

Einfache Herstellung von zum Teil in 5,6-Stellung anellierten 2-Amino-thieno[2,3-*d*][1,3]thiazin-4-onen¹

Siegfried Leistner, Michael Gütschow, Günther Wagner*

Sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität, Bereich Chemie biologisch aktiver Verbindungen, DDR-7010 Leipzig, German Democratic Republic

The Facile Synthesis of 2-Aminothieno[2,3-*d*][1,3]thiazin-4-ones, in Some Cases 5,6-Anellated

The cyclization of ethyl 2-thioureidothiophene-3-carboxylates is known to give 2-thioxo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones not only under basic conditions but also upon treatment with ethanolic hydrochloric acid. On the other hand, we have found that ethyl 2-thioureidothiophene-3-carboxylates **1** on treatment with concentrated sulphuric acid, polyphosphoric acid or anhydrous perchloric acid undergo cyclocondensation to give 2-aminothieno[2,3-*d*][1,3]thiazin-4-ones **2a–2r**. Reaction of **2** with phosphorus(V) sulfide yielded the thieno[2,3-*d*][1,3]thiazin-4-thiones **3b** and **3c**; ring cleavage of the aminothienothiazinones **2k**, **2m**, **2n** with diluted sodium hydroxide gave the 2-thioureidothiophene-3-carboxylic acids **5k**, **5m**, **5n**, respectively.

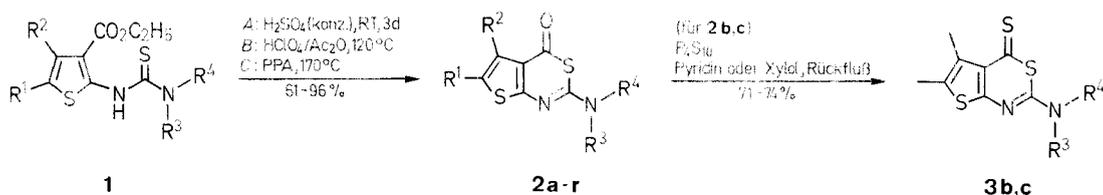
Für die Darstellung definierter Derivate verschiedener Heterosysteme werden seit langem Thioharnstoffe in vielfältiger Weise genutzt.³ So lassen sich z. B. carbo- und heterocyclische Carbonsäureester mit nachbarständiger Thioharnstoff-Struktur vorwiegend unter basischen Reaktionsbedingungen zu entsprechend anellierten, zum Teil in 3-Position substituierten, 2-Thioxo-pyrimidin-4-onen cyclokondensieren.^{4–7} Auch für die Darstellung von 2-Thioxo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-onen und z. B. den strukturanalogen 2-Thioxo-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-onen sind Thioharnstoffe des Typs **1** erfolgreich eingesetzt worden, wobei auch diese Umsetzungen vorzugsweise im alkalischen^{8–11} aber auch im sauren Reaktionsmilieu^{12,13} durchgeführt wurden.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Herstellung neuartiger Thieno[2,3-*d*][1,3]thiazine^{14,15} haben wir nach einer einfachen Darstellungsmethode für 2-Amino-thieno[2,3-*d*][1,3]thiazin-4-one gesucht, die uns in der Umsetzung von Verbindungen des Typs **1** unter geeigneten sauren Reaktionsbedingungen gegeben schien, da sich z. B. 2-*s*-Amino[3,1]benzothiazin-4-thione leicht aus entsprechenden tertiären 2-Thioureido-benzoessäurethioamiden im salzsauren Reaktionsmilieu gewinnen lassen¹⁶ vgl.¹⁷ In Übereinstimmung mit Literaturangaben¹² erhielten wir jedoch z. B. aus dem Thioharnstoff **1h** (s. Tab. 1) in wasserfreier ethanolscher Salzsäure das Thioxopyrimidinon **4h**.

