

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 18. Mitt.<sup>1)</sup>:

## Ein Thiophenanalogen des Propafenons

Dieter Binder\*, Christian R. Noe und Wolfgang Holzer

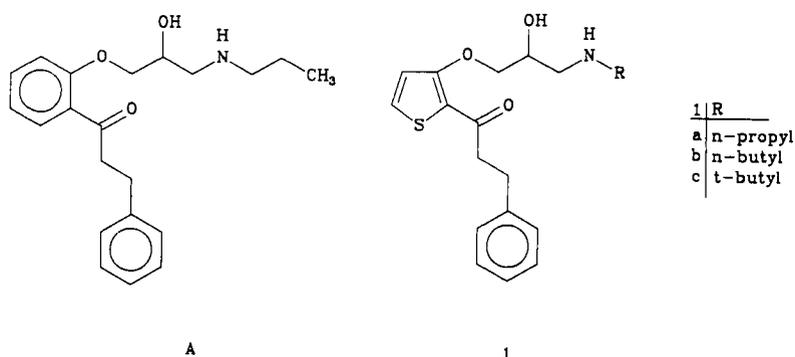
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

Eingegangen am 27. Oktober 1989

Die Herstellung der Thiophenanalogen **1** von Propafenon (**A**) wird beschrieben. Verbindung **1a** zeigt an verschiedenen Tiermodellen antiarrhythmische Aktivität.

## Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, XVIII: A Thiophene Analogue of Propafenon

The preparation of compounds **1**, which are thiophene analogues of propafenon (**A**) is described. Compound **1a** shows antiarrhythmic activity in various *in vivo* test-systems.

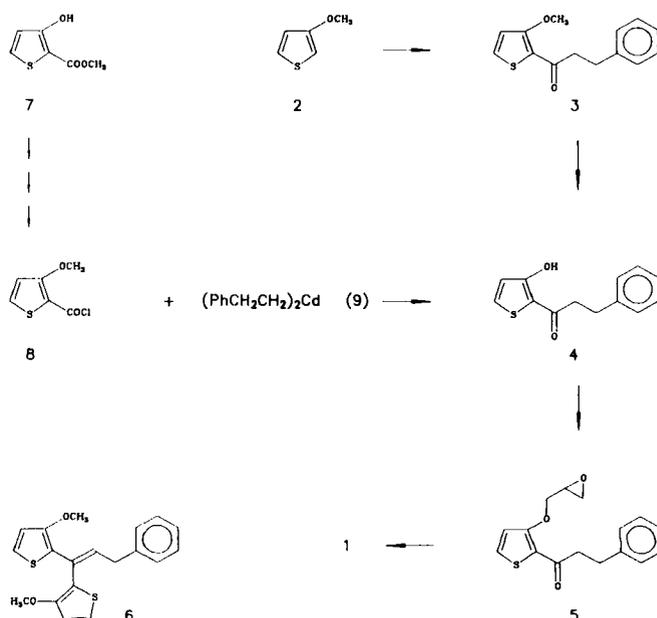


Das Antiarrhythmicum Propafenon (**A**)<sup>2)</sup> wird seit einigen Jahren als Hydrochlorid bei der Behandlung von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien eingesetzt<sup>3)</sup>. In der vorliegenden Arbeit soll über das Thiophenanalogen **1** berichtet werden, welches schon im Rahmen einer Patentanmeldung<sup>4)</sup> charakterisiert worden ist.

## Chemischer Teil

Die Synthese der Zielverbindungen **1** erfolgte grundsätzlich analog zur Herstellung von **A**. Allerdings wurde auch hier, wie dies häufig bei der Synthese von thiophenanalogen Verbindungen der Fall ist, das Thiophenanalogen **4** des in der Benzolreihe verwendeten Edukts zu einem Zwischenprodukt der Synthesesequenz, für das erst ein geeignetes Herstellungsverfahren entwickelt werden mußte.

Zur Darstellung von Verbindung **4** untersuchten wir zwei alternative Wege, wobei beim ersten Verfahren 3-Methoxythiophen (**2**)<sup>5)</sup> als Edukt diente. Die Einführung des 3-Phenyl-1-oxopropyl-Restes in die 2-Stellung desselben sollte mittels *Friedel-Crafts* Reaktion erfolgen, die an 3-Alkoxythiophenen mit hoher Positionselektivität in 2-Stellung abläuft<sup>6)</sup>. Versuche, 3-Methoxythiophen (**2**) mit 3-Phenylpropionsäure unter Einwirkung von Polyphosphorsäure zu **3** umzusetzen, führten zu komplexen Gemischen. Beim Versuch, die Acylierung von **2** mit 3-Phenylpropionsäurechlorid und die anschließende Etherspaltung des Produkts **3** durch Verwendung eines Überschusses an  $\text{AlCl}_3$ , das hier



sowohl als *Friedel-Crafts* Katalysator als auch als Etherspaltungsreagens fungieren sollte, in einer Stufe zusammenzufassen, konnte das gewünschte Phenol **4** nur in geringen Mengen aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Hauptbestandteil dieses Gemisches war 1-Indanon, das offensichtlich durch intramolekulare *Friedel-Crafts* Reaktion aus

