

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 845–852 (1979)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 2. Mitt.<sup>4)</sup>Die Synthese von basisch substituierten 3*H*-Thieno[2,3-*d*]-imidazolen

Dieter Binder\*, Christian R. Noe und Friedrich Hillebrand

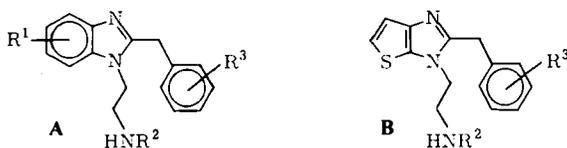
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien  
Eingegangen am 29. Dezember 1978

Die Synthese substituierter 3*H*-Thieno[2,3-*d*]imidazole **14**, **15** durch Curtius-Abbau von Acylalkylaminothiophencarbonsäureaziden **11** wird beschrieben.

**Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, II:  
Synthesis of Base-Substituted 3*H*-Thieno[2,3-*d*]imidazoles**

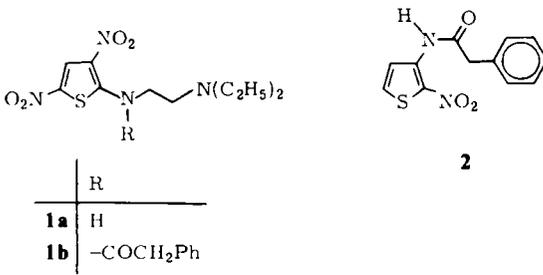
The synthesis of the substituted 3*H*-thieno[2,3-*d*]imidazoles **14** and **15** is described. It proceeds by Curtius rearrangement of (acylalkylamino)thiophenecarbonylazides **11**.

In Anbetracht der beachtlichen Aktivität von basisch substituierten Benzimidazolen vom Typ der Etonitacenreihe (**A**) im Tierversuch und ihrer für starke Analgetica untypischen Struktur, schien es interessant, ihre Thiophenanaloga, Thieno[2,3-*d*]imidazole des Typs **B**, zu synthetisieren.