In der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf die Thioharnstoff-Derivate **1b–1q** bei Raumtemperatur (Methode

A; s. Tab. 2) fanden wir eine geeignete Darstellungsmöglichkeit für die bislang unbekanntenen Thieno[2,3-*d*][1,3]thiazinone **2b** und **2c**, die Tetrahydrobenzothieno[2,3-*d*][1,3]thiazinone **2d–2n**, **2q** und **2r** sowie die Tetrahydropyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-*d*][1,3]thiazinone **2o** und **2p**,¹⁹ die sich in Ausbeuten von 61–92% gewinnen ließen. Unter den eingesetzten Thioharnstoffen **1** befanden sich sowohl solche Verbindungen, die unter anderen Reaktionsbedingungen die zu **2** strukturisomeren 2-Thioxo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one ergaben bzw. ergeben sollten (jeweils R³ = H) als auch solche Verbindungen **1**, die aus strukturellen Gründen (R³ ≠ H) zum Pyrimidin-Ringschluß nicht befähigt sind. Am Beispiel der Umsetzung des Thioharnstoffes **1e** zu dem Methylaminothienothiazinon **2e** konnte auch die Eignung von wasserfreier Perchlor-Essigsäure (Methode B) für die Aminothiazinon-Bildung gezeigt werden. *Warnung: Perchlor-Essigsäure ist ätzend und explosiv.* Im Falle der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf den Thioharnstoff **1a** (R¹ = H!) erhielten wir ein Aminothienothiazinon mit einer Sulfonsäure-Gruppierung vermutlich in 6-Position (**2a**; R¹ = SO₃H; Schmp. > 360°C). Durch Verwendung von Polyphosphorsäure (Methode C) konnte **1a** jedoch mit 69%iger Ausbeute in das Morpholinthienothiazinon **2a** übergeführt werden. Aus dem Hydroxyethylpiperazino-Derivat **1q** und konzentrierter Schwefelsäure bildete sich zunächst der laugenlösliche Schwefelsäurehalbester **2r**, der in siedender verdünnter Salzsäure das Hydroxyethylpiperazinohiazinon **2q** ergab.

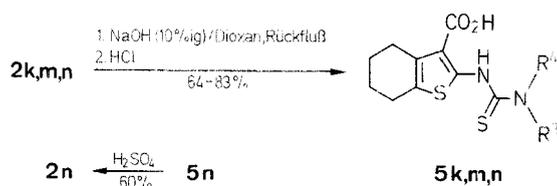
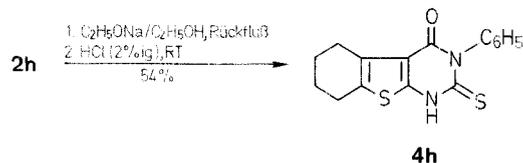
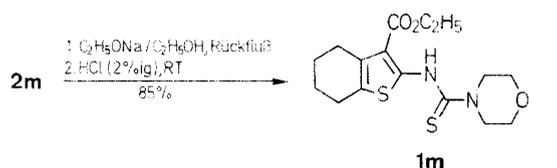
Die Aminothienothiazinone **1a–1r** weisen in ethanolscher Lösung charakteristische 4-Banden-Elektronenabsorptionsspektren mit langstwelligen Maxima im Bereich von 369–386 nm auf (s. Tab. 2) und unterscheiden sich dadurch in signifikanter Weise von den zu **2** teilweise strukturisomeren 2-Thioxo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-onen, die nach eigenen Untersuchungen im Bereich zwischen 317 und 336 nm die langstwellige Absorption aufweisen. Einige Aminothienothiazinone **2** wurden massenspektroskopisch untersucht (s. Tab. 2). In allen Fällen traten in den Massenspektren die erwarteten Molekülpeaks auf. Bei den Verbindungen **2h**, **2m** und **2q** bzw. **2c** erfolgte aus den jeweiligen Molekülionen in nennenswertem Umfang Ab-



