

Neue Derivate der 2-Acylamino-thiophen- (und -benzo[*b*]thiophen-) -3-carbonsäure sowie des ([1]Benzo-)Thieno[2,3-*d*]-pyrimidin-4(3*H*)-ons

Von

Fritz Sauter, Peter Stanetty, Hans Potužak und Morteza Baradar*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, Österreich

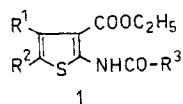
(Eingegangen am 20. Januar 1976)

*New Derivatives of 2-Acylamino-thiophene- (and- benzo[*b*]thiophene-) -3-carboxylic acid (1 and 2) and ([1]Benzo-)Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (3)*

The title substances **1** and **2** were prepared by acylation of the corresponding ethyl 2-amino-thiophene- (or: -4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophene)-3-carboxylates, in some cases followed by reactions introducing a basic substituent.

Additionally a group of 2-arylamino-thiophene-(or: -4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophene)-3-carboxamides was subjected to ring closure reactions, yielding the corresponding 2-aryl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones and 2-aryl-[1]benzo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones (both: **3**).

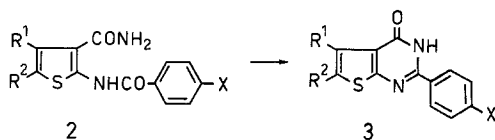
Im Zuge unserer laufenden Arbeiten über pharmazeutisch interessante Thieno[2,3-*d*]pyrimidine und [1]Benzothieno[2,3-*d*]pyrimi-



R ¹	R ²	R ³	R ¹ + R ²	R ³		
1 a	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Cl	1 h	(CH ₂) ₄	CH ₂ Cl
1 b	CH ₃	CH ₃	CH ₂ NHCH ₃	1 i	(CH ₂) ₄	CH ₂ NHCH ₃
1 c	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Phthalimido	1 j	(CH ₂) ₄	CH ₂ -Phthalimido
1 d	CH ₃	CH ₃	CH ₂ NH ₂	1 k	(CH ₂) ₄	CH ₂ NH ₂
1 e	CH ₃	COOC ₂ H ₅	4-Cl- <i>Ph</i>	1 l	(CH ₂) ₄	CH ₂ CH ₂ Cl
1 f	CH ₃	COOC ₂ H ₅	2,4-Cl ₂ - <i>Ph</i>	1 m	(CH ₂) ₄	CH ₂ CH ₂ -Piperidino
1 g	CH ₃	COOC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	1 n	(CH ₂) ₄	2-Carboxy- <i>Ph</i>
				1 o	(CH ₂) ₄	4- <i>Py</i>

* Zum Teil unter Mitarbeit von *Ferdinand Fuhrmann*.

dine¹ sowie deren Vorstufen wurden von uns folgende 2-Acylamino-thiophen-3-carbonsäure-äthylester (allgem. Formel 1), 2-Aroylamino-thiophen-3-carbonsäureamide (allgem. Formel 2) sowie durch intramolekulare Dehydratisierung von 2 erhältliche 2-Aryl-thieno[2,3-*d*]-pyrimidin-4(3*H*)-one (3) benötigt und synthetisiert:



	R ¹	R ²	X
2 a und 3 a	H	H	H
2 b und 3 b	H	H	OCH ₃
2 c und 3 c	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
2 d und 3 d	(CH ₂) ₄		Cl
2 e und 3 e	(CH ₂) ₄		OCH ₃
2 f	(CH ₂) ₄		NO ₂
2 g und 3 g	(CH ₂) ₄		NH ₂

Als Ausgangsmaterial dienten die nach *Gewald* und Mitarb.² erhältlichen Derivate der 2-Amino-thiophen-3-carbonsäure sowie die entsprechenden Benzo[*b*]thiophenderivate; das 4,5-unsubstituierte 2-Amino-thiophen-3-carboxamid wurde von uns jetzt, das entsprechende 4,5-Dimethylprodukt schon früher³ in Analogie zu den Angaben von *Gewald* hergestellt.

Die basisch substituierten Verbindungen vom Typ 1 stellen eine Fortsetzung unserer früheren Arbeiten⁴ über Benzo[*b*]thiophen-3-carboxamide dar. Die Cyclisierungen von 2 zu 3 orientierten sich an unserer Synthese des 2-Phenyl-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ons⁵. In einem Fall (3 c) wurde das Cyclisierungsprodukt außer durch alkalisch katalysierte Cyclodehydratisierung zusätzlich auch durch Dehydrierung der aus 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carboxamid und 4-Methoxybenzaldehyd erhältlichen 1,2-Dihydroverbindung von 3 c synthetisiert.