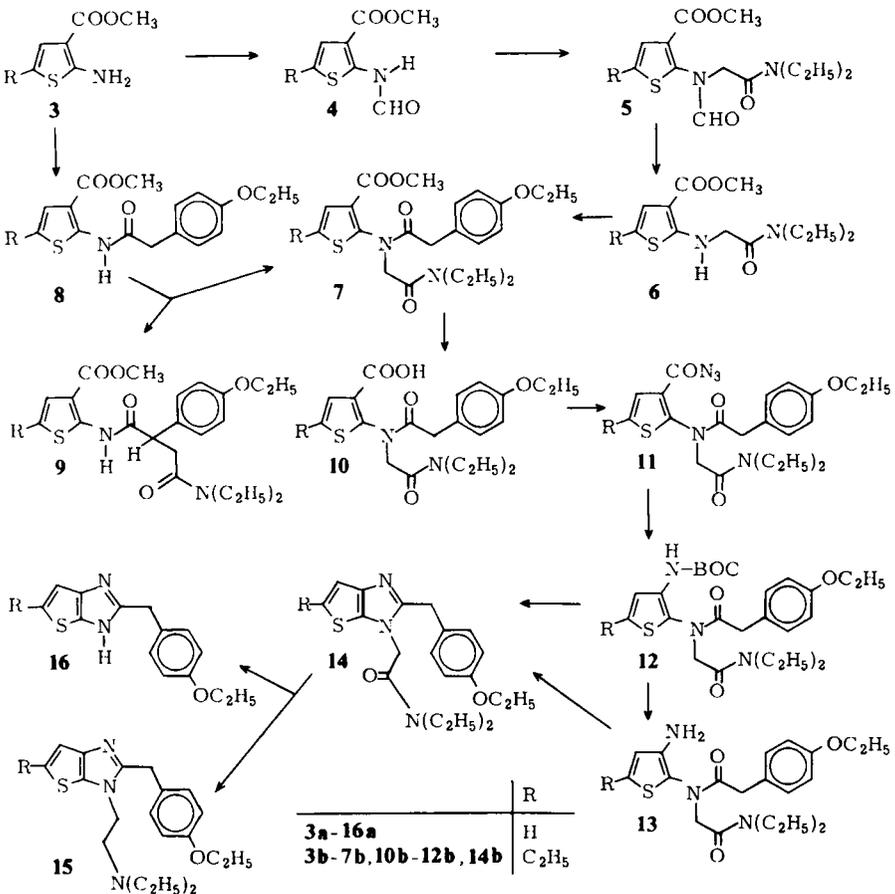


Anfängliche Versuche, gängige Verfahren zur Synthese von Benzimidazolen<sup>1)</sup>, die alle einen Reduktionsschritt einer Nitro- zur Aminogruppe beinhalten, auf die Synthese von **B** zu übertragen, schlugen fehl. Weder bei der katalytischen Hydrierung von **1a** noch von **1b** oder **2** konnten Reinprodukte isoliert werden. (Schlechte katalytische Hydrierbarkeit von Thiophenderivaten, Zersetzlichkeit von Aminothiophenen). (Seite 846 oben)

In einer vorhergegangenen Arbeit<sup>2)</sup> wurde über ein Verfahren zur Herstellung von Thieno[2,3-*d*]imidazolen berichtet, das diesen Hydrierungsschritt in der Vorstufe vermeidet und auf einem Curtius-Abbau eines 2-Acylalkylaminothiophen-3-carbonsäureazids



beruht. Auf dieses Verfahren wurde nun zur Synthese von in Position 3 basisch substituierten Thieno[2,3-d]imidazolen zurückgegriffen.



Zunächst wurde **3a**<sup>3)</sup> mit p-Ethoxyphenylessigsäurechlorid zu **8a** umgesetzt und dieses mit Chloressigsäurediethylamid zu **7a** alkyliert. Bei der Alkylierung von **8a** kam es allerdings durch unerwünschte C-Alkylierung in beträchtlichem Umfang zur Bildung von **9a**. Daher wurde zunächst zu **4a** formyliert, dieses zu **5a** alkyliert und das nach Entformylierung erhaltene **6a** zu **7a** acyliert, eine Reaktionssequenz, welche eindeutig und mit recht guten Ausbeuten verlief. Mit **7a** lag nun eine Verbindung mit einem acylierten und alkylierten Aminstickstoff vor, welche für den gewünschten Verlauf des Curtius-Abbaues Voraussetzung ist<sup>2)</sup>. Die Reduktion der leichter handhabbaren nicht basischen Diethylcarbamoylmethylgruppe zur stark basischen  $\beta$ -Diethylaminoethylgruppe sollte erst im letzten Reaktionsschritt erfolgen.

**7a** wurde mit der berechneten Menge Lauge partiell verseift und die erhaltene Carbonsäure **10a** ins Azid **11a** übergeführt. Dieses konnte durch Kochen in t-Butanol zu **12a** umgelagert werden. Der Ringschluß zu **14a** wurde durch Erwärmen von **12a** in Polyphosphorsäure mit 10 % Ausbeute erzielt. Ringschlußversuche in konzentrierter Schwefelsäure bei Raumtemperatur, in Ameisensäure und Eisessig in der Hitze ergaben nur Zersetzung von **12a**. Bei der dünnschichtchromatographischen Verfolgung der Reaktion konnte festgestellt werden, daß es unter Gasentwicklung relativ schnell zur Bildung von **13a** kam, welches sich langsam zu **14a** umsetzte. Durch Erwärmen von **12a** in 85proz. Phosphorsäure konnte **13a** in guter Ausbeute erhalten werden. Dieses ließ sich in Polyphosphorsäure mit 9 % Ausbeute zu **14a** zyklisieren. Versuche, **13a** über den Schmelzpunkt zu erhitzen oder in hochsiedenden Lösungsmitteln zu kochen, brachten keinen Umsatz.

