

Kováts Retentionsindizes zweier Phasen: $I_{170}^{SE-30} = 1900.69 \pm 0.03$ ($n = 10$). $I_{210}^{OV-17} = 2301.16 \pm 0.01$ ($n = 7$) [Glaskolonnen (0.24×185 cm) mit 3% GE SE-30 (G.C. Grade) auf GAS-CHROM Q (80–100 mesh), Temp. 170° und 3% OV-17 auf GAS-CHROM Q (100–200 mesh), Temp. 120° (Applied Science Laboratories Inc., U.S.A.), Chromatograph PACKARD 427]. Das MS (Abb. 2a) wurde mit Hilfe eines „all glass heated inlet system“ bei der Temp. der Ionenquelle von 130° und bei 70 eV gemessen. Die Zusammensetzung der ausgewählten Ionen wurde durch Messungen genauer Massen bei einer Unterscheidungsfähigkeit 10000 mit Hilfe der „peak matching“ Technik festgestellt.

UV Spektrum: $\lambda_{max} (\log \epsilon) = 214 (0.930), 228 (1.12), 240 (1.06), 311 (1.53), 380 (0.56), 519$ nm (0.46).

Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Lenfeld von der Medizinischen Fakultät der Universität Olomouc für die Durchführung der Tests auf antiphlogistische Aktivität.

Literatur

2. Mitt.: O. Motl, M. Repčák und P. Sedmera, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 75 (1978).
- E. Flaskamp, G. Nonnenmacher und O. Isaac, Z. Naturforsch. 36b, 114 (1981).
- G. Verzár-Petri, G. Marczal und E. Lemberkovics, Pharmazie 31, 256 (1976); E. Szöke, G. Verzár-Petri, I.N. Kuzovkina, E. Lemberkovics und A. Keri, Fiziol. Rast. 25, 178 (1978).
- K. Stránský, M. Streibl, K. Ubik, J. Kohoutová und L. Novotný, Fette, Seifen, Anstrichm. 83, 347 (1981).
- W. Karrer, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, S. 181, Birkhäuser Verlag, Basel 1958.
- J. Hölzl und G. Demuth, Dtsch. Apoth. Ztg. 113, 671 (1973).
- E. Heilbronner, R.W. Schmid, Helv. Chim. Acta 37, 2018 (1954).

[Ph 672]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 912–915 (1983)

Dihydroisochinolinumlagerung, 35. Mitt.¹⁾

7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-6,7-dihydrothieno-[2,3-c]pyridin⁺

Joachim Knabe* und Joachim Lorenz**

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
6600 Saarbrücken

Eingegangen am 7. Oktober 1982

Die Titelverbindung **4** wird, ausgehend vom 7-Chlorthienopyridin **1**, über die 7-Dimethoxybenzylverbindung **2** synthetisiert, die durch Wittig-Alkylierung hergestellt wird. **2** wird mit Methyljodid zum Iminiumsalz **3** methyliert, das mit LiAlH_4 zu **4** reduziert wird. Bei Behandlung mit 0,1 N-HCl entstehen aus **4** die Disproportionierungsprodukte **3** und **5**, daneben wird in 6-proz. Ausbeute das Umlagerungsprodukt **6** erhalten, das als Pseudocyanid **7** isoliert wurde.

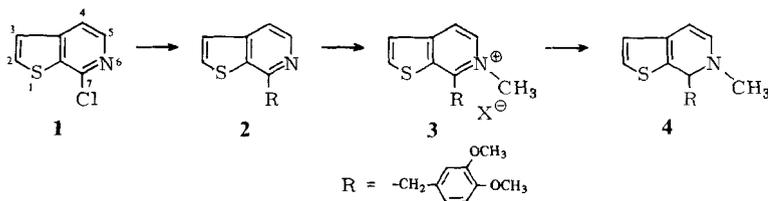
¹⁾ Herrn Prof. Dr. Norbert Kreuzkamp zum 60. Geburtstag gewidmet.