3-Phenylpropionsäurechlorid entstanden war. Um diese unerwünschte Cyclisierung hintanzuhalten, wurde der für *Friedel-Crafts* Reaktionen an aktivierten Thiophenen besonders geeignete, sehr milde Katalysator  $\text{SnCl}_4$  verwendet. Hier traten weder eine Selbstreaktion des Säurechlorides noch eine Etherspaltung des Acylierungsproduktes **3** auf, jedoch konnten neben **3** geringe Mengen einer weiteren Verbindung isoliert werden, der aufgrund spektroskopischer und mikroanalytischer Daten Struktur **6** zugeordnet wurde. Offenbar war diese Verbindung durch Reaktion von **3** mit einem weiteren Äquivalent 3-Methoxythiophen unter Wasserabspaltung entstanden.

Um zum Phenol **4** zu gelangen, mußte das Methoxythiophen **3** entmethyliert werden. Wir fanden, daß die Demethylierungsreaktion durch Schmelzen von **3** mit einem mehrfach molaren Überschuß an Pyridinhydrochlorid<sup>7)</sup> bei 180°C möglich ist, allerdings waren die Ausbeuten an **4**, bedingt durch Ver-crackungsreaktionen aufgrund der hohen Reaktionstemp. nur mäßig (ca. 25% bezogen auf **3**). Ein alternatives Verfahren, nämlich die Etherspaltung von **3** mit wasserfreiem  $\text{AlCl}_3$ , die aufgrund des "Enolether"- bzw. "vinyligen Säureester"-Charakters von **3** schon unter relativ milden Bedingungen abläuft, erwies sich als vorteilhafter.

Als weitere Möglichkeit zur Synthese von **4** untersuchten wir die Umsetzung des Säurechlorides **8**, (das aus dem durch *Fiesselmann*-Ringschluß bequem zugänglichen **7**<sup>8)</sup> durch O-Methylierung, Verseifung<sup>9)</sup> und Säurechloridbildung<sup>6)</sup> leicht erhalten werden kann), mit dem aus Phenethylmagnesiumbromid und  $\text{CdCl}_2$  in situ hergestellten Cadmiumorganyl **9** im Sinne einer *Cason*-Reaktion<sup>10)</sup>. Da aus dem dabei entstandenen Gemisch als Hauptbestandteil ein phenolisches Produkt isoliert werden konnte, das sich aufgrund des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und des Schmelzpunktes als mit **4** identisch erwies, reagiert das intermediär gebildete **3** unter diesen Reaktionsbedingungen offenbar unter Etherspaltung zum Phenol **4** weiter. Wegen der mäßigen Ausbeuten und der aufwendigen Reaktionsführung erscheint jedoch dieser Weg der Synthese von **4** gegenüber der ersteren Möglichkeit als unvorteilhaft.

Ausgehend vom Phenol **4** erfolgte die weitere Synthesesequenz zur Herstellung der Zielstruktur **1** in Anlehnung zur benzolanalogen Reihe. Das Na-Salz von **4** wurde durch Reaktion mit überschüssigem Epichlorhydrin, das hier gleichzeitig als Lösungsmittel fungierte, zum Epoxid **5** umgesetzt, welches durch Rückflußerhitzen mit den entspr. Aminen und anschließender Behandlung der Reaktionsprodukte mit verdünnter  $\text{HCl}$  die Zielverbindungen **1a-c** ergab.

### Pharmakologische Untersuchungen

Die antiarrhythmische Aktivität von Verbindung **1a** wurde im Vergleich zu Propafenon im Chloroform-, Aconitin- und Kalziumchloridtest untersucht<sup>11), 4)</sup>, die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Bei diesen Tests wird nach der Verabreichung der zu prüfenden Verbindung jeweils die Abnahme der durch verschiedene Maßnahmen ausgelösten Störungen (ventrikuläre ektoptische Schläge oder ventrikuläre Fibrillationen) gemessen. Die  $\text{ED}_{50}$  ist jene Dosis, die

50% der Versuchstiere gegen die induzierten Störungen schützt.

Tabelle 1: Antiarrhythmische Aktivität

Testverbindung	$\text{ED}_{50}$ (mg/kg Körpermasse)		
	Chloroform-T. Maus	Aconitin-T. Ratte	Kalziumchlorid-T. Ratte
<b>1a</b>	4.16	4.23	5.04
Propafenon (A)	3.45	2.10	4.49

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen danken wir der Firma Laevosan G.m.b.H. & Co. K.-G., Linz.

### Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nach Kofler, nicht korrigiert. - Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Leitung Dr. J. Zak. -  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (60 MHz): Perkin Elmer R12A. - IR-Spektren: Perkin Elmer IR 377.

#### 1-[3-(2-Hydroxy-3-n-propylaminopropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanon-chlorhydrat (**1a**)

Eine Lösung von 14.4 g (49.9 mmol) **5** in 40 ml n-Propylamin wurde 4 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, das überschüssige Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand zwischen 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 150 ml 3N-HCl verteilt. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden i.Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit Aceton digeriert und aus Aceton-Methanol (8:2) / Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 12.2 g (64%) **1a**, farblose Kristalle, Schmp. 150-152°C (Aceton/MeOH). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.30 (s, breit, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch,  $\text{NH}_2$ ), 7.65 (A-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-5), 7.30 (m, 5H, Ph-H), 7.00 (B-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-4), 5.85 (s, breit, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch, OH), 4.60-4.20 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{-CH-C}$ ), 3.50-2.50 (m, 8H,  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  und  $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ ), 2.0-1.40 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.10-0.70 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). - IR (KBr): 1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). -  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3\text{S}$  (383.9) Ber. C 59.4 H 6.83 N 3.7 Gef. C 59.5 H 6.83 N 3.6.

#### 1-[3-(2-Hydroxy-3-n-butylaminopropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanon-chlorhydrat (**1b**)

Aus 300 mg (1.04 mmol) **5** durch 4 h Rückflußerhitzen in n-Butylamin und Aufarbeitung wie bei **1a** beschrieben. Ausb. 195 mg (47%) **1b**, farblose Kristalle, Schmp. 113-114°C (Aceton). -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.10 (s, breit, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch,  $\text{NH}_2$ ), 7.45 (A-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-5), 7.25 (m, 5H, Ph-H), 6.85 (B-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-4), 5.65 (s, breit, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch, OH), 4.80-4.00 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{-CH-C}$ ), 3.60-2.50 (m, 8H,  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  und  $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$ ), 2.20-1.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.20-0.70 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). -  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{S}$  (398.0) Ber. C 60.4 H 7.09 N 3.5 Gef. C 60.2 H 7.04 N 3.5.

#### 1-[3-(2-Hydroxy-3-tert.butylaminopropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanon-chlorhydrat (**1c**)

Aus 300 mg (1.04 mmol) **5** durch 24 h Rückflußerhitzen in 5 ml tert. Butylamin und Aufarbeitung wie bei **1a** beschrieben. Ausb. 170 mg (41%) **1c**, farblose Kristalle, Schmp. 143-144°C. -  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.60-8.40 (s, breit, 2H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch,  $\text{NH}_2$ ), 7.45 (A-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-5), 7.25 (m, 5H, Ph-H), 6.85 (B-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-4), 5.65 (s, breit, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch, OH), 4.80-4.00 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{-CH-C}$ ), 3.40-2.60 (m, 6H,  $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  und  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 1.35 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ). -  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{S}$  (398.0) Ber. C 60.4 H 7.09 N 3.5 Gef. C 60.2 H 7.10 N 3.5.

*1-(3-Methoxy-2-thienyl)-3-phenyl-1-propanon (3)*

Einem Gemisch aus 44.9 g (266 mmol) 3-Phenylpropionsäurechlorid und 69.4 g (266 mmol) SnCl<sub>4</sub> in 450 ml absol. CHCl<sub>3</sub> wurden bei 15°C 30.4 g (266 mmol) **2** in 250 ml absol. CHCl<sub>3</sub> innerhalb von 30 min zugetropft. Nach der Zugabe wurde noch 20 min bei 15°C gerührt, das Reaktionsgemisch mit 2N-HCl versetzt, zur Entfernung unlöslicher Anteile über eine Hyflo-Schicht filtriert und nach Phasentrennung die wäßrige Phase noch dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.Vak. zur Trockene gebracht: 57 g eines Gemisches, das laut DC (Kieselgel; Benzol) größtenteils aus **3** und etwas **6** bestand und ohne weitere Reinigung in die nächste Synthesestufe eingesetzt wurde. Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde ein Teil des Gemisches sc (Kieselgel; Benzol) getrennt. Die Verbindungen **3** und **6** wurden rein erhalten.

**3**: farblose Kristalle, Schmp. 38-39°C.- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.45 (A-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-5), 7.20 (m, 5H, Ph-H), 6.80 (B-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-4), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40-2.70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)- IR (KBr): 1630 cm<sup>-1</sup> (C=O).- C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S (246.3) Ber. C 68.3 H 5.73 Gef. C 68.1 H 5.84.

