

- 7 J.E. Hayes, Jr. and H.G. DuBuy, *Anal. Biochem.* 7, 322 (1964).
- 8 H.W. Rudel and F.A. Kincl in *Nobel Symposium* 15, p. 39, J. Wiley & Sons, New York 1971.
- 9 A. Zaffaroni, *Acta Endocrinol. (Copenhagen) Suppl.* 185, 423 (1974).
- 10 F.A. Kincl, *Proc. Int. Congr. Pharmacol.* 5, 105 (1975).
- 11 K. Fotherby and R.J. Warren, *Contraception* 14, 261 (1976).
- 12 M.H. Pindell, K.M. Cull, K.M. Doran and H.L. Dickison, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 125, 287 (1959).
- 13 W.A. Phillips, J.R. Schultz and W.W. Stafforo, *J. Pharm., Sci.* 63, 1097 (1974).
- 14 R.E. Kauffman and D.L. Azarnoff, *Clin. Pharmacol. Ther.* 14, 886 (1973).

[ Ph 659 ]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 831–834 (1983)

## Dihydroisochinolinumlagerung, 34. Mitt.<sup>1)</sup>

### 7-Allyl-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 3. September 1982

---

Die Titelverbindung **4** wird, ausgehend vom 7-Chlorthienopyridin **1**, über die 7-Allylverbindung **2** synthetisiert, die durch Grignard-Kupplung erhalten wird. **2** wird mit Methyljodid zum Iminiumsalz **3** methyliert, das mit  $\text{LiAlH}_4$  zu **4** reduziert wird. Bei Behandlung mit 0,1 N-HCl werden aus **4** die Disproportionierungsprodukte **3** und **5** gebildet. Das Hauptprodukt ist jedoch das Umlagerungsprodukt **6**, das als Pseudocyanid **7** isoliert wird.

#### Dihydroisoquinoline Rearrangement, XXXIV: 7-Allyl-6-methyl-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridine

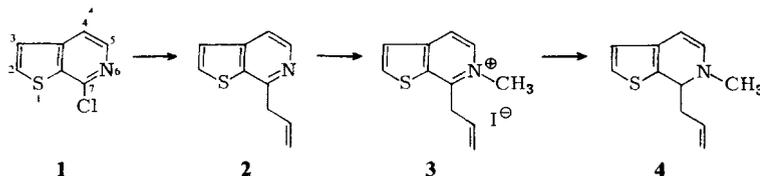
The title compound **4** is synthesized from the 7-chlorothienopyridine **1** via the 7-allyl compound **2** which is obtained by Grignard coupling. Compound **2** is methylated by methyl iodide to give the iminium salt **3** which yields **4** on reduction with  $\text{LiAlH}_4$ . When **4** is treated with 0,1 N HCl the disproportionation products **3** and **5** are formed. The main product, however, is the rearranged compound **6** which is isolated as the pseudocyanide **7**.

---

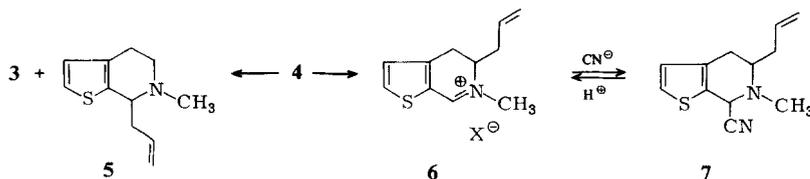
Nachdem in den vorhergehenden Mitt.<sup>1,2)</sup> die Umlagerungsfähigkeit von 4-Allyl- und 4-Benzyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridinen untersucht wurde, sollten nunmehr 7-Allyl- und 7-Benzyl-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridine in die Untersuchungen einbezogen werden.