PPA = Polyphosphorsäure

1, 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	H	C ₆ H ₅		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
b	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
c	CH ₃	CH ₃		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
d		-(CH ₂) ₄ -	H	H
e		-(CH ₂) ₄ -	H	CH ₃
f		-(CH ₂) ₄ -	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇
g		-(CH ₂) ₄ -	H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
h		-(CH ₂) ₄ -	H	C ₆ H ₅
i		-(CH ₂) ₄ -	H	4-HO ₂ CC ₆ H ₄
j		-(CH ₂) ₄ -	H	Pyrid-2-yl
k		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	CH ₃
l		-(CH ₂) ₄ -	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
m		-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
n		-(CH ₂) ₄ -		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -
o	-CH ₂ N(CH ₂ C ₆ H ₅)(CH ₂) ₂ -		H	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
p	-CH ₂ N(CH ₂ C ₆ H ₅)(CH ₂) ₂ -		H	C ₆ H ₅
q	-(CH ₂) ₄ -			-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₄ OH)(CH ₂) ₂ -
r	-(CH ₂) ₄ -			-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₄ OSO ₃ H)(CH ₂) ₂ -

3	R ³	R ⁴
b	H	C ₆ H ₅
c		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -



5	R ³	R ⁴
k	CH ₃	CH ₃
m		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -
n		-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ -

spaltung des NR³R⁴-Radikals zu dem Fragmentation der Masenzahl 222 bzw. 196. Bei dem Benzyl-Derivat **2p** traten M⁺-

(X + C₇H₇)-Abspaltungen bevorzugt auf. Das C₇H₇⁺-Fragmentation stellt dabei erwartungsgemäß den Basispeak dar.

Zwei ausgewählte Aminothienothiazinone (**2b** bzw. **2c**) konnten mit Phosphorpentasulfid in Pyridin bzw. Xylol in die entsprechenden Aminothienothiazinthione **3** übergeführt werden, deren UV/VIS-Spektren (längstwellige Maxima bei 463 nm; logε = 4,13 für **3b** bzw. 465 nm; logε = 4,21 für **3c**) große Ähnlichkeit mit dem Elektronenspektrum von 5,6-Dimethyl-2-phenyl-thieno[2,3-*d*][1,3]thiazin-4-thion¹⁴ aufweist.

Die Einwirkung von Ethoxid-Ionen auf das Morpholinthienothiazinon **2m** lieferte den Thioureidothiophencarbonsäureester **1m**. Dagegen erfolgte beim mehrstündigen Erhitzen des Anilinothienothiazinons **2h** in ethanolischer Ethoxid-Lösung, vermutlich über den intermediären Thioharnstoff **1h**, Dimroth-Umlagerung zu dem Thioxopyrimidinon **4h**. Aus den 2-*s*-Aminothienothiazinonen **2k**, **2m** bzw. **2n** und Hydroxid-Ionen wurden durch nucleophilen Angriff am C-4 erwartungsgemäß die Thioureidothiophencarbonsäuren **5** erhalten. Am Beispiel der Überführung der Thioureidothiophencarbonsäure **5n** zu dem Aminothienothiazinon **2n** in konzentrierter Schwefelsäure wird auch die Eignung dieses offenkettigen Strukturtyps zum Aminothiazinon-Ringschluß unter den gewählten Reaktionsbedingungen belegt.

Zur Zeit noch nicht völlig abgeschlossene experimentelle Arbeiten erlauben die Schlußfolgerung, daß auch aus anderen (hetero)cyclischen Carbonsäureestern mit nachbarständiger Thioharnstoff-Struktur unter den angegebenen Umsetzungsbedingungen kondensierte 2-Amino-1,3-thiazin-4-one erhalten werden können.²⁰

Die für die Synthese der Aminothienothiazinone **2** eingesetzten Thioureidothiophencarbonsäureester **1** (s. Tab. 1) wurden auf prinzipiell bekannte Weise dargestellt; einmal durch Umsetzung substituierter 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureethylester²¹ mit

