

Studien zur Chemie von thienoanellierten O,N- und S,N-haltigen Heterocyclen, 10. Mitt. [1]: Synthese von 2- substituierten Thieno-Diltiazemderivaten

I. Puschmann und T. Erker*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Studies on the Chemistry of Thienoanellated O,N- and S,N-Containing Heterocycles, X [1]: Synthesis of 2-Substituted Thieno-Diltiazem Derivatives

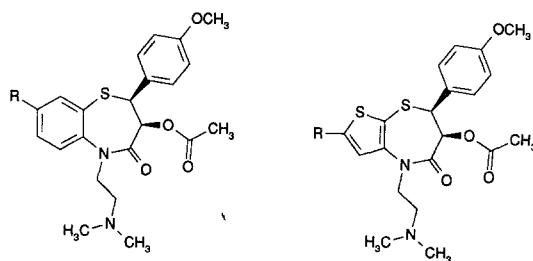
Summary. The syntheses of 2-acetyl-, 2-benzyl-, and 2-ethyl-thieno-diltiazem derivatives are described starting from the corresponding 5-substituted 3-nitro-2-thiophenthiol *via* reaction with racemic methyl *trans*-3-(4-methoxyphenyl)-glycidate under different conditions (solvent, catalyst, temperature) to obtain pure *threo* or *erythro* products. The nitro groups of these products were reduced and the resulting amino esters cyclized. The thieno[2,3-*b*][1,4]thiazepin-5(4*H*)-ones were N-alkylated and acetylated in position 3. The desired 2-substituted 4-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxothieno[2,3-*b*][1,4]thiazepin-6-yl acetates were isolated in good yields.

Keywords. 2-Substituted thieno[2,3-*b*][1,4]thiazepin-5[4*H*]-ones; Stereospecific synthesis.

Einleitung

Diltiazem (**1**) gehört aufgrund seiner guten Wirksamkeit zu den wichtigsten Arzneimitteln, die heute in der Therapie verschiedener Herz/Kreislauferkrankungen eingesetzt werden. Die Nachteile dieses Calciumantagonisten liegen in seiner kurzen Wirkungsdauer und seines zu raschen Wirkungseintritts. Weiters kann Diltiazem wegen seiner stark negativ dromotropen Eigenschaft, wenn auch selten, zu einem AV-Block führen.

Eine Weiterentwicklung von **1** stellt die Verbindung RS-5773 (**2**) [2], ein benzyliertes Diltiazem, dar. Die vasculäre Wirkung dieses Entwicklungspräparates



1: Diltiazem R = H
2: RS-5773 R = Benzyl

3: R = Ethyl
4: R = Benzyl

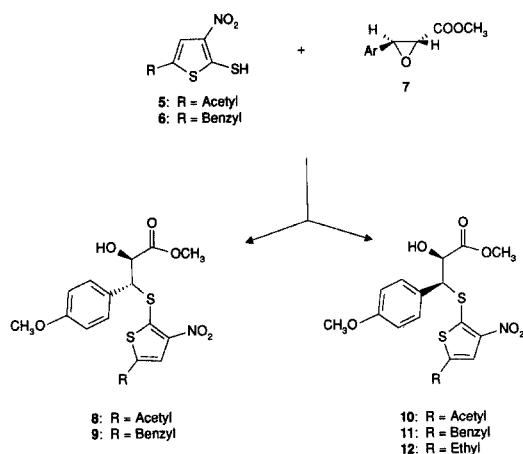
Scheme 1

ist etwa fünfmal stärker als die der Standardsubstanz **1**. Die Gefäßerweiterung tritt langsam ein und ist lang anhaltend.

Ziel dieser Arbeit war der Aufbau der alkylierten, racemischen Diltiazemanaloga **3** und **4**. In weiterer Folge sollte überprüft werden, ob das Wirkmolekül durch diese Abwandlung eine positive Beeinflussung des pharmakologischen Profils erfährt. Die Position 2 für eine Alkylierung am Heteroaromat wurde aufgrund mehrerer Literaturbeispiele für eine Wirkungssteigerung bei einer solchen Substitution ausgewählt.

