

# Studien zur Chemie von thienoanellierten O,N- und S,N-haltigen Heterocyclen, 15. Mitt. [1]: Zugänge zum Thieno[3,2-*b*][1,4]-oxazin-, Thieno[3,2-*b*][1,4]thiazin- und Thienodithiazepin-Grundgerüst

**Thomas Erker**

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

**Zusammenfassung.** 3-Brom-2-nitrothiophen wurde mit verschiedenen bifunktionellen Reagentien umgesetzt; dabei wurden u.a. Thioether erhalten. Nach erfolgter Reduktion der Nitrogruppe wurden die so erhaltenen Verbindungen zu den entsprechenden Thieno [3,2-*b*][1,4]oxazinen bzw. Thieno [3,2-*b*][1,4]thiazinen ringgeschlossen. Auf ähnliche Weise wurde das ebenfalls neue Thienodithiazepin-Ringsystem aufgebaut.

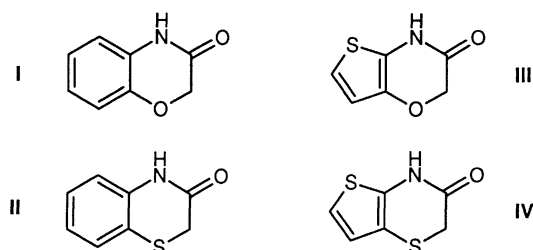
**Studies on the Chemistry of Thienoannelated O,N- and S,N-Containing Heterocycles XV [1]: An Access to the Thieno [3,2-*b*][1,4]oxazine, Thieno [3,2-*b*][1,4]thiazine and Thienodithiazepine Ring System**

**Summary.** 3-Bromo-2-nitrothiophene is reacted with bifunctional reagents like methyl 3-mercaptopropionate to yield the corresponding thioether derivatives. Reduction of the nitro function followed by ring closure provides a possibility to synthesize the hitherto unknown thieno [3,2-*b*][1,4]oxazines as well as thieno [3,2-*b*][1,4]thiazines. In a similar manner, the new thienodithiazepine ring system is obtained.

**Keywords.** 3-Bromo-2-nitrothiophene; Nitro group reduction; Thieno [3,2-*b*][1,4]oxazine; Thieno[3,2-*b*][1,4]thiazine; Thienodithiazepine.

## Einleitung

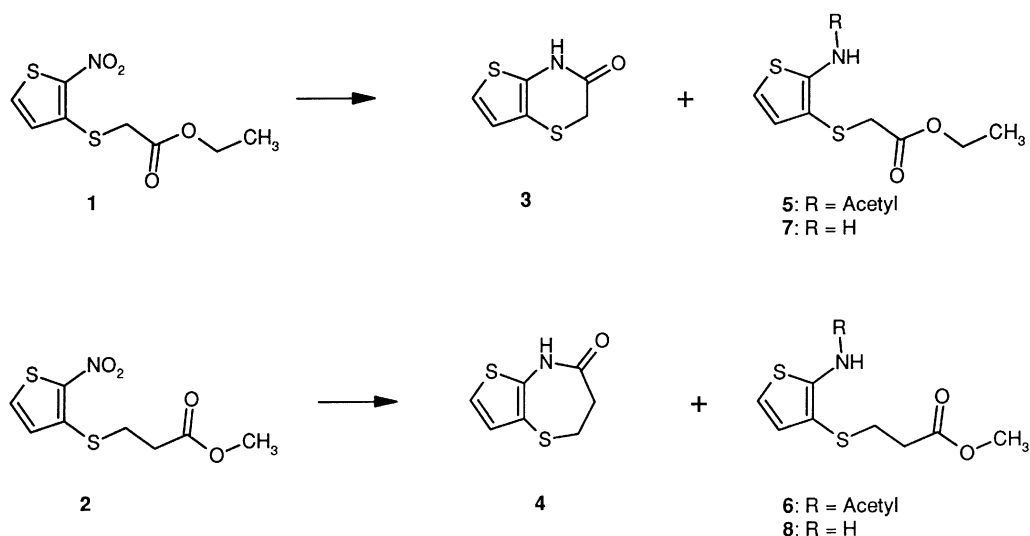
In der Literatur werden sowohl 1,4-Benzothiazin- (**I**) als auch 1,4-Benzoxazin-derivate (**II**) mit interessanten pharmakologischen Wirkungen beschrieben. Es werden 1,4-Benzoxazine mit spasmolytischer und adrenolytischer Aktivität [2] beziehungsweise antilipämischer Wirkung [3,4] sowie antiinflammatorischer, tuberkolostatischer [5] und anderen Aktivitäten [6–8] erwähnt. Den Derivaten des 1,4-Benzothiazin-Systems werden neben anderen antihistaminische, antimykotische, antiinflammatorische und spasmolytische Wirkungen zugeschrieben.