Tabelle 1. Dargestellte Thioureidothiophencarbonsäureethylester I

Produkt	Methode	Ausbeute (%)	Schmp. (°C) (Lösungsmittel)	Summenformel ^a oder Lit. Schmp. (°C)
1a	B	50	171–172 (Ethanol)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂ (376.5)
1b	A	65	170–172 (Ethanol)	169–172 ¹²
1c	B	87	136–137 (Ethanol)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂ (328.4)
1d	B	95	224–226 (Methylglykol)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (284.4)
1e	A	85	191–192 (Propan-1-ol)	190–193 ⁹
1f	B	87	139–140 (Ethanol/Wasser)	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ S ₂ (326.5)
1g	B	81	169–170 (Ethanol)	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂ (366.5)
1h	A	75	182–183 (Ethanol)	184–185 ⁸
1i	B	87	210–212 (Propan-1-ol)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂ (404.5)
1j	B	84	202–203 (Ethanol/Dichlormethan)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ (361.5)
1k	B	70	153–154 (Ethanol/Wasser)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂ (312.4)
1l	B	82	93–94 (Ethanol/Wasser)	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂ (340.5)
1m	B	85	166–167 (Ethanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂ (354.5)
1n	B	86	150–151 (Ethanol/Wasser)	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S ₂ (367.5)
1o	A	44	99–102 (Ethanol)	C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₂ S ₄ · C ₂ H ₅ OH (502.7)
1p	A	75	174–175 ¹¹ (Propan-1-ol)	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S ₂ (451.6)
1q	B	92	100–101 (Ethanol/Wasser)	C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₃ S ₂ (397.5)

^a Für die neuer Verbindungen werden zufriedenstellende Elementaranalysen erhalten: C ± 0.53, H ± 0.51, N ± 0.46, S ± 0.40.

handelsüblichen Isothiocyanaten (Methode A) in der Siedehitze, zum anderen durch Einwirkung von Ammoniak, primären oder sekundären Aminen auf 2-Isothiocyanato-thiophen-3-carbonsäureethylester¹⁰ (Methode B).

2-Thiureido-thiophen-3-carbonsäureethylester 1 (s. Tab. 1)

2-(3-Cyclohexyl-thioureido)-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]-pyridin-3-carbonsäureethylester (1o): Methode A, typische Arbeitsvorschrift:

Ein Gemisch von 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]-pyridin-3-carbonsäureethylester¹⁸ (6,3 g, 20 mmol), Cyclohexylisothiocyanat (4,0 g, 28 mmol) und Ethanol (4 ml) wird 18 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 4,4 g (44%); aus Ethanol farblose Prismen.

2-Morpholinothiocarbonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester (1m); Methode B, typische Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von 2-Isothiocyanato-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester¹⁰ (2,7 g, 10 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird allmählich mit Morpholin (1,3 g, 15 mmol) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit verdünnter Salzsäure/Ethanol neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet; Ausbeute: 3,0 g (85%); aus Ethanol farblose Kristalle.

IR (KBr): $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ (CO).

Thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-one 2 (s. Tab. 2)

2-Diethylamino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-on (21); Methode A, typische Arbeitsvorschrift:

2-(3-Diethylthioureido)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester (1i; 0,68 g, 2 mmol) wird in konzentrierter Schwefelsäure (4 ml) gelöst und 3 d bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Reaktionslösung wird unter Rühren und Eiskühlung in Wasser (100 ml) gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol/Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet; Ausbeute: 0,54 g (92%); aus Ethanol gelbliche Kristalle.

Thienothiazine 2n, 2o, 2p und 2r:

Darstellung aus den Thioureidothiophencarbonsäureethylestern 1n, 1o, 1p bzw. 1q analog vorstehender Umsetzung. Die schwefelsauren Reaktionslösungen werden nach dem Eingießen in Wasser mit verdünnter Natronlauge unter Eiskühlung neutralisiert und der jeweilige Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen.