Da bei der Synthese von Thiophenderivaten durch eine Blockierung der sehr reaktiven Position 5 oftmals eine Verbesserung der Ausbeuten erzielt wird, wurde analog zu **12a** die 5-ethylsubstituierte Verbindung **12b** synthetisiert und versucht, sie zu **14b** zu zyklisieren. Es konnte zwar keine drastische Verbesserung der Ausbeuten wie etwa bei der Synthese von Thieno[2,3-b]pyrrolen<sup>4)</sup> erzielt werden, aber **14b** wurde immerhin in 19 % Ausbeute isoliert.

Im abschließenden Syntheseschritt wurde die Stickstoff-haltige Seitenkette mit Lithiumaluminiumhydrid zur stark basisch  $\beta$ -Diethylaminoethylgruppe reduziert. Dabei kam es neben der gewünschten Reduktion zu **15a** in geringem Umfang zu einer Entalkylierung zu **16a**.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: nach Kofler nicht korr. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Perkin Elmer R 12A, wenn nicht anders angegeben in CDCl<sub>3</sub> mit TMS als inn. Stand. Werte in  $\delta$  ppm. *Elementaranalysen*: unter Leitung von Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.

**2- $\beta$ -Diethylaminoethylamino-3,5-dinitrothiophen (1a)**

Zu einer Suspension von 76,3 g (0,368 mol) 2-Chlor-3,5-dinitrothiophen<sup>5)</sup> in 380 ml MeOH werden innerhalb 30 min 46,5 g 2-Aminoethyldiethylamin zugetropft. Es wird 45 min rückflußerhitzt und zu der heißen Lösung 43 ml konz. NH<sub>3</sub> in 226 ml H<sub>2</sub>O rasch zugefügt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Niederschlag mit wenig kaltem EtOH gewaschen, in heißem Benzol gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Entfernen des Benzols wird aus EtOH umkristallisiert. Ausb.: 80,3 g (76,8 % d. Th.) gelbe Kristalle. Schmp.: 75–76° (Schmp. des Hydrochlorids: 210–211°). C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S (288,3) Ber.: C 41,7 H 5,59 N 19,4; Gef.: C 41,5 H 5,54 N 19,2.

**N- $\beta$ -Diethylaminoethyl-N-3,5-dinitro-2-thienyl-phenylacetamid (1b)**

Zu 5 g (0,0173) mol **1a** in 60 ml absol. Dioxan werden unter Kühlung innerhalb 2 min 3,3 g Phenylelessigsäurechlorid in 10 ml absol. Dioxan zugefügt. Nach 10-min. Rühren wird von den ausgefallenen Kristallen (**1a** · HCl) abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingeengt. 4,8 g **1b** · HCl werden für die Elementaranalyse aus 2N-HCl/EtOH umkristallisiert. Durch Versetzen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung kann **1b** als gelbes Öl gewonnen werden. Ausb.: 63 % d. Th. Schmp.: 132–135° (Hydrochlorid). C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (442,5). Ber.: C 48,8 H 5,24 N 12,6; Gef.: C 48,7 H 5,21 N 12,5.

**N-2-Nitro-3-thienyl-phenylacetamid (2)**

Eine Lösung von 1 g (7 mmol) 3-Amino-2-nitrothiophen<sup>6)</sup> und 1,1 g (7 mmol) Phenylelessigsäurechlorid in 30 ml absol. Dioxan wird bis zum Ende der HCl-Entwicklung rückflußgekocht (3,5 h). Es wird i. Vak. eingeengt und zweimal aus MeOH unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb.: 1,3 g (70 % d. Th.) gelbe Kristalle. Schmp.: 155–157°. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (262,3) Ber.: C 54,9 H 3,84 N 10,7; Gef.: C 54,9 H 3,83 N 10,6.

**2-Formamido-3-thiophencarbonsäuremethylester (4a)**

Eine Lösung von 50 g (0,318 mol) **3a**<sup>3)</sup> in 100 ml HCOOH p.a. wird 45 min auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fallen gelbe Kristalle aus, die mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet werden. Umkristallisieren aus MeOH ergibt 26,5 g (45 % d. Th.) **4a**. Schmp.: 119–121°. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S (185,2) Ber.: C 45,4 H 3,80 N 7,6; Gef.: C 45,7 H 3,74 N 7,3.