Thiophenderivate zeigen oftmals ein ähnliches Wirkprofil wie deren Benzolanaloga. Aufgrund einer solchen Bioisosterie sollten Thieno[3,2-*b*][1,4]oxazine (**III**) wie auch Thieno[3,2-*b*][1,4]thiazine (**IV**) interessante biologische Aktivitäten aufweisen. Aufbauend auf Studien über die nucleophile Substitution an 3-Brom-2-nitrothiophen [9] wird nun über Cyclisierungsreaktionen zur Synthese von thienoanalogen 1,4-Benzoxazinen, den Thieno [3,2-*b*][1,4]oxazinen und Thieno [3,2-*b*][1,4]thiazinen, berichtet. Des weiteren wird der Aufbau eines ebenfalls neuen Ringsystems, des Thienodithiazepins, beschrieben.

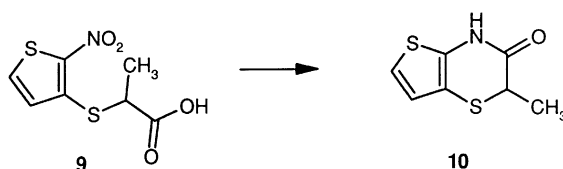
### Ergebnisse und Diskussion

Die Umsetzungen von 3-Brom-2-nitrothiophen mit 3-Mercaptopropionsäuremethylester oder Mercaptoessigsäureethylester gaben in Ausbeuten von etwa 90% **1** und **2** [9]. In weiterer Folge sollten nun die entsprechenden Thieno[3,2-*b*][1,4]thiazine hergestellt werden. Dafür versagten folgende aus der Literatur bekannten Analogiemethoden [10–19]:

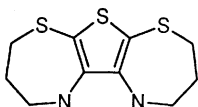
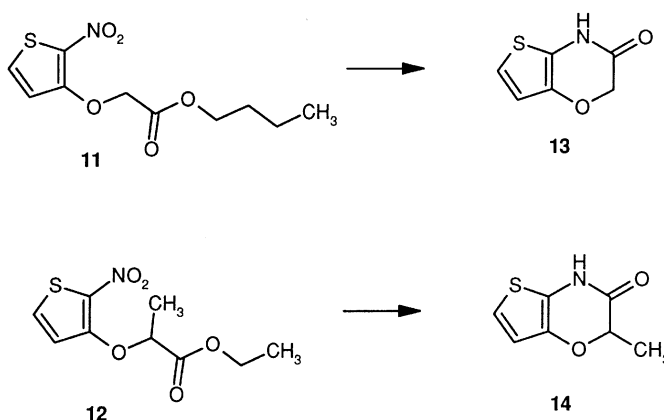


Die dabei z. T. auftretenden Acetylierungsreaktionen konnten durch Zugabe von CH<sub>3</sub>OH und Toluol und gleichzeitiger Verringerung des Volumens an Eisessig auf 0.5 ml je mmol eingesetzter Nitroverbindung minimiert werden. Dabei wurden aus **1** und **2** die Lactame **3** und **4** in zufriedenstellenden Ausbeuten gebildet. Der Vorteil dieser Lösungsmittelmischung besteht zudem darin, daß Methanol die Löslichkeit der Nitroverbindung während der Reduktion verbessert und Toluol ein

Arbeiten unter höheren Reaktionstemperaturen, die insbesondere für einen Ringschluß zum siebengliedrigen Cyclus notwendig sind, erlaubt. Auf diese Weise konnte auch aus der Carbonsäure **9** [9] die entsprechende Verbindung **10** erhalten werden.