2-[4-(2-Hydroxy-ethyl)piperazino]-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-on (2q):

Verbindung 2r (0,43 g; 1 mmol) wird mit 10%iger Salzsäure (20 ml) und Ethanol (5 ml) 1 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag durch Zugabe von Propan-1-ol/Wasser (1:1) bei Raumtemperatur wieder in Lösung gebracht. Der Ansatz wird filtriert, das Filtrat alkalisiert und der Niederschlag abgesaugt; Ausbeute: 0,21 g (59%); aus Ethanol/Wasser (3:2 v/v) gelbliche Kristalle.

2-Methylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-on (2e); Methode B:

2-(3-Methylthioureido)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester⁹ (1e; 1,50 g, 5 mmol) wird in einer aus 60%iger wäßriger Perchlorsäure (8 g) und Acetanhydrid (16,5 g) bereiteten Mischung gelöst. Warnung: Perchlorsäure ist ätzend und explosiv. Der Ansatz wird 20 min bei 120 °C erhitzt und nach dem Erkalten unter Rühren und Eiskühlung in reichlich Wasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt und nach dem Waschen mit Wasser an der Luft getrocknet; Ausbeute: 1,0 g (79%); aus Cyclohexan/Ethylacetat gelbliche Kristalle.

2-Morpholino-5-phenyl-thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-on (2a); Methode C:

2-Morpholino-thiocarbonylamino-4-phenyl-thiophen-3-carbonsäureethylester (1a; 1,9 g; 5 mmol) wird in gepulverter Form mit Polyphosphorsäure (50 g) vermischt und 20 min bei 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Ethanol/Wasser (1:1, 200 ml) verrührt, bis die Niederschlagsbildung beendet ist. Das Rohprodukt wird mit Ethanol/Wasser (69%) gewaschen und an der Luft getrocknet; Ausbeute: 1,1 g (69%); aus Ethanol gelbliche Kristalle.

Thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-thione (3)

5,6-Dimethyl-2-phenylamino-thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-thion (3b):

5,6-Dimethyl-2-phenylamino-thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-on (2b; 0,87 g, 3 mmol) und Phosphorpentasulfid (0,87 g) werden in Pyridin (30 ml) 1 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung in reichlich Wasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeute: 0,65 g (71%); aus Ethanol gelbe Kristalle; Schmp. 244–246 °C; Kristallumwandlung bei 200–210 °C.

C₁₄H₁₂N₂S₃ ber. C 55,23 H 3,97 N 9,20 S 31,59 (304,5) gef. 55,07 3,90 8,89 31,30

IR (KBr): $\nu = 3245 \text{ cm}^{-1}$ (NH) [keine Bande im Bereich von 1620–1700 cm^{-1} (CO)].

UV (Ethanol): λ_{max} (log ϵ) = 247 (4,23); 273 (4,43); S 307 (4,27); S 328 (4,18); S 345 (4,04); 463 nm (4,13).

5,6-Dimethyl-2-morpholino-thieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-thion (3c):

Verbindung 2c (0,85 g, 3 mmol) und Phosphorpentasulfid (0,85 g) werden in Xylol (26 ml) 45 min am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die heiße

