

Studien zur Chemie von thienoanellierten *O,N*- und *S,N*-haltigen Heterocyclen, 29. Mitt.¹

Atypisches Verhalten von Thiophenderivaten gegenüber Reduktions- bzw. Thionierungs-Versuchen

T. Erker* und K. Trinkl

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien,
Althanstraße 14, A-1090 Wien, Österreich

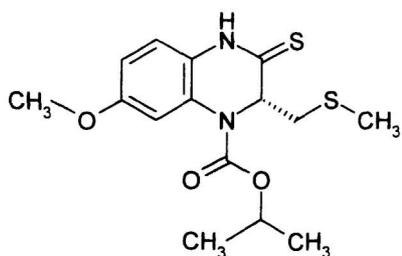
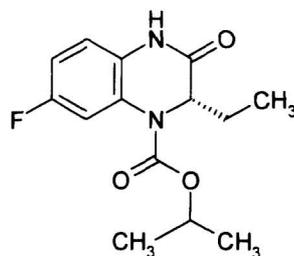
An Atypical Behaviour of Thiophene Derivatives in Case of Reduction and Thionation Reactions

To prepare required thiolactams, initial experiments were done with the lactams **1 – 3** and Lawesson reagent. However in preliminary trials, treatment of the compounds failed to give the desired molecules. Modification of the reaction conditions, particularly with regard to the solvent and the reaction temperature, did not permit the preparation of the corresponding thiolactams. The keto function in position 6 was thought to be responsible for this atypical behaviour. Therefore, as the following step, the acetyl group in compounds **1 – 3** should be reduced to the corresponding ethyl derivatives. This reaction did not give the needed bicycles. Reduction of compounds **4 – 6** with triethylsilane/ trifluoroacetic acid brought up compounds **7 – 9**.

*(Keywords: Thieno[2,3-*b*][1,4]pyrazines. Lawesson reagent)*

Einleitung

Große Aufmerksamkeit wurde im letzten Jahrzehnt der Entwicklung von HIV-1 spezifischen nicht-nucleosidischen Reversen Transkriptase Hemmern geschenkt. Aufgrund ihrer Selektivität und ihrer antiviralen Aktivität kommt gerade dieser Wirkstoffgruppe im Rahmen einer HIV-Therapie besondere Bedeutung zu. Eine Vielzahl von Substanzklassen, wie zum Beispiel die der Chinoxalinderivate zeigen ein solches pharmakologisches Profil. Sowohl HBY-097² und auch sein Nachfolgeprodukt GW-420867X³ sind zwei wichtige Vertreter aus der Klasse der Chinoxaline.

**HBY-097****GW-420867X**

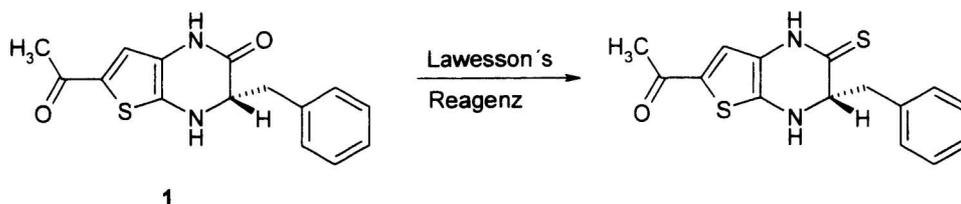
Des öfteren konnte dabei durch Austausch der Laktamgruppierung gegen eine Thiolaktameinheit eine Wirkungssteigerung erzielt werden. Dies war der Grund bei den entsprechenden Thienoanalogen Verbindungen ebenso eine Thiolaktamgruppierung einzuführen. Als Ziel dieser Arbeit wurde die Thionierung unten gezeigter Thieno[2.3-*b*]pyrazinone definiert.



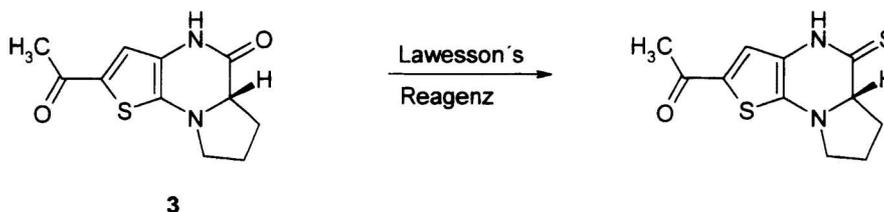
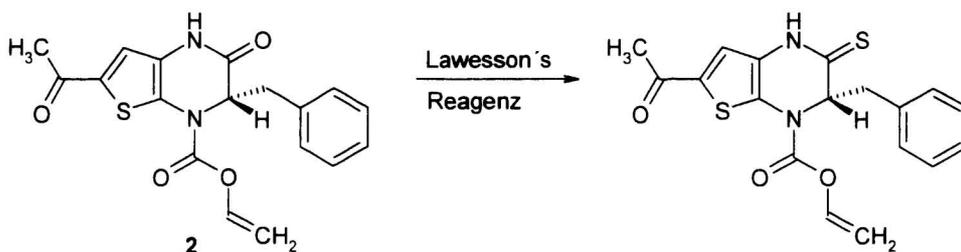
| | |
|--------------------------|--|
| R ₁ = Acetyl | R ₂ = Methyl |
| R ₁ = Acetyl | R ₂ = Benzyl |
| R ₁ = Acetyl | R ₂ = -CH ₂ -CH ₂ -SCH ₃ |
| R ₁ = Acetyl | R ₂ = -CH ₂ -SCH ₃ |
| R ₁ = Acetyl | R ₂ = H |
| R ₁ = Benzoyl | R ₂ = H |
| R ₁ = Benzoyl | R ₂ = Methyl |
| R ₁ = Benzoyl | R ₂ = Benzyl |

