

## Bisbenzothieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pyridine<sup>1</sup>

K. GÖRLITZER, H. MEYER

Eingegangen am 5. November 2003, angenommen am 1. Dezember 2003

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

Pharmazie 59: 673–675 (2004)

Beim Erhitzen von Kalium-3-aminobenzo[*b*]thiophen-2-carboxylat (**1**) mit Propiolsäureethylester oder 3-Ethoxyacrylsäureethylester in Eisessig wurde als Hauptprodukt der 2-(6,12-Dihydro-bis[1]benzothieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pyridin-6-yl)essigsäureethylester (**3**) und als Nebenprodukt das 1,4-Dihydro-[1]benzothieno[3,2-*b*]-4-pyridon (**2**) erhalten. Das Dihydropyridin (DHP) **3** wurde mit Ammonium-Cer(IV)-Nitrat (CAN) zum Pyridin (Py) **4** dehydriert. Das Halbwellenpotential  $E_{1/2} = 1.64$  V zeigte, dass **3** wesentlich stabiler gegenüber Oxidationsmitteln war als die Referenzsubstanz Nifedipin mit  $E_{1/2} = 1.15$  V. Nach alkalischer Verseifung des Essigsäureesters **4** wurde nicht die korrespondierende Essigsäure, sondern deren Decarboxylierungsprodukt, das Methylpyridin **5** isoliert.

### Bisbenzothieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pyridines

Heating potassium 3-aminobenzo[*b*]thiophene-2-carboxylate (**1**) with ethyl propiolate or ethyl 3-ethoxyacrylate in acetic acid yielded the ethyl 2-(6,12-Dihydro-bis[1]benzothieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pyridin-6-yl)acetate (**3**) as main product and 1,4-dihydro-[1]benzothieno[3,2-*b*]-4-pyridone (**2**) as by-product. The dihydropyridine (DHP) **3** was dehydrogenated with ammonium cerium nitrate (CAN) to give the pyridine (Py) **4**. The half wave potential  $E_{1/2} = 1.64$  V showed that **3** was much more stable against oxidizing agents than the reference compound nifedipine with  $E_{1/2} = 1.15$  V. Alkaline saponification of the acetic acid ester **4** did not yield the corresponding acetic acid, because decarboxylation took place to form the methylpyridine **5**.

### 1. Einleitung

Als Ausgangsverbindung zur Synthese von Antimalariamitteln vom Typ der [1]Benzothieno[3,2-*b*]pyridin-4-yl-amine wurde das 1,4-Dihydro-benzothieno[3,2-*b*]-4-pyridon (**2**) benötigt. Versuche zur Decarboxylierung von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-*b*]pyridin-2- oder -3-carbonsäuren (Görlitzer und Kramer 2000; Görlitzer et al. 2000) waren gescheitert. Das anellierte 4-Pyridon **2** sollte durch Umsetzung von Kalium-3-amino-benzo[*b*]thiophen-2-carboxylat (**1**) (Beck und Yahner 1973) mit Propiolsäure- oder 3-Alkoxyacrylsäureester in einer Domino-Reaktion zugänglich sein. Die Reaktion dürfte mit der nucleophilen Addition des Amins **1** an die konjugierte Dreifachbindung des Propiolsäureesters bzw. die Doppelbindung des Acrylsäureesters und Alkohol-Eliminierung beginnen. Dann sollte Protonierung und Decarboxylierung der gebildeten Benzo[*b*]thiophen-2-carbonsäure zu **A** erfolgen und sich eine intramolekulare elektrophile Substitution unter Cyclisierung zum 4-Pyridon **2** anschließen (Schema).

### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Wurde das Salz **1** mit Propiolsäureethylester oder 3-Ethoxyacrylsäureethylester in Eisessig erhitzt, so kristallisierte aus den Reaktionsansätzen beim Abkühlen eine farblose Substanz aus. Im EI-MS wird der Molpeak mit  $m/z$  379

