

1,3-Bis(pyridin-2-ylthio)propan-2-one, Bis(thieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)-ketone und 5*H*-Bispyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*b*:2',3'-*e*]pyridin-11-one

Siegfried Leistner* und Stefan Dumke

Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Biowissenschaften der Universität Leipzig, Brüderstraße 34, 04103 Leipzig

Eingegangen am 23. Sept. 1992, in revidierter Form am 14. Dez. 1992

1,3-Bis(pyridin-2-ylthio)propan-2-ones, Bis(thieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ketones and 5*H*-Bispyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*b*:2',3'-*e*]pyridin-11-ones

Die Mercaptopyridincarbonitrile **1a-d** bzw. das Mercaptoisochinolincarbonitril **1e** reagieren mit 1,3-Dichloraceton zu den Bisthioethern **2a-e**. Durch basenkatalysierte Cyclisierung von **2a-e** werden die heterocyclisch substituierten Ketone **3a-e** erhalten. Erhitzen von **3a** bzw. **3b** in konz. H₃PO₄ gibt die Bispyridothenopyridine **5a** bzw. **5b**.

Reaction of **1a-d** with 1,3-dichloroacetone gives the bisulphides **2a-d**. Base catalyzed cyclization of **2a-d** affords heterocyclically substituted ketones **3a-e**. Treatment of **3a** and **3b** in conc. H₃PO₄ leads to the bispyridothenopyridines **5a** and **5b**.

Nach *Gewald*^{1,2)} sowie *Niess*^{3,4)} sind durch alkoxidionenkatalysierte Umsetzung von ggf. substituierten 2-Mercaptopyridin-3-carbonitrilen mit α -Halogenacetyl-Derivaten (Chloressigsäure, Chloressigsäurealkylestern, Chloracetamiden) sowie Chloracetonitril, Bromnitromethan, 4-Nitrobenzylbromid und einigen chlormethylsubstituierten Heterocyclen in 2-Position entsprechend substituierte 3-Aminothieno[2,3-*b*]pyridine entweder in ein-^{1,2)} oder zweistufiger^{3,4)} Synthese darstellbar.

Aus einigen dieser bicyclischen Thiophenderivate sind durch mehrere Arbeitskreise⁵⁻⁷⁾ und durch uns^{8,9)} tri- und tetracyclische Pyridinderivate synthetisiert worden, u.a. Verbindungen mit antianaphylaktischen¹⁰⁻¹²⁾, entzündungshemmenden^{13,14)} und immunmodulierenden Eigenschaften¹⁵⁾.

In Fortführung unserer Untersuchungen zur Synthese von potentiell biologisch aktiven mehrcyclischen Pyridinen haben wir die substituierten Mercaptopyridincarbonitrile **1a-d** und das Mercaptotetrahydroisochinolincarbonitril **1e** mit dem Dielektrophil 1,3-Dichloraceton unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt. Aus den *a priori* zu erwartenden Produkten des Typs **2** und/oder **3** sollten nachfolgend neuartige bi- und mehrcyclische Pyridinderivate synthetisiert werden.

Durch langsame Zugabe von 1,3-Dichloraceton zu den in Methanol/Triethylamin (TEA) suspendierten Pyridin- bzw. Isochinolin-Derivaten **1a-e** erhielten wir erwartungsgemäß bei Raumtemp. in schneller Umsetzung die 1,3-Bis(pyridin-2-ylthio)propan-2-on-Derivate **2a-d** bzw. 1,3-Bis(4-cyan-1-morpholino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinn-3-ylthio)propan-2-on (**2e**). Die Reaktionspartner wurden jeweils mit folgenden Molverhältnissen umgesetzt: **1a-e** : 1,3-Dichloraceton : TEA = 1 : 0,5 : 1. Die Ausb. der Bisthioether-Derivate **2a-e** lagen über 80%.