**5-Ethyl-2-formamido-3-thiophencarbonsäuremethylester (4b)**

Aus 44,4 g (0,24 mol) **3b**<sup>7)</sup> analog **4a**; Ausb.: 43,8 g (85,7 % d. Th.). Schmp.: 92°. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (213,3) Ber.: C 50,7 H 5,20 N 6,6; Gef.: C 50,7 H 5,21 N 6,6.

**2-(N-Diethylcarbamoylmethyl-formamido)-3-thiophencarbonsäuremethylester (5a)**

In 88 ml 1N-methanol. NaOCH<sub>3</sub> werden 16 g (0,086 mol) **4a** bei RT gelöst und nach 45 min i. Vak. bei 30° zur Trockene eingedampft. Es wird in 50 ml DMF p.a. aufgenommen und 14,5 g Chloressigsäurediethylamid hinzugefügt und bis zur neutralen Reaktion auf 50° erwärmt. Das DMF wird i. Vak. entfernt, der Rückstand zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O verteilt, die organische Phase mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Aus dem Rückstand werden 15 g (58 % d. Th.) **5a** kristallin erhalten. Schmp.: 82–83° (farblose Kristalle aus Petrolether). C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (298,4) Ber.: C 52,3 H 6,08 N 9,4; Gef.: C 52,6 H 6,13 N 9,6.

**2-Diethylcarbamoylmethylamino-3-thiophencarbonsäuremethylester (6a)**

Zu einer Lösung von 10 g (0,0335 mol) **5a** in 200 ml MeOH wird bei 60° eine Lösung von 2,1 g (0,037 mol) KOH in 200 ml H<sub>2</sub>O innerhalb 30 min zugetropft. Nach 10 min wird das MeOH i. Vak. abdestilliert. Beim Abkühlen der verbleibenden Lösung gelbe Kristalle, Ausb.: 7 g (76 % d. Th.); aus MeOH farblose Kristalle. Schmp.: 107–109°. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (270,4) Ber.: C 53,3 H 6,71 N 10,4; Gef.: C 53,3 H 6,80 N 10,3.

**2-Diethylcarbamoylmethylamino-5-ethyl-3-thiophencarbonsäuremethylester (6b)**

25,4 g (0,119 mol) **4b** in 75 ml DMF werden bei 0° mit 3,1 g (0,13 mol) NaH versetzt und nach 1,5 h Rühren bei RT mit 20,2 g (0,135 mol) Chloressigsäurediethylamid versetzt und 5 h auf 70° erwärmt. Es wird zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O verteilt, die organische Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es werden 34 g **5b** als Öl erhalten und analog **6a** umgesetzt. Ausb.: 19 g (56 % d. Th.). Schmp.: 67–69°. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (298,5) Ber.: C 56,4 H 7,43 N 9,4; Gef.: C 56,6 H 7,39 N 9,4.

**2-(N-Diethylcarbamoylmethyl-4-ethoxyphenylacetamido)-3-thiophencarbonsäuremethylester (7a)**

Verfahren a):

Zu einer Lösung von 10 g (0,037 mol) **6a** in 70 ml absol. Dioxan werden bei 70° 7,5 g 4-Ethoxyphenylsäurechlorid in 50 ml absol. Dioxan zugetropft und bis zum Ende der Chlorwasserstoffentwicklung auf 98° erwärmt. Es wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb.: 14,5 g (90 % d. Th.) farblose Kristalle aus Ether. Schmp.: 91–93°.