bei einer viel höheren als für **2** erwarteten Molmasse registriert. Den Basispeak  $m/z$  306 bildet das um eine Ethoxy-carbonyl-Gruppe reduzierte Molekülion. Das IR-Spektrum zeigt eine scharfe NH-Bande bei  $3395\text{ cm}^{-1}$  und eine Ester-carbonylvalenzschwingung bei  $1720\text{ cm}^{-1}$ . Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beweist das Vorhandensein eines Carbonsäureethylesters, der zu einer Methylen-Gruppe benachbart ist. Ferner zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum das Vorliegen eines Methin-Protons bei  $\delta = 4.57$  in Nachbarschaft zur Methylen-Gruppe. Die beiden Methylen-Protonen treten bei  $\delta = 3.42$  und  $\delta = 3.50$  in Resonanz und zeigen neben der geminalen Kopplungskonstanten  $J = 15$  Hz eine unterschiedliche vicinale Kopplung mit dem Methin-Proton ( $^3J = 3$  Hz und  $^3J = 5$  Hz). Das NOE-Experiment zeigt bei Einstrahlung auf das Methin-H bei  $\delta = 4.57$  nur eine Verstärkung der Signale der räumlich benachbarten Methylen-Protonen. Die Integration der Signale im aromatischen Bereich ergibt, dass es sich um acht Protonen handelt, von denen jeweils zwei magnetisch äquivalent sind. Mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 8.46$  erscheint das Singulett des NH bei tiefstem Feld, das durch H/D-Tausch gelöscht wird.

Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum beweist mit acht quartären C-Atomen, acht aromatischen CH, jeweils einer CO-, CH<sub>3</sub>- und CH-Gruppe, sowie zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen, das Vorhandensein von 21 C-Atomen. Zusätzlich wird mit Hilfe der

Elementaranalyse die Summenformel  $C_{21}H_{17}NO_2S_2$  bestätigt. Dies untermauert die Tatsache, dass die Verbindung **3** als linear anellierte pentacyclisches System mit zwei Benzothiophenen, die die Anellanden eines zentralständigen 1,4-Dihydropyridins darstellen, vorliegt.

Folgender Reaktionsmechanismus zur Bildung von **3** ist plausibel: In Eisessig wird aus dem Kalium-3-aminobenzo[*b*]thiophen-2-carboxylat (**1**) die vinyloge Carbaminsäure freigesetzt, die anschließend zum 3-Amino-benzo[*b*]thiophen **C** decarboxyliert. **C** steht mit dem Imin **D** in einem Enamin-Imin-Tautomerie-Gleichgewicht. Andererseits kann sich der Propiolsäureethylester an das Enamin **C** zum 3-(3-Amino-benzo[*b*]thiophen-2-yl)acrylsäure-ethyl-ester **B** addieren. Das gleiche Zwischenprodukt entsteht auch mit 3-Ethoxyacrylsäureethylester unter Eliminierung von Ethanol. Das Imin **D** reagiert mit seiner CH-aciden Methylene-Gruppe und dem vinylogenen Carbonsäureethylester von **B** in einer Michael-Addition zum Intermediat **E**. Nachfolgender nucleophiler Angriff der primären Aminogruppe am Imin-Kohlenstoff führt unter Cyclisierung und Eliminierung von Ammoniak zur Bildung des linear anellierten Pentacyclus **3**.

Bei der Aufarbeitung der Mutterlaugen mit anschließender Reinigung durch FC konnte die Zielverbindung **2** nur mit 5% bzw. 2% Ausbeute isoliert werden. Das 4-Pyridon **2** ist gelb gefärbt. Im IR-Spektrum absorbiert die NH-Gruppe bei  $3410\text{ cm}^{-1}$  und die Carbonylschwingung des vinylogenen Amids bei  $1645\text{ cm}^{-1}$ . Der Molpeak im EI-MS ( $m/z$  201) stellt zugleich den Basispeak dar. Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum zeigt die für 4-Pyridone charakteristische Tieffeldverschiebung für 2-H bei  $\delta = 8.12$  und die Resonanz für 3-H bei  $\delta = 6.57$  mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von 9 Hz.

Zum chemischen Beweis wurde das anellierte 1,4-Dihydropyridin (DHP) **3** mit Ammonium-cer(IV)-nitrat (CAN)

zum Pyridin (Py) **4** dehydriert. Das Halbstufenpotential ( $E_{1/2}$ ) für das Redoxpaar DHP/Py wurde durch anodische Oxidation an der rotierenden Platinelektrode (RPE) unter Verwendung der Differenz-Puls-Voltammetrie (DPV) als Messverfahren bestimmt. Das Halbstufenpotential errechnet sich dann aus dem Spitzenpotential ( $E_p$ ) und der Pulsamplitude ( $\Delta E$ ) nach der Formel:  $E_{1/2} = E_p + \Delta E/2$ . Die Messung erfolgte im Lösemittel Acetonitril mit Lithiumperchlorat als Leitelektrolyt (Skala et al. 1977). Für die Dehydrierung von DHP wurde ein ECE (elektrochemisch, chemisch, elektrochemisch)-Mechanismus gefunden (Ludvik et al. 1986, 1987).