Dihydroisoquinoline Rearrangement, XXXV:**6,7-Dihydro-7-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methylthieno[2,3-c]pyridine**

The title compound **4** is synthesized from the 7-chlorothienopyridine **1** via the 7-(dimethoxybenzyl) compound **2** which is obtained by *Wittig* alkylation. Compound **2** is methylated by methyl iodide to give the iminium salt **3** which is reduced with LiAlH_4 to yield **4**. When **4** is treated with 0,1 N-HCl the disproportionation products **3** and **5** are formed. Moreover, the rearrangement product **6** is obtained in 6% yield. Compound **6** was isolated as the pseudocyanide **7**.

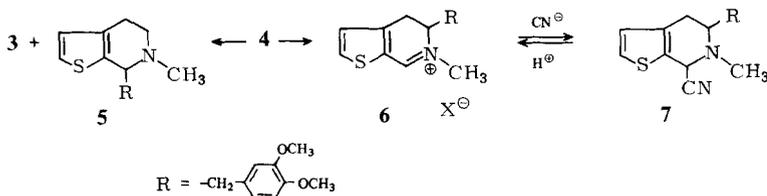
Nachdem in einer früheren Arbeit²⁾ gezeigt wurde, daß 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin mit verdünnten Säuren eine der Umlagerung der 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline entsprechende Umlagerung erfährt, sollte die Umlagerungsfähigkeit von 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin (**4**) untersucht werden.

Als Ausgangsprodukt für die Synthese von **4** diente 7-Chlorthieno[2,3-c]pyridin (**1**)^{3,4)}, das durch *Wittig*-Alkylierung⁵⁾ in 31-proz. Ausbeute in das 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-thieno[2,3-c]pyridin (**2**) verwandelt wurde.



Dieses wurde mit Methyljodid im Überschuß in das Iminiumjodid **3** ($\text{X} = \text{I}$) übergeführt, das aus Stabilitätsgründen in das Perchlorat ($\text{X} = \text{ClO}_4$) verwandelt wurde. **3**-Perchlorat ergab bei der Reduktion mit LiAlH_4 in quantitativer Ausbeute das Dihydrothienopyridin **4**, dessen Struktur durch spontane Reduktion von kalter methanol. Silbernitratlösung⁶⁾ sowie durch das UV- und NMR-Spektrum gesichert wurde.

Der Umlagerungsversuch von **4** wurde unter Standardbedingungen nach *Knabe* und *Dörr*⁷⁾ durchgeführt: 2-proz. Enaminkonzentration in 0,1 N-HCl, Temp. 60°, N_2 -Begasung. Die übliche Aufarbeitung⁸⁾ ergab, daß zu etwa 8% Disproportionierung zu **3** und **5** erfolgt war, in 6-proz. Ausbeute wurde das Umlagerungsprodukt **6** erhalten, das als Pseudocyanid **7** isoliert wurde. Die Umlagerung von **4** zu **6** ist, obwohl die Ausbeute in diesem Fall nur bescheiden ist, ein weiteres Beispiel der Umlagerung eines Heteroanalogens des 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinolins. Im Verlaufe des Umlagerungsversuches trat starke Verharzung ein.



Die Tetrahydroverbindung **5** wurde als Vergleichssubstanz durch Reduktion von **3** mit NaBH_4 gewonnen.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Angaben vgl. ⁹⁾

1. 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-thieno[2,3-c]pyridin (**2**)