Offensichtlich als Folge der symmetrischen Struktur von **2a-e** tritt in den IR-Spektren nur eine CN-Bande in dem engen Bereich 2220-2215 cm⁻¹ auf. Auch das IR-Spektrum des tetracyansubstituierten Bisthioethers **2d** zeigt nur eine CN-Bande. Die Bisthioether-Derivate **2a-e** liegen zumindest in fester Form in der angegebenen Ketoform vor, da bei **2a-d** in den IR-Spektren (KBr) jeweils eine C=O-Bande zwischen 1745 und 1735 cm⁻¹ bzw. 1715 cm⁻¹ bei **2e** vorhanden ist.

Durch Erhitzen der farblosen Bisthioether **2a-c** und von **2e** in Methanol/Natriummethoxid bzw. von **2d** in Pyri-

din/TEA bildeten sich die Bis(thieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ketone **3a-d** bzw. das Bis(tetrahydrothieno[2,3-*c*]isochinolinn **3e**. Hier wird in zweifacher Weise durch *Thorpe-Dieckmann*-Cyclisierung eine CH-acide CH₂-Gruppe an die jeweiligen Cyano-Substituenten von **2a-e** addiert. Die intensiv farbigen und mit den Ausgangsverbindungen strukturisomeren Bis(heteroaryl)-Ketone **3a-e** bilden sich in Ausb. von 80%.

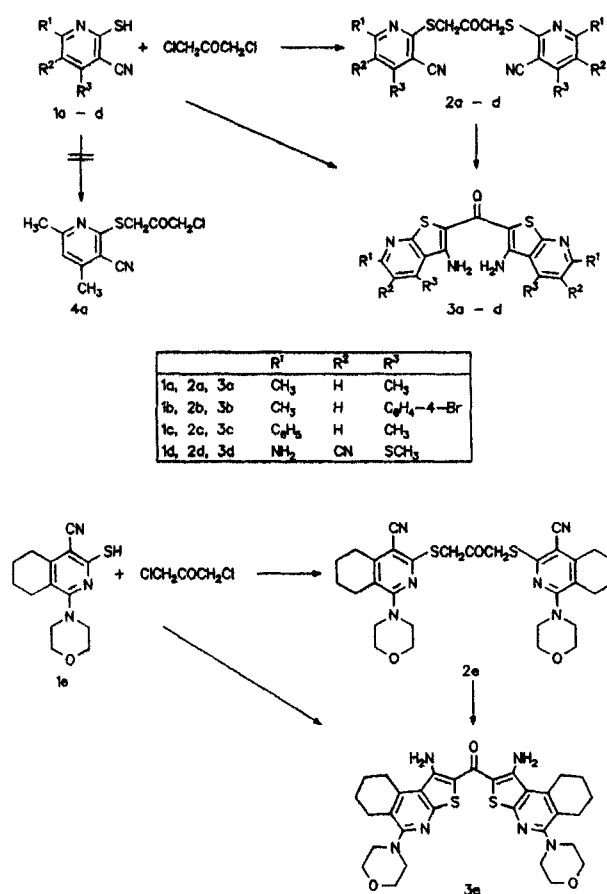
In Übereinstimmung mit der Struktur zeigen die IR-Spektren der Ketone **3** bis auf Verbindung **3d** keine CN-Banden und statt dessen NH-Banden (Exper. Teil). In den IR-Spektren von **3a-e** sind im C=O-Bereich oberhalb 1600 cm⁻¹ keine Banden vorhanden, so daß die Konstitution bzgl. möglicher Tautomere derzeit noch untersucht wird. Das ¹H-NMR Spektrum des tetraaminosubstituierten Ketons **3d** weist als Folge der symmetrischen Struktur zwei Singulets bei δ = 7.55 und 8.32 ppm für jeweils vier NH-Protonen auf.

Die Vollständigkeit der Umsetzung von **2** zu **3** und die Reinheit der jeweiligen Verbindung kann gut beurteilt werden, da außer unterschiedlichen R_f-Werten die farblosen Verbindungen **2** unter UV-Licht von 254 nm kräftig fluoreszieren, nicht aber die tieffarbenen Produkte **3**.

