

Literatur

- 1 S.F. Kramer und G.L. Flynn, *J. Pharm. Sci.* **61**, 1896 (1972).
- 2 A. Burger, *Pharm. Ind.* **35**, 626 (1973).
- 3 B.H. Lippold und G.B. Sgoll, *Pharm. Ind.* **40**, 841 (1978).
- 4 T.J. Roseman und S.H. Yalkowsky, *J. Pharm. Sci.* **62**, 2933 (1973).
- 5 R. Bridicka, *Grundlagen der Physikalischen Chemie*, S. 530, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977.
- 6 B. C. Lippold und G. F. Schneider, *Arzneim. Forsch.* **24**, 1952 (1974).
- 7 T.V. Parke und W.W. Davis, *Anal. Chem.* **26**, 642 (1954).
- 8 B.C. Lippold, *Pharm. Unserer Zeit* **1**, 55 (1972).
- 9 B.C. Lippold und B.H. Lippold, *Pharmazie*, **28**, 202 (1973).
- 10 T.L. Hill, *J. Phys. Chem.* **48**, 101 (1944).
- 11 J. T. Edsall, R. B. Martin und B. R. Hollingworth, *Proc. Nat. Acad. Sci USA* **44**, 505 (1958).
- 12 R.B. Martin, J.T. Edsall, D.B. Wettlaufer und R.B. Hollingworth, *J. Biol. Chem.* **233**, 1429 (1958).
- 13 A. Albert und E.P. Serjeant, *The Determination of Ionization Constants*, 2. Aufl., S. 7., Verlag Chapman and Hall Ltd., London 1971.

[Ph 315]

Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 557-564 (1981)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 8. Mitt.¹⁾**1*H*,5*H*-Imidazo[1,2-*a*]thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2(3*H*)-one**

Dieter Binder*, Christian R. Noe und Manfred Zahora

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien
Eingegangen am 15. September 1980

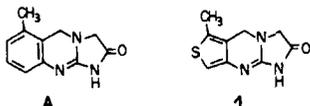
Das tricyclische Titelringssystem **1** läßt sich in einer Stufe durch doppelten, basisch induzierten Ringschluß aus den Thiophenderivaten **13** bzw. **17** herstellen.

**Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds, VIII:
1*H*,5*H*-Imidazo:[1,2-*a*]thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2(3*H*)-ones**

The tricyclic title compound **1** can be synthesized in one step from the thiophene compounds **13** or **17** by base induced twofold ring closure.

Anfang der 70er Jahre wurden 1,3-Dihydro-5*H*-imidazo[2,3-*b*]chinazolin-2-one als neue Klasse von Antikoagulantien bzw. Antihypertensiva beschrieben²⁾. Besonders das 6-Methylderivat (BL-3459) (**A**) zeigte bei pharmakologischen Tests bereits bei einer niedrigen Dosierung eine deutliche Hemmung der durch ADP induzierten Blutplättchen-

aggregation. Der bioisostere Austausch Benzol gegen Thiophen, also die Synthese von **1**, schien besonders reizvoll, da wegen der Aminogruppe am Thiophenring und der deshalb zu erwartenden geringen Stabilität verschiedener Zwischenstufen, eine Übernahme der bekannten Syntheseverfahren der Benzolanaloga nicht ohne weiteres möglich schien.