Das erste Thieno[2,3-c]pyridin, nämlich die 7-Methylverbindung, wurde 1951 von Herz<sup>3)</sup> dargestellt. Die Synthese des 7-Allyl-6-methyl-6,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridins (**4**) gelang, ausgehend von 7-Chlorthieno[2,3-c]pyridin (**1**), das nach Eloy und Deryckere<sup>4,5)</sup>

aus Thiophen-3-carbaldehyd gewonnen wurde. Aus **1** wurde durch *Grignard*-Kupplung mit Allylmagnesiumchlorid<sup>6)</sup> in Gegenwart von Dichloro-bis-(triphenylphosphin)-nikkel(II)<sup>7)</sup> 7-Allylthieno[2,3-*c*]pyridin (**2**) in 60proz. Ausbeute erhalten. **2** wurde mit Methyljodid in das Iminiumjodid **3** verwandelt, das mit Lithiumaluminiumhydrid zum gewünschten 6,7-Dihydrothieno[2,3-*c*]pyridin **4** umgesetzt wurde.



Die Umlagerungsversuche wurden nach Standardbedingungen<sup>8)</sup> durchgeführt: 2proz. Enaminkonzentration in 0,1 N-HCl, Temp. 60°, N<sub>2</sub>-Begasung. Bei der Behandlung von **4** unter Standardbedingungen blieb nach 70 min das UV-Spektrum konstant. Die Aufarbeitung<sup>9)</sup> ergab, daß als Disproportionierungsprodukte **3** und **5** in etwa 15proz. Ausbeute entstanden waren, als Hauptprodukt hatte sich in 49proz. Ausbeute das Umlagerungsprodukt **6** gebildet, das über das Pseudocyanid **7** isoliert wurde. **5** wurde zum Vergleich durch Reduktion von **3** mit NaBH<sub>4</sub> hergestellt.



Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Untersuchungen. Der BASF AG, Ludwigshafen, danken wir für die Überlassung von 250 g Thiophen-3-carbaldehyd.

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>10)</sup>.

### 7-Allylthieno[2,3-*c*]pyridin (**2**)

Aus 8 g (0,047 mol) **1** in 200 ml absol. Ether, 1,5 g Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und einem Überschuß an Allylmagnesiumchlorid, in absol. Ether aufgeschlämmt, wurde nach 70 min **2** gewonnen. Bei der letzten Zugabe von *Grignard*-Reagens veränderte sich die Lösung von Orange nach Violett; damit war eine quantitative Umsetzung angezeigt, da der Katalysator mit dem *Grignard*-Reagens diese Farbe bildet. Nach üblicher Aufarbeitung erfolgte Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 0,04 Torr und 94–100° Badtemp.. Sie lieferte eine wasserklare Flüssigkeit. Ausb.: 4,9 g (59 % d. Th.). C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS (175,25) Ber.: C 68,5 H 5,18 N 8,0 Gef.: C 68,6 H 5,17 N 8,0. UV (Methanol): λ<sub>max</sub> = 325 (sh), 308, 250, 228 nm. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8,42 (d, 1H, H-5); 7,52 (d, 1H, H-2); 7,42 (d, 1H, H-4); 7,08 (d, 1H, H-3); 6,55–5,82 (m, 1H, H-2'); 5,45–5,03 (m, 2H, H-3'); 3,82 (d, 2H, H-1'). IR (KBr): 1650, 1596, 1575, 1493 cm<sup>-1</sup> (C=C).