Am Beispiel der Umsetzung von **1b** und **1e** mit 1,3-Dichloraceton zu **3b** bzw. **3e** (in Gegenwart von Natriummethoxid, molares Verhältnis von **1** : 1,3-Dichloraceton : Natriummethoxid = 2 : 1 : 4) konnte gezeigt werden, daß die Ketone **3** präparativ vorteilhaft prinzipiell auch *einstufig* hergestellt werden können.

Versuche zur Synthese von *unsymmetrisch* substituierten Bis(thieno-pyridin-2-yl)ketonen **3** scheiterten, da es nicht gelang, z.B. aus **1a** und 1,3-Dichloraceton das Chloracetylthiopyridin-Derivat **4a** darzustellen. Verbindungen des Typs **4** erhielten wir auch dann nicht, wenn eine z.B. aus **1a** und TEA bereitete methanolische Lösung zur vierfach äquimolaren Menge 1,3-Dichloraceton allmählich bei Raumtemp. getropft wurde: Als Produkt wurde lediglich der Bisthioether **2a** gewonnen.

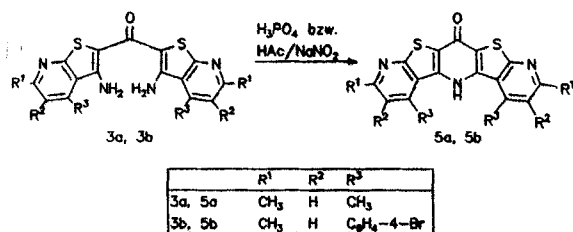
Die Bis(thieno[2,3-*b*]pyridin-2-yl)ketone **3a** und **3b** wurden durch Erhitzen in konz. H₃PO₄ unter Abspaltung von Ammoniak zu den pentacyclischen 5*H*-Bispyrido-



Schema 1

[3',2':4,5]thieno[2,3-*b*:2',3'-*e*]pyridin-11-on-Derivaten **5a** und **5b** cyclisiert. **5a** und **5b** sind im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen **3a** und **3b** farblos mit Schmelzbereichen > 360°C. Diese Verbindungen stellen erste Derivate dieses bislang unbekannten Heterosystems dar.

Das Bispyridothienopyridin **5a** konnte weiterhin durch Umsetzung von **3a** mit NaNO₂ in Eisessig erhalten werden. Neben **5a** bilden sich bei dieser Umsetzung zwei weitere Produkte, deren Isolierung aber nicht gelang. **5a** konnte aber auf Grund seiner geringen Löslichkeit in konventionellen Lösungsmitteln durch Umkristallisation aus Dimethylformamid von den relativ gut löslichen Nebenprodukten getrennt und in 54proz. Ausb. gewonnen werden. - Über die analoge Umsetzung von 2,2'-Diaminodiphenyl zu Carbazol



Schema 2

unter anderen Bedingungen berichteten Leditschke¹⁶⁾ sowie Gait¹⁷⁾. Versuche zur *N*-Acylierung von **5a** und **5b** unter üblichen Bedingungen gelangen ebenso wenig wie die Thio-lierung von **5a** zum entspr. Thion (P₄S₁₀/Pyridin).

Für die ¹H-NMR Spektren danken wir Herrn Dr. B. Olk, Leipzig. Weiterhin sind wir dem Arzneimittelwerk Dresden GmbH für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Nach Literaturangaben wurden dargestellt: **1a**¹⁸⁾, **1b**^{18,20)}, **1c**^{18,20)}, **1d**²¹⁾, **1e**²²⁾. - DC-Prüfung der Reinheit der Verbindungen: Kieselgel Merck (Detektion 1. UV, 2. wäßrige I₂/KI-Lösung, 3. verd. HCl) und Silufol Kavalier (Detektion: UV), vorzugsweise mit den Fließmitteln Toluol/Aceton/Methanol 7:2:1. - Massenspektren: VG 12-250 Spektrometer. - ¹H-NMR Spektren: Spektrometer AM 250, Fa. Bruker, 250 MHz ([D₆]DMSO).

