

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, Germany

## Potenzielle Antiallergika

### 3. Mitt.: Synthese und Transformationen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureestern<sup>1-4</sup>

K. GÖRLITZER und C. KRAMER

Die Titelverbindungen **2a, b** werden durch Umsetzung des Kaliumsalzes der 3-Amino-benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure (**1**) mit Acetylendicarbonsäurediestern in Eisessig erhalten. Die Substanz **2a** liefert bei Verseifung die Carbonsäure **2c**; mit Phosphoroxylchlorid entsteht das 4-Chlorpyridin **3**. Das durch Boranat-Reduktion gebildete Carbinol **4** wird mit aktiviertem Braunstein zum Carbaldehyd **5** dehydriert. **2a** reagiert mit Methyljodid zu einem trennbaren Gemisch der *O*- und *N*-Alkylierungsprodukte **6a** und **7a**, **2b** mit Ethyljodid nur zum 4-Ethoxypyridin **6b**. Aus den Estern **6a, 7a** werden durch alkalische Hydrolyse die Carbonsäuren **6c, 7b** erhalten. Nach Reduktion der Ester **6a, 7a** zu den Carbinolen **8, 9** werden durch Oxidation die Carbaldehyde **10, 11** gewonnen. Aus den Aldehyden **10, 11** werden über die Aldoxime **13, 14** und die Carbonitrile **15, 16** die 1*H*-Tetrazole **17, 18** synthetisiert. Mit den  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern **19** in Eisessig reagieren die Aldehyde **10, 11** zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **20, 21**, die zu den Pyridinen (Py) **22, 23** dehydriert werden. Die Halbstufenpotenziale  $E_{1/2}$  des Redox-Systems DHP/Py werden durch Differenzpulsvoltammetrie bestimmt, als Referenzsubstanz dient Nifedipin.

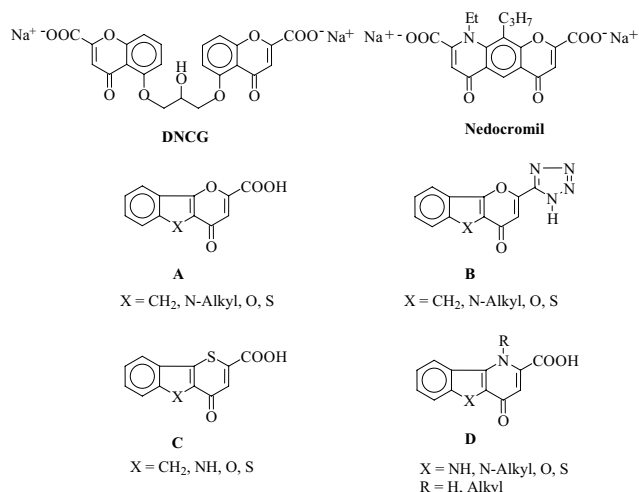
#### Potential antiallergics

#### Part 3: Synthesis and transformations of 1,4-dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylic acid esters

The title compounds **2a, b** are obtained by reaction of potassium 3-aminobenzo[*b*]thiophene-2-carboxylate (**1**) with acetylenedicarboxylic acid esters in acetic acid. The substance **2a** gives the carboxylic acid **2c** by saponification, reaction with phosphoryl chloride affords the 4-chloropyridine **3**. The carbinol **4**, received by boranate reduction, was dehydrogenated with activated manganese dioxide to yield the carbaldehyde **5**. Compound **2a** reacts with methyl iodide to give a separable mixture of the *O*- and *N*-alkylated products **6a** and **7a**, while by reaction of **2b** with ethyl iodide only the 4-ethoxypyridine **6b** is formed. The carboxylic acids **6c, 7b** are obtained by alkaline hydrolysis of the esters **6a, 7a**. The carbinols **8, 9**, formed by reduction of the esters **6a, 7a**, are oxidized to give the carbaldehydes **10, 11**. The 1*H*-tetrazoles **17, 18** are synthesized from the aldehydes **10, 11** via the aldioximes **13, 14** and the nitriles **15, 16**. The aldehydes **10, 11** react with the  $\beta$ -aminocrotonic acid esters **19** in acetic acid to yield the 1,4-dihydropyridines (DHP) **20, 21**, which are dehydrogenated to form the pyridines (Py) **22, 23**. The half-wave potentials  $E_{1/2}$  of the redox system DHP/Py is determined by difference pulse voltammetry using nifedipine as reference substance.

#### 1. Einleitung

Im Rahmen von Struktur-Wirkungs-Untersuchungen und auf der Suche nach oral applizierbaren Antiallergika wurden in Abwandlung des Arzneistoffs Dinatriumcromoglicat (**DNCG**) tricyclische Verbindungen **A** dargestellt, bei denen ein Fünfring zwischen Aromat und 4-Pyron-2-carbonsäure eingeschoben wurde. Dabei resultierten die Substanzklassen der Indeno[1,2-*b*]pyrone ( $X=CH_2$ ) [1], Pyro[3,2-*b*]indole ( $X=NMe$ ,  $NEt$ ) [2], [1] Benzofuro[3,2-*b*]pyrone ( $X=O$ ) [3, 4] und [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyrone ( $X=S$ ) [3, 4]. Letztere Carbonsäure erwies sich in ihrer Fähigkeit, die passive cutane Anaphylaxie-Reaktion (PCA-Test) bei Ratten zu hemmen, als halb so wirksam wie die Standardsubstanz DNCG. Auch die 2-(1*H*-Tetrazolyl)-Verbindungen **B**, die eine mit den 2-Carbonsäuren vergleichbare Acidität aufweisen, zeigen antiallergische Aktivität [5–7]. Die 4-Thiopyron-2-carbonsäure **C** ( $X=NH$ ) besitzt im PCA-Test eine relative Wirkungsstärke von 75% gegenüber DNCG [8]. Nach der Einführung von Nedocromil-Natrium als Nachfolgepräparat für DNCG beanspruchen auch die Tricyclen **D**, die ein 4-Pyridon-2-carbonsäure-Strukturelement aufweisen, pharmazeutisches Interesse. Nach der Synthese der Tricyclen **D** mit  $X=NR$  ( $R=H$ , Alkyl) [9] und  $X=O$  [10] wird hier über die Darstellung der Schwefel-Analoga ( $X=S$ ) und die Umwandlung der funktionellen Gruppen dieser Substanzklasse berichtet.



#### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

##### 2.1. Synthese der [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureester

Als Edukt für die Darstellung der [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureester **2a, b** dient das Kaliumsalz der 3-Aminobenzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure (**1**) [11, 12]. Durch Umsetzung von **1** mit Acetylendicarbonsäurediestern in Eisessig erhält man in einer Eintopf-Reaktion die Titelsubstanzen **2a, b**. Nach Protonierung von **1** zur viny-

logen Carbamidsäure tritt unter heftiger Gasentwicklung Decarboxylierung ein, dann erfolgt die nucleophile Addition des Amins an die aktivierte C-C-Dreifachbindung, der sich eine intramolekulare Cyclisierung unter Alkohol-Eliminierung anschließt.

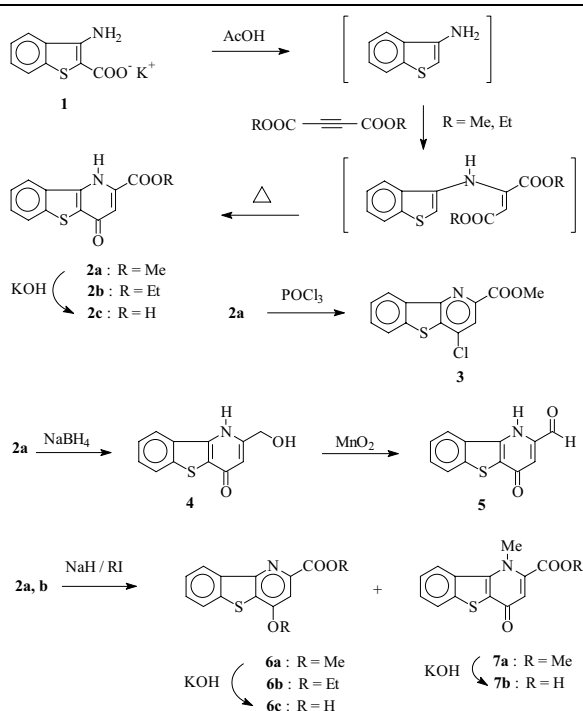
Die Verbindungen **2a, b** liegen in der 4-Pyridon-Form vor, wie die Festkörper-IR-Spektren mit 2 Carbonylvalenzschwingungen beweisen. Bei  $1725\text{ cm}^{-1}$  absorbiert die Esterbande, bei  $1650\text{ cm}^{-1}$  wird mit größerer Intensität die vinyloge Amidbande registriert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2a** tritt 3-H, durch die elektronenziehende Esterfunktion entschirmt, bei  $\delta = 7,20$  in Resonanz. Die Carbonsäure **2c**<sup>5</sup> wird durch Verseifung des Esters **2a** mit ethanolischer Kalilauge und anschließendem Ansäuern gewonnen.

Durch Erhitzen des Esters **2a** mit Phosphoroxotrichlorid wird der 4-Chlorpyridin-2-carbonsäureester **3** erhalten. Der Molpeak im MS von **3** zeigt das charakteristische Isotopenmuster für ein organisch gebundenes Chlor [13]. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3** erscheint das Singulett des Pyridin-3-H stark tieffeldverschoben bei  $\delta = 8,01$ , was auf den – I-Effekt der Substituenten in 2- und 4-Stellung zurückzuführen ist.

Die Boranat-Reduktion des Esters **2a** führt zum Carbinol **4**. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4** erfährt 3-H eine drastische Hochfeldverschiebung zu  $\delta = 6,53$ , weil die elektronenziehende Gruppe in 2-Position fehlt. Die allein verbliebene intensive Carbonyl-Bande bei  $1640\text{ cm}^{-1}$  im Festkörper-IR-Spektrum beweist, dass auch das Carbinol in der 4-Pyridon-Form existiert. Das Carbinol **4** kann zwar mit aktiviertem Braunstein [14] zum Carbaldehyd **5** oxidiert werden, doch die Ausbeute liegt unter 1%. Das IR-Spektrum zeigt wieder eine zweite Carbonylschwingung für den Aldehyd bei  $1695\text{ cm}^{-1}$ . Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bewirkt die Konjugation des Aldehyds mit der C–C-Doppelbindung, daß das 3-H wieder zu tieferem Feld verschoben bei  $\delta = 7,38$  in Resonanz tritt.

Durch Alkylierung der Pyridone **2a, b** sollten für entsprechende Umsetzungen besser lösliche Verbindungen darstellbar sein. Deprotonierung des 4-Pyridon-2-carbonsäuremethylesters **2a** mit Natriumhydrid in Dimethylformamid

Schema 1



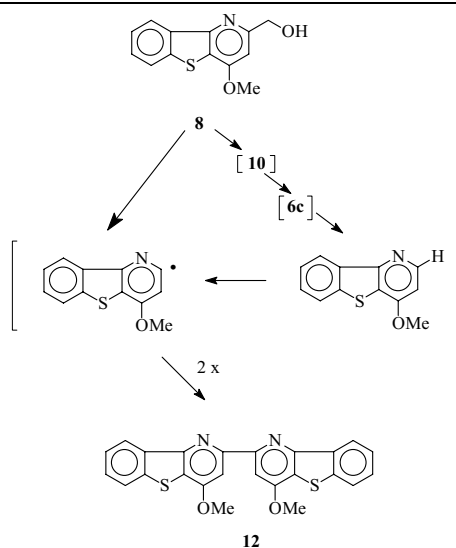
(DMF) und anschließende Reaktion mit Methyljodid liefert ein Gemisch, aus dem mittels Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) das 4-Methoxypyridin **6a** und das 1-Methyl-4-pyridon **7a** isoliert werden können. Die Strukturzuordnung der O- und N-Methylierungsprodukte wird durch die Zahl der Carbonylvalenzschwingungen in den IR-Spektren, die Tieffeldverschiebung des Pyridin-3-H im Verhältnis zum Pyridon-3-H in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie die bathochrome Verschiebung des längstwelligen Maximums des 1-Methyl-4-pyridons (= Merocyanin) gegenüber dem 4-Methoxypyridin (= Heteroaromat) in den UV/Vis-Spektren ermöglicht. Wird der 4-Pyridon-3-carbonsäureethylester **2b** mit Natriumhydrid und Ethyljodid in DMF umgesetzt, so kann nach Aufarbeitung und Reinigung nur das O-alkylierte Pyridin **6b** dargestellt werden. Durch Verseifung der Ester **6a** und **7a** mit ethanolischer Kalilauge werden nach Ansäuern die Carbonsäuren **6c**<sup>5</sup> und **7b**<sup>5</sup> erhalten.