<sup>1</sup>H-NMR: 6,65–7,38 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 5,40 5,12 (A Teil v. AB, 1H, N–CH<sub>2</sub>–CO), 3,96 (q, 2H, O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, –COOCH<sub>3</sub>), 3,51 (s, 2H, –CO–CH<sub>2</sub>–Ar), 3,10–3,80 (m, 5H, B Teil v. AB –N–CH<sub>2</sub>–CO–, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 1,0–1,5 (m, 9H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>). IR (KBr): 3260 cm<sup>-1</sup> (NH). C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (432,5) Ber.: C 61,1 H 6,52 N 6,5; Gef.: C 61,0 H 6,78 N 6,4.

Verfahren b):

50 g (0,159 mol) **8a** werden mit 5,52 g (0,184 mol) NaH in 250 ml DMF p.a. in das Na-Salz übergeführt. Nach 1 h bei 30° werden 2 g NaJ zugesetzt und unter Rühren bei 40° 29 g (0,194 mol) Chloressigsäurediethylamid in 50 ml DMF p.a. innerhalb von 5 h zugetropft. Es wird bis zur neutralen Reaktion bei 50° gerührt. Hierauf wird das DMF i. Vak. entfernt, der Rückstand zwischen H<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verteilt, die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und eingedampft. Ausb.: 75 g Öl (Gemisch aus **7a**, **8a** und **9a**). Durch sc Trennung (1 kg Kieselgel 60; 0,063–0,2 mm; Eluens: Ether; 400 ml/h) können aus 43 g Öl 14,1 g (35 % d. Th.) **7a** und 14,1 g (35 % d. Th.) **9a** isoliert werden.

**N-3-Carbomethoxy-2-thienyl-N'-diethyl-2-(4-ethoxyphenyl)-glutaramid (9a)**

Schmp.: 114–115° (farblose Kristalle aus Ether).

<sup>1</sup>H-NMR: 6,58–7,40 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 4,43, 4,34, 4,26, 4,17, (dd, 1H, Ar–CH–CH<sub>2</sub>), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,44–3,60 (m, 6H, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, –CO–CH<sub>2</sub>–CH), 0,94–1,48 (m, 9H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>). C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (432,5) Ber.: C 61,1 H 6,52 N 6,5; Gef.: C 61,1 H 6,45 N 6,5.

**2-(*N*-Diethylcarbamoylmethyl-4-ethoxyphenylacetamido)-5-ethyl-3-thiophencarbonsäuremethylester (7b)**

aus 11,8 g (0,039 mol) **6b** analog **7a**;

Verfahren a: Ausb.: 16,5 g (90 % d. Th.) Öl; <sup>1</sup>H-NMR: 6,67–7,10 (m, 5H<sub>arom.</sub>), 5,38, 5,10 (A Teil von AB, 1H, –N–CH<sub>2</sub>–CO), 3,97 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,52 (s, 2H, –CO–CH<sub>2</sub>–Ph), 3,10–3,80 (m, 1H, B Teil v. AB, –N–CH<sub>2</sub>–CO– + 4H, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 2,78 (q, 2H, Th–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 1,0–1,5 (m, 12H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>).

**2-(4-Ethoxyphenylacetamido)-3-thiophencarbonsäuremethylester (8a)**

Aus 21,4 g (0,137 mol) **3a** analog **7a**; Ausb.: 35 g (81 % d. Th.), farblose Kristalle, Schmp.: 97–98° (Ether). C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S (319,4) Ber.: C 60,2 H 5,37 N 4,4. Gef.: C 60,2 H 5,37 N 4,4.

**2-(*N*-Diethylcarbamoylmethyl-4-ethoxyphenylacetamido)-3-thiophencarbonsäure (10a)**

Zu einer siedenden Lösung von 10 g (0,023 mol) **7a** in 80 ml MeOH wird innerhalb 45 min eine Lösung von 1,6 g (0,029 mol) KOH in 80 ml H<sub>2</sub>O zutropft. Nach weiteren 30 min Erwärmen wird das MeOH abdestilliert, die wäßrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und mit konz. HCl angesäuert. Mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> können nach Trocknung und Eindampfen 7,1 g (74 % d. Th.) **10a** erhalten werden; farblose Kristalle aus Benzol/Petrolether, Schmp.: 117–119°. <sup>1</sup>H-NMR: 8,55 (s, sehr breit, 1H, –OH), 6,63–7,46 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 5,15, 4,87, 4,33, 4,05 (AB, 2H, –N–CH<sub>2</sub>–CO–), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,15–3,55 (m, 6H, –CO–CH<sub>2</sub>–Ar, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 1,0–1,45 (m, 9H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>). C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (418,5) Ber.: C 60,3 H 6,26 N 6,7. Gef.: C 60,4 H 6,16 N 6,7.