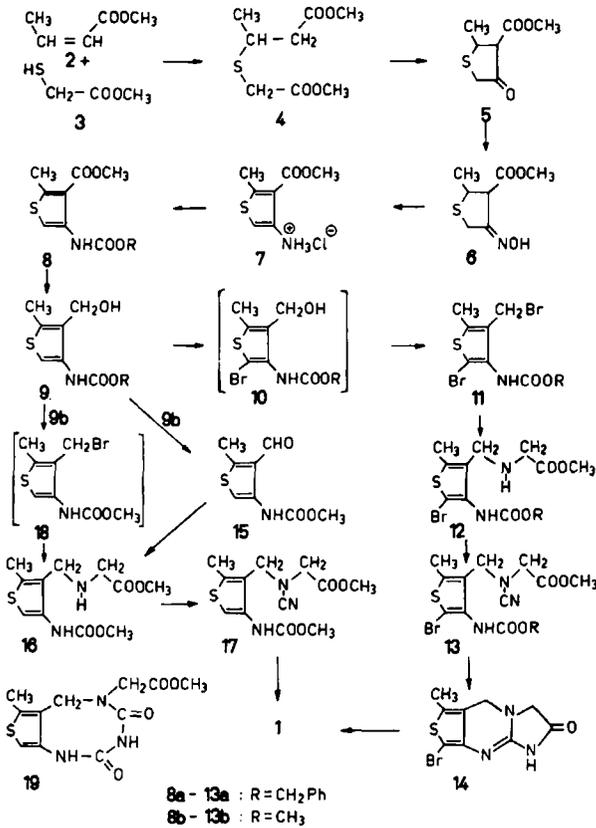
Die Schlüsselverbindung **7** ließ sich in sehr guter Ausbeute durch Oximierung und Aromatisierung aus **5** herstellen. Die bisher bekannte Synthese von **5** aus **2** und **3**³⁾ konnte wesentlich durch Isolierung des Additionsproduktes **4** und *Dieckmann*-cyclisierung mit methanolischem Natriummethylat verbessert werden.

Bei der folgenden Reduktion der elektronenabziehenden Ester- zur Alkoholgruppe war eine beträchtliche Destabilisierung des Aminothiophens zu erwarten. Daher wurde zunächst durch Umsatz mit Chlorameisensäureester eine weitere funktionelle Stabilisierung der Aminogruppe vorgenommen und erst danach das erhaltene **8** selektiv zu **9** reduziert. Der nucleophile Austausch der Hydroxylgruppe von **9** gegen Halogen verlief in sehr schlechten Ausbeuten (**9b** → **18** → **16** = 12 % d. Th.). Abhilfe brachte der Schutz der freien α -Position des Thiophens, deren hohe Reaktivität für die Zersetzlichkeit von **9** während der Reaktion verantwortlich war, durch Bromierung. Dabei kam es durch den bei der Reaktion frei werdenden Bromwasserstoff stets zu einer teilweisen Weiterreaktion von **10** zu **11**, weshalb auf die Isolierung von **10** verzichtet und durch Zusatz von Bromwasserstoff zum Reaktionsgemisch der Umsatz zu **11** vervollständigt wurde. **12** wurde durch Reaktion von **11** mit Glycinester erhalten. Versuche, aus **12** die Aminschutzgruppe sauer abzuspalten, um so eine der Benzolreihe analoge Cyclisierung des freienamins mit Bromcyan in Ethanol vornehmen zu können²⁾, führten nur zur Zersetzung. **12** ließ sich jedoch praktisch quantitativ mit Bromcyan zu **13** umsetzen.

Der elektronenabziehende Effekt der Aminschutzgruppe und die dadurch erleichterte Deprotonierung des Urethanstickstoffs von **13** ließen nun einen baseninduzierten Pyrimidinringschluß durch Reaktion mit dem Kohlenstoff der Nitrilgruppe einer sauren Cyclisierung, welche eine vorherige Schutzgruppenabspaltung erforderte, überlegen erscheinen. Wie erhofft, trat in der Folge unter den Reaktionsbedingungen auch der zweite Ringschluß und unter Ausbildung des Anions von **14** sogar die Abspaltung der Aminschutzgruppe ein.

Die Enthologenierung des Thiophens zu **1** erfolgte schließlich durch katalytische Hydrierung mittels Palladium auf Aktivkohle in doppeltmolarer methanol. Methylatlösung.

Da unter den basischen Bedingungen der Bildung von **14** aus **13** ein Schutz der freien α -Position durch Brom nicht notwendig erschien, wurde das folgende kürzere Syntheseverfahren entwickelt. **9** wurde zu **15** oxidiert und dieses in einer reduktiven Aminierung mit Glycinester zu **16** umgesetzt. Das daraus erhaltene **17** wurde unter verschiedenen Bedingungen zu **1** cyclisiert, wobei die besten Ausbeuten mit Natriummethylat in Methanol (46 % d. Th.) erhalten wurden (Benzol/Natriumhydrid = 20 %; Benzol/Natriummethylat = 36 %).