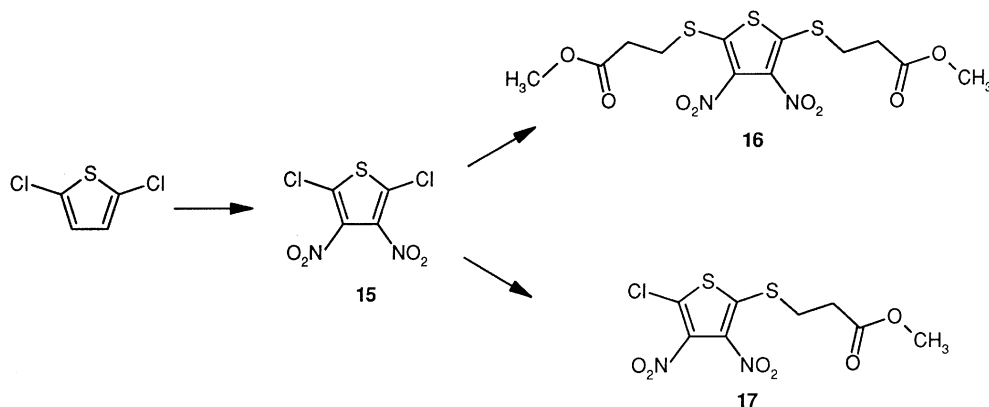


Damit waren die Voraussetzungen für den Aufbau von Thieno[3,2-*b*][1,4]oxazinderivaten geschaffen worden. Bei der Umsetzung von 3-Brom-2-nitrothiophen mit Sauerstoffnucleophilen konnten die Ester **11** und **12** [9] isoliert werden. Ausgehend von diesen wurde die reduktive Cyclisierung wie oben beschrieben vorgenommen. Dabei konnte das bisher noch nicht beschriebene bicyclische Ringsystem der Thieno[3,2-*b*][1,4]oxazinverbindungen **13** und **14** erhalten werden.