**2-(*N*-Diethylcarbamoylmethyl-4-ethoxyphenylacetamido)-5-ethyl-3-thiophencarbonsäure (10b)**

aus 18 g (39 mmol) **7b** analog **10a**; Ausb.: 16,45 g (94 % d. Th.) Öl; <sup>1</sup>H-NMR: 11,3 (s, breit, 1H, –OH), 6,65–7,10 (m, 5H<sub>arom.</sub>), 4,15–4,75 (m, 2H, –N–CH<sub>2</sub>–CO–), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,1–3,7 (m, 6H, –CO–CH<sub>2</sub>–Ar, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 2,75 (q, 2H, Th–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 1,0–1,5 (m, 12H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>).

**2-(*N*-Diethylcarbamoylmethyl-4-ethoxyphenylacetamido)-3-thiophencarbonsäureazid (11a)**

Zu einer Lösung von 5 g (12 mmol) **10a** in 50 ml absol. Aceton werden bei 0° 1,52 g (0,015 mol) Triethylamin in 10 ml absol. Aceton zutropft. Es werden 1,8 g (16,5 mmol) Chlorameisensäure-ethylester hinzugefügt und 30 min bei 0° gerührt, wobei ein farbloser kristalliner Niederschlag ausfällt. Zu diesem Gemisch werden 1,3 g (2 mmol) NaN<sub>3</sub> in 10 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und nach 45 min das Reaktionsgemisch i. Vak. bei 30° Badtemp. eingeengt. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das verbleibende gelbe Öl wird mit Ether digeriert. Ausb.: 4,8 g (90 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 86–88° (Zers.). C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (443,5) Ber.: C 56,9 H 5,68 N 15,8; Gef.: C 57,1 H 5,72 N 15,2.

***N*-(3-tert. Butoxycarbonylamino-2-thienyl)-*N*-4-ethoxyphenylacetyl-glycindiethylamid (12a)**

2,3 g (5,2 mmol) **11a** werden in 20 ml tert. Butanol p.a. 30 min auf 80° erwärmt. Das Butanol wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand durch Digerieren mit Ether zur Kristallisation gebracht. Ausb.: 2,2 g (74 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 98–100°. <sup>1</sup>H-NMR: 6,68–7,65 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 5,14, 4,89, (A Teil von AB, 1H, –N–CH<sub>2</sub>–CO–), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,10–3,70 (m, 7H, B Teil

von **AB**,  $-N-CH_2-CO-$ ,  $-CO-CH_2-Ph$ ,  $-N-CH_2-CH_3$ , 1,50 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ), 1,0–1,4 (m, 9H,  $-CH_2-CH_3$ ).  $C_{25}H_{35}N_3O_5S$  (489,6) Ber.: C 61,3 H 7,20 N 8,6; Gef.: C 61,5 H 6,85 N 8,7.

*N*-(3-tert. Butoxycarbonylamino-5-ethyl-2-thienyl)-*N*-4-ethoxyphenylacetyl-glycindiethylamid (**12b**)