1,3-Bis(pyridin-2-ylthio)propan-2-one **2a-d** und 1,3-Bis(6,7,8,9-tetrahydroisochinolin-3-ylthio)propan-2-on (**2e**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV)

Zu 10.0 mmol **1a-e** in 40 ml Methanol werden nach Zugabe von 10.0 mmol (1.38 ml) Triethylamin unter Rühren während 15 min 5.0 mmol (0.63 g, gelöst in 15 ml Methanol) 1,3-Dichloroacetone getropft, wobei die Reaktion in Suspension stattfindet. Es wird weitere 15 min gerührt und danach mit 50 ml Wasser versetzt. **1a-e** bilden farblose Kristalle.

1,3-Bis(3-cyan-4,6-dimethylpyridin-2-ylthio)propan-2-on (**2a**)

Nach AAV aus 1.64 g **1a**. Schmp. 247-252°C (1,4-Dioxan). Ausb. 82%.- C₁₉H₁₈N₄O₂ (382.5) Ber. C 59.7 H 4.74 N 14.6 Gef. C 59.8 H 4.78 N 14.6.- IR (KBr): 2220 (C≡N); 1745 cm⁻¹ (C=O).

1,3-Bis[4-(4-bromphenyl)-3-cyan-6-methylpyridin-2-ylthio]propan-2-on (**2b**)

Nach AAV aus 3.05 g **1b**. Schmp. 219-221°C (1,4-Dioxan). Ausb. 81%.- C₂₉H₂₀Br₂N₄O₂ (664.4) Ber. C 52.4 H 3.03 N 8.4 Gef. C 52.5 H 3.15 N 8.3.- IR (KBr): 2220 (C≡N); 1740 cm⁻¹ (C=O).

1,3-Bis(3-cyan-4-methyl-6-phenylpyridin-2-ylthio)propan-2-on (**2c**)

Nach AAV aus 2.26 g **1c**. Schmp. 199-203°C (1,4-Dioxan). Ausb. 84%.- C₂₉H₂₂N₄O₂ (506.6) Ber. C 68.7 H 4.37 N 11.0 Gef. C 68.5 H 4.46 N 10.9.- IR (KBr): 2215 (C≡N); 1735 cm⁻¹ (C=O).

1,3-Bis(6-amino-3,5-dicyan-4-methylthiopyridin-2-ylthio)propan-2-on (**2d**)

Nach AAV aus 2.22 g **1d**. Schmp. > 198 (Zers. [DMF]). Ausb. 81%.- C₁₉H₁₄N₈O₄ (498.6) Ber. C 45.8 H 2.83 N 22.5 Gef. C 45.6 H 2.89 N 22.2.- IR (KBr): 3480; 3430; 3340; 3230 (NH); 2220 (C≡N); 1740 (C=O).- ¹H-NMR: δ (ppm) = 2.75 (s; 3H, S-CH₃), 4.43 (s; 2H, S-CH₂), 7.98 (s; 2H, NH₂).

1,3-Bis(4-cyan-1-morpholino-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-ylthio)propan-2-on (**2e**)

Nach AAV aus 2.75 g **1e**. Schmp. 182-186°C (Butan-1-ol). Ausb. 79%.- C₃₁H₃₆N₆O₃S₂ (604.7) Ber. C 61.6 H 6.00 N 13.9 Gef. C 61.5 H 5.74 N 13.6.- IR (KBr): 2210 (C≡N); 1715 cm⁻¹ (C=O).

Bis(thieno[2,3-b]pyridin-2-yl)ketone 3a-c und Bis(6,7,8,9-tetrahydrothieno[2,3-c]isochinolin-2-yl)keton 3e

Methode A

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV)

5.0 mmol **2a-c**, **2e** werden in einer Lösung von 10 mmol (0.23 g) Natrium in 50 ml absol. Methanol 60 min unter Rückfluß erhitzt, wobei die Reaktion in Suspension stattfindet. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag mit Methanol gewaschen.

Methode B

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV)

Zu 5 mmol **1c**, **1e** in einer Lösung von 20 mmol (0.46 g) Natrium in 40 ml absol. Methanol werden unter Rühren bei Raumtemp. während 5 min 2.5 mmol (0.31 g) 1,3-Dichloracetone in 10 ml absol. Methanol getropft. Anschließend wird 60 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag mit Methanol gewaschen.