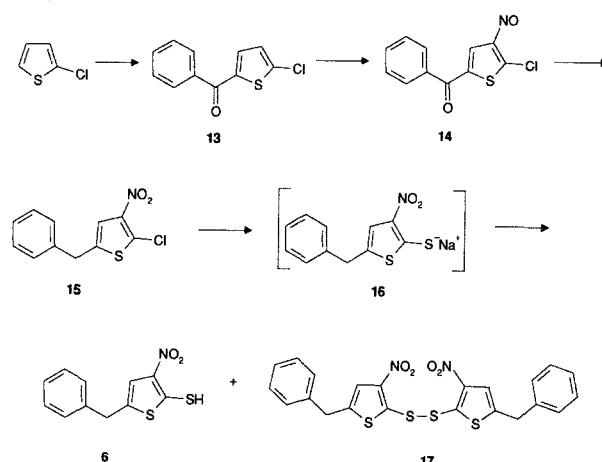
Ergebnisse und Diskussion

Das für den Aufbau des thienoanalogen Diltiazems notwendige Thiol **5** wurde wie in Lit. [3] beschrieben hergestellt und mit dem racemischen Glycidester **7** unter basischen Bedingungen [4] zur Reaktion gebracht. Dabei konnte das *erythro*-konfigurierte Produkt **8** erhalten werden. Bei den Versuchen, das *threo*-Produkt **10** herzustellen, traten unerwartete Schwierigkeiten auf. Die Verbindungen **5** und **7** reagierten unter den für die Diltiazemsynthese [4] angegebenen Bedingungen (Lewissäurekatalyse) sowohl bei Raumtemperatur als auch beim Erhitzen in verschiedenen Lösungsmitteln nicht. Daher wurde auf eine Arbeit von *T. Hashiyama et al.* [5] zurückgegriffen. In dieser wird der Einfluß von Temperatur und Lösungsmittel auf die Bildung der beiden Isomeren diskutiert. Tatsächlich konnte Verbindung **10** bei Verwendung von Chlorbenzol bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C isomerenrein erhalten werden.



Scheme 2

5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen (**14**) [6] wurde in einem 2-stufigen Verfahren ausgehend von 2-Chlorthiophen **12** hergestellt. Die Umsetzung mit Benzoesäureanhydrid in Gegenwart von *o*-Phosphorsäure lieferte 2-Benzoyl-5-chlorthiophen (**13**) [7], welches im nachfolgendem Schritt zu **14** nitriert wurde. Sowohl **13** als auch **14** sind auf anderem, aufwendigerem Wege [6, 7] bereits synthetisiert worden. Die Synthese der benzylierten Verbindung **15** erfolgte durch Reduktion der Carbonylgruppe mittels Triethylamin/Trifluoressigsäure [8]. Die Umwandlung in die entsprechende Thiolatverbindung **16** wurde mit $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{ H}_2\text{O}$ in Wasser unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.



Scheme 3

Durch Ansäuren mit verd. Salzsäure erhält man **6** und als Nebenprodukt das Disulfid **17**. Die Synthese muß unter Eiskühlung und unter Argon erfolgen, da sonst ausschließlich **17** gebildet wird. Aufgrund dieser Oxidationsempfindlichkeit konnten für Verbindung **6** keine zufriedenstellenden Analysenwerte erhalten werden.

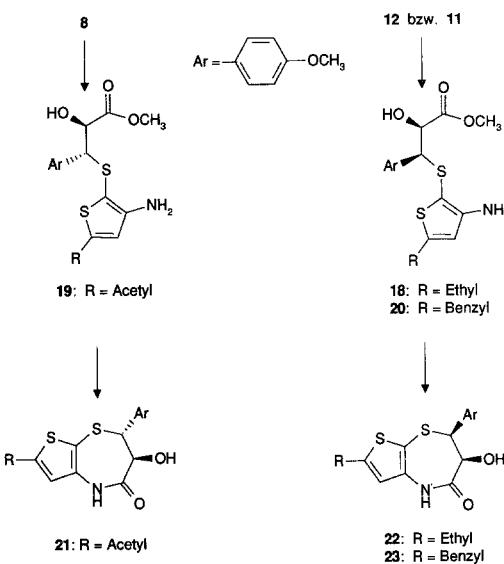
Für die Gewinnung des *erythro*-Produkts wurde der durch das Ansäuern entstandene Niederschlag abgesaugt und sofort der Suspension aus Glycidester und Natriumhydrogencarbonat in Ethanol zugesetzt. Für die Darstellung des *threo*-Produkts **11** wurde die wäßrige Lösung mit Chlorbenzol versetzt und unter Kühlen kräftig gerührt. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde diese zu einer erhitzen Lösung des racemischen Glycidesters **7** in Chlorbenzol zugetropft.

Da nur Diltiazem (**1**, *cis*-konfiguriert), nicht aber das *trans*-konfigurierte Produkt die entsprechende pharmakologische Aktivität aufweist, wurde auf die Fortführung der Synthese von **9** zum *trans*-2-Benzyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxothieno[2,3-*b*][1,4]thiazepin-6-yl acetat verzichtet. Verbindung **8** wurde jedoch zur Absicherung der stereochemischen Gegebenheiten genauso wie die Substanzen **10** und **11** weiter umgesetzt.

Die Acetylgruppe der Verbindung **10** wurde durch Reduktion mit Triethylsilan/Trifluoressigsäure in eine Ethylgruppe umgewandelt. Die dabei entstandene Verbindung **12** wurde ebenso wie **8** mit Eisenpulver und Eisessig in Methanol zu den Verbindungen **18** bzw. **19** umgesetzt. Es sei erwähnt, daß es bei dieser Reduktionsmethode im geringem Ausmaße auch zur Acetylierung des gebildeten Amins kommt. Verbindung **11** ließ sich am besten mit $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ in einem Gemisch aus konz. Ammoniak und Ethanol zu **20** reduzieren.