Unter Abgabe eines Elektrons von **3** wird ein Radikalkation gebildet. Das nach Verlust des Protons in 6-Position entstandene Radikal gibt erneut ein Elektron ab. Das jetzt vorliegende Pyridinium-Ion spaltet ein Proton ab, wobei **4** generiert wird.

Die alkalische Verseifung des DHP-Essigsäureesters **3** führte nach dem Ansäuern überraschenderweise nicht zur erwarteten DHP-Essigsäure, sondern unter Dehydrierung und Decarboxylierung zum anellierten Methylpyridin **5**. Beim Erhitzen des Pyridylessigesters **4** mit Kaliumhydroxid wurde nach dem Ansäuern ebenfalls das Methylpyridin **5** isoliert.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

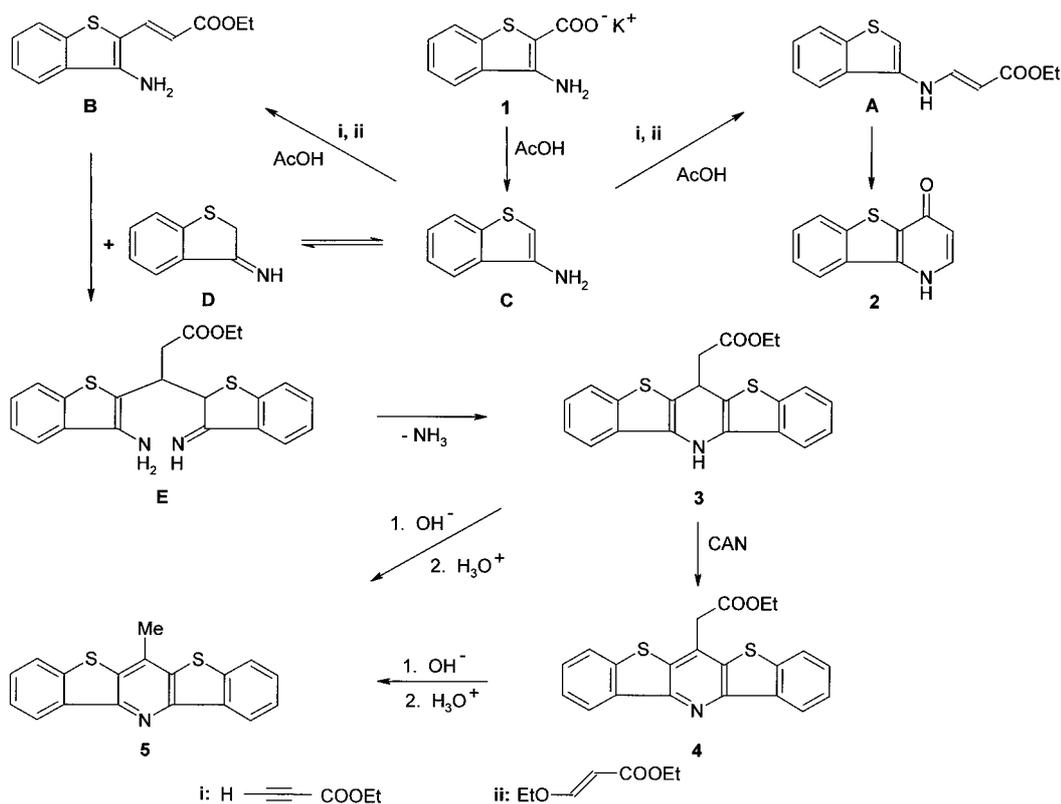
Vgl. Görlitzer et al. (2004).

#### 3.2. Ethyl-2-(6,12-dihydro-bis[1]benzothieno[3,2-*b*:2',3'-*e*]pyridin-6-yl)-acetat (**3**)

##### 3.2.1. Methode A:

1.14 g (5 mmol) **1** werden mit einer Mischung von 10 ml AcOH und 0.58 g (6 mmol) Propiolsäureethylester versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Während des Abkühlens auf RT kristallisiert aus dem zunächst klaren, tiefroten Ansatz das Reaktionsprodukt **3** in langen, farblosen Nadeln aus.