**7-Allyl-6-methylthieno[2,3-c]pyridinium-iodid (3)**

4,8 g (0,027 mol) **2** wurden in 5 ml absol. Ether gelöst und mit 10 ml Methyljodid 14,5 h bei Raumtemp. gerührt. Überschüssiges Methyljodid und Lösungsmittel wurden i. Vak. abgezogen. Der hellgelbe Niederschlag wurde mit Ether gewaschen. Ausb.: 7,25 g (84 % d. Th.), Zers.-P. 140°.  $C_{11}H_{12}INS$  (317,19) Ber.: C 41,7 H 3,81 N 4,4 Gef.: C 41,7 H 3,79 N 4,3. UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 327 (3,97), 317 (3,86), 275 (3,72) (sh), 268 (3,77), 239 (4,32), 220 nm (4,37).  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$ (ppm) = 8,95 (d, 1H, H-5); 8,88 (d, 1H, H-2); 8,50 (d, 1H, H-4); 8,00 (d, 1H, H-3); 6,50–5,84 (m, 1H, H-2'); 5,50–5,03 (m, 2H, H-3'); 4,50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 4,32 (d, 2H, H-1'). IR (KBr): 2835 (OCH<sub>3</sub>), 1636 (C=N<sup>⊕</sup>), 1590, 1520 cm<sup>-1</sup> (C=C).

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

Aus einer Suspension von 1 g (0,026 mol) LiAlH<sub>4</sub> in 200 ml absol. Ether und 5 g (0,016 mol) **3** wurde das Enamin **4** erhalten. Ausb.: 3 g (quantitativ). UV (Ether):  $\lambda_{max}$  = 340, 280, 235 nm.  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7,97 (d, 1H, H-2); 6,65 (d, 1H, H-3); 5,90 (d, 1H, H-5); 6,25–5,50 (m, 1H, H-2'); 5,15 (d, 1H, H-4); 5,15–4,80 (m, 2H, H-3'); 4,73 (t, 1H, H-7); 2,79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2,65–2,15 (m, 2H, H-1').

Umlagerung: 2,7 g (0,014 mol) **4** wurden in 150 ml 0,1 N-HCl 70 min bei 60° Badtemp. gerührt und aufgearbeitet<sup>9)</sup>.

Die Etherphase II ergab 300 mg Rückstand. Das UV-Spektrum zeigt einen hohen Tetrahydrothienopyridinanteil und noch einen Rest 6,7-Dihydroverbindung (Enamin). Nach Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr und 90–100° Badtemp. wurde das 7-Allyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin (**5**) neben vier nicht identifizierten Nebenprodukten, die in sehr geringer Menge vorlagen, durch DC-Vergleich und NMR-Spektroskopie identifiziert. Nochmalige Kugelrohrdestillation lieferte reines **5**. Ausb.: 182 mg (7 % d. Th.).

Die Etherphase III ergab ein dunkelrot gefärbtes Öl, 5-Allyl-7-cyano-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin (**7**). Ausb.: 1,5 g (49 % d. Th.). UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  = 326, 235 nm; (teilweise Rückspaltung in das Iminiumsalz **6**).  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7,15 (d, 1H, H-2); 6,67 (d, 1H, H-3); 6,15–5,45 (m, 1H, H-2'); 5,38–4,90 (m, 2H, H-3'); 4,85, 4,76 (je 1 s, 1H, H-7); 3,75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,00 (m, 1H, H-5); 2,73–1,73 (m, 4H, H-4, H-1').

1,5 g (6,87 mmol) **7** wurden in 30 ml Methanol gelöst, mit 2 ml 10proz. HCl angesäuert und 30 min unter Rückfluß erhitzt, bis der Geruch nach HCN verschwunden war. Nach dem Abkühlen wurde mit 70proz. HClO<sub>4</sub> versetzt. Nach Zusatz von Ether trat Bildung eines Harzes auf, aus dem sich das farblose 5-Allyl-6-methyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridinium-perchlorat (**6**) kristallin abschied.

Umkristallisation aus Aceton/Ether, Ausb.: 450 mg (23 % d. Th.), Schmp. 103–106°.  $C_{11}H_{14}ClNO_4S$  (291,75) Ber.: C 45,3 H 4,84 N 4,8 Gef.: C 45,2 H 4,77 N 4,8. UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 323 (4,20), 265 (3,14), 235 nm (3,51).  $^1H$ -NMR (CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$ (ppm) = 8,68 (s, 1H, H-7); 8,28 (d, 1H, H-2); 7,26 (d, 1H, H-3); 6,15–5,45 (m, 1H, H-2'); 5,20–4,90 (m, 2H, H-3'); 4,22 (m, 1H, H-5); 3,75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,37 (d, 2H, H-4); 2,75–2,15 (m, 2H, H-1'). IR (KBr): 1640 (C=N<sup>⊕</sup>), 1520 cm<sup>-1</sup> (C=C).

