Synthese und Eigenschaften

von 4-Alkoxy-4,5-dihydro-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-onen

Synthesis and Properties of 4-Alkoxy-4,5-dihydro-2H-thieno[3.2-b]pyrrole-5-ones

Detlef Geffken* und Knuth Strohauer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

Z. Naturforsch. **41b**, 89–92 (1986); eingegangen am 31. Juli/3. Oktober 1985

N-Alkoxy-2-aryl-2-(2-thienyl)glycolamides, Dicyclohexylcarbodiimide, Cyclocondensation,
4-Alkoxy-4,5-dihydro-2H-thieno[3.2-b]pyrrole-5-ones

The reaction of (2-thienyl)substituted N-alkoxyglycolamides (**4**) with dicyclohexylcarbodiimide at ambient temperature gives 4-alkoxy-4,5-dihydro-2H-thieno[3.2-b]pyrrole-5-ones (**5**) in moderate yields.

Wie in einer vorangegangenen Mitteilung ausgeführt [1], bietet die Cyclokondensation 2-substituierter N-Alkoxy-phenylglykolsäureamide (**1**) mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) ein bequemes und ergiebiges Syntheseverfahren für 1-Alkoxyindolin-2-one (**2**), deren Grundgerüst auch in den Gelse-

mium-Alkaloiden Gelsedin, Gelsemycin und Gelsevirin enthalten ist [2, 3]. Da sich die Cyclisierung von **1** zu **2** plausibel durch den nucleophilen Angriff des amidischen N-Atoms an der *ortho*-Position eines intermediären Benzylkations begreifen läßt [1], interessierten wir uns für die Frage, ob unter gleichen Bedingungen die 2-(2-thienyl)substituierten N-Alkoxyglykolsäureamide (**4a–c**) einen entsprechenden Ringschluß zu den Thienopyrrolabkömmlingen (**3**) eingehen würden, zumal die hohe nucleofuge Aktivität der zum Thiophenring α -ständigen Acyloxygruppierung wiederholt beobachtet wurde [4–6].

Behandelte man die N-Alkoxyamide **4a–c** in siedendem Tetrachlormethan mit einer überschüssigen Menge Carbodiimids, so bildete sich zwar im Verlaufe von 6–8 h ein feines Kristallinat von Dicyclo-

hexylharnstoff (DCH) in nahezu der theoretisch berechneten Menge, doch ließen sich aus den schwarzen, harzigen Kolbenrückständen keine definierten Verbindungen gewinnen.

Wurden die Umsetzungen indessen bei Raumtemperatur in wasserfreiem Dichlormethan vorgenommen und arbeitete man die Ansätze nach 3 d per Säulenchromatographie auf, so fielen in 38–44% kristalline Substanzen an, deren Elementaranalysen zwar mit den erwarteten Heterocyclen vom Typ **3** korrespondierten, deren spektroskopisches Verhalten aber mit dieser Struktur unvereinbar war: Die IR-Spektren waren gekennzeichnet durch zwei Banden bei 1700–1695 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) und 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). Die ^1H -NMR-Spektren ließen das für **3** zu fordernde Resonanzsignal des Methinprotons an C-6 vermissen und offenbarten stattdessen bei 4,12–4,27 ppm ein Dublett und bei 5,42–5,88 ppm ein Triplett. Diese überraschenden Daten legten für

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. D. Geffken, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn.

die fraglichen Verbindungen eine Konstitution gemäß **5** nahe, die zweifelsfrei mit Hilfe der ^{13}C -NMR-Spektren schließlich abgesichert werden konnte. Als auffälliges Strukturelement läßt sich in diesem neuartigen heterocyclischen Bindungssystem ein doppelt-vinylloges N-Alkoxy-thioglykolamid erkennen, dessen Ausbildung sich auf Kosten des aromatischen Charakters des annelierten Thiophenrings vollzieht.

Angesichts dieses unvermuteten Reaktionsverhaltens von **4a–c** erweiterten wir unsere Untersuchungen auf die 2-phenylsubstituierten N-Alkoxy-2-(2-thienyl)glykolamide (**4d–f**) und erhielten dabei wiederum ausschließlich das heterocyclische Gerüst **5**. Die *a priori* denkbare, konkurrierende Cyclokondensation unter Beteiligung des Phenylkerns zu den entsprechenden Indolabkömmlingen **6** konnte nicht beobachtet werden.

Sämtliche hier beschriebenen N-Alkoxy-4,5-dihydro-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-one (**5**) sind kristalline Substanzen mit auffallend guter Löslichkeit in Petrolether. An der Luft färben sich die anfangs tiefgelben Kristalle alsbald dunkelrot, doch ließen sich die dargestellten **5a–f** bei Ausschluß von Licht und Luftfeuchtigkeit im Kühlschrank über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten unverändert lagern.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler FP 61. – IR: Pye Unicam SP 3-200, KBr. – ^1H -NMR: Varian EM 390, TMS als inn. Standard. – ^{13}C -NMR: Bruker AM-300 und WM-400, CDCl_3 , als inn. Standard. – Säulenchro-

matographie: Kieselgel (Silica) Woelm 100–200, Akt. I, Höhe 30 cm, $\varnothing$ 1,5 cm.

Die Herstellung der N-Alkoxy-2,2-di(2-thienyl)-glykolsäureamide **4a–c** erfolgte nach Lit. [7].

1. Allgemeine Arbeitsvorschrift

zur Herstellung der N-Alkoxy-2-phenyl-2-(2-thienyl)-glykolsäureamide (**4d–f**)

30 mmol 2-Phenyl-2-(2-thienyl)glykolsäure [8] werden in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und unter Rühren langsam mit 33 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung (30 min) fügt man 40 mmol des betreffenden O-Alkylhydroxylammoniumchlorids hinzu und schüttelt den verschlossenen Kolben 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend versetzt man mit 100 ml Dichlormethan und extrahiert mit 20 ml 3N-Salzsäure. Die organische Phase wird mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die öligen Rückstände kristallisieren aus Ether/Petrolether.

a) 2-Hydroxy-N-methoxy-2-phenyl-2-(2-thienyl)-acetamid (**4d**)

Ausb. 67%. – Schmp. 122 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1675 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 3,73 (s, OCH_3), 6,90–7,60 (m, 8 arom. H), 9,13 (s, NH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (263,3)

Ber.	C 59,30	H 4,98	N 5,32	S 12,18,
Gef.	C 59,32	H 5,08	N 5,28	S 11,98.

b) N-Ethoxy-2-hydroxy-2-phenyl-2-(2-thienyl)-acetamid (**4e**)

Ausb. 66%. – Schmp. 100 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1680 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1,15 (t, CH_3), 3,83 (q, NOCH_2), 6,94–7,60 (m, 8 arom. H), 11,35 (s, NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (277,3)

Ber.	C 60,63	H 5,45	N 5,05	S 11,56,
Gef.	C 60,72	H 5,56	N 5,02	S 11,61.

c) N-Benzoyloxy-2-hydroxy-2-phenyl-2-(2-thienyl)-acetamid (**4f**)

Ausb. 70%. – Schmp. 122 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1672 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 4,78 (s, NOCH_2Ph), 6,92–7,47 (m, 13 arom. H und C–OH), 11,43 (s, NH).

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ (339,4)

Ber.	C 67,24	H 5,05	N 4,13	S 9,44,
Gef.	C 67,42	H 4,94	N 3,66	S 8,98.

2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der 2H-Thieno[3.2-b]pyrrol-5-one (5a–f)

10 mmol **4** und 15 mmol Dicyclohexylcarbodiimid werden in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan 3 d unter Luftabschluß gerührt. Danach wird vom Harnstoff abgetrennt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 150 ml Ether auf und schüttelt nach Zugabe von 20 ml 3N-Salzsäure den Kolbeninhalt 30 min zwecks Entfernung des überschüssigen Carbodiimids. Nach Filtration trennt man die etherische Phase im Schütteltrichter ab, trocknet über MgSO_4 und dampft i. Vak. ein. Der verbleibende, tiefviolettgefärbte Rückstand wird chromatographiert. Elution mit 200 ml Benzol + Dichlormethan (2+3) ergibt ein gelbes Öl, welches aus Ether/Petrolether im Kühlschrank kristallisiert.

a) 4,5-Dihydro-4-methoxy-6-(2-thienyl)-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-on (5a)

Aus **4a**. – Ausb. 44%. – Schmp. 103 °C (Ether/*n*-Hexan). – IR: 1695 cm^{-1} (C=O) und 1665 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,00 (s, OCH_3), 4,27 (d, $J = 3,3$ Hz, CH_2S), 5,88 (t, $J = 3,3$ Hz, =CH), 7,03–7,53 (m, 3 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 45,92 (t, C-2), 64,61 (q, OCH_3), 105,92 (d, C-3), 111,08 (s, C-6), 141,01 (s, C-3a), 146,40 (s, C-6a), 167,57 (s, C-5).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$ (251,3)

Ber.	C 52,57	H 3,61	N 5,57	S 25,51,
Gef.	C 52,38	H 3,67	N 5,52	S 25,45.

b) 4,5-Dihydro-4-ethoxy-6-(2-thienyl)-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-on (5b)

Aus **4b**. – Ausb. 42%. – Schmp. 82 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1700 cm^{-1} (C=O) und 1665 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,40 (t, CH_3), 4,23 (q, NOCH_2), 4,32 (d, $J = 3,3$ Hz, CH_2S), 5,90 (t, $J = 3,3$ Hz, =CH), 7,03–7,57 (m, 3 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 13,87 (q, CH_3), 45,82 (t, C-2), 105,82 (d, C-3), 111,22 (s, C-6), 142,26 (s, C-3a), 146,27 (s, C-6a), 168,08 (s, C-5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$ (265,3)

Ber.	C 54,32	H 4,18	N 5,28	S 24,16,
Gef.	C 54,31	H 4,19	N 5,18	S 23,92.

c) 4-Benzoyloxy-4,5-dihydro-6-(2-thienyl)-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-on (5c)

Aus **4c**. – Ausb. 38%. – Schmp. 118 °C (Ether). – IR: 1695 cm^{-1} (C=O) und 1665 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,12 (d, $J = 3,3$ Hz, CH_2S), 5,15 (s, NOCH_2Ph), 5,42 (t, $J = 3,3$ Hz, =CH), 7,03–7,53 (m, 8 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl_3): δ (ppm) = 45,73 (t, C-2), 79,33 (t, NOCH_2), 106,49 (d, C-3), 111,17 (s, C-6), 142,23 (s, C-3a), 146,70 (s, C-6a), 168,39 (s, C-5).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$ (327,4)

Ber.	C 62,36	H 4,00	N 4,28	S 19,58,
Gef.	C 62,58	H 4,06	N 4,02	S 19,67.

d) 4,5-Dihydro-4-methoxy-6-phenyl-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-on (5d)

Aus **4d**. – Ausb. 40%. – Schmp. 93 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1700 cm^{-1} (C=O) und 1665 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,03 (s, OCH_3), 4,30 (d, $J = 3,2$ Hz, CH_2S), 5,90 (t, $J = 3,2$ Hz, =CH), 7,16–7,56 (m, 3 arom. H), 7,83–8,00 (m, 2 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 45,42 (t, C-2), 64,58 (q, OCH_3), 105,13 (d, C-3), 114,89 (s, C-6), 141,27 (s, C-3a), 149,49 (s, C-6a), 168,50 (s, C-5).

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (245,3)

Ber.	C 63,65	H 4,52	N 5,71	S 13,07,
Gef.	C 63,48	H 4,50	N 5,66	S 13,26.

e) 4,5-Dihydro-4-ethoxy-6-phenyl-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-on (5e)

Aus **4e**. – Ausb. 52%. – Schmp. 75 °C (Ether/Petrolether). – IR: 1700 cm^{-1} (C=O) und 1665 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,40 (t, CH_3), 4,26 (q, N-OCH_2), 4,38 (d, $J = 3,2$ Hz, CH_2S), 5,86 (t, $J = 3,2$ Hz, =CH), 7,23–7,56 (m, 3 arom. H), 7,83–8,03 (m, 2 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 13,94 (q, CH_3), 45,26 (t, C-2), 72,87 (t, NOCH_2), 104,89 (d, C-3), 115,08 (s, C-6), 142,59 (s, C-3a), 149,41 (s, C-6a), 168,94 (s, C-5).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (259,3)

Ber.	C 64,84	H 5,05	N 5,40	S 12,36,
Gef.	C 65,01	H 5,16	N 5,41	S 11,98.

f) 4-Benzoyloxy-4,5-dihydro-6-phenyl-2H-thieno[3.2-b]pyrrol-5-on (5f)

Aus **4f**. – Ausb. 43%. – Schmp. 121 °C (Petrolether/Ether). – IR: 1700 cm^{-1} und 1665 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4,05 (d, $J = 3,2$ Hz, CH_2S), 5,13 (s, NOCH_2Ph), 5,40 (t, $J = 3,2$ Hz, =CH), 7,20–7,56 (m, 8 arom. H), 7,84–8,03 (m, 2 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 45,25 (t, C-2), 79,23 (t, NOCH_2), 105,84 (d, C-3), 114,82 (s, C-6), 142,37 (s, C-3a), 149,83 (s, C-6a), 169,24 (s, C-5).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (321,4)

Ber.	C 71,01	H 4,70	N 4,36	S 9,98,
Gef.	C 70,90	H 4,65	N 4,52	S 9,82.

- [1] D. Geffken und K. Strohauer, Z. Naturforsch. **40b**, 398 (1985).
- [2] H. Schwarz und L. Marion, Can. J. Chem. **31**, 958 (1953); E. Wenkert, J. C. Orr, S. Garratt, J. Hansen, B. Wickberg und C. L. Leicht, J. Org. Chem. **27**, 4123 (1963).
- [3] E. Wenkert, C.-J. Chang, D. W. Cochran und R. Pellicciari, Experientia **28**, 377 (1972).
- [4] G. P. Nilles und R. D. Schuetz, Tetrahedron Lett. **1969**, 4313.
- [5] G. G. Smith und J. A. Kirby, J. Heterocycl. Chem. **8**, 1101 (1971).
- [6] D. Geffken, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 894.
- [7] D. Geffken und K. Strohauer, Chemiker-Ztg. **109**, 190 (1985).
- [8] F. F. Blicke und M. U. Tsao, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1645 (1944).