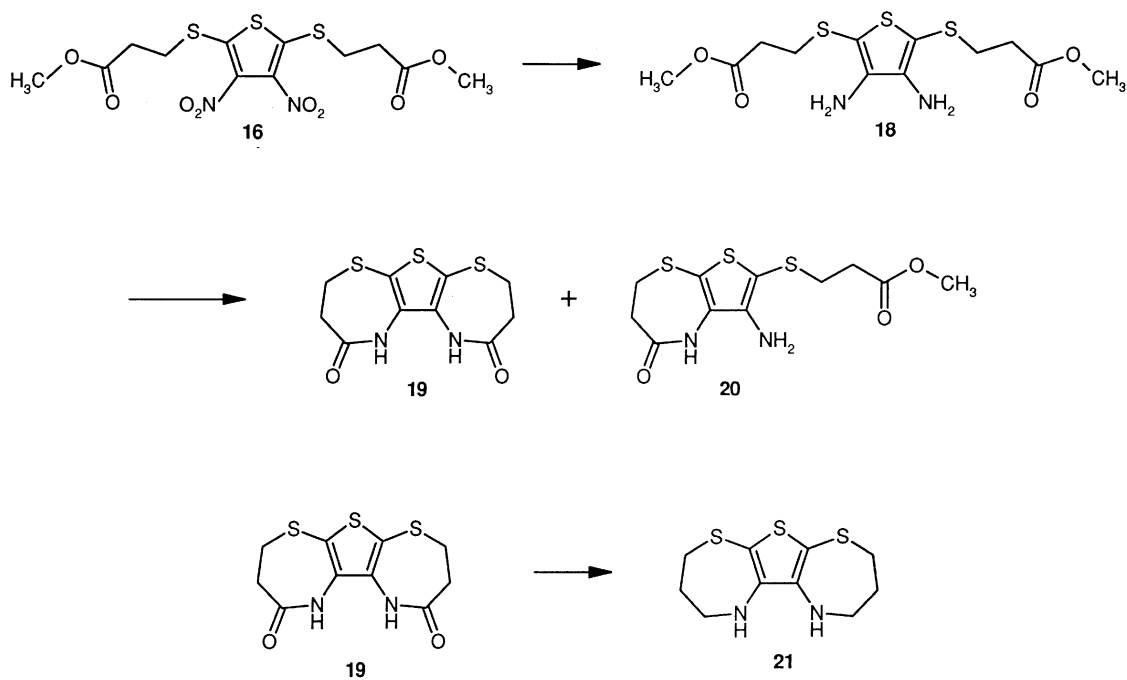


Zur Synthese von Thienodithiazepinen wurde 2,5-Dichlorthiophen mit Hilfe von Nitriersäure nach einer modifizierten Vorschrift [20] in den Positionen C-3 und C-4 zu **15** (48%) nitriert. Im nachfolgendem Schritt sollte die nucleophile Substitution an Thiophen vorgenommen werden. Dazu wurde eine Mischung von Kaliumcarbonat und 3-Mercaptopropionsäuremethylester trockenem *DMF* unter Eiskühlung des Reaktionsansatzes portionsweise mit Verbindung **15** versetzt. Unterbleibt eine Herabsetzung der Reaktionstemperatur, so bildet sich in einer Folgereaktion aus dem Substitutionsprodukt **16** Dimercaptodinitrothiophen (nicht isolierbar) und Acrylsäuremethylester. Beide Reaktionsprodukte konnten mittels GC-MS identifiziert werden. Wird diese Reaktion ohne Zusatz von Kaliumcarbonat durchgeführt, verlängert sich die Reaktionsdauer (bezogen auf das Abreagieren

von Verbindung **15**). Dabei erfolgt dann bevorzugt die Bildung des Monosubstitutionsprodukts **17**.



Da bei den Verbindungen **1** und **2** die Reduktion der Nitrogruppe von einer Cyclisierung gefolgt wird, konnte man dies auch von der symmetrisch substituierten Verbindung **16** erwarten. Tatsächlich zeigte sich aber, daß eine Reduktion der beiden Nitrogruppen erfolgte, jedoch die Reaktion auf der Stufe des Diamins **18** stehenblieb und unter den obigen Bedingungen keine Bildung des tricyclischen Ringsystems **19** erfolgt. Die Cyclisierung des Diamins **18** zum gewünschten Produkt **19** wurde deshalb in Chlorbenzol unter Methansulfonsäurekatalyse bei 140 °C vorgenommen. Dabei konnte neben dem Tricyclus **19** auch der Bicyclus **20** isoliert werden. Die anschließende Reduktion von Verbindung **19** zum Tricyclus **21** wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  vorgenommen.



## Experimentelles

Fp. (unkorr.): Kofler Heitzschmikroskop;  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AC 80 oder Varian Unity-plus 300 ( $\text{CDCl}_3$ , *TMS* als interner Standard;  $\delta$  in ppm, *J* in Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Varian Unity-plus 300 ( $\text{CDCl}_3$ , *TMS* als interner Standard;  $\delta$  in ppm); MS: Varian 11 AT-311; IR-Spektren: ATI Mattson, Genesis Series FTIR ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ); die Ergebnisse der Elementaranalysen stimmen mit den berechneten Werten überein.

### *2H-Thieno[3,2-b][1,4]thiazin-3(4H)-on (3)*

Die Herstellung von **3** erfolgte nach einer modifizierten Literaturvorschrift.

Es werden 2.47 g (10 mmol) der Verbindung **1** [9] in einem Lösungsmittelgemisch von 100 ml Toluol und 30 ml Methanol mit 5 ml Eisessig und 2.00 g Eisenpulver versetzt und unter Ar auf 75°C erhitzt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und das restliche Fe bzw. die restlichen Eisensalze abgesaugt. Das Filtrat schüttelt man mit verd. HCl. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird aus 33% igem Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.23 g (72%) **3**, Fp.: 175–176°C (Lit [10]: 170–172°C). Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten sind mit den in Lit [10] angegebenen ident.