### Schema



Man saugt ab, wäscht mit H<sub>2</sub>O säurefrei und trocknet. Die Mutterlauge wird i. Vak. zum schwarzen Öl eingeengt. Das Öl wird mit 30 ml Eis/H<sub>2</sub>O versetzt, durch Anreiben zur Auskristallisation gebracht, abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O säurefrei gewaschen, getrocknet und fc gereinigt (Eluent: Petroläther 30–75 °C/EtOAc 60:40). Als 1. Fraktion fällt eine weitere Menge von **3** an. Ausbeute: 0.37 g (40%) **3**. Die 2. Fraktion liefert **2**, Ausbeute: 50 mg (5%).

### 3.2.2. Methode B: Darstellung analog 3.2.1. mit 0.86 g (6 mmol) 3-Ethoxyacrylsäureethylester

Ausbeute: 0.23 g (24%). Die 2. Fraktion liefert **2**, Ausbeute: 20 mg (2%). Farblose Kristalle, Schmp.: 142 °C (Toluol). IR (KBr):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3395$  (NH), 1721 (C=O), 1590 (C=C). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 251 nm (4.73), 277 (4.50), 284 (4.56), 301 (4.52), 347 (4.03), 362 (4.28). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 1.03 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.42 (dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOEt), 3.50 (dd, <sup>2</sup>J = 15 Hz, <sup>3</sup>J = 5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOEt), 3.96 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.57 (dd, <sup>3</sup>J = 5 Hz, <sup>3</sup>J = 3 Hz, 1H, CH), 7.33–7.48 (m, 4H, 2-H, 3-H, 9-H, 10-H), 7.84 (t, J = 8 Hz, 2H, 4-H, 8-H), 8.22 und 8.33 (d, d, J = 8 Hz, J = 8 Hz, 1H, 1-H, 1-H, 11-H), 8.46 (s, 1H, NH). NOE-Differenzspektrum: gesättigtes <sup>1</sup>H-Signal (verstärktes <sup>1</sup>H-Signal): CH, (CH<sub>2</sub>COOEt). <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 13.97 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.42 (CH<sub>2</sub>CH), 45.28 (CH<sub>2</sub>CH), 60.53 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 111.37 (C-6), 114.00 (q C), 120.95 (CH), 121.23 (CH), 122.16 (q C), 122.21 (CH), 123.50 (CH), 123.57 (CH), 124.24 (CH), 124.69 (CH), 131.23 (q C), 134.03 (q C), 134.13 (q C), 135.79 (q C), 135.84 (q C), 170.44(CO). MS (EI): m/z (%) = 379 (64) [M]<sup>+</sup>, 306 (100). HPLC (2): t<sub>R</sub> = 5.06 min. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (379.5)

### 3.3. 1,4-Dihydro[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-4-on (2)

Darstellung siehe 3.2. Gelbes Pulver, Schmp.: 247 °C (Zers.) (THF/Et<sub>2</sub>O). IR (KBr):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 3409$  (NH), 1647 (C = O, Pyridon), 1598, 1577 (C = N, C = C). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 239 nm (3.83), 261 (3.94), 277 (3.79), 301 (3.82), 319 (3.69), 345 (3.65), 364 (3.57), 383 (3.42). <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  (ppm) = 6.57 (d, J = 9 Hz, 1H, 3-H), 7.50 (t, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 7.54 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 8.05 (d, J = 6 Hz, 1H, 6-H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 1H, 2-H), 8.41 (d, J = 7 Hz, 1H, 9-H), 12.60 (br. s, 1H, NH). MS (EI): m/z (%) = 201 (100) [M]<sup>+</sup>. HPLC (2): t<sub>R</sub> = 0.44 min. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NOS (201.2)

### 3.4. Ethyl-2-(bis[1]benzothieno[3,2-b:2',3'-e]pyridin-6-yl)acetat (4)

0.76 g (2 mmol) **3** werden in 450 ml Me<sub>2</sub>CO unter leichtem Erwärmen gelöst. Bei RT wird unter ständigem Rühren eine Lösung von 2.4 g (4.4 mmol) CAN in 10 ml H<sub>2</sub>O über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Man rührt 20 min bei RT, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, fügt 150 ml H<sub>2</sub>O hinzu und extrahiert mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrfach mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeengt und abgesaugt. Ausbeute: 0.71 g (94%). Farblose Kristalle, Schmp.: 202 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 1730$  (C=O), 1594 (C=C). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 244 nm (4.64), 250 (4.71), 278 (4.47), 285 (4.55), 300 (4.55), 347 (4.02), 362 (4.26). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COOEt), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