Ein in geringen Mengen entstehendes Nebenprodukt konnte durch Auskochen mit Aceton oder Digerieren mit DMF entfernt und seine Struktur mit **19** festgelegt werden. Seine Entstehung läßt sich durch partielle Hydrolyse der Cyanamidgruppe von **17** und anschließenden Ringschluß erklären.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾

3-(Methoxycarbonylmethylthio)-buttersäuremethylester (**4**)

Zu 100 g (0,94 mol) **3** und 2 ml Piperidin wurden unter Rühren 94,3 g (0,94 mol) **2** so zugetropft, daß die Temp. 50° betrug. Nachdem etwa die Hälfte **2** zugegeben war, mußten nochmals 2 ml Piperidin zugesetzt werden, um die Reaktion in Gang zu halten. Nach beendeter Zugabe wurde noch 40 min bei 60° gerührt und dann das Reaktionsgemisch i. Vak. destilliert: farbloses Öl, Sdp.₁₃: 140–141°. Ausb.: 169,3 g (87 % d Th.). ¹H-NMR: δ (ppm) = 3,71 (s, 3H, -OCH₃), 3,68 (s, 3H, -OCH₃), 3,15–3,45 (m, 1H, -CH₂-), 3,30 (s, 2H, -SCH₂-), 2,58 (2H, -CH₂-), 1,34 (d, 3H, -CH₃); C₈H₁₄O₄S (206,26) Ber.: C 46,6 H 6,84; Gef.: C 46,3 H 6,99.

2-Methyl-4-oxo-tetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (5)

Zu einer Lösung von 143 g (6,21 mol) Na in 1,03 l absol. MeOH wurden innerhalb 10 min 426 g (2,07 mol) **4** unter Rühren bei 90° zufließen gelassen. Anschließend wurde weitere 30 min bei 85° gerührt und danach auf RT gekühlt. Die Reaktionslösung wurde auf ein Gemisch aus 2 l Eiswasser und 560 ml konz. HCl gegossen, die sich ölig abscheidende Schicht abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand i. Vak. destilliert: farbloses Öl, Sdp.₁₂: 118–120°. Ausb.: 281 g (78 % d. Th.) **5**. C₇H₁₀O₃S (174,22) Ber.: C 48,3 H 5,79; Gef.: C 48,4 H 5,99.

4-Hydroximino-2-methyl-tetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester (6)

Eine Lösung von 281 g (1,62 mol) **5** in 3,9 l absol. MeOH wurde mit 258 g (3,71 mol) NH₂OH · HCl und 734 g (3,72 mol) BaCO₃ versetzt und 16 h unter Rühren rückflußerhitzt. Danach wurden die anorg. Salze abgesaugt, mit MeOH nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ und H₂O verteilt, die organische Phase getrocknet und eingedampft: hellgelbes Öl. Ausb.: 292 g (96 % d. Th.) **6**. Für die Analyse wurden 0,5 g bei 145° Luftbadtemp. und 0,5 mm Kugelrohrdestilliert. C₇H₁₁NO₃S (189,23) Ber.: C 44,4 H 5,86 N 7,4; Gef.: C 44,7 H 6,13 N 7,3.

4-Amino-2-methylthiophen-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid (7)

292 g (1,55 mol) **6** in 3,7 l absol. Ether wurden mit 355 ml (1,78 mol) 5N-methanol. HCl versetzt und 18 h bei RT gerührt, wobei das Produkt in Form langer, farbloser Nadeln ausfiel. Nach dem Absaugen wurde mit absol. Ether nachgewaschen und i. Vak. bei 40° getrocknet. Ausb. 157 g (49 % d. Th.) **7**; Schmp.: 179–181° (MeOH); ¹H-NMR (D₂O): δ (ppm) = 6,59 (s, 1H_{arom.}), 3,92 (s, 3H, -OCH₃), 2,71 (s, 3H, Th-CH₃); C₇H₁₀ClNO₂S (207,68) Ber.: C 40,5 H 4,85 N 6,7; Gef.: C 40,6 H 4,93 N 6,8.

