

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 19. Mitt.¹⁾:

Die Synthese von substituierten (6*H*-Thieno[2,3-*b*]pyrrol-4-yl)-phenylmethanonen

Dieter Binder*, Heinz Schnait und Franz Rovenszky

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

Rita Enzenhofer und Heimo Stroißnig

CL-Pharma AG, St. Peterstraße 25, A-4021 Linz

Eingegangen am 7. Februar 1990

Die Synthese von 4-Methoxyphenyl-[5-methyl-6-(2-(4-morpholinyl)-ethyl)-6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrol-4-yl]methanon (**1**), einem Thiophenanalogen des Analgeticums Pravadolin (**B**), wird beschrieben. Ausgehend vom acetylgeschützten 2-Thienylhydrazin **2a** konnte durch eine der *Fischer*-Synthese analoge Cyclisierung die Verbindung **7** in zwei Stufen erhalten werden. Mit dem BOC-geschützten 2-Thienylhydrazin **2a** als Ausgangsmaterial konnte nur das Pyrazolderivat **5** isoliert werden. Die Alkylierung von **7** mit *N*-(2-Chlorethyl)morpholin gab das Endprodukt **1**. Dieses zeigt sowohl im Acetylcholin-Writhing-Test an der Maus, als auch im Acetic Acid-Writhing-Test an der Ratte eine deutlich geringere antinociceptive Wirkung als Pravadolin (**B**).

Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XIX: The Synthesis of Substituted (6*H*-Thieno[2,3-*b*]pyrrol-4-yl)phenylmethanones

The synthesis of 4-Methoxyphenyl-[5-methyl-6-(2-(4-morpholinyl)-ethyl)-6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrol-4-yl]phenylmethanone (**1**), a thiophene analogue of the analgesic Pravadoline B, is described. Starting with the acetylprotected thienylhydrazine **2b** compound **7** was obtained in a *Fischer*-analogue cyclization in two steps. Use of the BOC-protected thienylhydrazine **2a** yielded the pyrazole **5**. Alkylation of **7** with *N*-(2-Chloroethyl)morpholine gave the target compound **1**. In the acetylcholine-writhing-test in mice as well as in the acetic acid-writhing-test in rats **1** showed a significant lower antinociceptive activity than Pravadolin (**B**).

Innerhalb der nichtsteroiden Antiinflammatorica (NSAI) konnten verschiedene Indolderivate Bedeutung erlangen²⁾. Der bekannteste Vertreter aus dieser Substanzklasse ist das Indomethacin (**A**), das zwar eine sehr gute Wirkung aufweist, aber nicht frei von ernstlichen Nebenwirkungen ist³⁾. Besonders gastrointestinale Störungen, die auf die Hemmung der Prostaglandin Synthese im Magen zurückgeführt werden, schränken den Einsatz von Indomethacin ein. Kürzlich wurde die Synthese⁴⁾ des Indolylarylmethanons Pravadolin (**B**), das durch sehr geringe Nebenwirkung auffällt⁵⁾, beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese und pharmakologische Untersuchungen des entspr. Thiophenanalogs **1** berichtet.

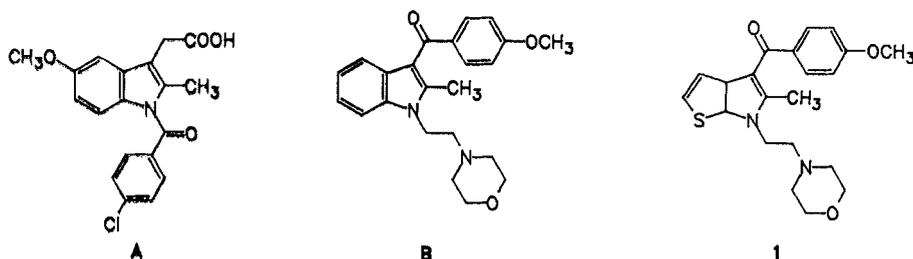
Chemischer Teil

Für die Herstellung der Verbindung **B** wurde ein einfaches Verfahren beschrieben⁴⁾, welches sich auf die Synthese des Thiophenanalogs **1**, ausgenommen den Endschrift, nicht unmittelbar übertragen läßt.