Die Amine **18–20** wurden in Chlorbenzol in der Siedehitze unter Methansulfonsäurekatalyse zu den Thieno[2,3-*b*][1,4]thiazepin-5(4*H*)-on-Derivaten **21–23** cyclisiert.

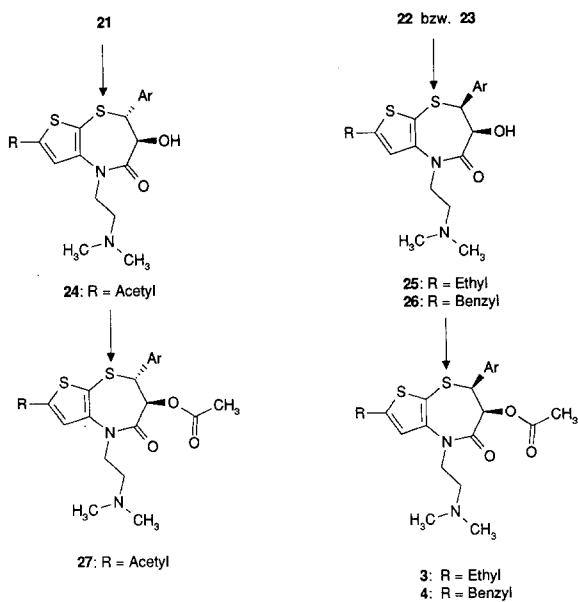
Für die Einführung der N,N-Dimethylaminoethyl-Seitenkette am Lactamstickstoff wurden **21–23** in Butanon und Wasser zum Sieden erhitzt und Kaliumcarbonat und 2-Chlor-N,N-dimethyl-1-ethanamin Hydrochlorid zugegeben. Die



Scheme 4

nach Aufarbeitung erhaltenen Verbindungen **24–26** konnten im letzten Schritt mit Acetanhydrid in Pyridin zu den Zielmolekülen **3,4** und **27** umgesetzt werden.

Die Zuordnung zur *cis*-Konfiguration erfolgte über die Kopplungskonstante der vicinalen Methinprotonen an C-7 und C-8. Für die Verbindungen **3** und **4** konnten aus den ^1H -NMR-Spektren jeweils Kopplungskonstanten von $J = 7.3$ Hz entnommen werden. Für die *trans*-konfigurierte Verbindung **27** wurde ein Wert von $J = 10.7$ Hz gemessen. Diese Werte stehen im Einklang mit denen des Diltiazems ($J = 7$ Hz) und



Scheme 5

seines *trans* Isomeren ($J = 11$ Hz). Aus diesen Ergebnissen lässt sich auch das Vorliegen der *threo*- bzw. *erythro*-Konfiguration bei den entsprechenden Vorstufen ableiten.

Experimentelles

Fp. (unkorr.): Kosler Heiztischmikroskop; ^1H -NMR-Spektren: Bruker AC 80 oder Varian-unity-plus 300 (in CDCl_3 mit *TMS* als internem Standard, δ in ppm, J in Hz); MS: Varian 11 AT-311.

cis-4-(2-Dimethylaminoethyl)-2-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxothieno-[2,3-*b*][1,4]thiazepin-6-yl acetat (3)

4.06 g (10 mmol) **25** werden mit 40 ml Acetanhydrid und 4 ml Pyridin bei 100 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit 5% Natronlauge alkalisiert und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Toluol/Ethylacetat/Triethylamin 6 + 3 + 1) gereinigt. Man erhält 1.79 g (40%) **3**. ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.43$ (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Hz, 2 H, Phenyl H), 6.87 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Hz, 2 H, Phenyl H), 6.82 (s, 1 H, Thiophen H), 5.24 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 7.3$ Hz, 1 H, 2 CH), 5.15 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 7.3$ Hz, 1 H, 2 CH), 4.40–3.80 (m, 1 H, NCH_2), 3.80–3.50 (m, 1 H, NCH_2), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 2.73 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2), 2.60–2.30 (m, 2 H, NCH_2), 2.35 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.88 (s, 3 H, CH_3CO), 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3); MS: $m/e = 449$ (MH^+ , 91%), 448 (M^+ , 23%), 59 (100%); $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (448.60); ber.: C 58.90, H 6.29, N 6.24; gef.: C 58.04, H 6.07, N 5.96.

cis-2-Benzyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxothieno-[2,3-*b*][1,4]thiazepin-6-yl acetat (4)

