

81. Synthese von 2,4-Diamino-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-Derivaten

von Helmut Link¹⁾

Pharmazeutische Forschungsabteilung, F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4002 Basel

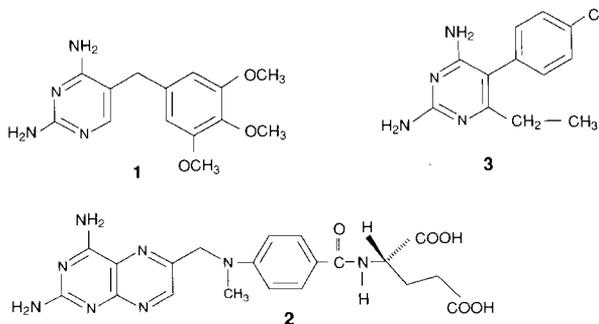
Herrn Dr. Otto Isler zum 80. Geburtstag gewidmet

(16.III.90)

Synthesis of 2,4-Diamino-thieno[2,3-*d*]pyrimidines

Condensation of 2-aminothiophene-3-carbonitrile (**4**) with guanidine or sequential addition of CS₂ and NH₃ to **4** provides 2,4-diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidine (**7**). This compound yields, after sequential addition of *sec*-BuLi and either [3-(trifluoromethyl)benzene]sulfenyl chloride (**8**) or the corresponding disulfide **9**, followed by acidic workup, 2,4-diamino-6-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]thio}thieno[2,3-*d*]pyrimidine (**10**). In another approach, 2-amino-5-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]thio}thiophene-3-carbonitrile (**11**) obtained from **4** and **8** is transformed to **10** by condensation with guanidine. Corresponding to the second route, 2,4-diamino-6-(naphth-2-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine (**16**) is synthesized. Oxidation of **10** with *m*-chloroperbenzoic acid gives 2,4-diamino-6-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl}thieno[2,3-*d*]pyrimidine (**13**).

1. Einleitung. – Nahezu alle Dihydrofolatreduktase-Hemmer lassen sich von 2,4-Diaminopyrimidin ableiten. Beispiele sind Trimethoprim (**1**), welches in der antibakteriellen Chemotherapie gebraucht wird, das Zytostatikum *Methotrexat*[®] (**2**) und Pyrimethamin (**3**), ein Bestandteil des Antimalaria-Mittels *Fansimef*[®].

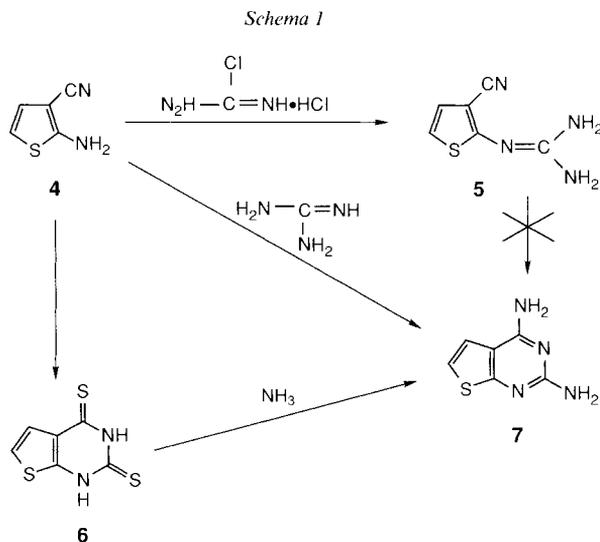


Im Rahmen eines grösseren Programms zur Herstellung von Dihydrofolatreduktase-Hemmern synthetisierten wir 2,4-Diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidin (**7**), 2,4-Diamino-6-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]thio}thieno[2,3-*d*]pyrimidin (**10**), 2,4-Diamino-6-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl}thieno[2,3-*d*]pyrimidin (**13**) und 2,4-Diamino-6-(naphth-2-yl)-

¹⁾ Teilweise vorgetragen an 'The Tenth International Congress of Heterocyclic Chemistry', Waterloo, Ontario, Canada, 11.–16.8.1985.

thio]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (**16**) (cf. *Schema 1*, 2, 4 und 5). Die den Verbindungen **10**, **13** und **16** entsprechenden isosteren 2,4-Diamino-chinazoline zeigen interessante Aktivitäten gegen Malaria und besitzen auch antibakterielle Eigenschaften [1].

2. Synthesen. – 2.1. 2,4-Diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidin (**7**; *Schema 1*). Ausgangssubstanz unserer Synthese war das nach *Gewald* [2] aus 1,4-Dithian-2,5-diol und Malodinitril erhältliche 2-Aminothiophen-3-carbonitril (**4**). 1,4-Dithian-2,5-diol wiederum entsteht bei der Umsetzung von Chloroacetaldehyd und NaHSO₃ in H₂O [3]. Die Ausbeute an **4** über beide Stufen beträgt 86,5%.



