g (10 %). Schmp.: 181–182°. $C_{16}H_{12}ClNO_2S$ (333,8) Ber.: C 57,6 H 3,52 N 4,2; Gef.: C 57,7 H 3,56 N 4,1.

Variante b: aus 3,89 g (10 mmol) **5c** analog **6a**; Reaktionszeit: 15 min. Ausb.: 1,30 g (39 % d. Th.). Schmp.: 181–182°.

Pharmakologische Untersuchungen

| | 6a | 6b | Indometacin | |
|------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------|
| Carrageenpfotenödem | | | | |
| ED ₅₀ , mg/kg po. | 18 | 12 | 1,5 | |
| Adjuvans Arthritis | | | | |
| ED ₅₀ , mg/kg po. | < 30 | 30 | 0,5 | |
| Antipyrese | | | | |
| ED ₅₀ , mg/kg po. | 23 | 16 | 3 | |
| Ulcerogenität | | | | |
| UD ₅₀ , mg/kg po. | 10 | 20 | 1,5 | |
| PG-Synthetasehemmung | | | | |
| IC ₅₀ , M | ~ 10 ⁻⁵ | ~ 10 ⁻⁶ | 10 ⁻⁷ | |
| Pbc-Syndrom | | | | |
| ED ₅₀ , mg/kg po. | > 18 < 56 | < 18 | 3,6 | |
| Randall-Selitto-Test | Ödempfote | ~ 56 ip. | > 100 sc. | 64 ip. |
| ED ₅₀ , mg/kg | Normalpfote | > 100 ip. | > 100 sc. | ~ 250 ip. |

Literatur

- z. B. J. Schneider, Ger. Offen. 2,316.438 (1973); J. Hellerbach, P. Zeller, D. Binder und O. Hromatka, Ger. Offen. 2,405.682 (1974); O. Hromatka und D. Binder, Ger. Offen. 2,534.689 (1976); E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen, *Arzneimittelchemie*, Bd. I, S. 316, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- D. Binder, G. Habison und C. R. Noe, *Synthesis* 1977, 487.
- K. M. Minoo, I. S. Takarazuka und H. Yamamoto, Ger. Offen. 2,142.196 (1972).

[Ph 5]