4.68 g (10 mmol) **26** werden mit 50 ml Acetanhydrid und 0.5 ml Pyridin auf 100 °C erhitzt. Nach 3 h Reaktionszeit (DC-Kontrolle) wird das Acetanhydrid im Vakuum entfernt, der Rückstand 15 min mit 75 ml 5% NaHCO_3 -Lösung gerührt und mit Ethylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat/Triethylamin 6 + 3 + 1) gereinigt. Man erhält 4.3 g (84%) **4** als Ol. ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.44$ –6.82 (m, 10 H, aromat. H), 5.25 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 7.3$ Hz, 1 H, CH), 5.15 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 7.3$ Hz, 1 H, CH), 4.11 (s, 2 H, Benzyl-CH₂), 3.80 (s, 3 H, CH_3O), 3.68–3.64 (m, 1 H, CH_2), 2.67–2.19 (m, 3 H, CH_2), 2.27 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.87 (s, 3 H, CH_3); ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 169.58$, 167.71, 159.87, 147.04, 144.95, 138.81, 130.78, 128.93, 128.71, 128.66, 126.95, 125.21, 120.97, 113.75, 71.96, 58.68, 56.73, 55.11, 46.64, 45.49, 36.87, 20.24; MS: $m/e = 511$ (M^+ , 12%), 439 (19%), 59 (100%); $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (510.67); ber.: C 63.50, H 5.92, N 5.49; gef.: C 63.20, H 5.83, N 5.29.

5-Benzyl-3-nitro-2-thiophenthiol (6)

Eine Lösung von 4.08 g (17 mmol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{ H}_2\text{O}$ in 25 ml Wasser wird 20 min mit Argon gespült. Anschließend werden 2.54 g (10 mmol) 5-Benzyl-2-chlor-3-nitrothiophen (15) in 7 ml Tetrahydrofuran langsam zugetropft und unter Argon 1 h gerührt. Dann wird unter Eiskühlung und Inertgas mit 2 N Salzsäure angesäuert.

Für die Synthese des *erythro*-Produkts wird der dabei entstandene Niederschlag abgesaugt. Für die Synthese des *threo*-Produkts wird die wässrige Reaktionslösung mit Chlorbenzol unterschichtet und 20 min unter Kühlung heftig gerührt. Um den Rückstand zwischen den Phasen zu entfernen, nutzt man ab und wäscht sorgfältig mit Chlorbenzol. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Wegen der Oxidationsempfindlichkeit der Substanz war es nicht möglich, eine Analyse durchzuführen.

erythro-2-Hydroxy-3-(5-acetyl-3-nitro-2-thienylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester
(8)

Zu einer Suspension von 2.00 g (9.6 mmol) *trans*-3-(4-Methoxyphenyl)-glycidsäuremethylester (7) in 25 ml absolutem Ethanol werden bei Raumtemperatur und unter Argon 4.11 g (10 mmol) 5 und 160 mg NaHCO₃ gegeben und 20 h gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol mehrmals umkristallisiert. Man erhält 3.2 g (81%) zitronengelbe Kristalle. Fp. 129–131 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H, Thiophen H), 7.39 (AB-System, A-Teil, 2H, J_{AB} = 8.3 Hz, Phenyl H), 6.87 (AB-System, B-Teil, 2H, J_{AB} = 8.3 Hz, Phenyl H), 4.91–4.81 (m, 2H, 2CH), 3.78 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.13–3.04 (m, 1H, OH), 2.50 (s, 3H, CH₃); MS: m/e = 412 (M⁺H, 7%), 121 (100%); C₁₇H₁₇N₁O₇S₂ (411.44); ber.: C 49.63, H 4.16, N 3.40; gef.: C 49.86, H 4.35, N 3.26.

erythro-3-(5-Benzyl-3-nitro-2-thienylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester
(9)

Zu einer Suspension von 1.98 g (9.5 mmol) *trans*-3-(4-Methoxyphenyl)-glycidsäuremethylester (7) in 75 ml absolutem Ethanol werden bei Raumtemperatur und Argon 2.52 g (10 mmol) 5-Benzyl-3-nitro-2-thiophenthiol (6) und 160 mg NaHCO₃ gegeben und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat 8 + 2) erhält man 825 mg (18%) 9 als Rohprodukt. ¹H-NMR: δ = 7.28–6.68 (m, 10H, aromat. H), 3.92–3.84 (m, 4H, SCH/OCH/CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 3.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H, OH).

threo-2-Hydroxy-3-(5-acetyl-3-nitro-2-thienylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester
(10)

1.97 g (9.5 mmol) Glycidester 7 werden in 20 ml Chlorbenzol unter Argon auf 120 °C erhitzt. Dazu werden 2.03 g (10 mmol) 1-(2-Mercapto-3-nitro-5-thienyl)-ethanon (5), in 10 ml Chlorbenzol suspendiert, zugesetzt und weitergerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird eingeeengt und der Rückstand zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden abgesaugt und vorsichtig mit kaltem Chlorbenzol nachgewaschen. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 8 + 2). Man erhält 1.17 g (43%) hellgelbe Kristalle. Fp. 139–144 °C; ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO d₆): δ = 8.23 (s, 1H, Thiophen H), 7.48 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 9.0 Hz, 2H, Phenyl H), 6.85 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 9.0 Hz, 2H, Phenyl H), 6.40 (d, 1H, J_{AB} = 5.6 Hz, OH), 4.85 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 4.8 Hz, 1H, SCH), 4.82–4.36 (AB-System, B-Teil (d, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃CO); MS: m/e = 411 (M⁺, 0.1%), 121 (100%); C₁₇H₁₇N₁O₇S₂ (411.44); ber.: C 49.63, H 4.16, N 3.40; gef.: C 49.88, H 3.97, N 3.11.