Ergebnisse und Diskussion

In Analogie zur Thionierung von Thieno[2.3-*b*][1.4]thiazinonen sollte auch hierbei durch Umsetzung oben gezeigter Thiophenderivate mit Lawesson's Reagenz die gewünschten Zielverbindungen erhalten werden können. Erste Versuche mit Lawesson's Reagenz und Thieno[2.3-*b*][1.4]diazinon Derivat **1**⁴ erbrachten kein isolierbares Produkt.

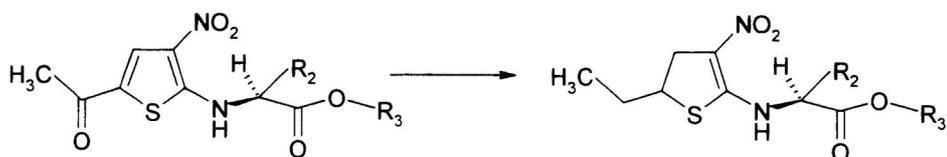


Ebenso erbrachte die Umsetzung von Substanz **2**¹ bzw. **3**¹ mit Lawesson's Reagenz in THF bei Raumtemperatur keinerlei Ergebnis. Die Versuche der Verbindungen **1** bis **3** in der Siedehitze von THF mit Lawesson's Reagenz führte entweder zu keinerlei Reaktion oder endete in Zersetzung der Thieno[2.3-*b*][1.4]diazinone.



Auch der Wechsel zu Phosphorpentasulfid und Butylacetat bei 60°C erbrachte nicht den gewünschten Erfolg. Die Variation im Mengenverhältnis Edukt: Lawesson's Reagenz (bis hin zum 3-fachen molaren Überschuß an Thionierungsmittel) lieferte auch keinerlei Verbesserung. Auffällig war die durchwegs intensive Färbung (rot-orange bis violett) der Reaktionslösungen. Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurde in der Folge auf eine Schwefelung der Verbindungen **1** – **3** verzichtet.

Für das beschriebene Verhalten wurde u. a. das Vorhandensein der Acetylgruppe verantwortlich gemacht. Aus diesem Grund wurde versucht, die Ketogruppe mit Hilfe von Triethylsilan/Trifluoressigsäure zum entsprechenden Alkan zu reduzieren um in weiterer Folge die erhaltenen Verbindungen thionieren zu können. J. L. Fry et al.⁵ beschreiben die selektive Reduktion von Ketogruppen zu aliphatischen Kohlenwasserstoffen. Diese Reaktionsbedingungen angewendet auf Verbindungen des Thieno[2.3-*b*][1.4]diazinon – Typs **1** – **3** lieferten auch nach tagelangen Umsetzungsversuchen keinerlei Produkt. Dies war umso verwunderlicher, da bei den entsprechenden Thieno[2.3-*b*][1.4]thiazinonen die Reduktion ohne irgendwelche Komplikationen in sehr hoher Ausbeute durchgeführt werden konnte. Bei den Umsetzungen der ringoffenen Vorstufen **4** – **6**⁴ konnte jedoch ein Reduktionsprodukt isoliert werden. Erstaunlicherweise handelte es sich bei diesen nicht um die entsprechenden Verbindungen mit reduzierter Ketogruppe sondern um Verbindungen (**7** – **9**) mit einem Ethylsubstituenten und darüber hinaus einem teilhydriertem Thiophenring.



4: R₂ = Methyl R₃ = Methyl

5: R₂ = Benzyl R₃ = Ethyl

6: R₂ = H R₃ = Ethyl

7: R₂ = Methyl R₃ = Methyl

8: R₂ = Benzyl R₃ = Ethyl

9: R₂ = H R₃ = Ethyl

Wie zu erwarten war, kam es bei diesem Reduktionsprozess zur Ausbildung eines Diastereomeren-gemisches.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop (Leica Galen III). ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren: Varian UnityPlus-300 Spektrometer bzw. Bruker Avance DPX 200 Spektrometer (mit Tetramethylsilan als innerem Standard, δ in ppm). Massenspektren: Shimadzu GC/MS QP 1000 EX. Hewlett Packard-Spektrometer (GC: 5890; MS: 5970) oder Shimadzu QP 5000 Massenspektrometer mit Direkteinlaß DI 50.

