



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 234 268 A1

4(51) C 07 D 495/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 267 717 2

(22) 28.09.84

(44) 26.03.86

(71) Martin-Luther-Universität Halle – Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Petzold, Brigitte, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von ω -(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-2-yl)-acetophenonen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5,6-mono- bzw. -disubstituierten ω -(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-2-yl)-acetophenonen der allgemeinen Formel I, worin R^1 , $R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxy-carbonyl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 4,5-mono- bzw. -disubstituierten 2-Aminothiophen-3-carbonsäureestern der allgemeinen Formel II, worin R^1 , $R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxy-carbonyl bedeuten, 5,6-mono- bzw. -disubstituierte ω -(3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-2-yl)-acetophenone darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Benzoylacetoneitril unter Einwirkung von HCl in einem organischen Lösungsmittel.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 5.6-mono- bzw. -disubstituierten ω -(3.4-Dihydro-4-oxothieno/2.3-d-2-yl)-acetophenonen der allgemeinen Formel I, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxy-carbonyl bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4.5-mono- bzw.

-disubstituierte 2-Aminothiophen-3-carbonsäureester der allgemeinen Formel II, worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen, mit Benzoylacetonitril unter Einwirkung von HCl in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 5.6-mono- bzw. -disubstituierten ω -(3.4-Dihydro-4-oxothieno/2.3-d-pyrimidin-2-yl)-acetophenonen der allgemeinen Formel I, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxy-carbonyl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben worden. Auch ist bisher bei Umsetzungen von 1-Aminothiophenen innerhalb einer Nitrilcyclisierung nie Benzoylacetonitril zum Einsatz gekommen. Bekannt sind lediglich zwei Beispiele zur Synthese von Thieno/2.3-d-pyrimidin-2-yl-essigsäureestern, die einerseits keine ω -heterocyclisch substituierte Acetophenone sind und andererseits ein verändertes Anellierungsmuster aufweisen bzw. keine 3,4-Dihydrostrukturen darstellen (J. Heterocycl. Chem. **17**, 1497 [1980]; C. A. **95**, 24963 [1981]).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für die bisher nicht zugänglichen 5.6-mono-bzw. -disubstituierten ω -(3.4-Dihydro-4-oxothieno/2.3-d-pyrimidin-2-yl)-acetophenone der allgemeinen Formel I mit leicht erhältlichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Synthese von 5.6-mono- bzw. -disubstituierten ω -(3.4-Dihydro-4-oxothieno/2.3-d-pyrimidin-2-yl)-acetophenonen der allgemeinen Formel I, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxy-carbonyl bedeuten, zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 4.5-mono- bzw. -disubstituierte 2-Aminothiophen-3-carbonsäureester der allgemeinen Formel II, worin $R^1, R^2 = H$, alkyl, polymethylen, aryl, alkoxy-carbonyl bedeuten, mit Benzoylacetonitril unter Einwirkung von HCl in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel erklärt werden.

Beispiel 1

Darstellung von ω -(5.6-Dimethyl-3.4-dihydro/2.3-d-pyrimidin-2-yl)-acetophenon, $C_{16}H_{14}N_2O_2S$ (298,4)

0,01 mol 4.5-Dimethyl-2-aminothiophen-3-carbonsäureethylester und 0,01 mol Benzoylacetonitril werden in 40 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert. Anschließend wird 2 h unter Rühren bei Raumtemperatur trockenes HCl-Gas eingeleitet. Man läßt über Nacht stehen und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Der feste Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 257–261°C, Ausbeute: 34 %

Analog wurden hergestellt:

ω -(5.6-Tetramethylen-3.4-dihydro-4-oxothieno/2.3-d-pyrimidin-2-yl)-acetophenon,

$C_{18}H_{16}N_2O_2S$ (324,4)

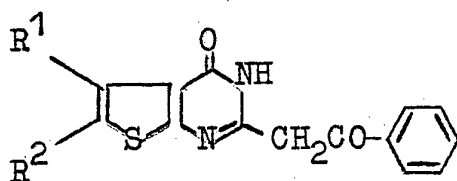
Schmelzpunkt: 224–226°C, Ausbeute: 32 %

ω -(5-Phenyl-3.4-dihydro-4-oxothieno/2.3-pyrimidin-2-yl) acetophenon,

$C_{20}H_{14}N_2O_2S$ (346,4)

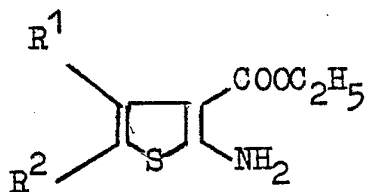
Schmelzpunkt: 253–255°C, Ausbeute: 12 %

Formelblatt



$R^1, R^2 = H, \text{ alkyl, poly-}$
 methylen, aryl,
 alkoxycarbonyl

Formel I



$R^1, R^2 = H, \text{ alkyl, poly-}$
 methylen, aryl,
 alkoxycarbonyl

Formel II