

- 6 W. Wiegrebe, U.-P. Schlunegger, F.F. Perrollaz und P. Riedl, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 328 (1978).
- 7 K.K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 712, 722 (1981).
- 8 Dissertation H. Walter, Bern 1980.
- 9 K. K. Mayer, G. Stöber und W. Wiegrebe, 1.-3. Mitt. dieser Reihe, Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 773, 801, 862 (1983).
- 10 R. Gretler, E. Askitoglu, H. Kühne und M. Hesse, Helv. Chim. Acta **61**, 1730 (1978).
- 11 Q.N. Porter und I. Baldas in Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, S. 414 ff, Wiley-Interscience, New York 1971.
- 12 M. Hesse und H.O. Bernhard in Progress in Mass Spectrometry, Vol. 3, Verlag Chemie, Weinheim 1975.
- 13 G.R. Waller und O.C. Dermer (ed.) in Biochemical Applications of Mass Spectrometry, 1st Suppl. Vol., Wiley-Interscience, New York 1980.
- 14 A.G. Loudon, A. Maccoll und S.K. Wong, J. Chem. Soc. B **1970**, 1727.
- 15 T.W. Bentley in Mass Spectrometry, A Specialist Periodical Report, Vol. 3, S. 73, The Chemical Society, London 1975.
- 16 S. Huggenberg und M. Hesse, Helv. Chim. Acta **63**, 2295 (1980).
- 17 M. Baldwin, A.G. Loudon, A. Maccoll, L.I. Hayes und K.L. Stuart, J. Chem. Soc. C **1967**, 154.
- 18 W.J. Richter und E. Brochmann-Hanssen, Helv. Chim. Acta **58**, 203, 209 (1975).
- 19 H. Achenbach, Ch. Renner, J. Wörth und J. Addae-Mensah, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1132.
- 20 G.A. Charnock und A.H. Jackson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1972**, 856.
- 21 M.S. Gibson, J. Chem. Soc. **1956**, 808.

[Ph 708]

Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 117-120 (1984)

Ringöffnungsreaktionen von potentiell biologisch aktiven Benzothieno-Oxazinen

Gerhard Oremek, Ulrich Seiffert* und Helmut Schinzel

Zentrum der Inneren Medizin – Zentrallaboratorium – Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/Main 70
Eingegangen am 8. Dezember 1982

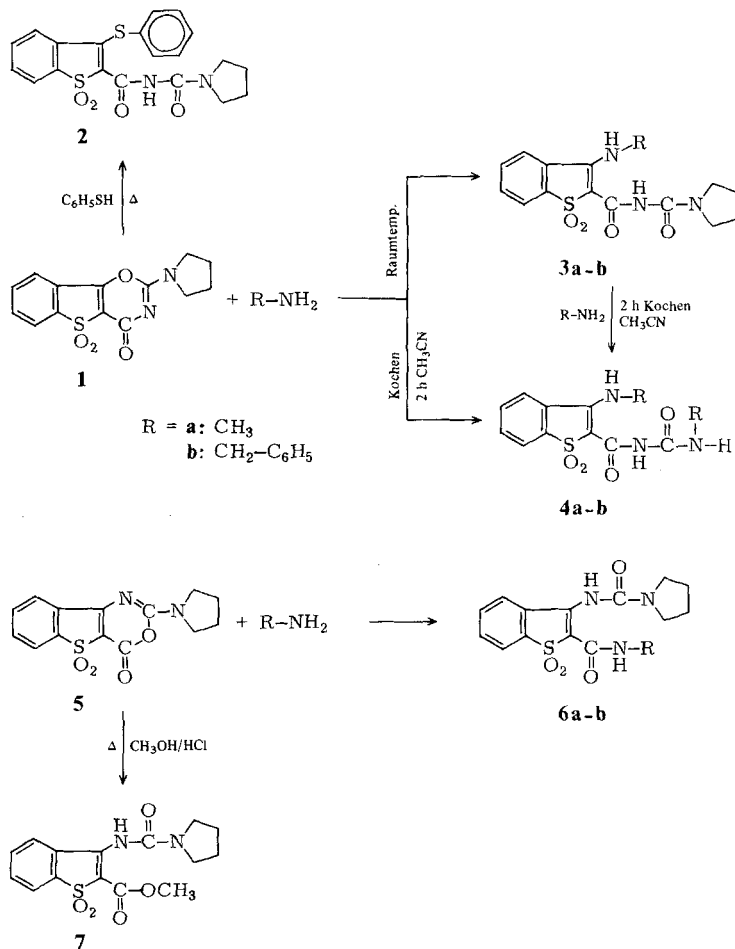
Wenn man die Benzothieno-oxazine **1** bzw. **5** mit nucleophilen O-, S-, N-Komponenten umsetzt, erfolgt Ringöffnung unter Bildung der Carbamide **2**, **3a-b**, **4a-b**, **6a-b** und des Harnstoffderivates **7**.