### *5,6-Dihydrothieno[3,2-b][1,4]thiazepin-7(8H)-on (4; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NOS<sub>2</sub>)*

Zu einer Lösung von 2.47 g **2** (10 mmol) in 15 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  und 40 ml Toluol werden 2.0 g Eisenpulver und 5 ml Eisessig zugegeben. Diese Mischung wird unter Ar für 2 h auf 90°C erwärmt. Danach werden weitere 20 ml Toluol und 5 ml Eisessig zugegeben und 3 d zum Rückfluß erhitzt. Die Eisensalze werden abgenutscht und mehrmals mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach Umkristallisieren aus Toluol erhält man 1.27 g (69%) **4**.

Fp.: 194–197°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , 300 MHz): 9.8 (br s, 1H, NH), 7.05 (AB-System, A-Teil,  $J_{\text{AB}} = 5.6$  Hz, 1H, Thiophen H-2), 6.84 (AB-System, B-Teil,  $J_{\text{AB}} = 5.6$  Hz, 1H, Thiophen H-3), 3.49 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.61 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{COCH}_2$ ) ppm; MS:  $m/z = 185$  ( $\text{M}^+$ , 90%), 130 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{CCH}_2\text{CO} + \text{H}$ , 38%), 56 (100%); IR:  $\nu = 3079, 2901, 1691, 1638, 1510 \text{ cm}^{-1}$ .

### *2-Acetylamino-3-thienylthioessigsäureethylester (5; C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)*

Es werden 741 mg **1** (3 mmol) in 8 ml Eisessig und 1 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und unter Zugabe von 500 mg Eisenpulver bei 40°C unter Ar 1 d gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Das restliche Fe sowie die Eisensalze werden abfiltriert. Das Filtrat wird mit verd. HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , ges. Natriumbicarbonatlösung und wieder mit  $\text{H}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase reinigt man säulenchromatographisch (Dichlormethan:*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1:1) und erhält 450 mg (58%) eines gelben Öls.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz): 9.8 (br s, 1H, NH), 6.89 (AB-System, A-Teil,  $J_{\text{AB}} = 5.7$  Hz, 1H, Thiophen H-5), 6.81 (AB-System, B-Teil,  $J_{\text{AB}} = 5.7$  Hz, 1H, Thiophen H-4), 4.16 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.42 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.23 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; MS:  $m/z = 259$  ( $\text{M}^+$ , 88%), 217 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$ , 32%), 50 (100%).

### *3-(2-Acetylamino-3-thienylthio)-propionsäuremethylester (6; C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>)*

Es werden 741 mg **2** (3 mmol) in 8 ml Eisessig und 1 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und unter Zugabe von 500 mg Eisenpulver bei 40°C unter Ar 1 d gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen. Das restliche Fe sowie die Eisensalze werden abfiltriert. Das Filtrat

wird mit verd. HCl, H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und wieder mit H<sub>2</sub>O geschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase reinigt man säulenchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1:1) und erhält 600 mg (77%) **6**.

Fp.: 65–70°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 9.2 (br s, 1H, NH), 6.87 (s, 2H, Thiophen H-5 und H-4), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO)ppm; MS: *m/z* = 259 (M<sup>+</sup>, 89%), 217 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO, 91%), 130 (100%); IR: ν = 3224, 1727, 1653, 1539 cm<sup>-1</sup>.

*2-Methyl-2H-thieno[3,2-*b*][1,4]thiazin-3(4H)-on* (**10**; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NOS<sub>2</sub>)

Zu einer Lösung von 2.33 g **9** (10 mmol) in 20 ml CH<sub>3</sub>OH und 40 ml Toluol werden 2.0 g Eisenpulver und 5 ml Eisessig zugegeben. Diese Mischung wird unter Ar 3 h auf 90°C erwärmt. Danach werden die Eisensalze abgenutscht und mehrmals mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Filtration des Rohprodukts durch Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Laufmittel erhält man nach Umkristallisieren aus Toluol 0.59 g (53%) **10**.