Analog²⁾ (Vorschrift 3) wurden 23,3 g (0,06 mol) 3,4-Dimethoxybenzyl-(tri-n-butyl)-phosphoniumchlorid in 150 ml absol. DME bei -35° mit 40 ml (0,064 mol) 15-proz. Butyllithium und 4,63 g (0,027 mol) **1** umgesetzt. Nach 10 h Rückfluß und Aufarbeitung wurde **2** als farblose Kristalle erhalten. Ausb.: 2,1 g (31 % d.Th.), Schmp. 103,5–104,5° (Aceton). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (285,36) Ber. C 67,4 H 5,30 N 4,9 Gef. C 67,4 H 5,34 N 4,9. UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 309 (3,96), 298 (3,96), 226 nm (4,51). ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8,40 (d, 1H, H-5); 7,52 (d, 1H, H-2); 7,43 (d, 1H, H-3); 7,22 (d, 1H, H-4); 7,00–6,50 (m, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 4,33 (s, 2H, CH_2 -Benzyl); 3,75 (s, 6H, OCH_3). IR (KBr): 2850 (OCH_3), 2840 (OCH_3), 1620, 1600, 1587, 1564, 1522 cm^{-1} (C=C).

2. 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methylthieno[2,3-c]pyridiniumiodid (**3**, X = I)

2,3 g (0,01 mol) **2** wurden in 50 ml absol. Ethanol mit 10 ml Methyljodid 4,5 h unter Rückfluß erhitzt. Der hellgelbe Niederschlag wurde mit Methylenchlorid gewaschen. Aus Ethanol 3,15 g (72 % d.Th.) **3** (X = I), Schmp. 197–201°. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{INO}_2\text{S}$ (427,30) Ber. C 47,8 H 4,25 N 3,3 Gef. C 47,9 H 4,20 N 3,1. UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 321 (3,86), 273 (3,88), 242 nm (4,37). ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 8,90 (d, 1H, H-5); 8,75 (d, 1H, H-2); 8,44 (d, 1H, H-4); 7,90 (d, 1H, H-3); 7,20–6,63 (m, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 4,91 (s, 2H, CH_2 -Benzyl); 4,45 (s, 3H, NCH_3); 3,75 (s, 6H, OCH_3). IR (KBr): 2860 (OCH_3), 1630 ($\text{C}=\text{N}^{\oplus}$), 1610, 1570, 1530, 1513 cm^{-1} (C=C).

3-ClO_4 : 3,15 g (7,4 mmol) **3**-Iodid wurden in 65 ml Methanol gelöst und in der Hitze mit 2 ml 70-proz. HClO_4 versetzt. Farblose Kristalle, Ausb.: 2 g (68 % d.Th.), Schmp. 214–217°. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClINO}_6\text{S}$ (399,85) Ber. C 51,1 H 4,54 N 3,5 Gef. C 51,1 H 4,56 N 3,4. UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 316 (3,57), 287 (3,44), 270 (3,71), 237 nm (4,18). ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 8,73 (d, 1H, H-5); 8,66 (d, 1H, H-2); 8,32 (d, 1H, H-4); 7,80 (d, 1H, H-3); 7,00–6,52 (m, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 4,75 (s, 2H, CH_2 -Benzyl); 4,35 (s, 3H, NCH_3); 3,75 (s, 6H, OCH_3). IR (KBr): 2860 (OCH_3), 1640 ($\text{C}=\text{N}^{\oplus}$), 1610, 1570, 1530, 1510 cm^{-1} (C=C).

3. 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin (**4**) und Umsetzung mit Säure

2,1 g (5,3 mmol) 3-ClO_4 wurden zu einer Suspension von 200 mg (5,27 mmol) LiAlH_4 in 250 ml absol. Ether gegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung⁸⁾ wurde **4** als farbloses Öl erhalten. Ausb.: 1,58 g (quantitativ). UV (Ether): λ_{max} = 337, 282, 233 nm. ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,00 (d, 1H, H-2); 6,83–6,35 (m, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 6,53 (d, 1H, H-3); 5,88 (d, 1H, H-5); 5,20 (d, 1H, H-4); 4,86 (t, 1H, H-7); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 2,90 (d, 2H, CH_2 -Benzyl); 2,83 (s, 3H, NCH_3). Umlagerung: 1,5 g (5 mmol) **4** wurden unter N_2 -Begasung in 75 ml 0,1 N-HCl 5,5 h bei 60° erhitzt. Die anfangs orange Lösung verfärbte sich stark nach Dunkelrot.