Ring-Opening Reactions of Potentially Biologically Active Benzothieno-oxazines

When the benzothieno-oxazines **1** or **5** are treated with O-, S- or N-nucleophiles, ring opening to the carbamides **2**, **3a-b**, **4a-b**, **6a-b** and to the urea derivative **7** is observed.

An in 3-Position substituierten Benzothiophen-Derivaten wurden antiphlogistische Eigenschaften beobachtet^{1,2,3}. Angeregt durch diese außerordentlich interessanten Ergebnisse sollen in 2- und 3-Stellung substituierte Benzothiophen-Derivate, über deren Synthese wir berichten, auf entsprechende pharmakologische Wirkungen hin untersucht werden.

Die Darstellung der bislang unbekannten Verbindungen **2**, **3a-b**, **4a-b**, **6a-b** und **7** gelang durch Umsetzung der von uns kürzlich publizierten Benzothieno-oxazine **1** und **5**^{4,5,6} mit nucleophilen Reagenzien. Dabei trifft eine Öffnung des Oxazinringes ein.



Die Reaktion von **1** bzw. **5** mit Aminen liefert die Carbamide **3a-b**, **4a-b**, **6a-b**. **4a-b** erhält man auch durch Verkochen von **3a-b** mit den entsprechenden Aminen. Eine Ringöffnungsreaktion von **1** wurde auch bei der Umsetzung mit Thiophenol in der Siedehitze beobachtet. Wir erhielten das Thiocarbamid-Derivat **2**. Die Einwirkung von methanolischer HCl auf **5** führt zum Harnstoff-Derivat **7**.

Die Ringöffnungsprodukte **2-7** fallen als farblose bis gelbe Nadeln an und sind in polaren Solventien wie Alkoholen, Aceton, aliphatischen und cyclischen Ethern gut

löslich. Ihre Konstitution wurde spektroskopisch und elementaranalytisch gesichert (s. Exp. Teil).

Für die Verbindungen **2–7** werden antiphlogistische Eigenschaften erwartet, was Gegenstand weiterer Untersuchungen sein soll.

Experimenteller Teil

Schmp.: Elektrothermal Apparatus 6304 London, unkorrt. IR-Spektren: Perkin Elmer 177, KBr-Preßlinge. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360, CDCl₃, TMS als inn. Stand.

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Verbindungen **2–7**

1.0 mmol **1** bzw. **5** werden in 50 ml absol. Acetonitril gelöst und mit 1.0 mmol Thiophenol (oder Methylamin oder Benzylamin) und Methanol/HCl (1:0.5) versetzt und 30 min gekocht. Ausnahme: Bei **3a–b** wird nicht zum Sieden erhitzt, sondern über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Die Rohprodukte fallen direkt aus den Reaktionslösungen aus und werden umkristallisiert.

N-(3-Phenylmercapto-1,1-dioxo-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbamid (**2**): Aus Chloroform gelbe Kristalle. Ausb. 73 %; Schmp. 185°. IR: 3210 (NH), 1690 (CO), 1660 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.75–2.05 und 3.35–3.55 (2m; 8H, Pyrrolidin-H), 7.00–7.65 (m; 9H, Aromaten-H), 8.15 (s; 1H, NH). C₂₀H₁₈N₂O₄S₂ (414.6) Ber. C 58.0H 4.38N 6.8Gef. C 57.6H 4.39N 6.6.

N-(3-Methylamino-1,1-dioxo-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbamid (**3a**): Aus Chloroform hellgelbe Kristalle. Ausb. 86 %; Schmp. 237°. IR: 3400 (NH), 1715 (CO), 1670 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.75–2.15 und 3.50–3.70 (2m; 8H, Pyrrolidin-H), 4.05 (s; 3H, CH₃), 7.25–7.55 (m; 4H, Aromaten-H), 9.75 (s; 1H, NH), 9.95 (s; 1H, NH). C₁₅H₁₇N₃O₄S (335.4) Ber. C 53.7H 5.11N 12.5Gef. C 53.4H 4.99N 12.2.

N-(3-Benzylamino-1,1-dioxo-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-1-carbamid (**3b**): Aus Acetonitril hellgelbe Kristalle. Ausb. 96 %; Schmp. 175°. IR: 3400 (NH), 1720 (CO), 1655 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.85–2.10 und 3.45–3.60 (2m; 8H, Pyrrolidin-H), 4.15 (d; 2H, CH₂), 7.15–7.65 (m; 9H, Aromaten-H), 9.65 (s; 1H, NH), 9.85 (s; 1H, NH). C₂₁H₂₁N₃O₄S (411.5) Ber. C 61.3H 5.15N 10.2Gef. C 61.4H 5.30N 10.4.

N-(3-Methylamino-1,1-dioxo-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonyl)-methyl-1-carbamid (**4a**): Aus Acetonitril farblose Kristalle. Ausb. 77 %; Schmp. 209°. IR: 3320 (NH), 1710 (CO), 1640 cm⁻¹ (CO). C₁₂H₁₃N₃O₄S (295.3) Ber. C 48.8H 4.44N 14.2Gef. C 48.9H 4.60N 14.1.

