

Ein biologischer Vergleich zwischen Benzol und Thiophen in kondensierten Ringsystemen*

Thieno[3,4-*d*]imidazole

Von

Heinz Berner und Hellmuth Reinshagen

Aus dem Sandoz-Forschungsinstitut Wien, Österreich

(Eingegangen am 22. September 1975)

A Biological Comparison of Benzene with Thiophene in Condensed Ring Systems

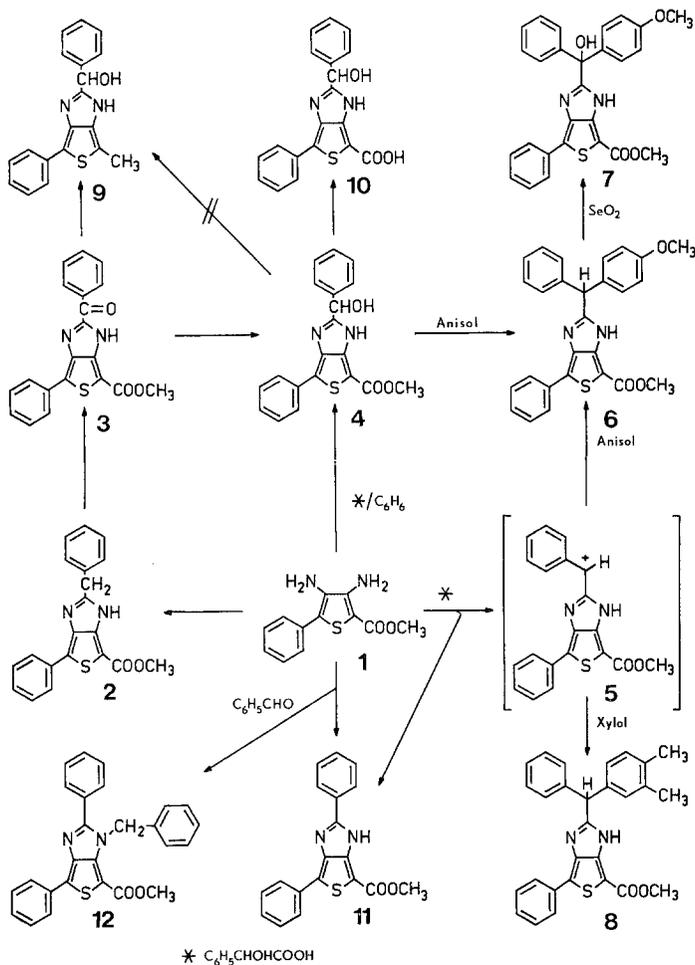
The synthesis of thieno[3,4-*d*]imidazole and its derivatives is described and their biological activity in relation to the standard antiviral substance, 2-(α -hydroxybenzyl)-benzimidazole, is discussed.

Die Vorstellungen über die antivirale Wirkungsweise des 2-(α -Hydroxybenzyl)-benzimidazols (*HBB*) haben wir in einer vorangegangenen Arbeit¹ kurz erläutert und an verschiedenen Modellsubstanzen (Imidazopyridine) geprüft. In Weiterführung des dort beschriebenen Konzeptes untersuchten wir die Frage, inwieweit der Austausch von Benzol gegen Thiophen die biologische Wirkung dieser Substanzklasse verändert. Als Modellsubstanz wählten wir das bis jetzt nicht beschriebene 4-(α -Hydroxybenzyl)-thieno[3,4-*d*]imidazol, das als Heteropentalensystem am benachbarten komplexbildenden Zentrum eine starke Änderung der Elektronenverteilung und des Dipolmomentes im Vergleich zum Standard (*HBB*) bewirkt.

Der einfachste Syntheseweg zu Imidazoheterocyclen führt über die *o*-Diaminoheterocyclen, die mit Säuren, Aldehyden oder Derivaten dieser Verbindungen zu kondensierten Imidazolen umgesetzt werden können. Das für unser Problem erforderliche 3,4-Diaminothiophen ist eine sehr labile Verbindung², die (als freie Base) nicht isolierbar ist. Hingegen stabilisieren weitere elektronenziehende Substituenten in 2,5-Stellung die beiden Aminogruppen in so hohem Maße, daß die freien Basen in präparativem Maßstab isoliert werden können. *Hartke*

* Herrn Prof. Dr. *M. Pailer* zum 65. Geburtstag gewidmet.

und *Seib*^{3, 4} beschreiben eine fünfstufige Synthese des Diaminothiophens **1**, das uns in der Folge als Ausgangsverbindung für die weiteren Syntheseschritte diene.