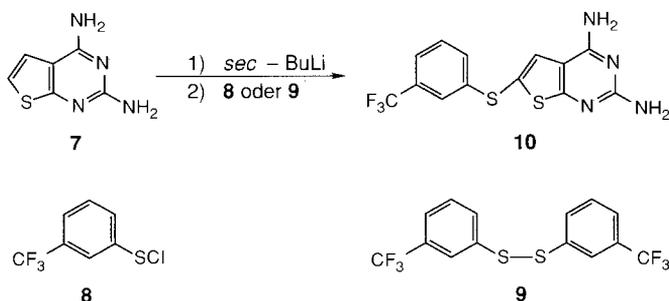
Aufheizen eines Gemisches von 2-Aminothiophen-3-carbonitril (**4**) mit Chloroformamidin-hydrochlorid in Kerosen auf 120° führte zu 2-(Diaminomethylidenamino)-thiophen-3-carbonitril (**5**). Versuche, **5** unter neutralen, sauren oder basischen Bedingungen zu **7** zu cyclisieren, misslingen und führten teilweise zu komplexen Gemischen. Interessanterweise konnten *Rosowsky et al.* [4] durch Schmelzen von 2-Amino-4-methyl-5-phenyl (oder 5-benzyl)thiophen-3-carbonitril mit Chloroformamidin-hydrochlorid 2,4-Diamino-5-methyl-6-phenyl (oder 6-benzyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin in 82 bzw. 31% Ausbeute erhalten. Da sich diese Synthesemethode für den am Thiophen-Ring unsubstituierten Bicyclus **7** offensichtlich nicht eignete, versuchten wir durch Addition von Guanidin an **4** und anschließende Cyclisierung unter Abspaltung von NH₃ unser Zielmolekül **7** zu erreichen. Nach 2tägigem Kochen unter Rückfluss von **4** mit Guanidin-carbonat in *i*-PrOH wurde **7** in 24% Ausbeute erhalten. Das gleiche Procedere in EtOH gab nach einem Tag **7** in 29% Ausbeute. Die beste Ausbeute erhielt man mit Guanidin, welches zuvor aus dem Hydrochlorid mittels NaH in THF freigesetzt worden war. Nach mehrtägigem Heizen konnten neben 28% Edukt **4** 51% chromatographisch reines **7** erhalten werden.

Zu Verbindung **7** gelangt man auch über Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dithion (**6**), welches nach einem Patent von *Thomae* [5] aus **4** und CS₂ in Pyridin in 74%

Ausbeute erhältlich ist. Behandlung von **6** mit NH₃ in i-PrOH bei 200° im Druckgefäß führte zu **7** in 50% Ausbeute.

2.2. 2,4-Diamino-6- $\{[3-(\text{trifluoromethyl})\text{phenyl}]\text{thio}\}$ thieno[2,3-d]pyrimidin (**10**; Schema 2). 2.2.1. Substitution von **7**. 2,4-Diaminothieno[2,3-d]pyrimidin (**7**) reagiert mit [3-(Trifluoromethyl)benzene]sulfonyl-chlorid (**8**) [6] unter den Bedingungen einer elektrophilen Substitution nicht (z. B. in Gegenwart von AlCl₃, BF₃·Et₂O oder ZnCl₂ in CH₃NO₂), auch dann nicht, wenn die NH₂-Gruppen als Carbamate geschützt sind.

Schema 2

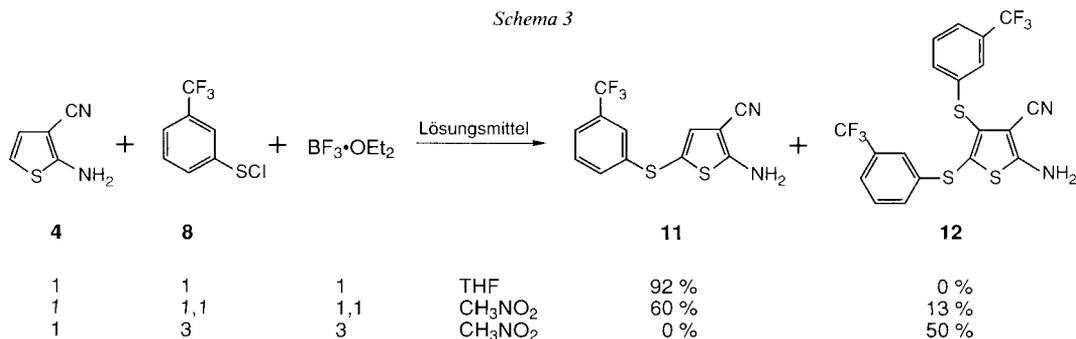


Nach Metallierung von **7** mit *sec*-BuLi in THF/Cyclohexan führte aber die anschließende Umsetzung mit dem Sulfonyl-chlorid **8** oder dem Disulfid **9** [6] nach saurer Aufarbeitung zum Substitutionsprodukt **10** in 20 bzw. 34% Ausbeute. Dabei konnte 25 bzw. 34% Edukt **7** zurückgewonnen werden.