## 2.2. Darstellung und Reaktionen von [1]Benzothieno[3,2-b]-pyridin-2-carbaldehyden

Reduktion der Ester **6a** und **7a** mit Natriumborhydrid in Methanol liefert die Carbinole **8** und **9**, die mit aktiviertem Braunstein zu den Carbaldehyden **10** und **11** dehydriert werden (Schema 3). Aus der Mutterlauge von **10** können geringe Mengen eines farblosen, hochschmelzenden Nebenproduktes isoliert werden. Im IR-Spektrum findet man im Doppelbindungsbereich Banden bei  $1625$  und  $1580\text{ cm}^{-1}$ , während Carbonyl-, NH- und OH-Valenzschwingungen fehlen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist Resonanzsignale für 4 aromatische Protonen und zwei Singulett auf, die sich einer Methoxy-Gruppe ( $\delta = 4,05$ ) und einem Pyridin-3-H ( $\delta = 7,31$ ) zuordnen lassen. Der Molpeak im MS liegt bei  $m/z = 428$  und beweist, dass das symmetrische Dimer **12** entstanden sein muss. Als Reaktionsmechanismus kommt die Bildung eines Radikals in Betracht, welches entweder direkt über die Abspaltung von Formaldehyd und eines Wasserstoffatoms aus dem Carbinoleddukt **8** oder nach Oxidation des Hauptprodukts **10** zur Carbonsäure **6c** und deren Decarboxylierung entsteht (Schema 2).

Aus den Carbaldehyden **10** und **11** werden mit Hydroxylaminhydrochlorid die Carbaldoxime **13** und **14** dargestellt. Während **13** in einheitlicher Form isoliert wird, fällt **14** als E/Z-Gemisch an. Die analogen 2-Carbaldoxime aus der Pyrido[3,2-b]indol- [9] und [1]Benzofuro[3,2-b]-pyri-

Schema 2



din-Reihe [10] liegen als Gemische der geometrischen Isomere mit durchschnittlich 73% *E*-Anteil vor, sodass **13** *E*-Konfiguration zukommen sollte. Maßgeblich für die Konfigurationszuordnung der Isomere **14** ist im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die Differenz der chemischen Verschiebungen von Aldimin- und Hydroxyl-Proton, die bei *E*-Isomeren ca. 3 ppm und bei *Z*-Isomeren ca. 4 ppm beträgt, wobei die größere Differenz stets der *Z*-Konfiguration entspricht [15]. Für **14** resultiert mit  $\Delta\delta = 3,99$  und  $\Delta\delta = 4,86$  nach Integration der entsprechenden Signale ein *E/Z*-Verhältnis von 40 : 60.

Durch Dehydratisierung der Aldoxime **13** und **14** mit Trifluoracetylimidazol (TFAI) [16] werden die Nitrile **15** und **16** gewonnen, wie die IR-Spektren mit Schwingungen für die C-N-Dreifachbindungen bei  $2240\text{ cm}^{-1}$  zeigen. Aus den Nitrilen **15** und **16** werden durch Umsetzung mit Natriumazid/Ammoniumchlorid [17] die Tetrazole **17**<sup>5</sup> und **18**<sup>5</sup> hergestellt, die als 1*H*-Tautomere [18] vorliegen. Die Abspaltung von Stickstoffwasserstoffsäure aus **17** und **18** [ $\text{M}^{+}-43$ ] im MS belegt die Tetrazolstruktur.

Beim Erhitzen des Carbaldehyds **11** mit  $\beta$ -Aminocrotonsäuremethylester (**19a**) in Ethanol (Hantzsch-Synthese [19]) erfolgt keine Umsetzung. In siedendem Eisessig als Lösungsmittel tritt schnell Zersetzung ein. Als beste Variante zur Darstellung des 1,4-Dihydropyridins (DHP) **21a** erweist sich die Untersuchung zufolge die Umsetzung der Komponenten im Verhältnis 1:10 in Eisessig bei 65–75 °C über eine Woche. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes beträgt die Ausbeute jedoch nur 6%. Mit  $\beta$ -Aminocrotonsäureethylester (**19b**) wird unter gleichen Bedingungen nur das Oxidationsprodukt von **21b**, das Pyridin **23b**, isoliert. Zur Darstellung der DHP **20** aus dem Carbaldehyd **10** und den  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern **19** in Eisessig muss die Reaktionstemperatur auf 50–60 °C gesenkt werden. Die Ausbeuten betragen in dieser Reihe dann 11% für den Dimethylester **20a** und 24% für den Diethylester **20b**. Aus der Mutterlauge des 1,4-DHP **20b** wird ein gelbes Öl gewonnen, dessen spektroskopische Daten für das 2,2'-Bipyridin **24** sprechen. Zur weiteren chemischen Charakterisierung werden die 1,4-DHP **20**

