

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 138–141 (1983)

Dihydroisochinolinumlagerung, 31. Mitt.¹⁾**4-Allyl-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin⁺**

Joachim Knabe* und Joachim Lorenz**

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

Eingegangen am 26. Januar 1982

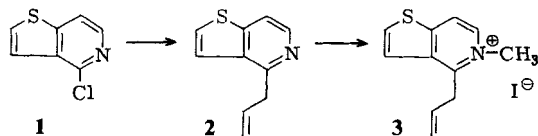
Die Synthese von 4-Allyl-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin (**4**) wird beschrieben. **4** gibt mit 1N-HCl in 23proz. Ausbeute Umlagerung zur 6-Allylverbindung **5**. Daneben tritt in geringem Umfang Disproportionierung zu den Verbindungen **3** und **7** ein.

Dihydroisoquinoline Rearrangement, XXXI: 4-Allyl-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine

The synthesis of 4-allyl-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridine (**4**) is described. With 1N-HCl **4** rearranges with 23 % yield to the 6-allyl compound **5**. To a small extent **4** disproportionates to yield the compounds **3** and **7**.

Zur Abgrenzung des Geltungsbereiches der Dihydroisochinolinumlagerung wurden nach verschiedenen 4,5-Dihydrofuro[3,2-c]pyridinen¹⁾ einige Dihydrothienopyridine synthetisiert und auf ihre Umlagerungsfähigkeit mit verdünnten Säuren untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese und Umlagerung von 4-Allyl-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin (**4**) berichtet.

Zur Synthese von **4** wurde 4-Chlorthieno[3,2-c]pyridin (**1**) nach Eloy und Deryckere²⁾, ausgehend von Thiophen-2-carbaldehyd, hergestellt. **4** wurde mit einem Überschuß von Allylmagnesiumchlorid unter Eiskühlung in Gegenwart von Dichloro-bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)³⁾ in absol. Ether zu **2** umgesetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde keine Isomerisierung zur Propenylverbindung beobachtet.

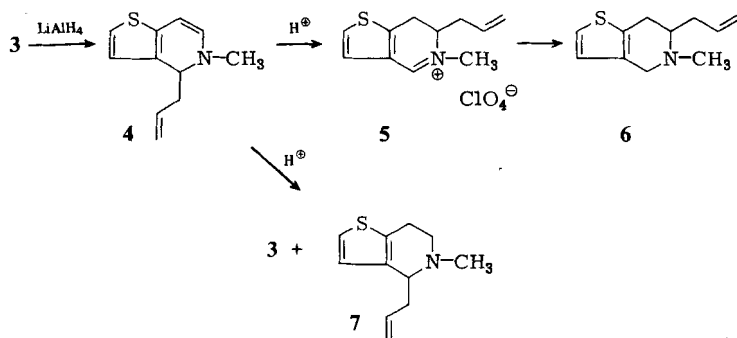


2 ergab mit Methyljodid das Methiodid **3**.

Aus **3** entstand mit LiAlH₄ in praktisch quantitativer Ausbeute die Dihydroverbindung **4**, die als farbloses Öl anfiel. Die Identität wurde durch ihr UV- und NMR-Spektrum sowie durch die spontane Reduktion kalter methanol. AgNO₃-Lösung⁴⁾ charakterisiert.

Bei der Behandlung von **4** mit 1N-HCl bei 80° (Badtemp.) entstand innerhalb 40 min in 23proz. Ausbeute das Umlagerungsprodukt **5**, das als 5-Pseudocyanid und zusätzlich

¹⁾ Herrn Prof. Dr. Hans Henecka mit herzlichen Glückwünschen zum 80. Geburtstag gewidmet.



durch Reduktion zur Tetrahydroverbindung **6** identifiziert wurde. Außerdem wurden bei der üblichen Aufarbeitung⁵⁾ in geringer Menge die Disproportionierungsprodukte **3** und **7** erhalten.

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

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. ⁷⁾.

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

10 g (59 mmol) **1** wurden in 250 ml absol. Ether unter Stickstoffbegasung gelöst und mit 1,5 g Dichloro-bis-(triphenylphosphin)-nickel(II) versetzt, im Eisbad gekühlt und Allylmagnesiumchlorid⁶⁾ aus 17 g (0,22 mol) Allylchlorid und 10 g (0,415 mol) Magnesium in 100 ml absol. THF in 30 min zugetropft. Nach weiteren 45 min Rühren wurde die orangefarbene Reaktionslösung, die laut dc-Kontrolle fast vollständige Umsetzung zeigte, mit 50 ml 0,5 N-NaOH hydrolysiert. Die i. Vak. fast bis zur Trockne eingedampfte Reaktionslösung wurde in viel Ether aufgenommen und die Etherphase mehrmals mit 1 N-HCl ausgeschüttelt, um **2** vom schwächer basischen Ausgangsprodukt **1** abzutrennen. Die saure Phase wurde alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Etherphase über Na_2SO_4 und Abziehen des Ethers wurde **2** als Öl erhalten. Ausb.: 8,6 g (84 % d.Th.). **2** wurde durch Kugelrohrdestillation bei 0,03 Torr und 89–95° Badtemp. gereinigt. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NS}$ (175,25) Ber. C 68,5 H 5,18 N 8,0 Gef. C 68,8 H 5,22 N 8,1. UV (Ether): λ_{max} = 321 (sh), 310 (sh), 295 (sh), 284 (sh), 271 (sh), 228 nm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,30 (d, 1H, H-6); 7,55 (d, 1H, H-7); 7,37 (s, 2H, H-2, H-3); 6,53–5,80 (m, 1H, H-2'); 5,34–4,95 (m, 2H, H-3'); 3,86 (d, 2H, H-1'). IR (Film): 1643 ($\text{C}=\text{C}$, Alken), 1575, 1550, 1500 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