Bis(3-amino-4,6-dimethylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)keton (3a)

Mit Methode A nach AAV aus 1.91 g **2a**: Gelbe Kristalle. Schmp. 334-337°C (DMF). Ausb. 82%. $C_{19}H_{18}N_4O_2$ (382.5) Ber. C 59.7 H 4.74 N 14.6 Gef. C 59.3 H 4.93 N 14.7. IR (KBr): 3495 (NH); 1595 cm^{-1} . MS: m/z (%) = 382 (M^+ , 25), 366 (100).

Bis[3-amino-4-(4-bromphenyl)-6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl]keton (3b)

Mit Methode A nach AAV aus 3.32 g **2b**: Orange Kristalle. Schmp. 297-300°C (DMF). Ausb. 86%. $C_{29}H_{20}Br_2N_4O_2$ (664.4) Ber. C 52.4 H 3.03 N 8.4 Gef. C 52.4 H 3.26 N 8.5. IR (KBr): 3475 (NH); 1595 cm^{-1} . Mit Methode B nach AAV aus 1.52 g **1b**: Orange Kristalle. Schmp. 297-300°C (DMF). Ausb. 81%.

Bis(3-amino-4-methyl-6-phenylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)keton (3c)

Mit Methode A nach AA aus 2.53 g **2c**: Rote Kristalle. Schmp. > 328°C (Zers.) (DMF/H₂O). Ausb. 79%. $C_{29}H_{22}N_4O_2$ (506.6) Ber. C 68.7 H 4.37 N 11.0 Gef. C 68.4 H 4.74 N 10.7. IR (KBr): 3490, 3440 (NH); 1590 cm^{-1} .

Bis(1-amino-5-morpholino-6,7,8,9-tetrahydrothieno[2,3-c]isochinolin-2-yl)keton (3e)

Mit Methode A nach AAV aus 3.02 g **2e**: Gelbe Kristalle. Schmp. 307-310°C (1,4-Dioxan). Ausb. 82%. $C_{31}H_{36}N_6O_3S_2$ (604.1) Ber. C 61.6 H 6.00 N 13.1 Gef. C 61.6 H 6.24 N 13.9. IR (KBr): 3445 (NH); 1560 cm^{-1} . Mit Methode B nach AAV aus 1.37 g **1e**: Gelbe Kristalle. Ausb. 78%.

Bis(3,6-diamino-5-cyan-4-methylthiothieno[2,3-b]pyridin-2-yl)keton (3d)

1.0 g **2d** werden in 8 ml Pyridin und 2 ml TEA 60 min unter Rückfluß erhitzt. Bereits während des Abkühlens beginnt ein Niederschlag auszufallen. Der Ansatz wird noch 60 min bei 4°C aufbewahrt und der Niederschlag mit Methanol gewaschen. Rote Kristalle. Schmp. > 360°C (DMF). Ausb. 92%. 1H -NMR: δ (ppm) = 2.67 (s; S-CH₃), 7.55 (s; NH₂), 8.32 (s; NH₂).

5H-Bispyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-b:2',3'-e]pyridin-11-one 5a und 5b

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV)

0.5 g **3a**, **3b** werden in 10 ml 85 proz. H₃PO₄ 2 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung dunkel färbt. Bereits während des Abkühlens

beginnt ein Niederschlag auszufallen. Es wird auf Eis gegossen und vorsichtig mit konz. NH₃ neutralisiert, der Niederschlag wird mit H₂O gewaschen.