4-Benzoxycarbonylamino-2-methylthiophen-3-carbonsäuremethylester (8a)

Zu einer Lösung von 4,40 g (0,0212 mol) **7** und 4,08 g (0,0239 mol) Chlorameisensäurebenzylester in 45 ml Dioxan und 15 ml H₂O wurden unter Rühren langsam 2,30 g (0,0217 mol) Na₂CO₃ bei RT zugegeben. Danach wurde noch 30 min gerührt und anschließend 400 ml H₂O zugesetzt. Das sich dabei abscheidende Produkt wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase mit H₂O rückgeschüttelt, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand war für die weitere Umsetzung sauber genug. Ausb.: 6,15 g (95 % d. Th.) **8a**; Schmp.: 65° (MeOH); ¹H-NMR: δ (ppm) = 9,45 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 7,33 (s, 6H, 5H_{Phenyl} und 1H_{Thiophen}), 5,15 (s, 2H, -CH₂), 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 2,59 (s, 3H, Th-CH₃); C₁₅H₁₅NO₄S (305,35) Ber.: C 59,0 H 4,95 N 4,6; Gef.: C 59,2 H 5,02 N 4,6.

4-Methoxycarbonylamino-2-methylthiophen-3-carbonsäuremethylester (8b)

Durchführung wie **8a**. Aus 133,5 g (0,64 mol) **7** und 76 g (0,8 mol) ClCOOCH₃ wurden 131,1 g (89 % d. Th.) **8b** erhalten. Schmp.: 113° (MeOH); ¹H-NMR: δ (ppm) = 9,4 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 7,30 (s, 1H_{arom.}), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 3,73 (s, 3H, -OCH₃), 2,61 (s, 3H, Th-CH₃); C₉H₁₁NO₄S (229,26) Ber.: C 47,2 H 4,84 N 6,1; Gef.: C 47,4 H 4,81 N 6,1.

N-(4-Hydroxymethyl-5-methyl-3-thienyl)-carbaminsäurebenzylester (9a)

In eine Lösung von 5,82 g (19,1 mmol) **8a** in 110 ml absol. Ether wurden 1,46 g (38,4 mmol) LiAlH₄ bei

0–5° eingetragen. Nach weiteren 15 min bei 5° wurde unter Kühlung vorsichtig H₂O zugetropft und anschließend mit 2N-HCl auf pH 6 angesäuert. Der Ether wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether ausgeschüttelt. Das aus den vereinigten organischen Phasen erhaltene Produkt wurde zunächst mit Petrolether und danach mit wenig Diisopropylether digeriert. Ausb.: 2,60 g (49 % d. Th.) farblose Kristalle; Schmp.: 129–130° (Benzol); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,8 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 7,33 (s, 5H_{Phenyl}), 7,12 (s, 1H_{Thiophen}), 5,14 (s, 2H, -CH₂-Phenyl), 4,51 (s, 2H, -CH₂-OH), 2,55 (s, 1H, -OH, aust. mit D₂O), 2,30 (s, 3H, -CH₃); C₁₄H₁₅NO₃S (277,34) Ber.: C 60,6 H 5,45 N 5,1; Gef.: C 60,8 H 5,51 N 5,0.

N-(4-Hydroxymethyl-5-methyl-3-thienyl)-carbaminsäuremethylester (**9b**)

Durchführung wie **9a**. Aus 111,4 g (0,486 mol) **8b** und 32,1 g (0,847 mol) LiAlH₄ wurden 55,6 g (57 % d. Th.) **9b** erhalten. Schmp.: 115–116° (Benzol); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,7 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 7,10 (s, 1H_{arom.}), 4,51 (s, 2H, -CH₂OH), 3,70 (s, 3H, -OCH₃), 2,55 (s, 1H, -OH, aust. mit D₂O), 2,31 (s, 3H, Th-CH₃); C₈H₁₁NO₃S (201,25) Ber.: C 47,8 H 5,51 N 7,0; Gef.: C 47,9 H 5,51 N 7,0.

N-(2-Brom-4-brommethyl-5-methyl-3-thienyl)-carbaminsäurebenzylester (**11a**)

Eine Lösung von 2,45 g (8,84 mmol) **9a** in 80 ml CHCl₃ wurde bei 0° mit 1,41 g (8,84 mmol) Br₂ versetzt und 10 min bei 0° gerührt. 4 ml 40proz. HBr in AcOH wurden zugesetzt und weitere 10 min bei 0° gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter NaHCO₃-Lösung solange kräftig gerührt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr zu beobachten war. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. bei 20° entfernt. Der kristalline Rückstand war für die weitere Umsetzung sauber genug. Ausb.: 3,65 g (98 % d. Th.) farbl. Krist., Schmp.: 137–140° (Zers.) (MeOH); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,45 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 7,41 (s, 5H_{Phenyl}), 5,20 (s, 2H, -CH₂-Phenyl), 4,36 (s, 2H, -CH₂Br), 2,37 (s, 3H, Th-CH₃); C₁₄H₁₃Br₂NO₂S (419,13); Ber.: C 40,1 H 3,13 N 3,3; Gef.: C 40,1 H 3,17 N 3,4.