Fp.: 137–140°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 9.5 (br s, 1H, NH), 6.85 (AB-System, A-Teil, *J*<sub>AB</sub> = 5.5 Hz, 1H, Thiophen H-5), 6.75 (AB-System, B-Teil, *J*<sub>AB</sub> = 5.6 Hz, 1H, Thiophen H-4), 3.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, SCH), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)ppm; MS: *m/z* = 185 (M<sup>+</sup>, 90%), 142 (M<sup>+</sup>-CONH, 83%), 126 (100%).

*2H-Thieno[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-on* (**13**; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S)

Zu einer Lösung von 2.59 g **11** [9] (10 mmol) in 40 ml CH<sub>3</sub>OH und 80 ml Toluol werden 1.0 g Eisenpulver und 5 ml Eisessig zugegeben. Diese Mischung wird unter Ar für 0.5 h auf 80°C erwärmt. Danach werden die Eisensalze abgenutscht und mehrmals mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wird mit ges. Natriumbicarbonatlösung versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule (4 Petrolbenzin/1 Ethylacetat) filtriert. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 1.28 g (83%) **13**.

Fp.: 155–157°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, 300 MHz): 10.35 (br s, 1H, NH), 6.60 (s, 2H, Thiophen H), 4.54 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>)ppm; MS: *m/z* = 155 (M<sup>+</sup>, 90%), 1.27 (M<sup>+</sup>-CO, 24%), 86 (100%).

*2-Methyl-2H-thieno[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-on* (**14**; C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S)

Zu einer Lösung von 2.45 g **12** [9] (10 mmol) in 40 ml CH<sub>3</sub>OH und 80 ml Toluol werden 2.0 g Eisenpulver und 5 ml Eisessig zugegeben. Diese Mischung wird unter Ar für 2.5 h auf 90°C erwärmt. Danach werden die Eisensalze abgenutscht und mehrmals mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wird mit ges. Natriumbicarbonatlösung versetzt und extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) filtriert. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 1.50 g (89%) **13**.

Fp.: 118–121°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, 300 MHz): 9.30 (br s, 1H, NH), 6.64 (s, 2H, Thiophen H), 4.65 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)ppm; MS: *m/z* = 169 (M<sup>+</sup>, 100%), 141 (14%), 86 (100%); IR: ν = 3213, 3105, 1689, 1653, 1592 cm<sup>-1</sup>.

*3,3'-(3,4-Dinitro-2,5-thiophendiyl)dithio-bis-propansäuremethylester* (**16**; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>)

Zunächst wurde *2,5-Dichlor-3,4-dinitrothiophen* (**15**) nach einer gegenüber Lit. [20] modifizierten Vorschrift hergestellt.

Es werden 15.3 g 2,5-Dichlorthiophen (10 mmol) auf 5°C gekühlt und mit 180 ml auf 0°C gekühlter Nitriersäure (70 ml HNO<sub>3</sub> conc. + 110 ml Schwefelsäure conc.) langsam versetzt, wobei die Reaktionstemperatur nicht über 5°C steigen darf. Nach Beendigung der Zugabe wird 12 h bei Raumtemperatur weitergerührt und danach auf 2 l Eiswasser gegossen. Nach 30 min wird der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 18.8 g (77%) **15**.

Fp.: 86°C (Lit: [20] 88–91°C); MS:  $m/z = 246/244/242$  (M<sup>+</sup>, 15/68/93%), 214/212 (17/22%), 115 (100%).

Es werden 1.38 g Kaliumcarbonat (10 mmol) in 10 ml absolutem DMF suspendiert, mit 1.34 g 3-Mercaptopropionsäuremethylester (11 mmol) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 0.972 g **15** (4 mmol), gelöst in 4 ml absolutem DMF, unter Eiskühlung zugesetzt und 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 500 ml Eiswasser gegossen und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Ethylacetat erhält man 1.24 g (75%) **16**.