7.59 (mc, J = 3 Hz, J = 4 Hz, 4H, 2-H, 3-H, 9-H, 10-H), 7.88 (mc, J = 3 Hz, J = 4 Hz, 2H, 4-H, 8-H), 8.69 (mc, J = 3 Hz, J = 4 Hz, 2H, 1-H, 11-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 14.13 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.77 (CH<sub>2</sub>COOEt), 61.77 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 122.97 (2C, CH), 123.40 (2C, CH), 125.10 (2C, CH), 128.64 (2C, CH), 130.77 (C-6), 132.71 (2C, q C), 135.00 (2C, q C), 139.32 (2C, q C), 151.11 (2C, q C), 168.17 (CO). MS (EI): m/z (%) = 377 (90) [M]<sup>+</sup>, 304 (100). HPLC (2): t<sub>R</sub> = 4.55 min. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (377.5)

### 3.5. 6-Methyl-bis[1]benzothieno[3,2-b:2',3'-e]pyridin (5)

0.38 g (1 mmol) **3** oder **4** werden in 30 ml EtOH und 40 ml 50% KOH-Lösung 5 h erhitzt. Man lässt erkalten, verdünnt mit 100 ml H<sub>2</sub>O, säuert vorsichtig mit 36% HCl an, kocht die Lösung 5 min auf, lässt abkühlen und extrahiert drei mal mit jeweils 100 ml CHCl<sub>3</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, auf 30 ml eingeengt und bis zur beginnenden Trübung mit Et<sub>2</sub>O versetzt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt. Ausbeute: 0.21 g (86%) bzw. 0.27 g (88%). Gelbe Kristalle, Schmp.: 207 °C (EtOH). IR (KBr):  $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1}) = 1592$  (C=C). UV (Dioxan):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 250 nm (4.59), 276 (4.52), 298 (3.95), 315 (3.67), 365 (3.91), 363 (4.14). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.56 (mc, J = 3 Hz, J = 4 Hz, 4H, 2-H, 3-H, 9-H, 10-H), 7.87 (mc, J = 3 Hz, J = 4 Hz, 2H, 4-H, 8-H), 8.65 (mc, J = 3 Hz, J = 4 Hz, 2H, 1-H, 11-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.23 (CH<sub>3</sub>), 122.98 (2C, CH), 124.95 (2C, CH), 128.39 (2C, CH), 132.12 (2C, q C), 134.54 (C-6), 135.19 (2C, q C), 139.31 (2C, q C), 150.60 (2C, q C). MS (EI): m/z (%) = 305 (100) [M]<sup>+</sup>, 305 (100). HPLC (2): t<sub>R</sub> = 12.40 min. C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NS<sub>2</sub> (305.4)

<sup>1</sup> Aus der Dissertation Holger Meyer, TU Braunschweig 2003

## Literatur

- Beck JR, Yahner JA (1973) Synthesis of [1]benzothieno[3,2-d]pyrimidine derivatives. *J Org Chem* 38: 2450–2452.
- Görlitzer K, Kramer C (2000) Potenzielle Antiallergika 3. Mitt.: Synthese und Transformationen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-2-carbonsäureestern. *Pharmazie* 55: 645–650.
- Görlitzer K, Kramer C, Boyle Ch (2000) Gyraseinhibitoren 3. Mitt.: Darstellung und Reaktionen von 1,4-Dihydro-4-oxo-[1]benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäureester. *Pharmazie* 55: 595–600.
- Görlitzer K, Kramer C, Meyer H, Walter RD, Jomaa H, Wiesner J (2004) Pyrido[3,2-b]indol-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria. *Pharmazie* 59: 243–250 (2004).
- Ludvik J, Volke J, Pragst F (1986) Investigation of two radical intermediates in the anodic oxidation of 1,4-dihydropyridines by electrochemiluminescence. *J Electroanal Chem* 215: 179–190.
- Ludvik J, Volke J, Klima J (1987) Electrochemical oxidation mechanisms of different type 1,4-Dihydropyridine derivatives in acetonitrile. *Electrochim Acta* 32: 1063–1071.
- Skala V, Volke J, Ohanka V, Kuthan J (1977) On dihydropyridines. XXXV. Electrochemical oxidation of 3,5-difunctional 1,4-dihydropyridine derivatives. *Collect Czech Chem Commun* 42: 292–305.