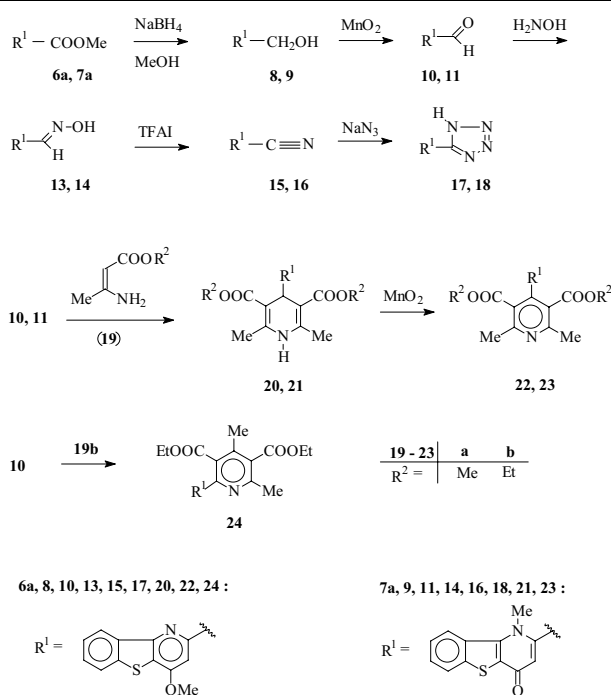
und **21a** mit aktiviertem Braunstein zu den korrespondierenden Pyridinen **22** und **23a** dehydriert.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit Signalen für magnetisch äquivalente Protonen der Methyl-Gruppen in 2- und 6-Stellung sowie der Estergruppen und 2 Singulets für ein Methin-Proton und ein mit Deuteriumoxid austauschbares NH-Proton beweisen das Vorliegen der symmetrischen 1,4-DHP **20** und **21**. Die MS zeigen die für 1,4-DHP charakteristische Fragmentierung unter Verlust des 4-Substituenten. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der 2,4'-Bipyridine **22** und **23** sind die 2,6-Methyl-Gruppen aufgrund des –I-Effekts des Pyridin-Stickstoffs paramagnetisch verschoben. Dagegen werden für das Nebenprodukt **24** jeweils zwei Resonanzsignale für die Ringmethyl- und Ethylester-Protonen registriert und damit die Struktur eines unsymmetrischen Pyridins bewiesen (Schema 3).

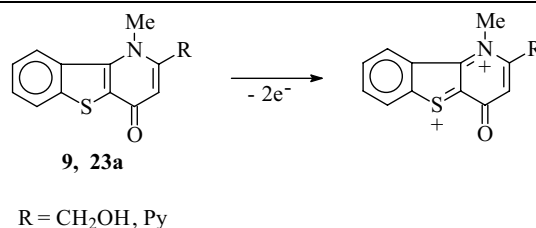
### 2.3. Elektrochemische Untersuchungen zur Stabilität der 1,4-DHP **20** und **21**

Als Maß für die Stabilität der 1,4-DHP **20** und **21** sind die Halbstufenpotenziale  $E_{1/2}$  für das Redox-Paar DHP/Py im Vergleich zu der Referenzsubstanz Nifedipin zu bewerten. Dazu werden die 1,4-DHP durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) mittels Differenzpuls-Voltammetrie (DPV) dehydriert. Die 1,4-DHP werden in Acetonitril gelöst, das als Leitsalz Lithiumperchlorat enthält. Als Bezugselektrode fungiert eine gesättigte Kalomелеlektrode (GKE). Die Auswertung erfolgt durch graphische Ermittlung des Spitzenpotentials  $E_p$  und die Berechnung nach  $E_{1/2} = E_p + DE/2$  ( $DE$  = Pulsamplitude) [20]. Gegenüber Nifedipin mit  $E_{1/2} = 1,15\text{ V}$  [20] erweisen sich **20a** ( $E_{1/2} = 1,31\text{ V}$ ) und **20b** ( $E_{1/2} = 1,29\text{ V}$ ) als stabiler gegenüber Oxidationsmitteln. Volke et al. [21–23] haben bewiesen, dass der Dehydrierung von 1,4-DHP vom Nifedipin-Typ eine zweielektronige Umsetzung zu Py zugrunde liegt. Überraschenderweise weist das 1,4-DHP **21a** zwei Spitzenpotentiale mit  $E_{1/2} = 1,17$  und  $1,40\text{ V}$  auf, was sich durch die Bildung eines chinoiden Systems mit kationischen Heteroatomen erklären lässt (Schema 4). Zur Überprüfung wird das Carbinol **9**, das eine dem 1,4-DHP vergleichbare Elektronendichte am Tricyclus aufweist, in die Untersuchungen einbezogen. Für das Carbinol **9** wird das Halbstufenpotenzial  $E_{1/2} = 1,31\text{ V}$  vermittelt. Bei den Verbindungen **9** und **21a** tritt eine einstufige zweielektronige Oxidation ein. Das niedrigere Spitzenpotential von **21a** dürfte dem Redox-Paar 1,4-DHP/Py zuzuordnen sein, da sich **21a** chemisch besonders leicht zu **23a** dehydrieren lässt und beim Versuch zur Darstellung von **21b** durch Hantzsch-Synthese nur dessen Oxidationsprodukt **23b** gefasst werden kann.

Schema 3



Schema 4



## 3. Experimenteller Teil

### 3.1. Allgemeine Angaben [10]

### 3.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Pyridon-2-carbonsäureester **2** (AAV 1)

11,6 g (50 mmol) **1** werden auf einmal mit einer Mischung von 100 ml Eisessig und 60 mmol des entsprechenden Acetylcyclohexan-carbonsäureesters versetzt. Die Suspension, die eine heftige Gasentwicklung zeigt, wird 4 h

bei RT gerührt. Intermediär entsteht eine klare braune Lösung, aus der mit zunehmender Zeit das Reaktionsprodukt ausfällt. Man lässt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht zuerst mit 100 ml AcOH, dann mit 200 ml Et<sub>2</sub>O, trocknet und kristallisiert aus dem angegebenen Lösungsmittel um.

### 3.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbonsäuren 2c, 6c und 7b (AAV 2)

1 mmol Ester (**2a**, **6a**, **7a**) wird mit 40 ml EtOH 96% und 20 ml KOH 50% 30 min unter Rückfluss erhitzt. Die nach dem Abkühlen erhaltene klare Lösung wird mit 50 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und vorsichtig mit HCl 36% angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit 100–200 ml H<sub>2</sub>O säurefrei gewaschen, getrocknet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

### 3.4. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldehyde 5, 10 und 11 (AAV 3)

1 mmol Carbinol (**4**, **8**, **9**) wird in der benötigten Menge Toluol unter Erwärmen gelöst. Man lässt auf 50 °C abkühlen, fügt aktivierten MnO<sub>2</sub> im Überschuss hinzu und erhitzt so lange unter Rückfluss am Wasserabscheider, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Es wird heiß über eine Fritte G 3 abgesaugt und mehrmals mit insgesamt 500 ml heißem EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 50 ml i. Vak. eingengt und zur Beseitigung letzter Spuren an MnO<sub>2</sub> klar filtriert, i. Vak. zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