Fp.: 78–80°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 3.74 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>), 2.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CO) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 75 MHz): 170.81, 140.18, 52.23, 33.16, 31.44 ppm (zweites Thiophenkohlenstoffatom nicht detektierbar); MS:  $m/z = 410$  (M<sup>+</sup>, 20%), 60 (100%); IR:  $\nu = 2958, 1734, 1504$  cm<sup>-1</sup>.

### 3-(5-Chlor-3,4-dinitro-2-thienylthio)-propionsäuremethylester (**17**; C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>)

Es werden 0.972 g **15** (4 mmol) in 4 ml absolutem DMF gelöst, mit 1.34 g (11 mmol) 3-Mercaptopropionsäuremethylester versetzt und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 500 ml Eiswasser gegossen und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Toluol) und Umkristallisieren aus verd. Ethanol erhält man 0.54 g (42%) **17**.

Fp.: 75°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 75 MHz): 170.58, 52.36, 32.61, 30.28 ppm (Thiophenkohlenstoffatome nicht detektierbar); MS:  $m/z = 328/326$  (M<sup>+</sup>, 6%, 13%), 105/103 (23%, 100%); IR:  $\nu = 1736, 1547, 1502$  cm<sup>-1</sup>.

### 3,3'-(3,4-Amino-2,5-thiophendiyl)dithio-bis-propionsäuremethylester (**18**; C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>)

Es werden 1.64 g **16** (4 mmol) in einem Gemisch aus 20 ml Eisessig und 2 ml Wasser gelöst und auf 70°C erhitzt. Dazu wird portionsweise insgesamt 3.12 g (56 mmol) Eisenpulver zugegeben und eine weitere Stunde erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf 500 ml Eiswasser gegossen; durch Dekantieren wird von unumgesetztem Eisenpulver abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird das Lösungsmittel einrotiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Toluol/Ethylacetat = 7:3) aufgetrennt. Nach Entfernung des Laufmittels erhält man 0.91 g (66%) **18** als dunkles Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 3.86 (br s, 4H, NH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CO) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 75 MHz): 172.16, 141.19, 106.55, 51.80, 34.35, 32.70 ppm; MS:  $m/z = 350$  (M<sup>+</sup>, 59%), 263 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, 100%); IR:  $\nu = 3420, 3332, 1734, 1616$  cm<sup>-1</sup>.

### 3,4,8,9-Tetrahydrothieno[2,3-b:5,4-b']di[1,4]thiazepin-2,10(1H,11H)-dion (**19**; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)

Es werden 3.50 g **18** (10 mmol) in 50 ml Chlorbenzol aufgenommen und nach Zugabe von drei Tropfen Methansulfonsäure unter Rückfluß 28 h erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan: Methanol = 19:1) aufgetrennt. Man erhält 1.30 g (46%) **19**.

Fp.: 275°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>, δ, 300 MHz): 9.25 (s, 2H, NH), 3.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>CO) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>, δ, 75 MHz): 172.40, 134.27, 119.89, 37.01, 33.91 ppm; MS: *m/z* = 286 (M<sup>+</sup>, 81%), 285 (M<sup>+</sup>-H, 67%), 56 (100%); IR:  $\nu$  = 3225, 3083, 2929, 1684 cm<sup>-1</sup>.

*3-(3-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-5-oxo-thieno[2,3-b][1,4]thiazepin-2-ylthio)propansäuremethylester* (**20**; C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>)

Es werden 3.50 g **18** (10 mmol) in 50 ml Toluol aufgenommen und nach Zugabe von drei Tropfen Methansulfonsäure 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Laufmittel: Toluol:Ethylacetat = 3:7) aufgetrennt. Man erhält 1.05 g (34%) **20**.

Fp.: 127–129°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 9.14 (s, 1H, NH), 4.41 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>), 2.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 75 MHz): 175.46, 172.11, 143.87, 130.53, 124.02, 102.66, 51.86, 37.34, 34.29, 34.23, 32.58 ppm; MS: *m/z* = 318 (M<sup>+</sup>, 61%), 287 (M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>, 67%), 231 (100%); IR:  $\nu$  = 3394, 3322, 3203, 1743, 1665 cm<sup>-1</sup>.