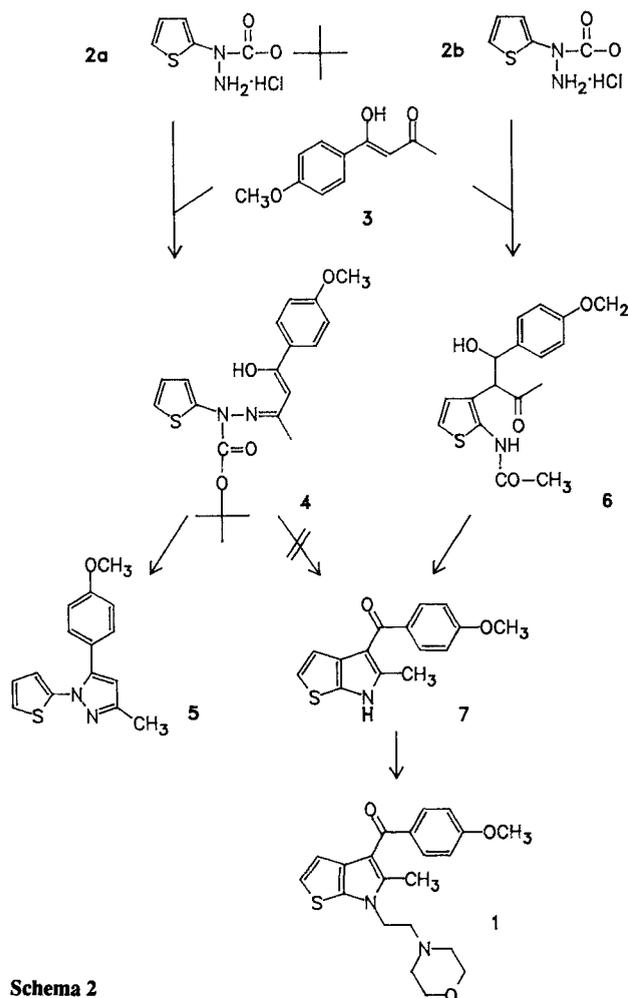
Für den Aufbau des 6*H*-Thieno[2,3-*b*]pyrrol-Ringsystems wurde eine der *Fischer*-Synthese analoge Umsetzung von geschützten 2-Thienylhydrazinen **2a**, **b**⁶⁾ mit der entspr. Dicarbonylverbindung **3**⁷⁾ verwendet. Von diesen geschützten Thienylhydrazinen ausgehend wurden bereits verschiedene 6*H*-Thieno[2,3-*b*]pyrrole hergestellt⁸⁾, nicht jedoch in 4-Stellung benzoylsubstituierte Derivate.

Durch längeres Erhitzen des BOC-geschützten 2-Thienylhydrazins **2a** in Eisessig⁹⁾ konnte kein definiertes Produkt erhalten werden. Erst durch Verkürzen der Reaktionszeit auf 10 min und danach möglichst rasches Eindampfen konnte das Hydranon **4** in geringer Ausbeute erhalten werden.

Um **4** zu cyclisieren, wurden weitere Versuche unternommen (Erhitzen in Eisessig, PPA oder Methansulfonsäure, jeweils mit und ohne Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid). Als einziges definiertes Produkt konnte dabei nach 4-stdg.



Schema 1



Schema 2

Erhitzen in Eisessig das Pyrazol 5 identifiziert wurde. Dieses Pyrazol kann gebildet werden, wenn die Schutzgruppe noch vor dem Eintritt einer Fischer-Reaktion abspaltet und das dann nucleophile Stickstoffatom mit der Carbonylgruppe kondensiert.

Um diesen unerwünschten Ringschluß zu verhindern, wurde die Acetylenschutzgruppe verwendet, die unter den Reaktionsbedingungen der Fischer-Synthese nicht abspalten kann. Dadurch wird aber auch der Letztschritt der Fischer-Synthese, die Cyclisierung zum Pyrrolring, blockiert. Dementsprechend konnte durch Erhitzen des Thienylhydrazins 2b mit der Carbonylverbindung 3 in Eisessig durch Hydrolyse des entspr. Imins nur das ringoffene Produkt 6 isoliert werden.