### 3.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung des 4-Pyridons 2a (AAV 4)

0,78 g (3 mmol) **2a** werden mit 0,14 g (6 mmol) NaH vermischt. Man fügt unter Rühren 70 ml DMF hinzu, erwärmt auf 70 °C und pipettiert 0,85 g (6 mmol) MeI zum Reaktionsansatz. Nach 3 h Rühren bei 70 °C lässt man auf RT abkühlen und gießt die klare gelbe Lösung auf 300 ml Eiswasser. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Aus dem getrockneten Rohprodukt wird eine gesättigte Lösung in CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (9:2) hergestellt, die durch CLC an Kieselgel getrennt wird. Es werden 100 ml der gesättigten Lösung auf die rotierende, nicht vorbehandelte Platte aufgetragen. 1. Fraktion **6a**, Eluent: Et<sub>2</sub>O/Petroläther, Sdp. 30–75 °C (1:1). 2. Fraktion **7a**, Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (9:2). Die Fraktionen werden i. Vak. eingengt und umkristallisiert.

### 3.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbinole 8 und 9 (AAV 5)

3 mmol Ester (**6a**, **7a**) werden in der zur Lösung notwendigen Menge MeOH unter Erwärmen und Rühren gelöst. Man lässt auf RT erkalten und fügt 10 mmol NaBH<sub>4</sub> zum Ansatz hinzu. Unter dc Kontrolle wird der Reaktionsansatz so lange mit kleinen Portionen NaBH<sub>4</sub> versetzt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt. Die Reaktionszeiten sind bei den einzelnen Substanzen angegeben. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt unter kräftigem Schütteln mit 250 ml kaltem H<sub>2</sub>O gemischt. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

### 3.7. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Aldoxime 13 und 14 (AAV 6)

1 mmol Carbaldehyd (**10**, **11**) und 2 mmol Hydroxylaminhydrochlorid werden unter Erwärmen in 80 ml EtOH 96% gelöst. Man fügt 0,05 ml HCl 36% zum Ansatz und rührt 1 d bei RT. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

### 3.8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Nitrile 15 und 16 (AAV 7)

1 mmol Carbaldoxim (**13**, **14**) wird mit 80 ml THF und 5 mmol Trifluoracetylimidazol (TFAI) 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen, fügt 50 ml H<sub>2</sub>O hinzu und extrahiert mit 100 ml CHCl<sub>3</sub>. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingedampft.

### 3.9. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tetrazole 17 und 18 (AAV 8)

Unter Eiskühlung wird eine Suspension aus 1 mmol Carbonitril (**15**, **16**) und 50 ml DMF hergestellt. Dann werden 10 mmol NaN<sub>3</sub> und 10 mmol NH<sub>4</sub>Cl hinzugefügt und der Reaktionsansatz 6 d unter Rühren auf 70 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit HCl 10% angesäuert. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt, mit 20 ml kaltem H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

### 3.10. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit 10 (AAV 9)

0,23 g (1 mmol) **10** und 10 mmol des entsprechenden  $\beta$ -Aminocrotonsäureesters werden in 60 ml AcOH 7 d bei 50–60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 60 ml H<sub>2</sub>O versetzt

und durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab, trocknet und reinigt durch fraktionierende Kristallisation.

### 3.11. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur DHP-Synthese nach Hantzsch mit 11 (AAV 10)

0,23 g (1 mmol) **11** und 10 mmol des entsprechenden  $\beta$ -Aminocrotonsäureesters werden in 80 ml AcOH gelöst und 7 d bei 65–75 °C unter dc Kontrolle gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. auf 5 ml eingengt, mit 20 ml Toluol versetzt und 12 h bei 4 °C aufbewahrt. Man saugt ab und kristallisiert um.

### 3.12. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridine 22 und 23 (AAV 11)

0,5 mmol 1,4 DHP (**20**, **21**) werden in 100 ml Toluol gelöst, mit 4 mmol aktiviertem MnO<sub>2</sub> versetzt und 8 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wird in der Siedehitze über eine Fritte G 3 abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit insgesamt 200 ml EtOAc gewaschen. Die vereinigten Lösungsmittel werden bis auf 40 ml i. Vak. abdestilliert, filtriert und zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

### 3.13. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester (**2a**)

Darstellung aus **1** [12] mit Acetylendicarbonsäuredimethylester nach AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 329 °C (AcOH) Ausbeute: 2,46 g (19%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3,99 (s, OCH<sub>3</sub>), 7,20 (s, 3-H), 7,58 (mc, 7-H, 8-H), 8,09 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 9-H), 8,40 (d, J = 7 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O, Ester), 1645 (C=O, Pyridon), 1605 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 259 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 212 nm (4,25), 239 (4,24), 283 (3,49), 318 (3,62), 380 (3,62). C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (259,3)

### 3.14. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäureethylester (**2b**)

Darstellung aus **1** [12] mit Acetylendicarbonsäurediethylester nach AAV 1. Gelbe Kristalle, Schmp. 273–274 °C (THF) Ausbeute: 3,28 g (24%). MS (EI): m/z (%) = 273 (100) [M]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (273,3)

### 3.15. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure (**2c**)

Darstellung aus **2a** gemäß AAV 2. Dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 360 °C, Zers. (AcOH). Ausbeute: 221 mg (90%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7,17 (s, 3-H), 7,53 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 7-H), 7,58 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 8-H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8,40 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600 – 3200 (NH), 3000–2400 (OH), 1650, 1600 (C=O, Säure, Pyridon, C=C). MS (EI): m/z (%) = 245 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 212 nm (4,22), 234 (4,20), 239 (4,21), 281 (3,50), 318 (3,62), 380 (3,60). C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>S (245,3)

### 3.16. 4-Chlor-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester (**3**)

0,78 g (3 mmol) **2a** werden in 50 ml POCl<sub>3</sub> gelöst und 3 d unter Rückfluss erhitzt. Es wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der ölige Rückstand mit 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt und dreimal mit 50 ml CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Farblose Kristalle, Schmp. 173 °C (Ligroin). Ausbeute: 0,69 g (83%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4,03 (s, OCH<sub>3</sub>), 7,64 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7,73 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8,01 (s, 3-H), 8,20 (d, J = 8, 9-H), 8,40 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1710 (C=O), 1600 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 277 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 nm (4,26), 247 (4,19), 284 (4,01), 319 (3,85), 370 (3,78). C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub>S (277,7)