threo-3-(5-Benzyl-3-nitro-2-thienylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester
(11)

1.98 g (9.5 mmol) *trans*-3-(4-Methoxyphenyl)-glycidsäuremethylester (7) werden in 10 ml Chlorbenzol vorgelegt und auf 100 °C erhitzt. Dann wird die oben erhaltene Lösung von 5-Benzyl-3-nitro-2-thiophenthiol (6) in Chlorbenzol unter Argon so zugetropft, daß die Innentemperatur zwischen 100 und 110 °C gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird noch weitere 2 h erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch (Petrolbenzin 60–80 °C/Ethylacetat 6 + 4) gereinigt. Man erhält 918 mg (20%) 11 als Öl. ¹H-NMR: δ = 7.45–6.70 (m, 10H, aromat. H), 4.70–4.61 (m, 2H, OH/CH), 4.49 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 2.7 Hz, 1H, CH), 3.88 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.71 (s, 3H, CH₃O); MS: m/e = 459 (M⁺, 0.1%), 121 (100%); C₂₂H₂₁N₁O₆S₂ (459.53); ber.: C 57.50, H 4.61, N 3.05; gef.: C 57.83, H 4.68, N 2.95.

threo-3-(5-Ethyl-3-nitro-2-thienylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester (12)

4.11 g (10 mmol) **10** werden unter Argon bei Raumtemperatur mit 12 ml Trifluoressigsäure und 8 ml Triethylsilan 2 h gerührt. Die gekühlte Lösung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und noch weitere 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird vorsichtig abdekantiert und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol/Ethylacetat 6 + 4) erhält man 2.98 g (75%) **12** als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.47 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz, 2 H, Phenyl H), 7.22 (s, 1 H, Thiophen H), 6.88 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz, 2 H, Phenyl H), 4.76 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 2.6$ Hz, 1 H, SCH), 4.57 (2 AB-Systeme, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 2.6$ Hz und 5.2 Hz, 1 H, OCH), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, OH), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH₂), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₃); MS: m/e = 397 (M^+ , 1.4%), 121 (100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_6\text{S}_2$ (397.46); Ber.: C 51.37, H 4.82, N 3.52; gef.: C 51.08, H 5.05, N 3.25.

2-Benzoyl-5-chlorthiophen (13)

1.18 g (10 mmol) 2-Chlorthiophen, 2.27 g (10 mmol) Benzoesäureanhydrid und 150 mg Orthophosphorsäure (85%) werden bei 130 °C unter Röhren 9 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus 50% Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.87 g (84%) **13**. Fp. 55–56.5 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ = 8.07–7.02 (m, 6 H, aromat. H), 6.98 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 4.1$ Hz, 1 H, Thiophen-H); MS: m/e = 224/222 (M^+ , 37%, 92%), 187 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 35%), 147/145 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 32%, 88%), 105 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$, 100%).

5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen (14)

Zu 2.22 g (10 mmol) **13** (feingepulvert) wird eine Lösung von 1.5 ml konz. Salpetersäure und 3 ml konz. Schwefelsäure (Mischung auf 0 °C gekühlt) so zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über 10 °C ansteigt. Danach wird 0.5 h unter Kühlung gerührt, 60 ml Eiswasser zugesetzt und eine h weitergerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 2.20 g (81%) **14**. Fp. 110–112 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ = 8.03–7.40 (m, 6 H, aromat. H); MS: m/e = 269/267 (M^+ , 26%, 69%), 105 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$, 100%).

5-Benzyl-2-chlor-3-nitrothiophen (15)

Zu 2.7 g (10 mmol) 5-Benzoyl-2-chlor-3-nitrothiophen (**14**) werden unter Argon bei Raumtemperatur 12 ml Trifluoressigsäure und anschließend 8 ml Triethylsilan langsam zugespritzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß läßt man bei 50 °C 120 h (DC-Kontrolle) weiterröhren. Nach etwa der Hälfte der Reaktionszeit werden nochmals 6 ml Trifluoressigsäure und 4 ml Triethylsilan zugesetzt. Nach beendeter Reaktion wird die auf 0 °C gekühlte Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend auf 125 ml Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und bei 145 °C und 4×10^{-1} torr kugelrohrdestilliert. Man erhält 2.1 g (81%) **15**. Fp. 41.5–42 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ = 7.31–7.09 (m, 6 H, aromat. H), 3.97 (s, 2 H, CH₂); MS: m/e = 269/267 (M^+ , 2%, 7%), 115 (100%).