4-Allyl-5-methyl-thieno[3,2-c]pyridinium-iodid (**3**)

4,5 g (0,026 mol) **2** wurden mit 8,4 g (0,06 mol) Methyljodid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das überschüssige Methyljodid wurde abgezogen und der Rückstand mit absol. Ether gewaschen. **3** fiel in hellgelben Kristallen an. Ausb.: 6,8 g (84 % d.Th.), Schmp. 169–171°. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INS}$ (317,19) Ber. C 41,7 H 3,81 N 4,4 Gef. C 41,5 H 3,79 N 4,3. UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 295 (3,51) (sh), 286 (3,81) (sh), 270 (3,96), 223 nm (4,64). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 8,75 (s, 2H, H-2, H-3); 8,40 (d, 1H, H-6); 8,15 (d, 1H, H-7); 6,45–5,80 (m, 1H, H-2'); 5,40–4,90 (m, 2H, H-3'); 4,42 (s, 3H, NCH_3); 4,40 (d, 2H, H-1'). IR (KBr): 1625 ($\text{C}=\text{N}^+$), 1618, 1558 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

4-Allyl-5-methyl-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin (4) und Umsetzung mit Säure

5 g (0,0157 mol) **3** wurden portionsweise zu einer eisgekühlten N₂-begasten Suspension von 1,2 g (0,032 mol) LiAlH₄ in 200 ml absol. Ether gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde das überschüssige Hydrid zerstört. Die etherische Phase wurde vom Rückstand abgetrennt und der Rückstand mehrfach mit peroxidfremem Ether digeriert. Die Etherlösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. **4** blieb als farbloses Öl zurück. Ausb.: 3 g (quantitativ). UV (Ether): λ_{max} (log ε) = 353 (3,77), 227 nm (3,74). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,78 (d, 1H, H-2); 6,56 (d, 1H, H-3); 5,92 (d, 1H, H-6); 6,05–5,40 (m, 1H, H-2'); 5,10 (d, 1H, H-7); 4,13–4,72 (m, 2H, H-3'); 4,58 (t, 1H, H-4); 2,75 (s, 3H, NCH₃); 2,35 (m, 2H, H-1').

3 g (0,0157 mol) **4** wurden in 40 ml 1 N-HCl gelöst und 40 min bei 80° Badtemp. unter Stickstoffbegasung (bis zur Konstanz des UV-Spektrums) erhitzt. Die anfangs rote Lösung verfärbte sich nach Orange-gelb. UV (Methanol): λ_{max} = 370, 297 und 233 nm. Die Aufarbeitung erfolgte nach⁹⁾.

Etherphase II: Nach Ausschütteln mit Ether, Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen lieferte die Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr und 85–90° Badtemp. 50 mg (2 % d.Th.) 4-Allyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin (**7**). UV (Methanol): λ_{max} = 320 (sh), 283 (sh), 268 (sh), 224 nm. Das NMR-Spektrum weist 30 % Isomerenanteil von 5-Methyl-4-propenyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin aus.

Etherphase III: Nach Versetzen mit NaCN wurde mit Ether 6-Allyl-4-cyano-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin (**5**-Pseudocyanid) erhalten. Ausb.: 800 mg (23 % d.Th.). Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 0,04–0,06 Torr und 125–135° Badtemp.. Das **5**-Pseudocyanid liegt als Öl vor.

6-Allyl-5-methyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridinium-perchlorat (5)

210 mg (0,96 mmol) **5**-Pseudocyanid wurden in 7 ml Methanol gelöst und mit 0,4 ml 70proz. HClO₄ gekocht, bis der Geruch nach HCN verschwunden war. Verdünnung mit Ether lieferte einen hellgelben Niederschlag. Ausb.: 200 mg (71 % d.Th.), Schmp. 98–99° (Ethanol/Ether). C₁₁H₁₄ClNO₄S (291,75) Ber. C 45,3 H 4,84 N 4,8 Gef. C 45,6 H 4,94 N 4,8. UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 350 (3,37), 286 (3,92), 224 nm (4,16). ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 8,65 (s, 1H, H-4); 7,52 (d, 1H, H-2); 7,38 (d, 1H, H-3); 6,15–5,45 (m, 1H, H-2'); 5,30–4,90 (m, 2H, H-3'); 4,25 (m, 1H, H-6); 3,75 (s, 3H, NCH₃); 3,48 (m, 2H, H-7); 2,65–2,03 (m, 2H, H-1'). IR (KBr): 1633 (C=N⁺), 1505 cm⁻¹ (C=C).