Bei der Abspaltung der Acetylgruppe in 6 durch Erhitzen in methanolischer HCl wurde das cyclisierte Produkt 7 erhalten. Das Rohprodukt mußte sc gereinigt werden, um 7 kristallin zu erhalten. Die Alkylierung mit N-(2-Chloroethyl)morpholin führte zum Endprodukt 1.

Pharmakologische Untersuchungen

Das Thiophenanalogue 1, Pravadolin (B) und Morphin wurden im Acetylcholin-Writhing-Test an der Maus und im Acetic Acid-Writhing-Test an der Ratte jeweils *p.o.* und *i.v.*

auf ihre antinociceptive Wirkung geprüft (s. Tab.). Das Thiophenanalogue 1 zeigt eine deutliche geringere Wirkung als Pravadolin.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nach Kofler, nicht korrigiert. - Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Leitung: Dr. J. Zak. - NMR-Spektren: Jeol FX 90Q; unsichere Zuordnungen von C^{13} -Spektren sind mit * gekennzeichnet. - IR-Spektren: Perkin Elmer IR 377.

(4-Methoxyphenyl)-[5-methyl-6-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]methanon (1)

Zu einer Lösung von 2.10 g (7.74 mmol) 7 in 10 ml absol. DMF werden 0.400 g (9.29 mmol) Natriumhydriddispersion (55 proz.), die durch Waschen mit absol. Toluol von Weißöl befreit wurde, gegeben. Dann wird 1 h bei 60°C gerührt. Danach wird mit 1.27 g (8.51 mmol) N-(2-Chloroethyl)morpholin 2 h bei 75°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand zwischen 50 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 50 ml Diethylether verteilt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige wird noch zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, und die vereinten Diethyletherextrakte werden einmal mit 20 ml 2N NaOH und dreimal mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit Petrolether digeriert und danach aus MeOH umkristallisiert. Ausb. 2.41 g (81%) 1, hellgelbe Kristalle, Schmp. 119-121°C (MeOH). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.87; 7.77 (AA'BB', A-Teil, 2H, Ph-H-2,H-6); 6.99; 6.89 (AA'BB', B-Teil, 2H, Ph-H-3,H-5); 6.80; 6.74 (AB, A-Teil, TH-H-5); 6.60; 6.54 (AB, B-Teil, Th-H-4); 4.11 (t, J = 6.7 Hz; 2H, Pyrrol-N-CH₂); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.75-3.65 (m, 4H, Morpholin-N-(CH₂)₂); 2.77 (t, J = 6.7 Hz; 2H, Morpholin-N-CH₂); 2.65 (s, 3H, CH₃); 2.56-2.46 (m, 4H, -CH₂-O-CH₂-). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 190.3 (s, C=O); 162.3 (s, Ph-C-4); 141.6 (s, C-6a); 134.2 (s, Ph-C-1*); 133.4 (s, C-3a*); 131.1 (d, Ph-C-2,C-6); 129.8 (s, C-4); 119.1 (d, C-2); 117.8 (d, C-3); 114.4 (s, C-5); 113.1 (d, Ph-C-3,C-4); 66.6 (t, Mo-C-3,C-5); 57.0 (t, -CH₂-N); 55.2 (q, OCH₃); 53.8 (t, Mo-C-2,C-6); 44.2 (t, ArN-CH₂); 12.2 (q, CH₃). - $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ (384.5) Ber. C 65.6 H 6.29 N 7.3 Gef. C 65.6 H 6.35 N 7.4.