bis-(5-Benzyl-3-nitro-2-thienyl)disulfid (17)

Die Verbindung **17** fällt bei der Synthese von 5-Benzyl-3-nitro-2-thienphenthinol (**6**) als Nebenprodukt an. Da eine Trennung unmittelbar nach dieser Synthese wegen der Empfindlichkeit von **6** nicht möglich ist, wird das Disulfid nach dem nächsten Schritt säulenchromatographisch (Petrolbenzin 60–80 °C/Ethylacetat 6 + 4) gewonnen. Fp. 142–143.5 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ = 7.45–6.92 (m, 12 H, aromat. H), 3.93 (s, 4 H, 2 CH₂); MS: m/e = 500 (M^+ , 2%), 468 ($\text{M}^+ - \text{S}$, 10%), 91 (100%); $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ (500.62); ber.: C 52.78, H 3.22, N 5.60; gef.: C 53.08, H 3.09, N 5.38.

threo-3-(3-Amino-5-ethyl-2-thienylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester (18)

3.97 g (10 mmol) **12** werden mit 2 g (36 mmol) Eisenpulver und 20 ml Eisessig in 80 ml Methanol und 10 Tropfen Wasser bei 80–90 °C 4.5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, über Kieselgel abgenutscht, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan geschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 6 + 4) gereinigt. Man erhält 2.1 g (53%) eines gelben Öls. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.31 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 6.7 Hz, 2 H, Phenyl H), 6.88 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 6.7 Hz, 2 H, Phenyl H), 6.29 (s, 1 H, Thiophen H), 4.53 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 3.4 Hz, 1 H, SCH), 4.34 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 3.4 Hz, 1 H, OCH), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.80–3.00 (m, 3 H, NH₂/OH), 2.67 (q, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₃); MS: m/e = 368 (M⁺, 31%), 121 (100%); C₁₇H₂₁N₁O₄S₂ (367.48); ber.: C 55.56, H 5.76, N 3.81; gef.: C 55.81, H 5.44, N 3.72.

*erythro-2-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-3-(5-acetyl-3-amino-2-thienylthio)propionsäuremethylester (19)**trans-2-Acetyl-6-7-dihydro-6-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-5(4H)-on (21)*

10 mmol (4.11 g) **8** werden mit 2 g Eisenpulver, 220 ml Eisessig und 100 ml absolutem Methanol zum Rückfluß erhitzt. Nach 3 h wird mit wenig konz. HCl das unumgesetzte Eisen gelöst, mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ geschüttelt. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit wenig Ethylacetat verrieben. Das Lactam **21** fällt in Form gelber Kristalle aus und wird abgesaugt. **19** wird säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 4 + 6) gereinigt.

19: 1.73 g (45%); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.29 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 9.3 Hz, 2 H, Phenyl H), 6.82 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 9.3 Hz, 2 H, Phenyl H), 7.19 (s, 1 H, Thiophen H), 6.82 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 9.3 Hz, 2 H, Phenyl H), 4.42–4.39 (m, 2 H, 2 CH), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.18 (br.s, 3 H, OH/NH₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃CO); MS: m/e = 381 (M⁺, 28%), 144 (100%).
21: 757 mg (22%); Fp. 242 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.25 (br. s, 1 H, NH), 7.50 (s, 1 H, Thiophen H), 7.22 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 7.6 Hz, 2 H, Phenyl H), 6.86 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 7.6 Hz, 2 H, Phenyl H), 4.42–4.37 (m, 2 H, 2 CH), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 2.86 (br. s, 1 H, OH), 2.53 (s, 3 H, CH₃CO); MS: m/e = 349 (M⁺, 11%), 121 (100%); C₁₆H₁₅NO₄S₂ · 0.5 H₂O (358.44); ber.: C 53.61, H 4.49, N 3.91; gef.: C 53.88, H 4.53, N 3.78.

threo-3-(5-Benzyl-3-amino-2-thienylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester (20)

4.59 g (10 mmol) der Substanz **11** werden mit 2.41 g FeSO₄ · 7 H₂O in 100 ml 50% Ethanol 1 h rückflußberhitzt. Dann werden 20 ml NH₃ konz. langsam zugetropft und weitere 2 h erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man Ethylacetat zu und röhrt 20 min heftig. Der Rückstand zwischen den Phasen wird abgesaugt und gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat 6 + 4) gereinigt. Nach der Umkristallisation aus Ethanol erhält man 2.8 g (65%) braune Kristalle. Fp. 137–139.5 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.32–6.50 (m, 9 H, aromat. H), 6.20 (s, 1 H, Thiophen H), 4.40 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 4.4 Hz, 1 H), 4.23 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 4.4 Hz, 1 H), 3.89 (br. s, 3 H, OH/NH₂), 3.78 (s, 2 H, CH₂), 3.61 (s, 3 H, CH₃O), 3.41 (s, 3 H, CH₃O); MS: m/e = 431 (MH⁺, 11%), 121 (100%); C₂₂H₂₃N₁O₄S₂ (429.55); ber.: C 61.52, H 5.40, N 3.26; gef.: C 61.33, H 5.42, N 3.07.