Tabelle 2. Dargestellte Aminothienothiazinone 2

Produkt	Methoden	Ausbeute (%)	Schmp. (°C) (Lösungsmittel)	Summenformel ^c	UV (Ethanol) λ_{\max} (nm) (log ϵ) ^a	IR (KBr) (cm ⁻¹) $\nu_{C=O}$ ν_{N-H}	MS (70 eV) m/z
2a	C	69	191–194 (Ethanol)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (330.4)	234 (4.35); 251 (4.35); S 294 (3.77); 370 (4.07)	1665 –	
2b	A	84	231–233 (Cyclohexan/Ethylacetat)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS ₂ (288.4)	236 (4.34); 270 (4.17); 292 (4.09); 385 (4.12)	1640 3300	
2c	A	82	238–239; Kristallumwdlg. bei 220–227 (Ethanol/Methylglykol)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (282.4)	234 (4.36); 263 (4.26); S 287 (3.95); 380 (4.02) ^b	1660 –	282/27 (M ⁺); 196/49 (M ⁺ -NR ³ R ⁴); 86/100 (NR ³ R ⁴ ⁺)
2d	A	79	212–214 (Ethanol/Wasser)	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS ₂ (238.3)	224 (4.20); 260 (4.22); S 280 (3.83); 369 (3.81)	1655 3315, 3400	238/100 (M ⁺); 210/50; 182/48; 179/48 (M ⁺ -HSCN)
2e	A B	92 79	204–205 (Cyclohexan/Ethylacetat)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS ₂ (252.4)	228 (4.19); 262 (4.22); S 286 (3.79); 376 (3.83)	1630 3370	
2f	A	86	142–143 (Ethanol/Wasser)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS ₂ (280.4)	227 (4.29); 260 (4.28); S 283 (3.93); 377 (3.96)	1640 3390	
2g	A	61	148–149 (Propan-1-ol/Wasser)	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ OS ₂ (319.5)	229 (4.28); 261 (4.25); S 286 (3.87); 380 (3.95)	1625 3300	
2h	A	83	207–208 (Cyclohexan/Ethylacetat)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (314.4)	238 (4.33); 272 (4.19); 292 (4.14); 385 (4.11)	1640 3300	314/68 (M ⁺); 222/55 (M ⁺ -NR ³ R ⁴); 179/100 (M ⁺ -C ₆ H ₅ NCS)
2i	A	96	286–288 (Propan-1-ol)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂ (358.4)	235 (4.44); 250 (4.47); 306 (4.31); 385 (4.38) ^b	1640, 1690 3290	
2j	A	63	207–209 (Ethanol)	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS ₂ (315.4)	242 (4.18); 266 (4.08); 306 (3.86); 384 (4.01);	1665 3235	
2k	A	90	161–162 (Ethanol/Wasser)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS ₂ (266.4)	231 (4.22); 263 (4.19); S 288 (3.87); 385 (3.92)	1660 –	
2l	A	92	139–140 (Ethanol)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS ₂ (294.4)	232 (4.26); 263 (4.21); S 289 (3.92); 385 (3.98)	1650 –	
2m	A	87	227–228 (Propan-1-ol)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂ (308.4)	233 (4.26); 263 (4.19); S 286 (3.90); 380 (3.98)	1660 –	308/100 (M ⁺); 222/48 (M ⁺ -NR ³ R ⁴); 86/98 (NR ³ R ⁴ ⁺)
2n	A	84	170–171 (Ethanol)	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ OS ₂ (321.5)	233 (4.28); 266 (4.22); S 292 (3.92); 383 (4.01)	1660 –	
2o	A	74	204–205; Kristallumwdlg. bei 182–185 (Ethylacetat)	C ₂₂ H ₂₄ N ₃ OS ₂ (410.6)	225 (4.30); 259 (4.30); S 283 (3.96); 374 (3.97)	1670 3180	
2p	A	80	147–149 (Propan-1-ol)	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ OS ₂ · C ₃ H ₇ OH (465.6)	238 (4.35); 270 (4.36); 291 (4.14); 385 (4.16)	1655 3145–3455 unscharfe Banden	405/45 (M ⁺); 286/66; 194/27; 151/41; 91/100 (C ₇ H ₇ ⁺)
2q	A	59	164–166 (Ethanol/Wasser)	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂ (351.5)	233 (4.26); 265 (4.19); S 289 (3.90); 383 (3.96)	1655 –	351/17 (M ⁺); 222/53 (M ⁺ -NR ³ R ⁴); 108/100
2r	A	81	241–242 (Auskochen mit abs. Ethanol)	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ (431.6)	232 (4.24); 265 (4.18); S 288 (3.89); 380 (3.96)	1650 –	

^a S = Schulter.^b in Ethanol unter Zusatz von 2% Methylglykol gelöst.^c Es werden zufriedenstellende Elementaranalysen erhalten: C ± 0.53, H ± 0.54, N ± 0.32, S ± 0.44.