N²-[(3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-3-hydroxypropenyliden)-N¹-(2-thienyl)-(1,1-dimethyl)ethyl]carbazon (4)

Zu einer siedenden Lösung von 5.00 g (26.0 mmol) 3 in 50 ml Eisessig *p.A.* werden unter N_2 4.64 g (21.6 mmol) 2a auf einmal gegeben. Die Lösung wird noch 10 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 100 ml 2N NaOH aufgenommen und dreimal mit insgesamt 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Extrakte werden einmal mit 30 ml 2N NaOH und mit 30 ml Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft: ein rotes Öl, das durch Reiben mit Petrolether kristallin wird. Die Kristalle werden abgesaugt und aus 20 ml MeOH/Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2.75 g (33%) 4, farblose Kristalle, Schmp. 135-137°C (MeOH). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.96; 7.85 (AA'BB', A-Teil, 2H, Ph-H-2,H-6); 6.97; 6.86 (AA'BB', B-Teil, 2H, Ph-H-3,H-5); 6.90-6.68 (m, 3H, Th-H); 5.90 (s, 1H, C=C-H); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 1.99 (s, 3H, CH₃); 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 188.8 (s, =C-OH); 163.6 (s, Ph-C-4); 162.3 (s, N=C); 152.0 (s, C=O); 144.7 (s, Th-C-2); 132.0 (s, Ph-C-1); 129.3 (d, Ph-C-2,C-6); 124.6 (d, Th-C-4); 118.7 (d, Th-C-3); 113.5 (d, Ph-C-3,C-5); 113.1 (d, Th-C-5); 93.9 (d, =CH-); 83.6 (s, C(CH₃)₃); 55.2 (q, OCH₃); 28.0 (q, C(CH₃)₃); 17.5 (q, CH₃). - $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ (388.5) Ber. C 61.8 H 6.23 N 7.2 Gef. C 61.8 H 6.19 N 7.2.

Substanz	Route	Acetylcholin Writthing, Maus			Acetic Acid Writthing, Ratte		
		ED ₅₀ mg/kg	(95% conf. limit)	Dosis zu Morphin	ED ₅₀ mg/kg	(95% conf. limit)	Dosis zu Morphin
Morphin	p.o.	11,54	(8,90 - 14,97)	1,0	2,56	(1,64 - 3,99)	1,0
	i.v.	1,34	(1,04 - 1,74)	1,0	0,25	(0,17 - 0,36)	1,0
Pravadolin	p.o.	62,50	(48,45 - 80,63)	5,4	10,98	(8,03 - 15,01)	4,3
	i.v.	6,80	(5,90 - 8,07)	5,1	2,22	(1,91 - 2,58)	8,9
1	p.o.	93,17	(71,80 - 120,90)	8,1	20,73	(16,11 - 26,67)	8,1
	i.v.	12,88	(10,83 - 15,30)	9,6	6,72	(4,61 - 9,81)	26,9

5-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-thienyl)pyrazol (5)

300 mg (0.772 mmol) **4** werden in 10 ml Eisessig p.A. 4 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand zwischen 10 ml 2N NaOH und 10 ml Diethylether verteilt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Öl wird im Kugelrohr destilliert. Ausb. 100 mg (48%) **5**, gelbes Öl, Sdp_{0.003} = 135°C. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.28; 7.18 (AA'BB', A-Teil, 2H, Ph-H-2,H-6), 6.90; 6.80 (AA'BB', B-Teil, 2H, Ph-H-3,H-5); 7.12-6.76 (m, 3H, Th-H), 6.21 (s, 1H, Pyrazol-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃); 2.35 (s, 3H, CH₃). - C₁₅H₁₄N₂OS (270.4) Ber. C 66.6 H 5.22 N 10.4 Gef. C 66.5 H 5.32 N 10.4.

N-[3-(1-Acetyl-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethenyl)-2-thienyl]-essigsäureamid (6)