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

Durch Reduktion von 820 mg (0,026 mol) **3** in 20 ml 50proz. Methanol mit 1 g (0,026 mol) NaBH<sub>4</sub> unter Eiskühlung wurde nach 30 min Rühren und Aufarbeitung **5** als farbloses Öl erhalten. Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation bei 0,06 Torr und 89° Badtemp. Ausb.: 450 mg (90 % d. Th.).  $C_{11}H_{13}NS$  (193,31) Ber.: C 68,3 H 7,82 N 7,2 Gef.: C 68,3 H 7,70 N 7,3. UV (Methanol):  $\lambda_{max}$  =

233 nm.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 6,98$  (d, 1H, H-2); 6,65 (d, 1H, H-3); 6,17–5,46 (m, 1H, H-2'); 5,23–4,83 (m, 2H, H-3'); 3,56 (t, 1H, H-7); 3,20–2,40 (m, 6H, H-4, H-5, H-1'); 2,40 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ). IR (Film): 2810 ( $\text{NCH}_3$ ), 1660 (C=C, Alken),  $1480\text{ cm}^{-1}$  (C=C, arom.).

### Literatur

\*\* Teil der Dissertation J. Lorenz, Saarbrücken 1981.

- 1 33. Mitt.: J. Knabe und J. Lorenz, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 353 (1983).
- 2 J. Knabe und J. Lorenz, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 244 (1983).
- 3 W. Herz, J. Am. Chem. Soc. 73, 351 (1951).
- 4 F. Eloy und A. Deryckere, Bull. Soc. Chim. Belg. 79, 301 (1970).
- 5 A.M. Deryckere und F. Eloy, D.B.P. 2059386; C.A. 75, 76802 (1971).
- 6 M.S. Kharasch und C.F. Fuchs, J. Org. Chem. 9, 359 (1944).
- 7 L.M. Venanzi, J. Chem. Soc. 1958, 719.
- 8 J. Knabe und R. Dörr, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 784 (1973).
- 9 J. Knabe, W. Krause und K. Sierocks, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 255 (1970).
- 10 J. Knabe und A. Ecker, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 273 (1979).

[Ph 660]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 834–845 (1983)

### Benzodiazepine, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

## Kernresonanzspektroskopische Untersuchung zur Konformation von Benzodiazepinen

Karl-Artur Kovar\*, Daniela Linden<sup>2)</sup>

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen 1

und Eberhard Breitmaier

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Str. 1, 5300 Bonn

Eingegangen am 6. September 1982

Im gekoppelten  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt Triazolam (**2**) wie die N-1-substituierten 1,4-Benzodiazepin-2-one für C-3 ein Doppeldublett, während die Verbindungen **1**, **3**, **4** und **5** lediglich ein Triplett in diesem Bereich aufweisen. Für die Doppeldublettaufspaltungen ( $154 \pm 2$  und  $133 \pm 2\text{ Hz}$ ) kommen aufgrund von Temperaturmessungen und der Spin-Gitter-Relaxationszeiten  $T_1$  in Lösung nur die Konformationen **Ia** und/oder **IIb** in Frage. Dabei wird dem äquatorialen, aciden Proton, dessen Signal im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei tieferem Feld erscheint, die größere Kopplungskonstante zugeordnet. Das Aufspaltungsmuster des Signals von C-3 in den 1,5-Benzodiazepin-2,4-dionen **6** und **7** ist lösungsmittelabhängig. Darüber hinaus wird die Konformation der Cyclopropylmethyl-Seitenkette im Prazepam (**12**) festgelegt.