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

100 mg (0,52 mmol) **5** wurden in 30 ml Methanol aufgenommen, gekühlt und mit 300 mg (8 mmol) NaBH₄ zur Tetrahydroverbindung **6** reduziert. Das entstandene Öl wurde durch Kugelrohrdestillation bei 0,1 Torr und 85–90° Badtemp. gereinigt. Ausb.: 50 mg (50 % d.Th.). C₁₁H₁₅NS (193,31) Ber. C 68,3 H 7,82 N 7,2 Gef. C 68,3 H 7,70 N 7,3. UV (Methanol): λ_{max} = 275, 230 nm. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,05 (d, 1H, H-2); 6,72 (d, 1H, H-3); 6,23–5,47 (m, 1H, H-2'); 5,27–4,85 (m, 2H, H-3'); 3,68 (s, 2H, H-4); 3,03–2,55 (m, 3H, H-6, H-7); 2,50–1,80 (m, 2H, H-1'); 2,42 (s, 3H, NCH₃). IR (Film): 2780 (NCH₃), 1650 cm⁻¹ (C=C, Alken).

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

800 mg (2,5 mmol) **3** wurden in 40proz. Methanol gelöst und mit 200 mg (5,3 mmol) NaBH₄ versetzt, 1 h gerührt und 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Der zur Trockne eingeengte, ausgeetherte Rückstand lieferte nach Kugelrohrdestillation bei 0,05 Torr und 85° Badtemp. **7** als farbloses Öl. Ausb.: 250 mg (52 % d.Th.). C₁₁H₁₅NS (193,31) Ber. C 68,3 H 7,82 N 7,2 Gef. C 68,4 H 7,80 N 7,0. UV (Methanol):

$\lambda_{\max} = 275, 233 \text{ nm}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,18 (d, 1H, H-2); 6,80 (d, 1H, H-3); 6,15–5,50 (m, 1H, H-2'); 5,30–4,85 (m, 2H, H-3'); 3,50 (t, 1H, H-4); 3,27–2,25 (m, 4H, H-6, H-7); 2,88 (d, 2H, H-1'); 2,45 (s, 3H, NCH_3). IR (Film): 2800 (NCH_3), 1658 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$, Alken).

Literatur

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

- 1 30. Mitt.: J. Knabe und R. Heckmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 809 (1980).
- 2 F. Eloy und A. Deryckere, Bull. Soc. Chim. Belg. 79, 301 (1970).
- 3 L.M. Venanzi, J. Chem. Soc. 1958, 719; E.D. Thorsett und F.R. Stermitz, J. Heterocycl. Chem. 10, 243 (1973); L.N. Pridgen, J. Heterocycl. Chem. 12, 443 (1975).
- 4 H. Schmid und P. Karrer, Helv. Chim. Acta 32, 960 (1949).
- 5 J. Knabe, W. Krause und K. Sierocks, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 255 (1970).
- 6 M.S. Kharasch und C.F. Fuchs, J. Org. Chem. 9, 359 (1944).
- 7 J. Knabe und A. Ecker, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 273 (1979).

[Ph 556]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 141–146 (1983)

Potential Antitumor Agents, VIII¹⁾

Allyl, Propargyl and Cyanomethyl Esters of Imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic Acids⁺

Aldo Andreani^{*)}, Mirella Rambaldi^{oo)}, Daniela Bonazzi^{oo)}, Giuseppina Fabbri^{oo)}, Lucedio Greci^{ooo)}, Iraklis Galatulas^{oooo)} and Rosaria Bossa^{oooo)}

^{oo)} Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, University of Bologna, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna (Italy) ^{ooo)} Istituto Chimico, Facoltà di Ingegneria, University of Bologna^{oooo)} Istituto di Farmacologia, University of Milan.
Eingegangen am 28. Januar 1982

The imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxylic acids **1** and **2** were used as starting materials for the synthesis of allyl **3a-c**, **6a-c**, propargyl **4a-c**, **7a-c** and cyanomethyl esters **5a-c**, **8a-c**. Under the conditions employed these compounds did not show significant antitumor activity.

Potentielle Tumورهemmende Wirkstoffe, 8. Mitt.:¹⁾

Allyl-, Propargyl- und Cyanomethyl-Ester von Imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbonsäuren

Die Imidazo[2,1-*b*]thiazol-5-carbonsäuren **1** und **2** wurden als Ausgangsstoffe zur Synthese der Allyl-**3a-c**, **6a-c**, Propargyl- **4a-c**, **7a-c** und Cyanomethyl-Ester **5a-c**, **8a-c** verwendet. Unter den Versuchsbedingungen zeigten diese Verbindungen keine signifikanten tumorhemmenden Effekte.

⁺) Dedicated to Prof. M. Amorosa on the occasion of his 70th birthday.