Zu einer Lösung von 7.00 g (36.4 mmol) **3** in 80 ml Eisessig p.A. werden bei Siedetemp. 7.72 g (40.1 mmol) **2b** in einer Portion gegeben, dann wird weitere 30 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand zwischen 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 100 ml Diethylether verteilt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige wird noch dreimal mit insgesamt 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit wenig Diethylether digeriert und in 20 ml Ethylacetat aufgenommen. Diese Lösung wird über 200 g Kieselgel filtriert. Das erhaltene Rohprodukt (5.20 g beige Kristalle) wird aus 20 ml n-PrOH umkristallisiert. Ausb. 4.30 g (36%) **6**, hellgelbe Kristalle, Schmp. 185-187°C. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.7 (s, 1H, tauschbar, -NH-); 7.90 (s, breit, tauschbar, 1H, -OH); 7.35; 7.23 (AA'BB', A-Teil, 2H, Ph-H-2,H-6); 6.75; 6.63 (AA'BB', B-Teil, 2H, Ph-H-3,H-5); 7.33; 7.27 (AB, A-Teil, Th-H-5); 6.69; 6.63 (AB, B-Teil, Th-H-4); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 2.10 (s, 3H, NH-CO-CH₃); 2.00 (s, 3H, CO-CH₃). - ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 196.1 (s, C=O); 182.0 (s, HO-C=); 166.6 (s, Ph-C-4); 163.3 (s, O=C-NH); 160.9 (s, Th-C-2); 136.5 (s, Ph-C-1); 129.9 (d, Ph-C-2,C-6); 126.9 (d, Th-C-4); 116.7 (d, Th-C-5); 112.8 (d, Ph-C-3,C-5); 54.8 (q, OCH₃); 24.3 (q, CH₃). 22.1 (q, CH₃)- C₁₇H₁₇NO₄S (331.4) Ber. C 61.6 H 5.17 N 4.2 Gef. C 61.5 H 5.26 N 4.3.

(4-Methoxyphenyl)-(5-methyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl)methanon (7)

6.20 g (18.7 mmol) **6** werden in 30 ml absol. MeOH gelöst, mit 2 ml einer 40 proz. Lösung von HCl in MeOH versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand zwischen 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 50 ml Ethylacetat verteilt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige wird noch zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der teerige Rückstand wird in möglichst wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und über 40 g Kieselgel filtriert. Die gesammelten Reinfractionen werden filtriert, i. Vak. eingedampft, und der Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert. Ausb. 1.40 (28%) **7** hellgelbe Kristalle, Schmp. 174-176°C (EtOH). - IR (KBr): 3300 (NH); 1600 (C=O); 1250 (C-O) cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.70 (s, breit, D₂O tauschbar, 1H, N-H); 7.89; 7.79 (AA'BB', A-Teil, 2H, Ph-H-2,H-6); 6.99; 6.89 (AA'BB', B-Teil, 2H, Ph-H-3,H-5); 6.79, 6.74 (AB, A-Teil, Th-H-5); 6.65; 6.59 (AB, B-Teil, Th-H-4); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 2.59 (s, 3H, CH₃). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.6 (s, C=O); 162.5 (s, Ph-C-4); 142.8 (s, C-6a); 133.2 (s, Ph-C-1); 131.7 (s, C-3a); 131.4 (s, C-4); 131.2 (d, Ph-C-2,C-6); 118.6 (d, C-2); 118.4 (d, C-3); 141.1 (s, C-5); 113.4 (d, Ph-C-3,C-5); 55.3 (q, OCH₃); 14.4 (q, CH₃). - C₁₅H₁₃NO₂S (271.3) Ber. C 66.4 H 4.83 N 5.16 Gef. C 66.2 H 4.87 N 5.2.

Literatur

18. Mitt.: D. Binder, C.R. Noe und W. Holzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 919 (1990).
- S.C. Stinson, Chem. Eng. News 67, 37 (1989).
- G. Erhart und H. Ruschig, Arzneimittel, Bd. 1, 2. Aufl., S. 164, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- Sterling Drug Inc. (Erf. M.R. Bell), EP 0 171 037 (Cl. C07D), 12. Feb. 1986; C.A. 105, P78832d (1986).
- D.R. Haubrich, D. Luttinger, M.S. Miller, M.H. Perrone, A.K. Pierson, J.K. Saelens und S.J. Ward, Br. J. Pharmacol. 1987, 90.
- D. Binder, G. Habison und C.R. Noe, Synthesis 1977, 255.
- A. Horeau und J. Jaques, Bull. Soc. Chim. Fr. 1948, 57.
- F. Garcia und C. Galvez, Synthesis 1985, 143 und dort zit. Lit.
- D. Binder, C.R. Noe, G. Habison und J. Chocholous, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 169 (1979). [Ph776]