16 g (36 mmol) **10b** werden analog **11a** umgesetzt. 16 g **11b** werden als Öl erhalten und ohne weitere Reinigung analog **12a** umgesetzt. Ausb.: 11,4 g (61 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 99–100°. <sup>1</sup>H-NMR: 7,32 (s, 1H<sub>Thiophen</sub>), 6,65–7,13 (m, 4H<sub>Benzol</sub>), 4,85, 5,10 (A Teil von AB, 1H,  $-N-CH_2-CO-$ ), 3,95 (q, 2H,  $-O-CH_2-CH_3$ ), 3,10–3,70 (m, 7H, B Teil v. AB  $-N-CH_2-CO-$ ,  $-CO-CH_2-Ph$ ,  $-N-CH_2-CH_3$ ), 2,75 (q, 2H, Th- $CH_2-CH_3$ ), 1,50 (s, 9H,  $-C(CH_3)_3$ ), 1,0–1,5 (m, 12H,  $-CH_2-CH_3$ ).  $C_{27}H_{39}N_3O_5S$  (517,7) Ber.: C 62,6 H 7,59 N 8,1; Gef.: C 62,6 H 7,85 N 8,1.

*N*-(3-Amino-2-thienyl)-*N*-4-ethoxyphenylacetyl-glycindiethylamid (**13a**)

2 g (4,1 mmol) **12a** werden in 15 ml 85proz.  $H_3PO_4$  bis zum Ende der Gasentwicklung am Wasserbad erhitzt. Es wird mit Eiswasser verdünnt, mit Ether ausgeschüttelt und mit  $NaHCO_3$  neutralisiert. Das sich abscheidende Produkt wird in  $CH_2Cl_2$  aufgenommen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Ausb.: 0,75 g (47 % d. Th.) farblose Kristalle, die sich an der Luft braun färben. Schmp.: 120–121°.  $C_{20}H_{27}N_3O_3S$  (389,5) Ber.: C 61,7, H 6,98 N 10,8; Gef.: C 61,8, H 7,21 N 10,6.

2-(4-Ethoxybenzyl)-3-3H-thieno[2,3-d]imidazolessigsäurediethylamid (**14a**)

Verfahren A:

2 g (4,1 mmol) **12a** werden unter  $N_2$  und Rühren in 10 ml PPA 45 min auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Das abgekühlte und mit Eiswasser verdünnte Reaktionsgemisch wird mit  $NaHCO_3$  neutralisiert, mit  $CH_2Cl_2$  ausgeschüttelt und eingedampft. Das erhaltene Öl wird in Ether aufgenommen und mehrmals mit 2N-HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Phasen werden mit  $NaHCO_3$  neutralisiert und mit Ether extrahiert. Ausb.: 0,15 g (9,8 % d. Th.) farblose Kristalle.

Verfahren B:

5,8 g (15 mmol) **13a** werden bei 60° unter  $N_2$  und Rühren in 50 ml PPA eingetragen. Es wird innerhalb 10 min auf 88° erwärmt und diese Temp. 25 min eingehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser verdünnt, mit  $NaHCO_3$  neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Die organische Phase wird mit 2N-HCl ausgeschüttelt, die saure wäßrige Phase abgetrennt und mit  $NaHCO_3$  neutralisiert. Durch Ausschütteln mit Benzol werden 0,45 g (8,2 % d. Th.) **14a** gewonnen; farblose Kristalle aus Ether/Benzol, Schmp.: 118–119°. <sup>1</sup>H-NMR: 6,70–7,20 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 4,53 (s, 2H, Im- $CH_2-CO-$ ), 4,15 (s, 2H, Im- $CH_2-Ar$ ), 3,95 (q, 2H,  $-O-CH_2-CH_3$ ), 3,05–3,50 (m, 4H,  $-N-CH_2-CH_3$ ), 1,0–1,5 (m, 9H,  $-CH_3$ ).  $C_{20}H_{25}N_3O_2S$  (371,6) Ber.: C 64,7 H 6,78 N 11,3; Gef.: C 64,6 H 6,71 N 11,2.