### 3.17. 2-Hydroxymethyl-1,4-dihydro-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-4-on (**4**)

0,26 g (1 mmol) **2a** werden mit 30 mmol NaBH<sub>4</sub> verrieben, in einen 500 ml Kolben überführt und unter Rühren tropfenweise mit 250 ml MeOH versetzt. Unter dc Kontrolle wird nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung solange NaBH<sub>4</sub> in Portionen von jeweils 1 mmol hinzugefügt, bis sich kein Edukt mehr nachweisen lässt (Reaktionszeit 7 d). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 300 ml H<sub>2</sub>O versetzt und nach 2 d bei 5 °C abgesaugt, mit 100 ml kaltem H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Gelbe Kristalle, Schmp. 258 °C (EtOH). Ausbeute: 123 mg (53%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 4,63 (s, br., CH<sub>2</sub>), 5,75 (s, br., OH), 6,53 (s, 3-H), 7,52 (mc, 7-H, 8-H), 8,04 (d, J = 7 Hz, 9-H), 8,42 (d, J = 7 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500 – 3200 (NH, OH), 1640 (C=O), 1585 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 231 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 227 (4,28), 261 (3,82), 277 (3,74), 299 (3,68), 317 (3,55), 343 (3,58), 360 (3,50). C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (231,3)

**3.18. 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyd (5)**

Darstellung aus **4** gemäß AAV 3 mit 750 ml Toluol, Reaktionszeit 1 d. Rotbraune Kristalle, Schmp. 349 °C, Zers. (Toluol). Ausbeute: 2 mg (<1%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 7.38 (s, 3-H), 7.55 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 7-H), 7.60 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 8-H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 6-H), 10.18 (s, CHO). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1695 (C=O, Aldehyd), 1650 (C=O, Pyridon). MS (EI): m/z (%) = 229 (100) [M]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NOS (229,3)

**3.19. 4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester (6a)**

Darstellung aus **2a** nach AAV 4, 1. Fraktion. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 128 °C (Ligroin). Ausbeute: 0,39 g (47%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.00 (s, COOCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 7.39 (s, 3-H), 7.58 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 7-H), 7.64 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 8-H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O), 1600, 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 273 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 283 nm (3.54), 314 (3.82), 377 (3.78). C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (273,3).

**3.20. 4-Ethoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäureethylester (6b)**

0,27 g (1 mmol) **2b**, 3 mmol NaH und 40 ml DMF werden unter Rühren auf 60–70 °C erwärmt. Man fügt 3 mmol EtI hinzu und rührt noch 5 h. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand mit 30 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit 120 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, bis auf 15 ml eingengt und durch CLC an Kieselgel (Eluent: CHCl<sub>3</sub>/EtOAc 9:2) gereinigt. Die 1. Fraktion enthält **6b**. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 103–104 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausbeute: 57 mg (19%). MS (EI): m/z (%) = 301 (100) [M]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (301,4)

**3.21. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäuremethylester (7a)**

Isolierung nach 3.19., 2. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. 225 °C (EtOH). Ausbeute: 0,32 g (39%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 3.97 (s, 2-COOCH<sub>3</sub>), 4.12 (s, 1-NCH<sub>3</sub>), 7.14 (s, 3-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1720 (C=O, Ester), 1650 (C=O, Pyridon). MS (EI): m/z (%) = 273 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 282 nm (3.83), 328 (3.80), 406 (3.87). C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (273,3)

**3.22. 4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure (6c)**

Darstellung aus **6a** gemäß AAV 2. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 264–266 °C (EtOH). Ausbeute 239 mg (92%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.10 (s, 4-OCH<sub>3</sub>), 7.43 (s, 3-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300 – 2400 (OH), 1700 (C=O), 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 259 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 281 nm (3.50), 314 (3.78), 376 (3.74). C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (259,3)

**3.23. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäure (7b)**

Darstellung aus **7a** gemäß AAV 2. Gelbe Kristalle, Schmp. 320 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 241 mg (93%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.13 (s, 1-NCH<sub>3</sub>), 7.13 (s, 3-H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300 – 2500 (OH), 1700 (C=O, Säure), 1620 (C=O, Pyridon, C=C). MS (EI): m/z (%) = 259 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 282 nm (3.82), 328 (3.79), 405 (3.87). C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S (259,3)

**3.24. (4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)methanol (8)**

Darstellung aus **6a** gemäß AAV 5, Reaktionszeit 40 h. Farblose Kristalle, Schmp. 118–119 °C (Ligroin). Ausbeute: 434 mg (59%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.05 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.79 (d, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.81 (t, J = 6 Hz, OH), 6.96 (s, 3-H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.54 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400 – 3100 (OH), 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 245 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 239 (4.19), 259 (4.24), 298 (4.18), 338 (3.83). C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (245,3)

**3.25. 2-Hydroxymethyl-1-methyl-1,4-dihydro-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-4-on (9)**

Darstellung aus **7a** gemäß AAV 5, Reaktionszeit 4 h. Gelbliche Kristalle, Schmp. 218–219 °C (EtOH). Ausbeute: 530 mg (72%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.06 (s, NCH<sub>3</sub>), 4.61 (d, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.75 (t, J = 6 Hz, OH), 6.61 (s, 3-H), 7.52 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 7-H), 7.54 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 8-H), 8.09 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 9-H), 8.52 (dd, J = 8,

J = 1 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3305 (OH), 1650 (C=O). MS (EI): m/z (%) = 245 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 282 (3.62), 315 (3.87), 378 (3.84). C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (245,3)

**3.26. 4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyd (10)**

Darstellung aus **8** gemäß AAV 3 mit 400 ml Toluol, Reaktionszeit 6 h. Gelbe Nadeln, Schmp. 154–155 °C (Ligroin). Ausbeute: 63 mg (26%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.11 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.59 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.68 (s, 3-H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.35 (d, J = 8 Hz, 6-H), 10.28 (s, CHO). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1690 (C=O), 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 244 (4.52), 295 (3.74), 320 (3.73), 389 (3.83). C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (243,3)