Reaktionslösung wird filtriert und das Filtrat im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet; Ausbeute: 0,66 g (74 %); aus Ethanol gelbe Nadeln; Schmp. 200–202 °C.

C₁₂H₁₄N₂OS₃ ber. C 48,29 H 4,73 N 9,39 S 32,23 (298,5) gef. 48,23 4,74 9,24 32,38

MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 298 (100, M⁺); 213 [55, M⁺-(NR³R⁴-H)]; 212 (42, M⁺-NR³R⁴); 86 (R³R⁴N⁺).

IR (KBr): keine Bande im Bereich von 1620–1700 cm⁻¹ (CO).

UV (Ethanol): λ_{\max} (log ϵ) = 253 (4,51); 294 (4,35); 318 (4,33); S 339 (4,09); 465 nm (4,21).

Ethoxid-Spaltung von 2m zu 1m:

Verbindung **2m** (0,31 g, 1 mmol) und die aus Natrium (0,09 g, 4 mmol) und absolutem Ethanol (20 ml) bereitete Natriumethoxid-Lösung werden 30 min am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat mit 2%iger Salzsäure (10 ml) angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeute: 0,30 g (85%); nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit dem aus 2-Isothiocyanato-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester und Morpholin erhaltenen Produkt **1m**.

Dimroth-Umlagerung von 2h zu 4h:

Verbindung **2h** (0,31 g, 1 mmol) und die aus Natrium (0,18 g, 8 mmol) und absolutem Ethanol (40 ml) bereitete Natriumethoxid-Lösung werden 6 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit 2%iger Salzsäure (20 ml) versetzt, der Niederschlag abgesaugt und an der Luft getrocknet; Ausbeute: 0,17 g (54%); aus Essigsäure farblose Kristalle; Schmp. >270°C Zers. Nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit dem von uns aus **1h** im alkalischen Reaktionsmilieu⁸ bzw. in ethanolischer Salzsäure¹² erhaltenen Verbindungen.

IR (KBr): $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ (CO).

UV (Ethanol): λ_{max} (loge) = 303 (4,21); 325 nm (4,21).

2-Thioureido-thiophen-3-carbonsäuren (5)

2-(3-Dimethyl-thioureido)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (5k): typische Arbeitsvorschrift.

2-Dimethylamino-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno[2,3-d][1,3]thiazin-4-on (**2k**; 0,27 g, 1 mmol), 10%ige Natronlauge (4 ml) und Dioxan (8 ml) werden 80 min am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird filtriert, das Filtrat mit verdünnter Salzsäure (20 ml) angesäuert, der Niederschlag mit reichlich Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet; Ausbeute: 0,21 g (74%); aus Ethanol farblose Prismen; Schmp. 160–161°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 50,68 H 5,67 N 9,85
(284,4) gef. 50,62 5,94 10,11

IR (KBr): $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$ (CO).

2-Morpholinothiocarbonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (5m):

Ausbeute: 83%; aus Ethanol farblose Kristalle; Schmp. 171–172°C.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ber. C 51,51 H 5,56 N 8,58
(326,4) gef. 51,42 5,26 8,59

MS: m/z (rel. Int. %) = 326 (4, M^+); 282 (3, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$); 239 (6, $\text{M}^+ - \text{HNR}^3\text{R}^4$); 44 (100).

IR (KBr): $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$ (CO).