cis-2-Ethyl-6,7-dihydro-6-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-5(4H)-on (22)

3.68 g (10 mmol) **18** werden mit 10 Tropfen Methansulfonsäure in 300 ml Chlorbenzol bei 140 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Toluol/Ethylacetat 6 + 4) aufgetrennt. Man erhält 1.31 g (39%) **22**. Fp. 170–173 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.37 (br. s, 1 H, NH), 7.44 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Hz, 1 H, Phenyl H), 6.85 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Hz, 1 H, Phenyl H), 6.57 (s, 1 H, Thiophen H), 5.15 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 6.7$ Hz, 1 H, SCH), 4.86–4.20 (AB-System, B-Teil, m, 1 H, OCH), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.20–2.90 (m, 1 H, OH), 2.80 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3); MS: m/e = 335 (M^+ , 29%), 121 (100%); $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_2$ (335.44); ber.: für 335.44 · 0.25 H_2O : C 56.53, H 5.04, N 4.12; gef.: C 56.31, H 4.98, N 3.87.

cis-2-Benzyl-6,7-dihydro-6-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-5-(4H)-on (23)

4.31 g (10 mmol) **20** werden mit 10 Tropfen Methansulfonsäure in 170 ml Chlorbenzol bei 120 °C erhitzt. Nach 4 h Reaktionszeit (DC-Kontrolle) wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Toluol/Ethylacetat 6 + 4) getrennt. Die entstandenen braunen Kristalle werden durch Digerieren in Ethanol gereinigt. Man erhält 1.55 g (39%) **23**. Fp. 218.5–220 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): δ = 10.12 (br. s, 1 H, NH), 7.48–6.74 (m, 9 H, aromat. H), 6.62 (s, 1 H, Thiophen H), 5.06 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 6.7$ Hz, 1 H, CH), 4.31 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 6.7$ Hz, 1 H, CH), 4.16–3.92 (m, 6 H, OH/ $\text{CH}_2/\text{CH}_3\text{O}$); MS: m/e 398 (M^+ , 64%), 380 ($\text{M}^+ \text{-H}_2\text{O}$, 27%), 150 (100%); $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_2$ (397.51); ber.: C 63.45, H 4.82, N 3.52; gef.: C 63.34, H 4.92, N 3.22.

trans-2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-6,7-dihydro-6-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-5(4H)-on (24)

3.49 g (10 mmol) **21** werden in 100 ml Butanon und 1 ml Wasser auf 80 °C erhitzt. Dann werden 5.42 g (40 mmol) K_2CO_3 und 2.88 g (20 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylethanaminhydrochlorid zugegeben und weiter erhitzt. Nach 8 h wird mit Wasser geschüttelt, die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das zurückbleibende Öl wird in Ether zur Kristallisation gebracht und aus einem Gemisch von 8 Teilen *n*-Hexan und 2 Teilen Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält 3.61 g (86%) **24**. Fp. 163–165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.75 (s, 3 H, Thiophen H), 7.17 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Hz, 2 H, Phenyl H), 6.88 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Hz, 2 H, Phenyl H), 4.33–4.27 (m, 2 H, 2 CH), 4.25–3.65 (m, 2 H, NCH_2OH), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 2.88–2.33 (m, 3 H, 2 NCH_2), 2.57 (s, 3 H, CH_3CO), 2.27 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); MS: m/e = 420 (M^+ , 9.4%), 58 (100%); $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (420.54); ber.: C 57.12, H 5.75, N 6.66; gef.: C 56.82, H 5.69, N 6.63.

cis-4-(2-Dimethylaminoethyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-6-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-5(4H)-on (25)

3.35 g (10 mmol) **22** werden in 100 ml Butanon und 1 ml Wasser auf 80 °C erhitzt. Dann werden 5.53 g (40 mmol) K_2CO_3 und 2.88 g (20 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylethanaminhydrochlorid zugegeben und weiter erhitzt. Nach 4 h wird mit Wasser geschüttelt, die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das zurückbleibende Öl wird mittels Säulenchromatographie (Toluol/Ethylacetat/Triethylamin 6 + 3 + 1) gereinigt. Man erhält 1.54 g (38%) **25**. Fp. 122 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.42 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Hz, 2 H, Phenyl H), 6.89 (AB-System, B-Teil, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Hz, 2 H, Phenyl H), 6.77 (s, 1 H, Thiophen H), 5.04 (AB-System, A-Teil, $J_{\text{AB}} = 7.0$ Hz, 2 H, SCH), 4.44–4.17 (2 H, OCH/OH), 3.83–3.41 (m, 1 H, CH_2), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 2.84 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2), 2.80–2.40 (m, 3 H, 2 NCH_2), 2.33 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH_2); MS: m/e = 406 (M^+ , 4%), 59 (100%).