Experimenteller Teil

Substanzen, für welche eine stimmende Elementaranalyse (C, H, N) vorliegt, sind in der Folge durch Angabe der Summenformel charakterisiert. Diese Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt. Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt (unkorrigiert).

Ausgangsmaterial		Reaktion *	Produkt, Schmp.
1 a	47,0 g A ¹ + 30,0 g ClCH_2COCl	2 Stdn. <i>RF</i> 250 ml CHCl_3	59,2 g, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$ 152—154° (CHCl_3)
1 b	28,0 g 1 a + 50 ml 40proz. <i>MeNH</i> ₂ -Lsg.	5 Stdn., 45° 250 ml <i>Dx</i>	22,5 g, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 102—105° (<i>EtOH</i>)
1 c	15,0 g 1 a + 10,0 g Phthalimid-K	3 Stdn. <i>RF</i> 150 ml <i>DMF</i>	17,8 g, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 204—205° (<i>THF</i>)
1 d	9,7 g 1 c + 1,3 g $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3 Stdn. <i>RF</i> 100 ml <i>EtOH</i>	4,7 g, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 101—104° (<i>EtOH</i>)
1 e	12,4 g A ² + 8,7 g 4-Cl— C_6H_4 —COCl	3 Stdn. <i>RF</i> 100 ml CHCl_3	16,5 g, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$ 218—220° (<i>Dx</i>)
1 f	12,4 g A ² + 10,5 g 2,4-Cl ₂ C_6H_3 —COCl	3 Stdn. <i>RF</i> 100 ml CHCl_3	18,3 g, $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$ 178—180° (<i>Dx</i>)
1 g	12,5 g A ² + 200 ml $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$	20 Stdn. <i>RF</i>	13,3 g, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$ 92—94° (Benzol)
1 h	30,0 g A ³ + 16,0 g ClCH_2COCl	2 Stdn. <i>RF</i> 300 ml CHCl_3	37,0 g, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$ 115—117° (Cyclohexan)
1 i	30,0 g 1 h + 50 ml 40proz. <i>MeNH</i> ₂ -Lsg.	5 Stdn., 45° 250 ml <i>THF</i>	23,8 g, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 99—102° (wäBr. <i>MeOH</i>)
1 j	16,0 g 1 a + 10,0 g Phthalimid-K	3 Stdn. <i>RF</i> 120 ml <i>DMF</i>	19,0 g, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 194—196° (<i>THF</i>)
1 k	16,4 g 1 j + 2,0 g $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3 Stdn. <i>RF</i> 200 ml <i>EtOH</i>	8,0 g, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 121—124° (<i>EtOH</i>)
1 l	45,0 g A ³ + 30,0 g $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$	1 Stde. <i>RF</i> 300 ml <i>Dx</i>	54,9 g, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}$ 83—85° (Cyclohexan)
1 m	20,0 g 1 l + 12,0 g Piperidin	3 Stdn. <i>RF</i> 200 ml <i>THF</i>	23,9 g, $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ isol. als Maleinat Schmp. 131—133°
1 n	28,0 g A ³ + 37,0 g Phthalsäureanhydrid	16 Stdn. <i>RF</i> 100 ml <i>Dx</i>	33,4 g, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ 173—176° (Benzol)
1 o	38,0 g A ³ + 23,0 g 4- <i>Py</i> —COCl	3 Stdn. <i>RF</i> 400 ml <i>Dx</i>	43,4 g, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 182—183° (<i>THF</i>)
2 a	20,0 g A ⁴ + 22,0 g <i>Ph</i> —COCl	1 Stde. <i>RT</i> 350 ml <i>Dx</i>	19,0 g, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 212—214° (<i>Dx</i>)
2 b	30,0 g A ⁴ + 46,0 g 4- CH_3O — C_6H_4 —COCl	1 Stde. <i>RT</i> 500 ml <i>Dx</i>	29,2 g, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 219—221° (<i>Dx</i>)
2 c	25,0 g A ⁵ + 26,0 g 4- CH_3O — C_6H_4 —COCl	3 Stdn. <i>RF</i> 500 ml CHCl_3	34,0 g, $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 219—220° (<i>Dx</i>)
2 d	58,8 g A ⁶ + 42,0 g 4-Cl— C_6H_4 —COCl	3 Stdn. <i>RF</i> 800 ml CHCl_3	52,0 g, $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ 230—231° (<i>EtOH</i>)
2 e	90,0 g A ⁶ + 82,8 g 4- CH_3O — C_6H_4 —COCl	3 Stdn. <i>RF</i> 1,5 l CHCl_3	77,0 g, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 115—116° (Eisessig)

* *RF* = Rückfluß, *RT* = Raumtemp. (15—20°), *Dx* = Dioxan.