N-(2-Brom-4-brommethyl-5-methyl-3-thienyl)-carbaminsäuremethylester (**11b**)

Durchführung wie bei **11a**. Aus 2,63 g (13,1 mmol) **9b**, 2,09 g (13,1 mmol) Br₂ und 4,38 ml 40proz. HBr in AcOH wurden 4,45 g (99 % d. Th.) **11b** erhalten. Das Produkt konnte nicht weiter durch Umkristallisieren gereinigt werden, da dabei Zersetzung eintrat. Schmp.: 138–142° (Zers.); ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,3 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 4,40 (s, 2H, -CH₂Br), 3,77 (s, 3H, -OCH₃), 2,38 (s, 3H, -CH₃).

N-(4-Benzoxycarbonylamino-5-brom-2-methyl-3-thienyl)-glycinmethylester (**12a**)

0,68 g (28,3 mmol) NaH wurden unter N₂ in 50 ml absol. MeOH gelöst und 4,41 g (35,1 mmol) Glycinmethylester-hydrochlorid zugegeben. Danach wurde 15 min bei RT gerührt und anschließend eine Lösung von 3,65 g (8,71 mol) **11a** in 70 ml absol. MeOH zugegeben. Nun wurde 40 min rückflußgekocht und danach das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen Ether und H₂O verteilt und Na₂CO₃ bis zur alkalischen Reaktion zugesetzt. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen und mit 0,3 N-HCl extrahiert. Die HCl-Phase wurde mit Ether rückgeschüttelt und mit festem NaHCO₃ neutralisiert. Das dabei ausgefallene **12a** wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die Lösung getrocknet und eingedampft. Ausb.: 1,60 g (43 % d. Th.) farblose Kristalle; Schmp.: 73–74° (Cyclohexan); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,35 (s, 1H, -NH-CO-), 7,33 (s, 5H_{Phenyl}), 5,16 (s, 2H, -CH₂-Phenyl), 3,64 (s, 3H, -OCH₃), 3,54 (s, 2H, Th-CH₂-N-), 3,27 (s, 2H, -NH-CH₂-CO-), 2,29 (s, 3H, Th-CH₃), 1,95 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O); C₁₇H₁₉BrN₂O₄S (427,31) Ber.: C 47,8 H 4,48 N 6,6; Gef.: C 47,8 H 4,52 N 6,5.

N-(5-Brom-4-methoxycarbonylamino-2-methyl-3-thenyl)-glycinmethylester (**12b**)

Durchführung wie bei **12a**. Aus 4,45 g (13,0 mmol) **11b** wurden 2,10 g (46 % d. Th.) **12b** erhalten. Farblose Kristalle, Schmp.: 75–76° (Cyclohexan); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,4 (s, 1H, -NH-CO-, aust. mit D₂O), 3,73 (s, 3H, -OCH₃), 3,71 (s, 3H, -OCH₃), 3,61 (s, 2H, Th-CH₂-N-), 3,38 (s, 2H, -NH-CH₂-CO-), 2,31 (s, 3H, TH-CH₃), 2,4 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O); C₁₁H₁₅BrN₂O₄S (351,21); Ber.: C 37,6 H 4,31 N 8,0; Gef.: C 37,9 H 4,28 N 8,1.