cis-2-Benzyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-6,7-dihydro-6-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-5-(4H)-on (26)

3.97 g (10 mmol) **22** werden in 100 ml Butanon und 1 ml Wasser auf 80 °C erhitzt. Dann werden 5.53 g (40 mmol) K₂CO₃ und 2.88 g (20 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylamino-1-ethanaminhydrochlorid zugegeben und weiter erhitzt. Nach 8 h wird mit Wasser geschüttelt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat/Triethylamin 6 + 3 + 1) gereinigt. Die ölichen Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.59 g (34%) **26**. Fp: 109–110 °C; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.43–6.78 (m, 9 H, aromat. H), 6.77 (s, 1 H, Thiophen H), 5.02 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 6.8 Hz, 1 H, SCH), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, OH), 4.32–4.23 (m, 1 H, OCH), 4.11 (s, 2 H, Benzyl-CH₂), 3.81 (s, 3 H, CH₃O), 3.63–3.54 (m, 1 H, CH₂), 2.74–2.62 (m, 2 H, CH₂), 2.52–2.44 (m, 1 H, CH), 2.29 (s, 6 H, N(CH₃)₂); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 172.23, 165.91, 160.09, 146.52, 143.73, 138.84, 131.47, 128.81, 128.67, 127.04, 126.34, 120.91, 113.78, 70.02, 60.37, 56.93, 55.25, 46.40, 45.53, 36.92; MS: m/e = 469 (M⁺, 13%), 397 (M⁺-C₄H₁₀N₂, 35%), 59 (100%); C₂₅H₂₈N₂O₃S₂ (468.63); ber.: C 64.08, H 6.02, N 5.98; gef.: C 63.80, H 5.79, N 5.76.

trans-2-Acetyl-4-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxothieno[2,3-b][1,4]thiazepin-6-yl acetat (27)

4.21 g (10 mmol) **24** werden mit 40 ml Acetanhydrid und 4 ml Pyridin auf 100 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Acetanhydrid abrotiert, der Rückstand mit 80 ml 5% Natronlauge gerührt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 3.86 g (83.5%) **27**. Fp: 124 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7.89 (s, 1 H, Thiophen H), 7.49 (br. s, 1 H, NH), 7.12 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 8.5 Hz, 2 H, Phenyl H), 6.85 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 8.5 Hz, 2 H, Phenyl H), 5.11 (AB-System, A-Teil, J_{AB} = 10 Hz, 1 H, CH), 4.73 (AB-System, B-Teil, J_{AB} = 10 Hz, 1 H, CH), 4.06–3.79 (m, 1 H, NCH₂), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 2.76–2.40 (m, 3 H, NCH₂), 2.60 (s, 3 H, H₃CCO), 2.30 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.00 (s, 3 H, CH₃CO); MS: m/e = 463 (M⁺, 1.2%), 59 (100%); C₂₂H₂₆N₂O₅S₂·HCl (499.04); ber.: C 52.95, H 5.61, N 7.10; gef.: C 52.89, H 5.45, N 5.99. Für das ¹H-NMR-Spektrum und die Elementaranalyse wurde **27** mit etherischer HCl als Hydrochlorid gefällt.

Dank

Für die Durchführung der Experimente danken wir Frau *Petra Aigner* und Frau *Christa Wolber*.

Literatur

- [1] 9. Mitt.: Erker T. (1994) Arch. Pharm. (im Druck)
- [2] Shiga H., Miyake S., Ideka M., Ito Y., Yanagisawa H., Koike H. (1992) Arzneim. Forsch. **42**: 617
- [3] Puschmann I., Erker T. (1993) Heterocycles **36**: 1323
- [4] Hashiyama T., Inoue H., Konda M., Takeda M. (1984) J. Chem. Soc., Perkin Trans. I: 1725
- [5] Hashiyama T., Inoue H., Takeda M., Aoe K., Kotera K. (1985) J. Chem. Soc., Perkin Trans. I: 421
- [6] Binder D., Noe C. R., Kollmann H., Rosenwirth B. (1985) Arch. Pharm. **318**: 40
- [7] Lavrushin V. F., Nikitchenko V. M., Trusevich N. D., Pedchenko N. F., Kanate P., Pivnenko N. S., Pogonina R. I. (1974) Tezisy Dokl. Nauchn. Sess. Khim. Tekhnol. Org. Soedin. Sery Sernistykh Neftei **13**: 182, CA (1977) **86**: 43478e
- [8] Lowe J. A., Seeger T. F., Nagel A. A., Howard H. A., Seymour P. A., Heym J. H., Ewing F. E., Newman M. E., Schmidt A. W., Furman J. S., Vincent A., Maloney P. R., Robinson G. L., Reynolds L. S., Vinick F. J. (1991) J. Med. Chem. **34**: 18

Received October 12, 1994. Accepted (revised) November 8, 1994