	Ausgangsmaterial	Reaktion *	Produkt, Schmp.
2 f	60,0 g A ⁶ + 57,0 g 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -COCl	3 Std. <i>RF</i> 1 l CHCl ₃	84,5 g, C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S 241—242° (<i>EtOH</i>)
2 g	50,0 g 2 f + 20 g S 500 ml konz. NH ₃ 200 ml <i>Dx</i>	4 Std. H ₂ S bei 40° durchgeleitet	34,2 g, C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 288—289° (<i>EtOH</i>)
3 a	17,0 g 2 a + 200 ml 2 <i>N</i> -NaOH + 15 ml <i>Dx</i>	5 Std., 90°	9,5 g, C ₁₂ H ₈ N ₂ OS 245—246° (<i>EtOH</i>)
3 b	27,3 g 2 b + 200 ml 2 <i>N</i> -NaOH + 25 ml <i>Dx</i>	5 Std., 90°	12,8 g, C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S 268—270° (Pyridin)
3 c	30,0 g 2 c + 500 ml 2 <i>N</i> -NaOH + 30 ml <i>Dx</i>	5 Std., 90°	19,3 g, C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S 319—320° (<i>Dx</i>)
3 d	55,0 g 2 d + 400 ml 2 <i>N</i> -NaOH + 20 ml <i>Dx</i>	5 Std., 90°	34,5 g, C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ OS 323—325° (<i>Dx</i>)
3 e	77,0 g 2 e + 600 ml 2 <i>N</i> -NaOH + 30 ml <i>Dx</i>	5 Std., 90°	65,0 g, C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 273—275° (<i>Dx</i>)
3 g	20,0 g 2 g + 400 ml 2 <i>N</i> -NaOH + 20 ml <i>Dx</i>	5 Std., 90°	16,2 g, C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS 303—306° (<i>Dx</i>)

* *RF* = Rückfluß, *RT* = Raumtemp. (15—20°), *Dx* = Dioxan.

Die vollständigen experimentellen Daten finden sich in der Dissertation *H. Potužak*⁶ und den Diplomarbeiten *M. Baradar*⁷ und *F. Fuhrmann*⁸; Detailangaben können bei den Autoren erfragt werden.

Verwendete Ausgangsmaterialien:

- A¹: 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester
(hergestellt nach ²)
- A²: 2-Amino-4-methyl-thiophen-3,5-dicarbonsäure-diäthylester
(hergestellt nach ²)
- A³: 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester
(hergestellt nach ²)
- A⁴: 2-Amino-thiophen-3-carboxamid (neu; hergestellt analog ²,
Schmp. 153—155° [*EtOH*])
- A⁵: 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carboxamid (hergestellt nach ²)
- A⁶: 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carboxamid
(hergestellt nach ²)

3 c aus A⁵:

Zu einer Lösung von 68,0 g 4-Methoxybenzaldehyd in 500 ml *EtOH* und 10 ml konz. HCl wurde bei 50° unter Rühren portionenweise eine Lösung von

85,0 g **A**⁵ in 900 ml *EtOH* zugegeben. Nach 1 Stde. Erhitzen unter *RF* wurde auf Eis gegossen, das ausgefallene Rohprodukt von 1,2-Dihydro-**3 c** abgesaugt und mit 55,0 g p-Benzochinon in 650 ml *EtOH* + 300 ml *DMF* 6 Stdn. unter *RF* erhitzt. Das Rohprodukt von **3 c** krist. nach Kühlen; aus *Dx* umkrist.: 59,2 g farbl. Krist., Schmp. 315—318° (Substanz identisch mit aus **2 c** erhaltenem **3 c**).

Literatur

- ¹ *F. Sauter, W. Deinhammer und P. Stanetty*, Mh. Chem. **105**, 1258 (1974); *F. Sauter und P. Stanetty*, Mh. Chem. **106**, 1111 (1975).
- ² *K. Gewald, E. Schinke und K. Böttcher*, Chem. Ber. **99**, 94 (1966).
- ³ *F. Sauter und W. Deinhammer*, Mh. Chem. **104**, 1586 (1973).
- ⁴ *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 2100 (1968); *F. Sauter*, Österr. Pat. 276 384 (25. November 1969); Chem. Abstr. **72**, P 90 269h (1970).
- ⁵ *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1507 (1968).
- ⁶ *H. Potužak*, Dissertation Technische Universität Wien, 1974.
- ⁷ *M. Baradar*, Diplomarbeit Technische Universität Wien, 1973.
- ⁸ *F. Fuhrmann*, Diplomarbeit Technische Universität Wien, 1975.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. F. Sauter
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich