

Studien zur Chemie von thienoanellierten O,N- und S,N-haltigen Heterocyclen, 5. Mitt. [1]: Ein Zugang zum Thieno[2,3-b][1,4]oxazin-Ringsystem

I. Puschmann und T. Erker*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Studies on the Chemistry of Thienoanellated O,N- and S,N-Containing Heterocycles, 5 [1]: An Access to the Thieno[2,3-b][1,4]oxazin Ring System

Summary. The reactivity of 5-acetyl-2-chloro-3-nitrothiophene with α -hydroxyesters is described. The influence of the solvent (*DMF*, tetrahydrofurane, toluene) and of the used base is discussed. These reactions provide an access to substituted thiophene derivatives, which were cyclized after reduction by iron powder/glacial acetic acid to give thieno [2,3-b][1,4]oxazine derivatives.

Keywords. Thieno[2,3-b][1,4]oxazines; Nucleophilic substitution.

Einleitung

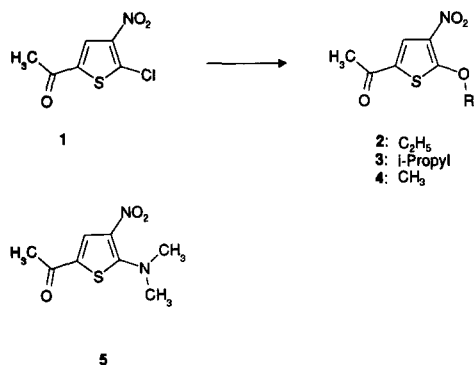
In der Literatur werden immer wieder 1,4-Benzoxazinderivate mit interessanter pharmakologischer Wirkung beschrieben. So wurden Verbindungen dieses Ringsystems mit spasmolytischer und adrenolytischer Aktivität [2] beziehungsweise antilipämischer Wirkung [3, 4] bzw. antiinflammatorischer sowie tuberkolastatischer Aktivität synthetisiert [5]. Ferner konnten aus mehreren Pflanzenkeimlingen Hydroxy- und Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one isoliert werden [6–8], denen eine gewisse Rolle im Metabolismus sowie eine Schutzfunktion gegenüber Mikroorganismen zugeordnet wird.

In Fortsetzung der Arbeiten über die nucleophile Substitution an Chlor-nitrothiophen [9] wird hier über die Reaktion von 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen (1) mit α -Hydroxycarbon säureestern zur Synthese von thienoanalogen 1,4-Benzoxazinen, den Thieno[2,3-b][1,4]oxazinen berichtet. Aufgrund der Bioisosterie zwischen Benzol und Thiophen sollte eine biologische Aktivität auch in dieser neuen Verbindungsklasse vorzufinden sein.

Ergebnisse und Diskussion

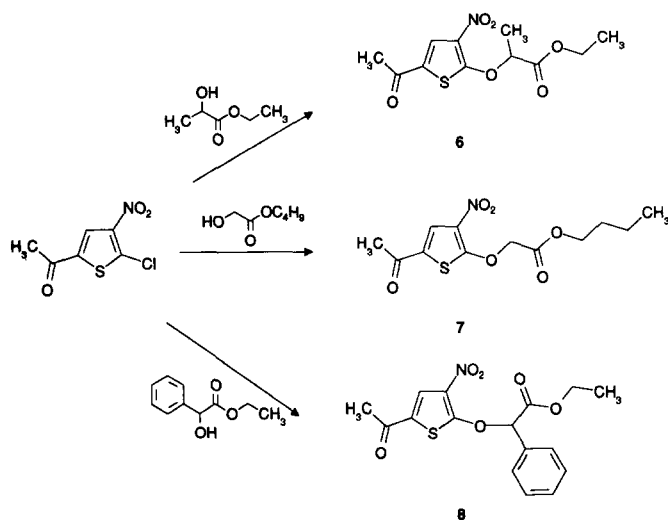
Die Reaktion von 1 [10] mit verschiedenen Stickstoff-bzw. Schwefel-Nucleophilen gibt in Dimethylformamid bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute die gewünschten Verbindungen [9].

Bei der Umsetzung mit Sauerstoff-Nucleophilen traten unerwartete Schwierigkeiten auf. Lediglich 5-Acetyl-2-ethoxy-3-nitrothiophen (**2**)[9] bzw. 5-Acetyl-2-isopropoxy-3-nitrothiophen (**3**)[9] bzw. 5-Acetyl-2-methoxy-3-nitrothiophen (**4**)[9] ließen sich durch Herstellen der entsprechenden Alkoholatlösung und Zugeben von **1** bei Raumtemperatur einfach darstellen (Schema 1).



Schema 1

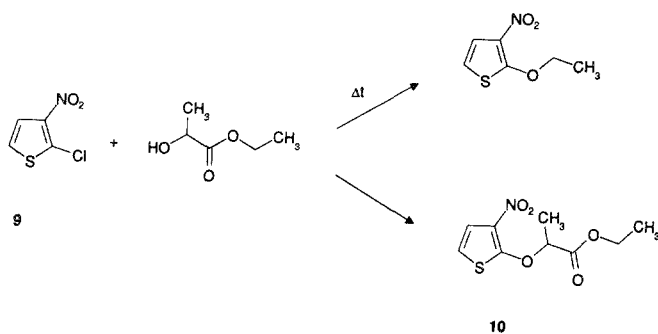
Die Umsetzungen von **1** mit 2-Hydroxypropionsäureethylester, 2-Hydroxyessigsäurebutylester und 2-Hydroxy-2-phenylessigsäureethylester in *DMF* und Kaliummethylat als Base lieferten keine brauchbaren Ergebnisse. Weder Erhitzen der Reaktionslösung (dabei wurden lediglich **4** und **5** erhalten, wobei das Auftreten des Amins durch den Zerfall des *N,N*-Dimethylformamids erklärt werden kann), noch durch Ersetzen des Kaliummethylats durch Kaliumcarbonat, noch durch Variation des Lösungsmittels (Aceton, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Ether) konnten die gewünschten Produkte **6–8** erhalten werden (Schema 2).



Schema 2

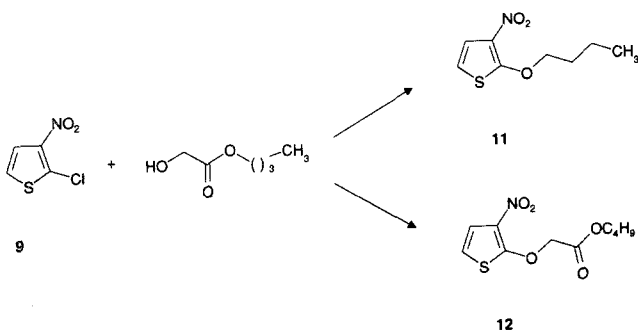
Erst durch Wahl von Natriumhydrid als Base und Toluol (molekularsieb-getrocknet) als Lösungsmittel war es möglich, die gewünschten Verbindungen **6–8**

herzustellen. Allerdings waren die Ausbeuten von unter 15% wenig zufriedenstellend. Durch Arbeiten unter Inertgasatmosphäre und mit absolutem Toluol (über NaH rückflußerhitzt und dann destilliert) als Lösungsmittel konnte eine Ausbeutenerhöhung auf 50–70% erzielt werden. Analog dazu sollte die nucleophile Substitution am 2-Chlor-3-nitrothiophen (**9**) verlaufen. Zur Überraschung konnte unter den obigen Reaktionsbedingungen – Natriumhydrid als Base und Toluol als Lösungsmittel – die Verbindung **10** nicht synthetisiert werden (Schema 3).



Schema 3

Da Erhitzen des Reaktionsansatzes zur Zersetzung des Milchsäureesters und zur Bildung von 2-Ethoxy-3-nitrothiophen [**10**] führte, wurde ein polareres Lösungsmittel, nämlich Tetrahydrofuran, verwendet und so die gewünschte Verbindung **10** in 43%-iger Ausbeute erhalten. Die Umsetzung von **9** mit 2-Hydroxyessigsäurebutylester gelang unter diesen Bedingungen nicht. Man erhält ausschließlich 2-Butoxy-3-nitrothiophen (**11**) (Schema 4).



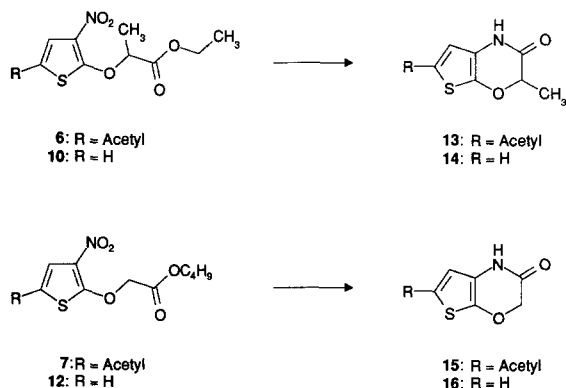
Schema 4

Durch Erhitzen in Tetrahydrofuran mit K_2CO_3 als Base konnte allerdings die gewünschte Verbindung **12** dargestellt werden. Für die Reaktion mit Mandelsäureethylester konnte hingegen kein geeignetes System gefunden werden.

In weiterer Folge sollte die Nitrogruppe der Verbindungen **6**, **7**, **10** und **12** zum Amin reduziert werden. Darauffolgender Ringschluß sollte zu Thieno[2,3-b][1,4]-oxazinderivaten führen.

Zu diesem Zweck wurden die Nitroverbindungen mit einem 7fachen Überschuß von Eisenpulver [**11**] in Eisessig bei 110° umgesetzt. Dabei konnten jedoch keine

Amine isoliert werden. Sowohl das Fehlen der Signale der Ethylgruppe des Esters und der NH_2 -Protonen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren als auch die massenspektroskopisch ermittelten Molekulargewichte zeigten an, daß bei der Reaktion nicht nur die Reduktion der Nitrogruppe, sondern auch bereits Cyclisierung zu den gewünschten Lactamen **13–16** eingetreten war (Schema 5).



Schema 5

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heiztischmikroskop. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AC 80 (in CDCl_3 mit TMS als interner Standard, δ in ppm, J in Hz). MS-Spektren: Varian 11 AT-311.

5-Acetyl-2-dimethylamino-3-nitrothiophen (**5**)

Die beim Erhitzen einer Lösung von 5-Acetyl-2-chlor-3-nitrothiophen mit Kaliummethylat in DMF entstandene Substanz kann, wie folgt, dargestellt werden: 4.14 g (30 mmol) K_2CO_3 in 10 ml DMF und 1.62 g (20 mmol) Dimethylaminhydrochlorid werden bei Raumtemperatur 10 min gerührt, dann werden 2.05 g (10 mmol) **1** zugegeben und weitere 10 min gerührt. Anschließend wird auf 1 l Eiswasser gegossen und der erhaltene Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.03 g (48%) **5**. Schmp. 149 °C. $^1\text{H-NMR}$: δ = 8.05 (s, 1H, Thiophen H), 3.25 (s, 6H, NCH_3), 2.50 (s, 3H, COCH_3). MS: 214 (M^+ , 95%), 167 ($M^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$, 67%), 125 ($M^+ - \text{NO}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_2$, 96%), 66 (100%). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (214.24). Ber. C 44.85, H 4.71, N 13.08; gef. C 44.66, H 4.53, N 12.83.

2-(5-Acetyl-3-nitro-2-thienyloxy)propionsäureethylester (**6**)

600 mg (20 mmol) Natriumhydrid (etwa 80%-ig in Mineralöl) werden dreimal mit absolutem Toluol (über NaH destilliert) gewaschen, mit 80 ml absolutem Toluol versetzt und unter Argon wird eine Lösung von 2.83 g (24 mmol) Milchsäureethylester in 40 ml absolutem Toluol langsam zugetropft. Anschließend wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt und 2.05 g (10 mmol) **1** in 30 ml absolutem Toluol zugegeben. Nach 3 h wird der Reaktionsansatz mit wenig Wasser versetzt und mit 2 N Salzsäure angesäuert und geschüttelt. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) des organischen Lösungsmittels wird einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 9 + 1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus 2-Propanol erhält man 2.03 g (71%) **6**. Schmp. 82–84 °C. $^1\text{H-NMR}$: δ = 7.99 (s, 1H, Thiophen H), 4.88 (q, 1H, CH, J = 7.3 Hz), 4.28 (q, 2H, OCH_2 , J = 6.7 Hz), 2.51 (s, 3H, COCH_3), 1.81 (d, 3H, CH_3 , J = 7.3 Hz), 1.29 (t, 3H, CH_3 , J = 6.7 Hz). MS: 287 (M^+ , 14%), 187 ($M^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$, 14%), 73 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^+$, 100%). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ (287.90). Ber. C 45.99, H 4.56, N 4.87; gef. C 46.28, H 4.52, N 4.81.

2-(5-Acetyl-3-nitro-2-thienyloxy)essigsäurebutylester (7)

Es wird gleich wie bei Verbindung **6** vorgegangen. Anstelle des Milchsäureethylesters werden 3.17 g (24 mmol) Glykolsäurebutylester zugetropft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat 8 + 2) erhält man 1.97 g (65%) **7**. Schmp. 77 °C. ¹H-NMR: δ = 8.05 (s, 1H, Thiophen H), 4.90 (s, 1H, CH₂CO), 4.25 (t, 2H, OCH₂, *J* = 5.9 Hz), 2.53 (s, 3H, CH₃CO), 1.85–1.18 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.95 (t, 3H, CH₃, *J* = 5.6 Hz). MS: 301 (*M*⁺, 8%), 187 (*M*⁺–C₆H₁₀O₂, 18%), 58 (C₄H₁₀⁺, 100%). C₁₂H₁₅NO₆S (301.32). Ber. C 47.83, H 5.02, N 4.65; gef. C 47.55, H 4.94, N 4.51.

2-(5-Acetyl-3-nitro-2-thienyloxy)-2-phenylessigsäureethylester (8)

Es wird gleich wie bei Verbindung **6** vorgegangen. Anstelle des Milchsäureethylesters werden 4.32 g (24 mmol) Mandelsäureethylester eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat 9 + 1) werden 1.74 g (50%) erhalten. Schmp. 129–131 °C. ¹H-NMR: δ = 7.99 (s, 1H, Thiophen H), 7.55–7.39 (m, 5H, Phenyl H), 5.70 (s, 1H, CH), 4.20 (q, 3H, CH₂, *J* = 8.0 Hz). MS: 349 (*M*⁺, 0.3%), 276 (*M*⁺–COOC₂H₅, 12%), 163 (100%). C₁₆H₁₅NO₆S (349.36). Ber. C 55.01, H 4.33, N 4.01; gef. C 54.82, H 4.33, N 3.90.

2-(3-Nitro-2-thienyloxy)propionsäureethylester (10)

0.60 g (20 mmol) Natriumhydrid (etwa 80% ig in Mineralöl) in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur mit Argon belegt. Anschließend werden 2.36 g (20 mmol) Milchsäureethylester in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zugetropft und 1 h rühren gelassen. Dann werden 1.64 g (10 mmol) **9**, in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, zugegeben und weitere 4 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 8 + 2) vorgereinigt und aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausbeute 0.93 g (38%) **10**. Schmp. 54 °C. ¹H-NMR: δ = 7.32 (AB-System, A-Teil, 1H, Thiophen H-5, *J*_{AB} = 6.0 Hz), 6.60 (AB-System, B-Teil, 1H, Thiophen H-4, *J*_{AB} = 6.0 Hz), 4.83 (q, 1H, CH, *J* = 6.1 Hz), 4.25 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7.5 Hz), 1.81 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.1 Hz), 1.29 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.5 Hz). MS: 245 (*M*⁺, 15%), 145 (41%), 51 (100%). C₉H₁₁NO₅S (245.25). Ber. C 44.08, H 4.52, N 5.71; gef. C 44.34, H 4.49, N 5.63.

2-Butoxy-3-nitrothiophen (11)

Das durch Hydrolyse des Glykolsäurebutylesters und nucleophilen Angriff des entstandenen Butanolat-Ions erhaltene Produkt kann, wie folgt, dargestellt werden: Zu 300 mg (10 mmol) Natriumhydrid (etwa 80% ig in Mineralöl) werden 20 ml *n*-Butanol zugetropft und 20 min unter Argon rühren gelassen. Anschließend werden 0.98 g (6 mmol) **9** zugegeben und zum Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 9 + 1) gereinigt. Man erhält 0.55 g (46%) **11** als Öl. ¹H-NMR: δ = 7.35 (AB-System, A-Teil, 1H, Thiophen H-5, *J*_{AB} = 6.7 Hz), 6.50 (AB-System, B-Teil, 1H, Thiophen H-4, *J*_{AB} = 6.7 Hz), 4.26 (t, 2H, OCH₂, *J* = 6.3 Hz), 2.07–1.25 (m, 4H, CH₂CH₂), 0.95 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.7 Hz). MS: 202 (*M*⁺ + 1, 55%), 145 (*M*⁺–C₄H₁₀, 100%). C₈H₁₁NO₃S (201.24). Ber. C 47.75, H 5.51, N 6.96; gef. C 48.18, H 5.25, N 6.58.

2-(3-Nitro-2-thienyloxy)essigsäurebutylester (12)

4.83 g (35 mmol) frisch geglühtes Kaliumcarbonat werden in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert, 4.68 g (36 mmol) Glykolsäurebutylester zugegeben und 60 min rühren gelassen. Anschließend werden 0.98 g (6 mmol) **9** zugegeben und bei 40 °C 2 Tage lang erhitzt. Danach wird mit Wasser verdünnt und gegen Ethylacetat geschüttelt. Nach dem Trocknen und Einrotieren wird der Rückstand säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 9 + 1) gereinigt. Man erhält 1.31 g (84%) **12** als Öl. ¹H-NMR: δ = 7.37 (AB-System, A-Teil, 1H, Thiophen H-5, *J*_{AB} = 6.5 Hz), 6.63 (AB-System, B-Teil, 1H, Thiophen H-4, *J*_{AB} = 6.5 Hz), 4.86 (s, 2H, OCH₂), 4.31 (t, 2H, COOCH₂, *J* = 5.3 Hz), 1.82–1.23 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.00 (t, 3H, CH₃, *J* = 6.0 Hz). MS: 259 (*M*⁺, 13%), 145 (*M*⁺–C₆H₁₀O₂, 39%), 58 (C₄H₁₀⁺, 100%). C₁₀H₁₃NO₅S (259.28). Ber. C 46.33, H 5.05, N 5.40; gef. C 46.58, H 4.78, N 5.41.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Laktame 13–16

7.5 mmol des betreffenden Esters (**6**, **7**, **10** oder **12**) werden mit 2.93 g reduzierendem Eisenpulver, 7 ml Eisessig und 35 ml absolutem Methanol rückflußerhitzt. Der Endpunkt der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch bzw. durch Umkristallisation gereinigt.

6-Acetyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-on (13)

Nach der Säulenchromatographie (Ethylacetat/Toluol 9 + 1) erhält man 1.18 g (75%) **13**. Schmp. 188 °C. ¹H-NMR: δ = 10.5 (br.s, 1H, NH), 7.45 (s, 1H, Thiophen H), 4.77 (q, 1H, CH, J = 6.8 Hz), 2.43 (s, 3H, CH₃CO), 1.60 (d, 3H, CH₃, J = 6.8 Hz). MS: 211 (M^+ , 100%), 156 (M^+ - COCHCH₃, 27%). C₉H₉NO₃S (211.24). Ber. C 51.17, H 4.29, N 6.63; gef. C 50.98, H 4.19, N 6.49.

3-Methyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-on (14)

Nach Umkristallisation aus Wasser erhält man 1.08 g (85%) **14**. Schmp. 103 °C. ¹H-NMR: δ = 8.8 (br.s., 1H, NH), 6.52 (s, 2H, Thiophen H), 4.72 (q, 1H, CH, J = 7.3 Hz), 1.56 (d, 3H, CH₃, J = 7.3 Hz). MS: 169 (M^+ , 97%), 114 (M^+ - COCHCH₃, 75%), 56 (COCHCH₃⁺, 100%). C₇H₇NO₂S (169.20). Ber. C 49.69, H 4.17, N 8.28; gef. C 49.89, H 4.09, N 8.44.

6-Acetyl-1H-thieno[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-on (15)

Nach der Umkristallisation aus Wasser werden 0.95 g (64%) **14** erhalten, Schmp. 196–198 °C. ¹H-NMR: δ = 10.6 (br.s. 1H, NH), 7.59 (s, 1H, Thiophen H), 4.69 (s, 2H, CH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃). MS: 197 (M^+ , 59%), 156 (16%), 84 (100%). C₈H₇NO₃S (197.21). Ber. C 48.72, H 3.58, N 7.10; gef. C 48.74, H 3.51, N 6.96.

1H-Thieno[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-on (16)

Nach der Umkristallisation aus Wasser erhält man 0.75 g (65%) **16**. Schmp. 160–162 °C. ¹H-NMR: δ = 10.3 (br.s, 1H, NH), 6.52 (s, 2H, Thiophen H), 4.58 (s, 2H, CH₂). MS: 155 (M^+ , 100%). C₆H₅NO₂S (155.17). Ber. C 46.44, H 3.25, N 9.03; gef. C 46.26, H 3.25, N 8.81.

Literatur

- [1] 4. Mitt.: Laimer I., Erker T. (1994) *Scientia Pharmaceutica* **62**: 39
- [2] Gryglewska T., Gryglewski R., 1969, *Diss. Pharm. Pharmacol.* **21**(1):25; CA (1969) **71**: 61305r
- [3] Carr J. B. (Shell Oil Co.) U.S. Pat. 4 164 576; CA (1980) **92**: 41968q
- [4] Carr J. B. (Shell Oil Co.) U.S. Pat. 4 180 572; CA (1980) **92**: 146784e
- [5] Shridhar D. R., Jogibhukta M., Joshi P. P., Vishwakarma L. C., Narayan G. K., Singh P. P., Rao C. S., Junnarkar A. Y. (1981) *Indian J. Chem. Sect. B* **20B** (6): 474; CA (1981) **95**: 115432w
- [6] Chatterjee A., Basa S. C., (1969) *Chem. Ind.* **11**: 328; CA (1969) **70**: 115479a
- [7] Oliva L., Addeo F., Chioccarella F., Protta G. (1978) *Ann. Fac. Sci. Agrar. Univ. Studi Napoli* **12**: 78; CA (1979) **91**: 2528f
- [8] Lacy G. H., Hirano S. S., Victoria J. I., Kelman A., Upper C. D., (1979) *Phytopathology* **69**(7): 757; CA (1979) **91**: 154427k
- [9] Puschmann I., Erker T. (1993) *Heterocycles* **36**: 1323
- [10] Hurd C. D., Kreuz K. L. (1952) *J. Am. Chem. Soc.* **74**: 2965
- [11] Klemm L. H., Hsin W. (1975) *J. Heterocyclic Chem.* **25**: 1183

Eingegangen 18. August 1993. Angenommen 27. Oktober 1993