Mit aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren sowie mit den zugehörigen Dithiosäuren läßt sich das 3,4-Diaminothiophen **1** in sehr guten Ausbeuten zu den Thieno[3,4-*d*]imidazolen **2**, **4**, **11** kondensieren. In diesem Falle war es auch möglich, mit Mandelsäure direkt zum α -Hydroxybenzyl-derivat **4** zu gelangen und die bekannte Nebenreaktion zum Phenyl-derivat **11** fast vollkommen zu unterdrücken.

Auch der Umweg über die Benzylverbindung (2) und ihr Oxydationsprodukt (3) führt nach Reduktion zur α -Hydroxybenzylverbindung (4). Dieser Umweg war nur insofern notwendig, als die Benzoylverbindung (3) ursprünglich als einzige Ausgangsverbindung zur Synthese eines tertiären Alkohols in Frage kam. Wie sich herausstellte, war aber eine Umsetzung von 3 mit Grignard-Reagentien nicht möglich, nicht einmal nach Reduktion der Carbäthoxygruppe zur Methylgruppe und Reoxydation dieser Verbindung (9). Wir waren also gezwungen, dafür einen ganz anderen Syntheseweg zu suchen.

Eine Beobachtung bei der Umsetzung von Diaminothiophen (1) mit Mandelsäure in Xylol kam uns dabei zu Hilfe. Man isoliert nach dieser Reaktion neben wenig 2 nicht das erwartete α -Hydroxybenzylderivat (4), sondern die Triarylmethanverbindung (8). Das heißt, daß zwar bei dieser Reaktionsführung die α -Hydroxybenzyl-Stufe (4) wahrscheinlich durchlaufen wird, daß aber die höhere Reaktions-temperatur genügt, nach Protonierung und Wasserabspaltung ein intermediäres, stabilisiertes Carboniumion (5) auszubilden, das in der Folge mit dem Lösungsmittel *Friedel—Crafts*-artig zu 8 reagiert. Wählt man statt Xylol Anisol als Lösungsmittel, verläuft die Reaktion in der gleichen Weise, und man erhält das Anisylderivat (6). Behandelt man die mögliche Zwischenstufe 4 unter gleichen Bedingungen mit Anisol, erhält man ebenso 6 — ein weiterer Hinweis auf den vorgeschlagenen Mechanismus. Diese Triarylmethanderivate lassen sich mit SeO_2 unter milden Bedingungen zum tertiären Alkohol oxydieren. Damit war eine sehr einfache und für diese Substanzklasse noch ausbaufähige Methode gegeben, zu tertiären Alkoholen zu gelangen.

Wie schon oben beschrieben, erhält man durch Umsetzen von Diaminothiophen (1) mit Mandelsäure in Xylol in geringer Menge die Phenylverbindung 11. Um den Strukturbeweis auch chemisch zu erbringen, setzten wir 1 mit Benzaldehyd um und erhielten neben 11 auch die N-Benzylverbindung (12). Diese Reaktion läuft mit den verschiedensten Aldehyden in gleicher Weise ab und führt immer zu einem Gemisch aus freier Base und N-alkyliertem Derivat. Diese Reaktionsfolge läßt sich unter Annahme einer Dibenzylideniminoverbindung, intramolekularer Disproportionierung und nachfolgender Dehydrierung erklären.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die biologischen Untersuchungen zeigten, daß weder die Hydroxybenzylverbindungen (4, 9) noch der tertiäre Alkohol 7 eine im Vergleich zum Standard verbesserte Wirkung aufweisen.

Herrn Dr. G. Schulz danken wir für die Aufnahme und Interpretation der Spektren, Herrn Dr. H. Wege für die biologischen Ergebnisse.

Den Herren H. Weinlich und H. Schneider, sowie Frl. L. Berger sind wir für ihre geschickte und sorgfältige Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden am Kofler-Heiztischmikroskop ermittelt und sind unkorrigiert. Zur Schichtchromatographie wurde Kieselgel G, zur Säulenchromatographie Kieselgel (0,05—0,2 mm, Merck) verwendet. Die Kernresonanz-, Absorptions- und Massenspektren wurden mit dem NMR-Spektrometer HA 100 (Varian), dem IR-Spektrometer 421 (Perkin-Elmer), dem UV-Spektrometer DK-Z (Beckman) und dem Massenspektrometer CH 7 (Varian-MAT) aufgenommen. Sämtliche Analysen entsprechen den geforderten Werten und sind nicht eigens angeführt.