N-(5-Brom-4-benzoxycarbonylamino-2-methyl-3-thenyl)-*N*-cyanglycinmethylester (**13a**)

Eine Lösung von 1,0 g (2,34 mmol) **12a** in 10 ml absol. MeOH wurde mit 0,30 g (2,83 mmol) Na₂CO₃ und 0,30 g (2,83 mmol) BrCN 15 min bei RT gerührt. Es wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand zwischen 0,3 N-HCl und CH₂Cl₂ verteilt, die organische Phase mit verd. NaHCO₃-Lösung rückgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Diisopropylether. Ausb.: 1,03 g (97 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 88–89° (Benzol); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,33 (s, 5H_{phenyl}), 6,5 (s, 1H, -NH-), 5,15 (s, 2H, -CH₂-Phenyl), 4,11 (s, 2H, Th-CH₂-N-), 3,69 (s, 3H, -OCH₃), 3,58 (s, 2H, -N-CH₂-CO), 2,38 (s, 3H, Th-CH₃), C₁₈H₁₈BrN₃O₄S (452,33) Ber.: C 47,8 H 4,01 N 9,3; Gef.: C 47,8 H 4,09 N 9,2.

N-(5-Brom-4-methoxycarbonylamino-2-methyl-3-thenyl)-*N*-cyanglycinmethylester (**13b**)

Durchführung wie bei **13a**. Aus 1,30 g (3,70 mmol) **12b** wurden 1,38 g (99 % d. Th.) **13b** erhalten. Farblose Kristalle, Schmp.: 144–146° (Benzol); ¹H-NMR: δ (ppm) = 6,4 (s, 1H, -4NH-, aust. mit D₂O), 4,25 (s, 2H, Th-CH₂-N-), 3,81 (s, 6H, 2 -OCH₃), 3,76 (s, 2H, -NH-CH₂-CO-), 2,40 (s, 3H, Th-CH₃); C₁₂H₁₄BrN₃O₄S (376,23) Ber.: C 38,3 H 3,75 N 11,2; Gef.: C 38,5 H 3,75 N 11,2.

8-Brom-6-methyl-1*H*,5*H*-imidazo[1,2-*a*]thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2(3*H*)-on (**14**)

a) aus **13a**: Eine Lösung von 1,0 g (2,21 mmol) **13a** in 15 ml absol. Benzol wurde unter N₂ mit 58 mg (2,43 mmol) NaH versetzt, 3 min rückflußerhitzt und auf RT gekühlt. Dann wurde mit warmer 0,5 N-HCl (3 x 8 ml) extrahiert, die wäßrigen Phasen mit Benzol gewaschen und mit festem NaHCO₃ neutralisiert. Das ausgeschiedene Produkt wurde mit AcOEt extrahiert, die organische Phase getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus EtOH Ausb.: 0,20 g (32 % d. Th.) **14**; farblose Kristalle, Schmp.: 220° (Zers.) (EtOH); ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,5–12,0 (1H, -NH, aust. mit D₂O), 4,23 (s, 2H, Th-CH₂-N-), 3,82 (s, 2H, CO-CH₂-N-), 2,16 (s, 3H, -CH₃); C₉H₈BrN₃OS (286,15) Ber.: C 37,8 H 2,82 N 14,7; Gef.: C 37,9 H 3,00 N 14,4.

b) aus **13b**: Durchführung wie oben, jedoch 15 min rückflußgekocht. Aus 5,0 g (13,3 mmol) **13b** wurden 1,14 g (30 % d. Th.) **14** erhalten, farblose Kristalle, Schm.: 219–220° Zers. (EtOH); ident. mit Produkt aus **13a**.

N-(4-Formyl-5-methyl-3-thienyl)-carbaminsäuremethylester (**15**)

9,75 g (48,5 mmol) **9b** in 200 ml Benzol wurden mit 97,5 g aktivem MnO₂ (Fa. Merck, Art. Nr. 5958) 1,5 h bei 50° intensiv gerührt, über Hyflo abgesaugt, mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig kaltem MeOH digeriert und i. Vak. bei 50° getrocknet. Ausb.: 8,0 g (83 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 101–102° (MeOH); ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,92 (s, 1H, -CHO), 9,5 (s, 1H, -NH-, aust. mit D₂O), 7,28 (s, 1H_{arom.}), 3,75 (s, 3H, -OCH₃), 2,71 (s, 3H, Th-CH₃); C₈H₉NO₃S (199,23) Ber.: C 48,2 H 4,55 N 7,0; Gef.: C 48,2 H 4,62 N 7,1.