2-(4-Ethoxybenzyl)-5-ethyl-3-3H-thieno[2,3-d]imidazolessigsäurediethylamid (**14b**)

1,95 g (3,8 mmol) **12b** in 50 g PPA werden unter  $N_2$  4 h auf 80° erwärmt. Es wird auf Eiswasser gegossen und mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die  $H_2O$ -Phase wird mit  $NaHCO_3$  und  $NH_3$  neutralisiert und mehrmals mit  $CHCl_3$  extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen und Eindampfen 1,1 g Rohprodukt isoliert und dieses sc gereinigt. (70 g Kieselgel, 0,063–0,2 mm,

Eluens: Ether). Ausb.: 0,28 g (18,6 % d.Th.) farblose Kristalle. Schmp.: 95–96°. <sup>1</sup>H-NMR: 6,68–7,18 (m, 4H<sub>Benzol</sub>), 6,78 (s, 1H<sub>Thiophen</sub>), 4,50 (s, 2H, Im –CH<sub>2</sub>–CO–), 4,13 (s, 2H, Im–CH<sub>2</sub>–Ar), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 2,63–3,50 (m, 6H, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, Th–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 0,9–1,5 (m, 12H, –CH<sub>3</sub>). C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (399,6) Ber.: C 66,1 H 7,31 N 10,5; Gef.: C 65,8 H 7,30 N 10,3.

### 3-(β-Diethylaminoethyl)-2-(4-ethoxybenzyl)-3H-thieno[2,3-d]imidazol (15a)

Eine Lösung von 8,0 g (2,15 mmol) **14a** in 20 ml absol. Ether und 20 ml absol. Dioxan wird zu einer Suspension von 0,4 g LiAlH<sub>4</sub> in absol. Ether innerhalb 15 min bei 30° zugetropft. Es wird 45 min rückflußgekocht, auf 0° abgekühlt, mit 15 ml 20proz. NaOH versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Es wird getrocknet, eingedampft und durch Sc (Kieselgel 0,063–0,2 mm, Eluens: Ether) von als Nebenprodukt entstehendem **16a** abgetrennt. Ausb.: 0,4 g (52 % d.Th.) schwach gelb gefärbtes Öl. <sup>1</sup>H-NMR: 6,70–7,20 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 4,16 (s, 2H, Im–CH<sub>2</sub>–Ar), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3,90 (t, 2H, Im–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–), 2,52 (t, 2H, Im–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–N–), 2,42 (q, 4H, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 1,37 (t, 3H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 0,90 (t, 6H, –N–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>). Hydrochlorid: Schmp.: 129–131°; Dipikrat: Schmp.: 183–184°. C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>9</sub>O<sub>15</sub>S (815,7) Ber.: C 47,1 H 4,08 N 15,4; Gef.: C 47,2 H 4,10 N 15,2.

### 2-(4-Ethoxybenzyl)-3H-thieno[2,3-d]imidazol (16a)

Ausb.: 40 mg farblose Kristalle aus Methanol. Schmp.: 203–205°. <sup>1</sup>H-NMR: 12,4 (s, breit, 1H, NH), 6,70–7,22 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 4,0 (s, 2H, Im–CH<sub>2</sub>–Ar), 3,95 (q, 2H, –O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 1,28 (t, 3H, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>). C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS (258,3) Ber.: C 65,1 H 5,46 N 10,8; Gef.: C 64,9 H 5,39 N 10,8.

## Literatur

- 1 A. Hunger, J. Kerble, A. Rossi und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **43**, 800, 1032, 1046, 1298, 1727 (1960); D. R. Hoff und L. H. Peterson, *S. African* **6800**, 904, 12. Aug. 1969; *C. A.* **72**, 100702 k (1970).
- 2 D. Binder, F. Hillebrand und C.R. Noe, *J. Chem. Res. (S)*, 1979, 96.
- 3 K. Gewalt, *Chem. Ber.* **98**, 3571 (1965).
- 4 I. Mitt.: D. Binder, C.R. Noe, G. Habison und J. Chocholeous, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 169 (1979).
- 5 C. D. Hurd und K. L. Kreuz, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2965 (1952).
- 6 S. Nishimura, T. Kawasaka und E. Imoto, *Nippon Kagaku Zasshi* **82**, 1686 (1961); *C. A.* **58**, 13887f (1963).
- 7 K. Gewalt, E. Schinke und H. Böttcher, *Chem. Ber.* **99**, 94 (1966).

[Ph 70]