Methode A

2-Benzyl-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (2)*

100 mg 3,4-Diamino-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester (1)³ werden in 20 ml Xylol aufgenommen, mit 400 mg Phenylessigsäure und 5 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen des Reaktionsgemisches wird mit CHCl_3 aufgenommen, mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und die über Na_2SO_4 getrocknete CHCl_3 -Phase im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Al_2O_3 III (Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7:1) chromatographiert und aus Benzol/Petroläther (PÄ) umkristallisiert. Ausb. 90 mg (64%), Schmp. 161—163°.

UV (CH_3OH): 357 nm (ϵ 26 520), 320 (11 150), 305 (10 140), 238 (19 260).

NMR (CDCl_3): 3,8 (s, 3 H, COOCH_3), 4,18 (2, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,3; 8,1 (b, 10 H, Aromat).

IR (KBr): 1695 cm^{-1} (CO).

Methode B

Ersetzt man bei Methode A Phenylessigsäure durch Dithiophenyl-essigsäuremethylester⁵, gelangt man unter milderen Bedingungen in vergleichbaren Ausbeuten zu 2.

2-Benzoyl-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-carbonsäure-methylester (3)

230 mg 2 werden in 25 ml Dioxan aufgenommen, mit 2 g MnO_2 versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren des Reaktionsgemisches über Celite wird im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 150 mg (62,5%), Schmp. 218—219°.

UV (CH_3OH): 400 nm (ϵ 11 790), 311 (30 150).

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 3,95 (s, 3 H, COOCH_3), 7,5; 8,1; 8,6 (b, 10 H, Aromat).

IR (KBr): 3200 (NH), 1680 cm^{-1} (CO).

* Zur besseren Übersichtlichkeit wählten wir eine einheitliche Stellung des indizierten H-Atoms, obwohl auch hier, wie in allen Benzimidazolen ohne Symmetrieebene, Tautomerengemische vorliegen.

2-(α -Hydroxybenzyl)-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (4)

Methode A

0,5 g **1**, 4 g Mandelsäure und 50 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Benzol gelöst und 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 200 ml Wasser wird mit Benzol extrahiert, mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Al₂O₃-III filtriert und aus *PÄ* umkristallisiert. Ausb. 185 mg (25%), Schmp. 174—176°.

UV (CH₃OH): 357 nm (ϵ 24 500), 306 (9 830), 319 (10 580), 239 (18 760).

NMR (CDCl₃): 3,85 (s, 3 H, COOCH₃), 6,04 (s, 1 H, C₆H₅—CHOH), 7,4; 8,1 (b, 10 H, Aromat).

IR (KBr): 3380 (—NH, —OH), 1670 cm⁻¹ (CO).

Methode B

100 mg **3** werden in 20 ml Isopropylalkohol aufgenommen, mit 80 mg NaBH₄ versetzt und 1 Stde. bei 25° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Wasser gegossen, mit Essigester extrahiert und nach Trocknen mit Na₂SO₄ im Vak. eingedampft. Nach Filtrieren über eine kurze Al₂O₃-III Säule (Laufmittel Benzol) wird aus *PÄ* umkristallisiert. Ausb. 70 mg (68,5%), Schmp. 174—176°.

2-(*p*-Methoxyphenyl)-benzyl-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (6)

1 g **1**, 5 g Mandelsäure und 100 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 50 ml Anisol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei **2** wird über Al₂O₃ III (Laufmittel Benzol) chromatographiert und aus Hexan umkristallisiert. Ausb. 250 mg (16,5%), Schmp. 88—90°.

UV (CH₃OH): 357 nm (ϵ 24 730), 309 (11 690), 323 (13 430), 232 (26 320).

NMR (CDCl₃): 3,78 (s, 3 H, —OCH₃), 3,86 (s, 3 H, COOCH₃), 5,72 (s, 1 H, \varnothing —CH— \varnothing), 6,85 (d, 2 H, anisyl, $J = 9$ Hz), 7,3; 8,1 (b, 12 H, Aromat), 9,05 (b, 1 H, NH).

IR (KBr): 3250 (NH), 1680 cm⁻¹ (CO).

2-(α -Hydroxy-*p*-methoxyphenyl-benzyl)-4-phenyl-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (7)

100 mg **6** werden in 15 ml Dioxan aufgenommen und mit 100 mg SeO₂ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren wird im Vak. eingedampft und über Al₂O₃ III filtriert (Laufmittel CHCl₃). Ausb. 80 mg (77%), Schmp. 199—201° (Benzol/Petrolbenzin).

UV (CH₃OH): 357 nm (ϵ 25 900), 321 (12 000), 307 (10 800), 232 (28 700).
NMR (CDCl₃): 4,8 (s, 3 H, COOCH₃), 4,86 (s, 3 H, —OCH₃), 6,85 (d, 2 H, anisyl, $J = 9$ Hz), 7,5 (b, 12 H, 2 C₆H₅ + 2 H des Anisylteiles).