N-(4-Methoxycarbonylamino-2-methyl-3-thenyl)-glycinmethylester (**16**)

a) aus **15**: 1,68 g (70 mmol) NaH wurden unter N₂ in 300 ml absol. MeOH gelöst und 50 g (0,398 mol) Glycinmethylester-hydrochlorid zugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wurden 6,50 g (32,7 mmol) **15** und 2,05 g (32,7 mmol) NaBH₃CN eingetragen, 2 h bei RT gerührt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Ether und verdünnter NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Phase mit H₂O gewaschen und mit 0,3 N-HCl extrahiert. Die HCl-Phase wurde mit festem NaHCO₃ neutralisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Ausb.: 5,15 g (58 % d. Th.) hellgelbes Öl (zers. bei Kugelrohrdest.); ¹H-NMR: δ (ppm) = 9,05 (s, 1H, Th-NH-, aust. mit D₂O), 7,18 (s, 1H_{arom.}), 3,72 (s, 10H, 2 -OCH₃ und -CH₂-NH-CH₂-), 3,35 (1H, -NH-, aust. mit D₂O), 2,30 (s, 3H, Th-CH₃).

b) aus **9b**: Eine Lösung von 1,0 g (4,98 mmol) **9b** in 30 ml CHCl₃ wurde bei 0° unter Rühren mit 1,60 ml 40proz. HBr/Eisessig versetzt, 20 min bei RT gerührt und mit konz. NaHCO₃-Lösung vorsichtig ausgeschüttelt. Das nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erhaltene Öl wurde in 10 ml absol. MeOH gelöst und zu einer Lösung von 1,33 g (14,9 mmol) Glycinmethylester in 20 ml absol. MeOH zugetropft. Nach 45 min Rückflußkochen wurde i. Vak. eingeeengt und der Rückstand zwischen Ether und verdünnter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die Etherphase wurde mit H₂O gewaschen und mit 0,3 N-HCl extrahiert. Die HCl-Phase wurde mit festem NaHCO₃ neutralisiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die Lösung getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb.: 0,16 g (12 % d. Th.) hellgelbes Öl (ident. mit Produkt aus **15**).

N-(4-Methoxycarbonylamino-2-methyl-3-thenyl)-*N*-cyanglycinmethylester (**17**)

Eine Lösung von 4,68 g (17,2 mmol) **16** in 130 ml absol. MeOH wurde mit 2,01 g (18,9 mmol) Na₂CO₃ und 2,01 g (18,9 mmol) BrCN 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und 0,5 N-HCl verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Ausb.: 5,01 g (98 % d. Th.) farblose Kristalle, Schmp.: 93–94° (Benzol); ¹H-NMR: δ (ppm) = 7,75 (s, 1H, Th-NH-, aust. mit D₂O), 7,27 (s, 1H_{arom.}), 4,13 (s, 2H, Th-CH₂-), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 3,83 (s, 2H, -NH-CH₂-CO-), 3,80 (s, 3H, -OCH₃), 2,40 (s, 3H, Th-CH₃); C₁₂H₁₅N₃O₄S (297,35) Ber.: C 48,5 H 5,09 N 14,1; Gef.: C 48,7 H 5,17 N 14,1.

6-Methyl-1*H*,5*H*-imidazo[1,2-*a*]thieno[3,4-*d*]pyrimidin-2(3*H*)-on (**1**)

a) aus **17**: 2,88 g (0,125 mol) Na wurden in 390 ml absol. MeOH gelöst, 31,0 g (0,104 mol) **17** zugegeben und 20 min rückflußgekocht. Es wurde i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 1N-HCl in der Siedehitze gelöst, Aktivkohle zugesetzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat fielen beim Abkühlen 13,0 g **1** · HCl aus. Aus dem Filtrat fielen beim Neutralisieren mit NaHCO₃ 1,20 g **1** aus. Das Hydrochlorid wurde zur weiteren Reinigung in 1,2 l 0,05 N-HCl bei 80° gelöst, 4 g Aktivkohle zugesetzt und warm über Hyflo abgenutscht. Das Filtrat wurde mit einer Lösung von 14,42 g (0,136 mol) Na₂CO₃ in 100 ml dest. H₂O neutralisiert, wobei **1** in Form farbloser Kristalle ausfiel. Es wurde mit H₂O nachgewaschen. Der Filterkuchen wurde mit 250 ml Aceton ausgekocht (oder mit kaltem DMF digeriert) und i. Feinvak. bei 130° getrocknet. Ausb.: 9,90 g (46 % d. Th.); Schmp. >300°; ¹H-NMR (in DMSO-*d*₆ + CF₃COOD): δ (ppm) = 6,91 (s, 1H_{arom.}), 4,58 (s, 2H, Th-CH₂-), 4,28 (s, 2H, CO-CH₂-), 2,31 (s, 3H, -CH₃); C₉H₉N₃OS · 0,1 H₂O (209,06) Ber.: C 51,7 H 4,43 N 20,1; Gef.: C 51,6 H 4,44 N 19,9.