**6**: farblose Kristalle, Schmp. 84-85°C (Petrolether).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.25 (m, 5H, Ph-H), 7.10-6.50 (m, 5H, Th-H und Alken-H), 3.80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (d, J = 8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>)- C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (342.5) Ber. C 66.6 H 5.30 Gef. C 66.4 H 5.31.

*1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-phenyl-1-propanon (4)*

a) aus **3**

Einer Lösung von 10.8 g (81 mmol) wasserfreiem AlCl<sub>3</sub> in 50 ml trockenem Nitrobenzol wurden 10 g des bei der Herstellung von **3** erhaltenen Gemisches in 50 ml Nitrobenzol zugetropft, dann wurde 1.5 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wurde auf Eis/HCl gegossen, mit Dichlormethan versetzt und zur Entfernung unlöslicher Anteile über eine dünne Hyflo-Schicht filtriert. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase dreimal mit 2N-NaOH ausgeschüttelt, die vereinigten NaOH-Phasen wurden mit konz. HCl angesäuert und erschöpfend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Aktivkohle wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc (Kieselgel; Benzol) gereinigt. Ausb. 5.1 g (47% d.Th., bezogen auf **2**), farblose Kristalle, Schmp. 50°C (MeOH).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 11.60 (s, breit, 1H, D<sub>2</sub>O-Austausch, OH), 7.40 (A-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-5), 7.30 (m, 5H, Ph-H), 6.80 (B-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-4), 3.05 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)- IR (KBr): 3400 (OH); 1615 (C=O) cm<sup>-1</sup>.- C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S (232.3) Ber. C 67.2 H 5.21 Gef. C 67.0 H 5.26.

b) aus **8**

Eine aus 0.65 g (27 mmol) Mg und 4.58 g (25 mmol) Phenethylbromid hergestellte Lösung von Phenethylmagnesiumbromid in 50 ml absol. Ether

wurde bei 0°C unter N<sub>2</sub> mit 2.43 g (13 mmol) wasserfreiem CdCl<sub>2</sub> versetzt und 45 min zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Ether abdestilliert, absol. Benzol (40 ml) zugegeben und dem Gemisch eine Lösung von 3.50 g (20 mmol) **8** in 40 ml Benzol zugetropft. Nach 17 h Rückflußerhitzen wurde mit 2N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hydrolysiert. Die org. Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, eingedampft, mit 1.11 g KOH in 40 ml MeOH versetzt und 20 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des MeOH wurde der Rückstand zwischen Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verteilt und die wäßrige Phase nach Ansäuern mit konz. HCl erschöpfend mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Ausb. 0.90 g (19%) **4**.

*1-[3-(2,3-Epoxypropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanon (5)*

In 50 ml absol. MeOH wurden 1.74 g (75.5 mmol) Na eingetragen. Nach der Methylatbildung wurde mit 17.55 g (75.5 mmol) **4** versetzt. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand in 50 ml Epichlorhydrin aufgenommen und 4 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde über eine Hyflo-Schicht filtriert, Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand aus Cyclohexan unter reichlichem Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 14.4 g (66%) **5**, farblose Kristalle, Schmp. 59-61°C (Cyclohexan).- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.50 (A-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-5), 7.30 (m, 5H, Ph-H), 6.85 (B-Teil eines AB-Systems, J = 6 Hz, 1H, Th-H-4), 4.60-3.90 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>-C), 3.60-2.60 (m, 7H, Oxiran-H und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)- C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (288.4) Ber. C 66.6 H 5.59 Gef. C 66.4 H 5.57.

**Literatur**

17. Mitt.: D. Binder, C.R. Noe, K. Baumann und W. Holzer, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 391 (1988).
- Helopharm, W. Petrik und Co. K.G., (Erf. R. Sachse), Ger. 2 001 431 (6. Jan. 1970), C.A. 75, 151538f (1971).
- E. Schröder, C. Rufer und P. Schmiechen, Pharmazeutische Chemie, 2. Aufl., S. 706, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- D. Binder (Laevosan G.m.b.H. und Co. K.G.), Eur. Pat. Appl. EP 53,603 (9. Jun. 1980), C.A. 97, 162804v (1982).
- S. Gronowitz, Acta Chem. Scand. 1959, 1045.
- G. Henrio, J. Morel und P. Pastour, Tetrahedron 33, 191 (1977); G. Henrio und J. Morel, Tetrahedron Lett. 25, 2167 (1974).
- V. Prey, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1219 (1941); V. Prey, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 75, 350 (1942).
- H. Fiesselmann, P. Schipprak und L. Zeitler, Chem. Ber. 87, 841 (1954).
- S. Gronowitz, Arkiv Kemi 12, 245 (1958); C.A. 52, 20115d (1958).
- J. Cason und F.J. Pront, Org. Synth. 28, 75 (1948).
- J.W. Lawson, J. Pharmacol. Exp. Ther. 160, 22 (1968). [Ph730]