*1,2,3,4,8,9,10,11-Octahydrothieno[2,3-b:5,4-b']di[1,4]thiazepin* (**21**; C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)

Es werden 2.86 g **19** (10 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch von je 70 ml absolutem Tetrahydrofuran und absolutem 1,4-Dioxan aufgenommen und 20 min im Ultraschallbad beschallt. Anschließend werden 44 ml einer 1 M Lösung von LiAlH<sub>4</sub> in Tetrahydrofuran langsam zugespritzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 3 h lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige LiAlH<sub>4</sub> mit Ethylacetat vernichtet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O aufgenommen und geschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol:Ethylacetat:Triethylamin = 8:1:1) erhält man 0.70 g (27%) **21**.

Fp.: 132–134°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 300 MHz): 3.63 (br s, 2H, NH), 3.02–2.99 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>), 2.69–2.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NH), 2.22–2.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, 75 MHz): 146.06, 116.43, 47.20, 36.76, 33.97 ppm; MS: *m/z* = 258 (M<sup>+</sup>, 100%).

## Dank

Für die Durchführung von Experimenten danke ich Frau Dr. *Ingrid Laimer* und Herrn Mag. *Harald Eidherr*.

## Literatur

- [1] 14. Mitt.: Erker T (1996) *Scientia Pharmaceutica* **64**: 345
- [2] Gryglewska T, Gryglewski R (1969) *Diss Pharm Pharmacol* **21** (1): 25; CA (1969) **71**: 61305r
- [3] Carr JB (Shell Oil Co.) US Pat 4 164 576; CA (1980) **92**: 41968q
- [4] Carr JB (Shell Oil Co.) US Pat 4 180 572; CA (1980) **92**: 146784e
- [5] Shridhar DR, Jogibhukta M, Joshi PP, Vishwakarma LC, Narayan GK, Singh PP, Rao CS, Junnarkar AY (1981) *Indian J Chem Sect B* **20B** (6): 474; CA (1981) **95**: 115432w
- [6] Chatterjee A, Basa SC (1969) *Chem Ind* **11**: 328; CA (1969) **70**: 115479a
- [7] Oliva L, Addeo F, Chioccare F, Prota G (1978) *Ann Fac Sci Agrar Univ Studi Napoli* **12**: 78; CA (1979) **91**: 2528f
- [8] Lacy GH, Hirano SS, Victoria JJ, Kelman A, Upper CD (1979) *Phytopathology* **69**(7): 757; CA (1979) **91**: 154427k



- [9] Laimer I, Erker T (1994) *Scientia Pharmaceutica* **62**: 39
- [10] Paulmier C, Outurquin F (1983) *J Heterocyclic Chem* **20**: 113
- [11] Stöckler G (1990) Diplomarbeit, Universität Wien
- [12] Garcia EE, Benjamin LE, Fryer RI (1973) *J Heterocyclic Chem* **10**: 51
- [13] Muth H, Sauerbier M (1980) In: *Methoden der organischen Chemie (Houben–Weyl)*, Band 4/1d. Thieme, Stuttgart, p 568
- [14] Cadogan JIG, Todd MJ (1969) *J Chem Soc (C)* 2808
- [15] Somei M, Kato K, Inoue S (1980) *Chem Pharm Bull* **28**: 2515
- [16] Steinkopf W (1914) *Liebigs Ann Chem* **403**: 17
- [17] Motoyama R, Ose J, Wada H, Imoto E (1960) *Chem Abstracts* **54**: 22560b
- [18] Raich WJ, Hamilton CS (1957) *J Am Chem Soc* **79**: 3800
- [19] Snyder HR, Carpino LA, Zack JF, Mills JF (1957) *J Am Chem Soc* **79**: 2556
- [20] Steinkopf W, Jacop H, Penz H (1934) *Liebigs Ann Chem* **512**: 136

*Received January 14, 1998. Accepted (revised) February 22, 1998*