5H-2,4,6,8-Tetramethylbispyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-b:2',3'-e]pyridin-11-on (5a)

a) Nach AAV aus **3a**: Farblose Kristalle. Schmp. > 360°C (DMF). Ausb. 72%. $C_{19}H_{15}N_3OS_2$ (365.4) Ber. C 62.4 H 4.13 N 11.5 Gef. C 62.1 H 4.17 N 11.5. IR (KBr): 1655 cm^{-1} (C=O). MS (70 eV): m/z = 365 (M^+ ; 100%).

b) 0.5 g (1.30 mmol) **3a** werden in 25 ml Eisessig suspendiert. Danach wreden während 60 min unter Rühren bei Raumtemp. 0.37 g (5.44 mmol) NaNO₂ portionsweise zugegeben, wobei die Reaktion in Suspension stattfindet. Es wird noch 60 min gerührt und anschließend mit 30 ml H₂O versetzt. Der Niederschlag wird mit H₂O gewaschen. Farblose Kristalle. Schmp. > 360°C (DMF). Ausb. 54%. $C_{19}H_{15}N_3OS_2$ (365.4) Ber. C 62.4 H 4.13 N 11.5 Gef. C 62.2 H 4.21 N 11.6. IR (KBr): 1655 cm^{-1} (CO).

4,6-Bis(4-bromphenyl)-5H-2,8-dimethylbispyrido[3',2':4,5]thieno-[2,3-b:2',3'-e]pyridin-11-on (5b)

Nach AAV aus **3b**: Farblose Kristalle. Schmp. > 360°C (DMF). Ausb. 69%. $C_{29}H_{17}Br_2N_3OS_2$ (647.4) Ber. C 53.8 H 2.64 N 6.5 Gef. C 53.8 H 3.01 N 6.5. IR (KBr): 1600 cm^{-1} (C=O).

Literatur

- 1) K. Gewald, M. Hentschel, Ger. (East) 105,805; *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 1613w.
- 2) K. Gewald, M. Hentschel, U. Illgen, *J. prakt. Chem.* **1974**, 316, 1030-1036.
- 3) R. Niess, H. Eilingsfeld, Ger. Offen. 2,241,717; *Chem. Abstr.* **1974**, 80, 146133u.
- 4) H. Hagen, R. Niess, Ger. Offen. 2,502,589; *Chem. Abstr.* **1976**, 65, 143080s.
- 5) F. Guerrera, M.A. Siracusa, B. Tornetta, E. Bousquet, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 2, 587.
- 6) A.M. Shestopalov, Y.A. Sharanin, *Zh. Org. Khim.* **1985**, 102, 95563x.
- 7) L.A. Rodinovskaya, A. Sharanin, P. Limeinoe, M. Schestopaloe, K. Promonenkoje, M. Solotavce, I. Mortikokoe, *Zh. Org. Khim.* **1985**, 21, 2439; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 191030d.
- 8) S. Leistner, H. Vieweg, Ger. (East) DD 258,015; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 75553f.
- 9) H. Vieweg, S. Leistner, Ger. (East) DD 257,830; *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 95262p.
- 10) J.D. Wilson, R.D. Youssefyeh, U.S. 4,239,887; *Chem. Abstr.* **1981**, 94, 139849t.
- 11) R.D. Youssefyeh, U.S. 4,355,164; *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 89337x.
- 12) T.L. Wright, U.S. 4,581,448; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 42774x.
- 13) E. Bousquet, F. Guerrera, M.A. Siracusa, A. Caruso, M. Amico-Roxas, *Il Farmaco, Ed. Sc.* **1984**, 39, 110-113.
- 14) E. Bousquet, G. Romeo, F. Guerrera, A. Caruso, M. Amico-Roxas, *Il Farmaco, Ed. Sc.* **1985**, 40, 869-874.
- 15) S. Vieweg, Diplomarbeit, Universität Leipzig, **1989**.
- 16) H. Leditschke, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 522-524.
- 17) S.F. Gait, M.E. Peek, C.W. Rees, R.C. Storr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1974**, 1, 1248-1260.
- 18) U. Schmidt, H. Kubitzek, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1559-1565.
- 19) H. Vieweg, S. Leistner, G. Wagner, *Pharmazie* **1986**, 41, 827-830.
- 20) H. Vieweg, G. Wagner, *Pharmazie* **1991**, 46, 51-52.
- 21) D. Briel, S. Dumke, G. Wagner, B. Olk, *J. Chem. Research (S)* **1991**, 7, 178; (M) 1841.
- 22) K. Gewald, M. Buchwalder, M. Peukert, *J. prakt. Chem.* **1973**, 315, 679-689.

[Ph117]