IR (KBr): 3340 (NH, OH), 1660 cm⁻¹ (CO).

2- α -(3,4-Dimethylphenyl)-benzyl-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (8)

600 mg **1** und 1,8 g Mandelsäure werden in 100 ml *o*-Xylol aufgenommen, mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei **2** wird über Al_2O_3 III (Laufmittel Benzol) chromatographiert. Man erhält, neben 50 mg **11**, 550 mg (72%) **8**; Schmp. 110—112° (Aceton/Petroläther).

UV (CH_3OH): 357 nm (ϵ 22 400), 322 (11 000), 239 (19 660).

NMR (CDCl_3): 2,22 (s, 6 H, 2- CH_3), 3,86 (s, 3 H, COOCH_3), 5,7 (s, 1 H, \varnothing - CH - \varnothing), 7,1; 7,3; 8,1 (b, 13 H, Aromat.), 9,7 (b, 1 H, NH).

IR (KBr): 3250 (NH), 1670 cm^{-1} (CO).

2-(α -Hydroxybenzyl)-6-methyl-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol (9)

360 mg **3** werden in 200 ml Äther aufgenommen und mit einem Gemisch aus 200 mg LiAlH_4 und 150 mg AlCl_3 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, mit Eis zersetzt und mit CHCl_3 extrahiert. Ausb. 120 mg (40%), Schmp. 103—105 (Benzol/Petrolbenzin).

NMR (CDCl_3): 2,32 (s, 3 H, CH_3), 5,86 (s, 1 H, $-\text{CHOH}$), 7,2 (b, 10 H, C_6H_5).

MS (70 eV, 120°): 320 (100) *M*, 302 (90), 213 (12), 131 (8), 121 (10), 105 (10), 77 (15); *m/e* (%).

2-(α -Hydroxybenzyl)-4-phenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure (10)

50 mg **4** werden in 10 ml 5proz. alkohol. NaOH aufgenommen und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit 4*N*-HCl auf pH 3 gestellt und mit Essigester extrahiert; Ausb. 30 mg (64%), Schmp. 190—192° (Aceton/Hexan).

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (CO).

2,4-Diphenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (11),

1-Benzyl-2,4-diphenyl-1H-thieno[3,4-d]imidazol-6-carbonsäure-methylester (12)

600 mg **1** und 1,8 g Benzaldehyd werden in 50 ml Xylol aufgenommen, mit 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung wie bei **3** wird über Al_2O_3 III (Laufmittel Benzol) chromatographiert. Man erhält 400 mg (50%) **11**; Schmp. 184—186° (Aceton/Petrolbenzin).

UV (CH_3OH): 371 nm (ϵ 21 300), 339 (18 000), 328 (17 950), 249 (21 400).

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (CO).

MS (70 eV, 100°): 334 (100) (*M*), 301 (82), 204 (75), 138 (20), 77 (65), *m/e* (%).

Und 150 mg (14%) **12**, Schmp. 148—150° (Petroläther/Aceton).

UV (CH_3OH): 366 nm (ϵ 23 100), 324 (12 500), 247 (21 600).

NMR (CDCl_3): 3,75 (s, 3 H, COOCH_3), 5,78 (s, 2 H, NCH_2), 7,5; 8,2 (b, 15 H, Aromat.).

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (CO).

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie, die Massenspektren von Herrn Dr. *A. Nikiforov* und Herrn *H. Bieler* am Institut für Organische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ *H. Berner* und *H. Reinshagen*, Mh. Chem. **106**, 1059 (1975).
- ² *W. Steinkopf*, Ann. Chem. **403**, 17 (1914).
- ³ *K. Hartke* und *B. Seib*, Pharmazie **25**, 517 (1970).
- ⁴ *K. Hartke* und *L. Peshkar*, Arch. Pharmaz. **301**, 601 (1968).
- ⁵ *U. Schmidt*, *H. Heymann* und *K. Kabitzke*, Chem. Ber. **96**, 1478 (1963).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. H. Berner
Sandoz-Forschungsinstitut
Gesellschaft m. b. H.
Brunnerstraße 59
A-1235 Wien
Österreich

Eigentümer: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien.—
Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien,
und Verein Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Verlag: Springer-Verlag,
Mölkerbastei 5, A-1011 Wien. — Für den Textteil verantwortlich: Prof. Dr. Friedrich Kuffner,
Währinger Straße 38, A-1090 Wien. — Für den Anzeigenteil verantwortlich: Bruno Schweder,
Mölkerbastei 5, A-1011 Wien. — Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kandlgasse 19-21,
A-1070 Wien.