N-(3-Benzylamino-1,1-dioxo-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonyl)-benzyl-1-carbamid (**4b**): Aus n-Hexan gelbgrüne Kristalle. Ausb. 73 %; Schmp. 188°. IR: 3320 (NH), 1710 (CO), 1640 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 4.50 (d; 2H, CH₂), 5.02 (d; 2H, CH₂), 7.25–7.92 (m; 14H, Aromaten-H), 8.55 (s; 1H, NH), 9.90 (s; 1H, NH). C₂₄H₂₁N₃O₄S (447.5) Ber. C 64.4H 4.72N 9.4Gef. C 64.4H 4.72N 9.4.

1,1-Dioxo-3-(pyrrolidin-1-carbonylamino)-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-methylamid (**6a**): Aus Chloroform farblose Kristalle. Ausb. 63 %; Schmp. 256°. IR: 3360 (NH), 1675 (CO), 1615 cm⁻¹ (CO). ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.85–2.20 und 3.45–3.65 (2m; 8H, Pyrrolidin-H), 3.85 (s; 3H, CH₃), 7.25–7.55 (m; 4H, Aromaten-H), 9.85 (s; 1H, NH), 10.45 (s; 1H, NH). C₁₅H₁₇N₃O₄S (335.4) Ber. C 53.7H 5.11N 12.5Gef. C 53.5H 5.29N 12.6.

1,1-Dioxo-3-(pyrrolidin-1-carbonylamino)-1-λ⁶-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-benzylamid (**6b**): Aus Chloroform farblose Kristalle. Ausb. 82 %; Schmp. 260°. IR: 3310 (NH), 1685 (CO), 1640 cm⁻¹

(CO). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.75–2.25 und 3.55–3.70 (2m; 8H, Pyrrolidin-H), 4.65 (d; 2H, CH_2), 7.15–7.65 (m; 9H, Aromaten-H), 9.75 (s; 1H, NH), 10.65 (s; 1H, NH). $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (411.5) Ber. C 61.3 H 5.14 N 10.2 Gef. C 61.4 H 5.10 N 10.4.

1,1-Dioxo-3-(pyrrolidin-1-carbonylamino)-1- λ^6 -benzo[b]thiophen-2-carbonsäure-methylester (7): Aus Ether farblose Kristalle. Ausb. 62 %; Schmp. 195°. IR: 3230 (NH), 1710 (CO), 1670 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.85–2.25 und 3.55–3.75 (2m; 8H, Pyrrolidin-H), 4.05 (s; 3H, CH_3), 7.45–7.85 (m; 4H, Aromaten-H), 10.55 (s; 1H, NH). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (324.4) Ber. C 53.6 H 4.79 N 8.3 Gef. C 53.4 H 4.66 N 8.3.

Literatur

- 1 F. Sauter und Mitarb., Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 567 (1981).
- 2 E. Campaigne und E. Homfeld, J. Heterocycl. Chem. 16, 1321 (1979).
- 3 F. Sauter und Mitarb., Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 912 (1982).
- 4 W. Ried, G. Oremek, R. Guryn und H.E. Erle, Chem. Ber. 113, 2818 (1980).
- 5 W. Ried, G. Oremek und R. Pauli, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 324 (1982) und dort zit. Literatur.
- 6 G. Oremek, Chem. Ztg., im Druck.

[Ph 709]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 120–126 (1984)

Drei Synthesemöglichkeiten für C-9- ^{14}C -Dithranol

Klaus Müller, Angelika Retzow und Wolfgang Wiegrebe*

Naturwissenschaftl. Fakultät IV – Chemie und Pharmazie der Universität, Postfach 397,
D-8400 Regensburg
Eingegangen am 10. Dezember 1982

Drei Synthesewege werden beschrieben, die die Verwendung von Phthalsäure (*Friedel-Crafts*-Acylierung), CH_3I (*o*-Metallierung nach *Meyers*), bzw. CO_2 (*o*-Metallierung nach *Seebach*) als ^{14}C -Quellen für C-9- ^{14}C -Dithranol ermöglichen.

Three Synthetic Routes to [9- ^{14}C]-Dithranol

Three routes are described, which can be used to synthesize [9- ^{14}C]-Dithranol: incorporation of phthalic acid (*Friedel-Crafts* acylation), CH_3I (*o*-lithiation according to *Meyers*) or CO_2 (*o*-lithiation according to *Seebach*) as ^{14}C -sources.

1980 haben wir die Darstellung von Dithranol-triacetat (**1**) beschrieben, das im Kern ^3H - und in den Acetat-Resten ^{14}C - markiert ist¹⁾. Durch Metabolisierungs- und Resorptionsversuche an Ratten und Mäusen konnten wir den pro drug-Charakter dieser antipsoriatisch wirksamen Verbindung