2-(4-Methyl-piperazino)thiocarbonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäure (5n):

Die alkalische Reaktionslösung wird nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Der Niederschlag wird in verdünnter Natronlauge (8 ml) gelöst, durch Neutralisation mit verdünnter Salzsäure erneut ausgefällt und an der Luft getrocknet; Ausbeute: 64%; aus Ethanol/Wasser (3:2) gelbliche Kristalle; Schmp. 153–154°C.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ ber. C 53,07 H 6,23 N 12,38
(339,5) gef. 52,72 6,37 12,03

MS: m/z (rel. Int. %) = 295 (1, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$); 195 [40, $\text{M}^+ - (\text{CO}_2 + \text{HNR}^3\text{R}^4)$]; 167 [59, $\text{M}^+ - (\text{CO}_2 + \text{HNR}^3\text{R}^4 + \text{C}_2\text{H}_4)$]; 44 (100).
IR (KBr): $\nu = 1570 \text{ cm}^{-1}$ (CO).

Cyclisierung von 5n zu 2n:

Analog der Darstellung von **2n** aus **1n**; Ausbeute: 60%; aus Ethanol gelbliche Kristalle; nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit der aus **1n** und konzentrierter Schwefelsäure erhaltenen Verbindung.

Für die Unterstützung dieser Arbeiten danken wir dem Pharmazeutischen Kombinat GERMED, Stammbetrieb VEB Arzneimittelwerk Dresden.

Eingang: 7. July 1986

(Revidierte Fassung: 20. November 1986)

- (1) 19. Mitteilung über *Mehrcyclische Azine mit Heteroatomen in 1- und 3-Stellung*. 18. Mitteilung²
- (2) Leistner, S., Simon, R., Wagner, G. *Pharmazie*, im Druck.
- (3) Griffin, T.S., Woods, T.S., Klaymann, D.L. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, *18*, 100.
- (4) Cherbulez, E., Willhalm, B., Jaccard, S., Rabinowitz, J., *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2563.
- (5) Pohloudek-Fabrizi, R., Kottke, K., Friedrich, F. *Pharmazie* **1969**, *24*, 433; dort weitere Literaturangaben.
- (6) Dave, C.G., Shah, P.R., Desai, V.B. Srinivasan, S. *Indian J. Chem.* **1982**, *21 B*, 750.
- (7) Talukdar, P.B., Sengupta, S.K., Datta, A.K. *Indian J. Chem.* **1984**, *23 B*, 316.
- (8) Kripak, S.M., Dobosh, A.A., Smolanka, I.V. *Chim. Geterocikl. Soedin.* **1973**, 567; *C.A.* **1973**, *79*, 32005.
- (9) Sauter, F., Deinhammer, W. *Monatsh. Chem.* **1973**, *104*, 1593.
- (10) Kienzle, F., Kaiser, G., Minder, R.E. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 148.
- (11) Leistner, S., Wagner, G., Gütschow, M., Glusa, E. *Pharmazie* **1986**, *41*, 54.
- (12) Devani, M.B., Shishoo, C.J., Pathak, U.S., Parikh, S.H., Shah, G.F., Padhya, A.C. *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 660.
- (13) Devani, M.B., Shishoo, C.J., Pathak, U.S., Sharma, B.G., Gokhale, S.V., Padhya, A.C. *Indian J. Chem.* **1977**, *15B*, 575; ref. *C.A.* **1978**, *88*, 74367.
- (14) Leistner, S., Wagner, G. *Z. Chem.* **1977**, *17*, 95.
- (15) Leistner, S., Gütschow, M., Wagner, G. *Pharmazie* **1986**, *41*, 96.
- (16) Leistner, S., Wagner, G. *Z. Chem.* **1973**, *13*, 135.
- (17) Papadopoulos, E.P., Torres, C.D. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 269.
- (18) Nakanishi, M., Tahara, T., Nakatsu, O., Imamura, H., Maruyama, Y. *Ger. Offen.* 1812404 (1969); *C.A.* **1969**, *71*, 124402.
- (19) Leistner, S., Wagner, G., Gütschow, M., Lohmann, D., Laban, G., Grupe, R. *DDR-Patent* 235873 (1986).
- (20) Leistner, S., Simon, R., Wagner, G. Veröffentlichung in Vorbereitung.
- (21) Gewald, K., Schinke, E., Böttcher, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94.