(2S)-2-[(5-Ethyl-3-nitro-4,5-dihydro-2-thienyl)amino]propionsäuremethylester (7)

Es werden 2 mmol (544 mg) **4** in 2 ml Trifluoressigsäure gelöst und mit 4 ml Triethylsilan versetzt. Nach fünftägigem Rühren bei 40°C ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wird am Eisbad gekühlt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Der klebrige, gelbe Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Toluol/ Ethylacetat 8+2) gereinigt. Es werden 330 mg (63%) **7** in Form eines Öles erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.22-10.04 (m, 1H, NH), 4.29-4.13 (m, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.78-3.64 (m, 1H, CH), 3.55-3.41 (m, 1H, CH), 3.17-3.01 (m, 1H, CH), 1.93-1.69 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.57 (m, 3H, CH₃), 1.06-0.98 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 170.4, 165.2, 115.8, 55.9, 55.8, 52.9, 52.8, 47.8, 47.7, 37.3, 37.2, 29.7, 29.6, 18.7, 11.6, 11.5; MS: m/e = 260 (M⁺: 100), 201 (95); CHN-Analyse für C₁₀H₁₆N₂O₄S (260.31): Ber.: C 46.14, H 6.20, N 10.76; Gef.: C 46.27, H 6.11, N 10.68.

(2S)-2-[(5-Ethyl-3-nitro-4,5-dihydro-2-thienyl)amino]-3-phenylpropionsäureethylester (8)

Es werden 2 mmol (725 mg) **5** in 2 ml Trifluoressigsäure gelöst und mit 3 ml Triethylsilan versetzt. Nach viertägigem Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wird am Eisbad gekühlt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Der klebrige, gelbe Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Toluol/ Ethylacetat 8+2) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Ethanol werden 530 mg (76%) **7** (Fp.: 65°C) erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.25-10.11 (m, 1H, NH), 7.37-7.15 (m, 5H, arom. H), 4.36-4.16 (m, 3H), 3.66-3.54 (m, 1H, CH), 3.49-3.37 (m, 1H, CH), 3.31-2.97 (m, 3H, CH₃), 1.85-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.20 (m, 3H, CH₃), 1.02-0.86 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.9, 165.5, 134.6, 134.5, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 127.6, 127.5, 91.9, 62.2, 62.3, 62.1, 47.9, 47.7, 39.2, 39.0, 37.4, 29.8, 29.7, 14.0, 11.7; MS: m/e = 350 (M⁺: 37), 259 (22), 91 (100); CHN-Analyse für C₁₇H₂₂N₂O₄S (350.43): Ber.: C 58.27, H 6.33, N 7.99; Gef.: C 57.99, H 6.08, N 7.89.

(5-Ethyl-3-nitro-4,5-dihydro-2-thienyl)aminoessigsäureethylester (9)

Es werden 3 mmol (816 mg) **6** in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und mit 5 ml Triethylsilan versetzt. Nach dreitägigem Rühren bei 40⁰C ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wird am Eisbad gekühlt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Der Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Toluol/ Ethylacetat 6+4) gereinigt. Es werden 494 mg (64%) **9** als Öl erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.08 (s, 1H, NH), 4.28 (q, 2H, J = 7.1 Hz, OCH₂), 4.15 (d, 2 H, J = 5.8 Hz, NCH₂), 3.73 (quint, 1H, J = 6.4 Hz, CH), 3.51 (dd, 1H, J = 6.4 Hz, J = 14.7 Hz, CH), 3.11 (dd, 1H, J = 6.4 Hz, J = 14.7 Hz, CH), 1.81 (dq, 1H, J = 7.3 Hz, J = 14.7 Hz, CH₂), 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.02 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 166.3, 115.9, 62.2, 48.4, 47.9, 37.6, 29.8, 14.0, 11.7; MS: m/e = 260 (M⁺: 100), 187 (88), 141 (79); CHN-Analyse für C₁₇H₂₂N₂O₄S (260.31): Ber.: C 46.14, H 6.20, N 10.76; Gef.: C 46.91, H 6.12, N 10.81.

Literatur

- ¹ 28. Mitt.: Erker T., Trinkl K. Monatsh. Chemie. im Druck.
- ² J. R. Prous J. R. (1995) 'The Year's Drug News 1995', Prous Science, Barcelona.
- ³ Rösner M., Billhardt-Troughton U.-M., Kirsch R., Kleim J.-P., Meichsner C., Riess G., Winkler I., *Preparation of quinoxalinones as antiviral agents*, US 5723461, EP 708093, CAN 125:58539y.
- ⁴ Erker T., Trinkl K. (2002) *Heterocycles* **57**: 97.
- ⁵ Fry J. L., Orfanopoulos M., Adlington M. G., Dittmsann W. R., Silverman S. B. (1978) *J. Org. Chem.* **43**: 375.

*Eingelangt am 23. Oktober 2002
Angenommen am 29. November 2002*