**3.27. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbaldehyd (11)**

Darstellung aus **9** gemäß AAV 3 mit 500 ml Toluol, Reaktionszeit 12 h. Braune Nadeln, Schmp. 282–285 °C (EtOAc). Ausbeute: 71 mg (29%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.15 (s, NCH<sub>3</sub>), 7.40 (s, 3-H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.58 (d, J = 8 Hz, 6-H), 10.12 (s, CHO). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1695 (C=O, Aldehyd), 1650 (C=O, Pyridon). MS (EI): m/z (%) = 243 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 241 (4.26), 255 (4.31), 319 (3.91), 426 (3.86). C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (243,3)

**3.28. 2,2'-Bi-(4-methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin) (12)**

Die bei der Synthese von **10** (3.26.) erhaltene Mutterlauge wird auf 10 ml eingengt, 1 d bei 5 °C aufbewahrt und abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 355 °C, Zers. (Toluol/EtOAc). Ausbeute: 9 mg (2%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.05 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.31 (s, 3-H, 3'-H), 7.51 (t, J = 8 Hz, 7-H, 7'-H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 8-H, 8'-H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 9-H, 9'-H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 6-H, 6'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1625, 1580, 1550 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 428 (10) [M]<sup>+</sup>, 273 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 1:1): t<sub>S</sub> = 1.10 min. C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (428,5)

**3.29. (E)-4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbaldoxim (13)**

Darstellung aus **10** nach AAV 6. Fast farblose Kristalle, Schmp. 179 °C (Ligroin). Ausbeute: 183 mg (71%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.07 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.21 (s, 3-H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.35 (d, J = 8 Hz, 6-H), 8.51 (s, CH=N), 12.30 (s, OH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3430 (OH), 1600, 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 258 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 306 (3.82), 386 (3.78). C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (258,3)

**3.30. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbaldoxim (14)**

Darstellung aus **11** nach AAV 6. Gelbe Kristalle, Schmp. 280 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 204 mg (79%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.10 (s, NCH<sub>3</sub>, Z-Isomer), 4.12 (s, NCH<sub>3</sub>, E-Isomer), 6.88 (s, 3-H, E-Isomer), 7.31 (s, 3-H, Z-Isomer), 7.53 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 8-H), 7.64 (s, CH=N, Z-Isomer), 8.10 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.34 (s, CH=N, E-Isomer), 8.57 (d, J = 8 Hz, 6-H), 12.33 (s, OH, E-Isomer), 12.50 (s, OH, Z-Isomer), E/Z = 40:60. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3140 (OH), 1635 (C=O), 1590 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 258 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 270 (4.05), 313 (3.80), 325 (3.78), 393 (3.82). C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (258,3)

**3.31. 4-Methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonitril (15)**

Darstellung aus **13** nach AAV 7. Gelbe Kristalle, Schmp. 161 °C (Ligroin). Ausbeute: 171 mg (71%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.05 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.55 (s, 3-H), 7.60 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 7-H), 7.68 (dt, J = 8, J = 1 Hz, 8-H), 8.13 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 9-H), 8.26 (dd, J = 8, J = 1 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2240 (CN), 1595, 1580 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 240 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 278 (3.69), 315 (4.05), 371 (4.08). C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (240,3)

**3.32. 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonitril (16)**

Darstellung aus **14** gemäß AAV 7. Gelbe Kristalle, Schmp. 247 °C (Ligroin). Ausbeute: 103 mg (43%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.09 (s, NCH<sub>3</sub>), 7.36 (s, 3-H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.57 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2240 (CN), 1650 (C=O), 1590 (C=C). MS (EI): m/z (%) = 240 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 279 (3.95), 319 (3.85), 330 (3.87), 400 (3.91), 419 (3.85). C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS (240,3)

**3.33. 4-Methoxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin (17)**

Darstellung aus **15** nach AAV 8. Gelbe Kristalle, Schmp. 265 °C (Ligroin). Ausbeute: 127 mg (45%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.12 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.60 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.66 (s, 3-H), 7.69 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300 – 2400 (NH), 1600, 1560 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 283 (76) [M]<sup>+</sup>, 255 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 280 (3.51), 311 (3.98). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t<sub>S</sub> = 3.70 min. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>OS (283,3)

**3.34. 1,4-Dihydro-1-methyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-4-on (18)**

Darstellung aus **16** nach AAV 8. Gelbe Kristalle, Schmp. 295 °C, Zers. (EtOH). Ausbeute: 82 mg (29%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 4.17 (s, NCH<sub>3</sub>), 7.36 (s, 3-H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 7-H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 8-H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 9-H), 8.60 (d, J = 8 Hz, 6-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3200 – 2400 (NH), 1640 (C=O), 1615 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 283 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 317 (3.48), 328 (3.50), 394 (3.52). HPLC (MeCN/Phosphatpuffer pH 2.3 = 1:1): t<sub>S</sub> = 0.22 min. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>OS (283,3)

**3.35. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (20a)**

Darstellung aus **10** mit **19a** nach AAV 10. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 249 °C (Ligroin). Ausbeute: 48 mg (11%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3-COOCH<sub>3</sub>, 5-COOCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 5.24 (s, 4-H), 6.73 (s, 3'-H), 7.52 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 9.20 (s, 1-NH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300 (NH), 1715, 1650 (C=O), 1620, 1580 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 438 (10) [M]<sup>+</sup>, 341 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 305 (4.09), 347 (4.00). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 11.18 min. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (438,5)

**3.36. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (20b)**

Darstellung aus **10** mit **19b** nach AAV 10. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 150 °C (Ligroin). Ausbeute: 112 mg (24%). MS (EI): m/z (%) = 466 (10) [M]<sup>+</sup>, 252 (100). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 19.93 min. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (466,6)

**3.37. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (21a)**

Darstellung aus **11** mit **19a** nach AAV 11. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 310–317 °C, Zers. (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausbeute: 26 mg (6%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.29 (s, 2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3-COOCH<sub>3</sub>, 5-COOCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 1'-NCH<sub>3</sub>), 5.04 (s, 4-H), 6.39 (s, 3'-H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.55 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.49 (d, J = 8 Hz, 6'-H), 9.18 (s, 1-NH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3290 – 3200 (NH), 1710, 1680 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Pyridon, C=C). MS (EI): m/z (%) = 438 (10) [M]<sup>+</sup>, 224 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 282 (3.93), 311 (3.86), 325 (3.90), 371 (4.08). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 2.94 min. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (438,5)