Beim Abdampfen des Acetons wurde **19** erhalten und aus AcOH umkristallisiert. Ausb.: 0,42 g (1,4 % d. Th.) (2,4-Dioxo-7-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-thieno[3,4-*f*][1,3,5]triazocin-5-yl)-essigsäuremethylester; Schmp.: 221–223°; ¹H-NMR: δ (ppm) = 10,9 (s, 1H, -NH, aust. mit D₂O), 9,0 (s, 1H, NH, aust. mit D₂O), 7,17 (s, 1H_{arom.}), 4,32 (s, 2H, Th-CH₂-N), 3,79 (s, 2H, -N-CH₂-CO-), 3,65 (s, 3H, -OCH₃), 2,41 (s, 3H, Th-CH₃); C₁₁H₁₃N₃O₄S (283,30) Ber.: C 46,6 H 4,63 N 14,8; Gef.: C 46,4 H 4,65 N 14,8.

b) aus **14**: 0,12 g (5,0 mmol) NaH wurden in 80 ml absol. MeOH gelöst, 0,70 g (2,45 mmol) **14** und 0,10 g Aktivkohle zugesetzt, 5 min gerührt und filtriert. Nach Zugabe von 0,15 g 10 % Pd/C wurde in einer Parr-Hydrierapparatur bei 20° und einem Anfangsdruck von 3,03 bar bis zur beendeten Druckabnahme hydriert (2,5 h). Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung mit AcOH schwach angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit H₂O aufgenommen und mit NaHCO₃ auf pH 7 eingestellt. Das dabei kristallin ausgefallene Produkt wurde mit H₂O und EtOH gewaschen. Ausb.: 0,27 g (53 % d. Th.) farblose Kristalle, ident. mit Produkt aus **17**.

Literatur

- 1 7. Mitt.: D. Binder, C. R. Noe, W. Bilek und M. Kubjacek, Arch. Pharm. (Weinheim), 314, 228 (1981).
- 2 W. N. Beverung jun. und R. A. Partyka, U.S. 3,932,407, 13. Jan. 1976; C. A. 84, 105646c (1976).
- 3 P. Rossy und W. Hoffmann, Ger. Offen. 2,615,885, 27. Okt. 1977; C. A. 88, 50641x (1978).
[Ph 316]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 564–567 (1981)

Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 9. Mitt.¹⁾

Thienopyrazin-1,4-dioxide

Dieter Binder*, Christian R. Noe, Franz Geißler und Friedrich Hillebrand

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien
Eingegangen am 15. September 1980

Die Synthese der isomeren Titelverbindungen **5** und **9** wird beschrieben. Beide zeigten keine nennenswerte antibakterielle Aktivität.

Thiophene as a Structural Element of Physiologically Active Compounds IX: Thienopyrazine 1,4-Dioxides

The synthesis of the isomeric title compounds **5** and **9** is described. None of them showed significant antibacterial activity.

Eine Reihe von Chinoxalin-di-N-Oxiden des Typs **A** (X=Y=CH) zeichnet sich durch beträchtliche antibakterielle Wirksamkeit aus²⁾. Es konnte bereits gezeigt werden, daß der Ersatz des Benzolringes gegen Pyridin (A: X=N, Y=CH), bzw. gegen Pyrimidin (A: X=Y=N) ebenfalls zu antibakteriell wirksamen Verbindungen führt (Annäherung an die Struktur des Pteridinteils der Folsäure)³⁾. Da sich in vielen Fällen Thiophen sehr gut zum bioisosteren Austausch gegen Benzol eignet, wurden nun auch die Verbindungen **5** und **9**