Die Etherphase II enthält 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin (**5**). Nach Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr und 165–170° Badtemp. wurde **5** als farbloses, zähes Öl erhalten. Ausb.: 110 mg (8 % d.Th.). UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 280 (3,46), 234 nm (4,16). $C_{17}H_{21}NO_2S$ (303,42) Ber. C 67,4 H 6,98 N 4,6 Gef. C 67,4 H 7,05 N 4,5. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,00 (d, 1H, H-2); 6,75 (s, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 6,70 (d, 1H, H-3); 3,90 (t, 1H, H-7); 3,80 (s, 6H, OCH_3); 3,35–2,40 (m, 6H, H-5, H-4, CH_2 -Benzyl); 2,45 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): 2830 (OCH_3); 2790 (NCH_3), 1600, 1590, 1515 cm^{-1} (C=C).

Aus der Etherphase III wurde 7-Cyano-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin (**7**) isoliert. Es wurde als dunkelrotes Öl erhalten. Ausb.: 100 mg (6 % d.Th.). UV (Methanol): λ_{\max} = 322, 282, 228 nm (weitgehend Iminiumsalz **6**). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,13 (d, 1H, H-2); 6,70 (s, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 6,60 (d, 1H, H-3); 4,89, 4,76 (je 1 s, 1H, H-7); 3,80 (s, 6H, OCH_3); 3,34–2,00 (m, 5H, H-5, H-4, CH_2 -Benzyl); 2,48 (s, 3H, NCH_3).

100 mg (0,3 mmol) **7** wurden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 10-proz. HCl 3 h erhitzt. Nach dem Einengen wurde mit wenig 70-proz. $HClO_4$ versetzt. Gelbgrüner Niederschlag von 5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridinium-perchlorat (**6**), der aus Methanol/Ether umkristallisiert wurde. Ausb.: 72 mg (61 % d.Th.), Schmp. 139–143°. $C_{17}H_{20}ClNO_6S$ (401,86) Ber. C 50,8 H 5,02 N 3,5 Gef. C 50,7 H 4,90 N 3,5. UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 316 (4,09), 278 (3,73), 225 nm (4,07). 1H -NMR ($CDCl_3/CD_3CN$): δ (ppm) = 8,68 (s, 1H, H-7); 8,26 (d, 1H, H-2); 7,20 (d, 1H, H-3); 6,03–6,52 (m, 3H, H-2', H-5', H-6', Phenylprotonen); 4,23 (m, 1H, H-5); 3,80 (s, 6H, OCH_3); 3,63 (s, 3H, NCH_3); 3,33–2,50 (m, 4H, H-4, CH_2 -Benzyl). IR (KBr): 2855 (OCH_3), 1633 ($C=N^{\oplus}$), 1587, 1513 cm^{-1} (C=C).

4. 7-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin (**5**)

Durch Reduktion von **3** mit $NaBH_4$ erhaltenes **5** stimmte in allen Eigenschaften mit dem aus dem Umlagerungsversuch isolierten Produkt **5** überein.

Literatur

** Aus der Dissertation J. Lorenz, Saarbrücken 1981.

34. Mitt.: J. Knabe und J. Lorenz, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 831 (1983).
- J. Knabe und J. Lorenz, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- F. Eloy und A. Deryckere, Bull. Soc. Chim. Belg. 79, 301 (1970).
- A.M. Deryckere und F. Eloy, D.B.P. 2059386; C.A. 75, 76802 (1971).
- E.C. Taylor und S.F. Martin, J. Am. Chem. Soc. 94, 2874 (1972).
- H. Schmid und P. Karrer, Helv. Chim. Acta 32, 960 (1949).
- J. Knabe und R. Dörr, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 784 (1973).
- J. Knabe, W. Krause und K. Sierocks, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 255 (1970).
- J. Knabe und A. Ecker, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 273 (1979).