**3.38. 2,6-Dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (22a)**

Darstellung aus **20a** nach AAV 12. Fast farblose Kristalle, Schmp. 200 °C (Ligroin). Ausbeute: 40 mg (18%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 2.61 (s, 2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3-COOCH<sub>3</sub>, 5-COOCH<sub>3</sub>), 4.08 (s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 6.78 (s, 3'-H), 7.61 (mc, 7'-H, 8'-H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.36 (d, J = 8 Hz, 6'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1730 (C=O), 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 436 (20) [M]<sup>+</sup>, 149 (100). UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 306 (4.12), 349 (3.84). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 11.41 min. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (436,5)

**3.39. 2,6-Dimethyl-4-(4-methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (22b)**

Darstellung aus **20b** nach AAV 12. Farblose Kristalle, Schmp. 130 °C (Ligroin). Ausbeute: 37 mg (16%). MS (EI): m/z (%) = 464 (100) [M]<sup>+</sup>. HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 19.83 min. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (464,5)

**3.40. 2,6-Dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (23a)**

Darstellung aus **21a** nach AAV 12. Blassgelbe Kristalle, Schmp. 205 °C (EtOH/H<sub>2</sub>O). Ausbeute: 20 mg (9%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):

δ (ppm) = 2.61 (s, 2-CH<sub>3</sub>, 6-CH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3-COOCH<sub>3</sub>, 5-COOCH<sub>3</sub>), 4.14 (s, 1'-NCH<sub>3</sub>), 6.40 (s, 3'-H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.59 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 8.07 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.58 (d, J = 8 Hz, 6'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1730, (C=O, Ester), 1650 (C=O, Pyridon). MS (EI): m/z (%) = 436 (100) [M]<sup>+</sup>. UV (Dioxan):  $\lambda_{\max}$  (lg ε) = 274 (4.18), 280 (4.20), 312 (3.89), 325 (3.94), 375 (3.97), 393 (3.88). HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 2.06 min. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (436,5)

**3.41. 2,6-Dimethyl-4-(1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (23b)**

Darstellung aus **11** mit **19b** nach AAV 11. Gelbe Kristalle, Schmp. 140 °C (Ligroin). Ausbeute: 37 mg (8%). MS (EI): m/z (%) = 464 (100) [M]<sup>+</sup>. HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 3.41 min. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (464,5)

**3.42. 4,6-Dimethyl-2-(4-methoxy-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-yl)pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (24)**

Darstellung aus **10** mit **19b** nach AAV 9 aus der Mutterlauge von **20b**. Gelbes hochviskoses Öl. Ausbeute: 14 mg (3%). <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0.98 (t, J = 7 Hz, 3-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (t, J = 7 Hz, 5-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 4-CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 6-CH<sub>3</sub>), 4.09 (s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 4.18 (q, J = 7 Hz, 3-COOCH<sub>2</sub>), 4.47 (q, J = 7 Hz, 5-COOCH<sub>2</sub>), 6.97 (s, 3'-H), 7.58 (t, J = 8 Hz, 7'-H), 7.63 (t, J = 8 Hz, 8'-H), 8.07 (d, J = 8 Hz, 9'-H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 6'-H). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1730 (C=O), 1585 (C=N, C=C). MS (EI): m/z (%) = 446 (100) [M]<sup>+</sup>. HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O = 1:1): t<sub>S</sub> = 48.04 min. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (464,5)

<sup>1</sup> 1. Mitt. [9].

<sup>2</sup> 2. Mitt. [10].

<sup>3</sup> Aus der Dissertation von Carsten Kramer, TU Braunschweig, 1991

<sup>4</sup> Postervortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin, 11.09.1990; Arch. Pharm. (Weinheim) **323**, 715 (1990)

<sup>5</sup> Die vorgesehene Prüfung der Verbindungen **2c**, **6c**, **7b**, **17**, **18** auf anti-allergische Wirkung bei Fisons Ltd., Loughborough, U. K. konnte nicht mehr durchgeführt werden, da die Firma alle Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet eingestellt hatte.

**Literatur**

- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 429 (1980)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 405 (1980)
- Wright, J. B.; Johnson, H. G.: J. Med. Chem. **16**, 861 (1973)
- Görlitzer, K.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 385 (1980)
- Unangst, P. C.; Brown, R. E.; Herzig, D. J.: J. Med. Chem. **23**, 1251 (1980)
- Görlitzer, K.; Dehne, A.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 249 (1982)
- Görlitzer, K.; Dehne, A.; Engler, E.: Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 264 (1983)
- Görlitzer, K.; Hölscher, D.: Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 332 (1986)
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie **55**, 273 (2000)
- Görlitzer, K.; Kramer, C.: Pharmazie, im Druck
- Beck, J. R.: J. Org. Chem. **37**, 3224 (1972)
- Beck, J. R.; Yarnier, J. A.: J. Org. Chem. **38**, 2450 (1973)
- Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, S. H 175, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981
- Fatiadi, A. J.: Synthesis 65 (1976)
- Kleinspehn, G. G.; Jung, J. A.; Studniarz, S. A.: J. Org. Chem. **32**, 460 (1967)
- Keumi, T.; Yamamoto, T.; Saga, H.; Kitajima, H.: Bull. Chem. Soc. Jpn. **54**, 1579 (1981)
- Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R.: J. Am. Chem. Soc. **80**, 3908 (1958)
- Butler, R. N.; Garvin, V. C.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 390 (1981)
- Hantzsch, A.: Justus Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
- Ludvik, J.; Turecek, F.; Volke, J.: J. Electroanal. Chem. **188**, 105 (1985).
- Ludvik, J.; Volke, J.; Pragst, F.: J. Electroanal. Chem. **215**, 179 (1986).
- Ludvik, J.; Volke, J.; Klima, J.: Electrochim. Acta **32**, 1063 (1987).
- Skala, V.; Volke, J.; Ohanka, V.; Kuthan, J.: Coll. Czech. Chem. Commun. **42**, 292 (1977)

Eingegangen am 13. Oktober 1999

Angenommen am 15. Dezember 1999

Prof. Dr. K. Görlitzer  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Beethovenstrasse 55  
D-38106 Braunschweig  
k.goerlitzer@tu-bs.de