Der Nachweis für die Einführung des Substituenten an C(6) wurde durch NOE-Studien erbracht. Sättigung des Signals der NH₂-Gruppe an C(4) bei 7,21 ppm gab 10% NOE für das Signal von H–C(5) bei 7,80 ppm, während Sättigung des Signals der NH₂-Gruppe an C(2) bei 6,37 ppm keinen NOE hervorrief.

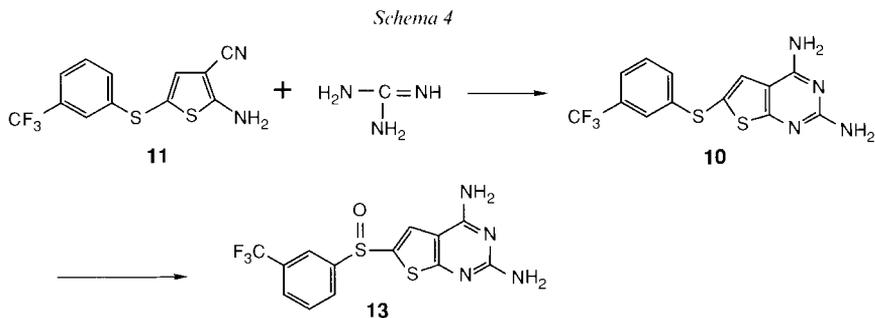
2.2.2. Substitution von 2-Aminothiophen-3-carbonitril (**4**) mit [3-(Trifluoromethyl)benzene]sulfonyl-chlorid (**8**) zu 2-Amino-5- $\{[3-(\text{trifluoromethyl})\text{phenyl}]\text{thio}\}$ thiophen-3-carbonitril (**11**) und anschließende Kondensation von **11** mit Guanidin zu **10**. Bei dieser Synthese erhält man die Zielverbindung **10** über 2 Stufen in 64% Ausbeute (Schema 3 und 4). Umsetzung von **4** mit den äquivalenten Mengen **8** und BF₃·Et₂O in THF lieferte

Schema 3



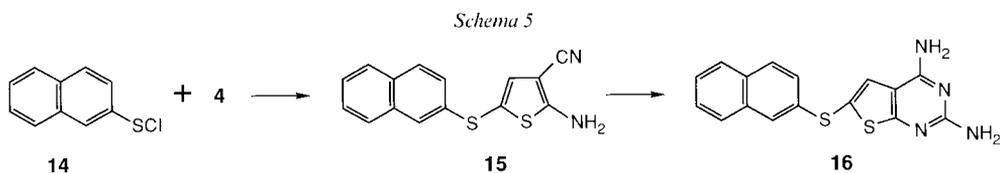
11 in 92% Ausbeute (*Schema 3*). Das isomere Substitutionsprodukt wurde nicht beobachtet. Bei der Verwendung eines Überschusses an **8** wurde ebenfalls nur **11** gebildet. Anders verlief die Reaktion in CH_3NO_2 . Mit 1,1 equiv. **8** entstanden 60% **11** und 13% disubstituiertes Produkt **12**. Mit 3 equiv. **8** bildete sich ausschliesslich **12**.

Kondensation von **11** mit Guanidin in THF führte in 70% Ausbeute zur Zielverbindung **10**. Beim Gebrauch von EtOH waren es 29% (*Schema 4*).



2.3. 2,4-Diamino-6- $\{3\text{-(trifluoromethyl)phenylsulfinyl}\}$ thieno[2,3-d]pyrimidin (**13**). Diese Verbindung entstand bei der Oxidation von **10** mit *m*-Chloroperbenzoesäure in CHCl_3 bei -5 bis 0° (*Schema 4*). Höhere Temperatur führte zum *N*-Oxid des entsprechenden Sulfons.

2.4. 2,4-Diamino-6- $\{(\text{naphth-2-ylthio})\}$ thieno[2,3-d]pyrimidin (**16**). 2-Aminothiophen-3-carbonitril (**4**) wurde mit 2-Naphthalenesulfonylchlorid (**14**) [5] und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in THF zu 2-Amino-5- $\{(\text{naphth-2-ylthio})\}$ thiophen-3-carbonitril (**15**) umgesetzt (84%). Verbindung **15** wurde mit Guanidin in THF in 68% Ausbeute zu 2,4-Diamino-6- $\{(\text{naphth-2-ylthio})\}$ thieno[2,3-d]pyrimidin (**16**) kondensiert.



Die Verbindungen **7**, **10**, **13** und **16** zeigen keine verfolgbare antiparasitäre Wirkung (Bakterien, Pilze, Protozoen).

Der Autor dankt den Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS), Frau Dr. M. Grosjean (IR), Dr. A. Dirscherl† (Mikroanalysen) und Herrn P. Jaiza für synthetische Arbeiten.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Das Abdampfen der Lsgm. erfolgte nach Trocknen mit Na_2SO_4 im Rotationsverdampfer bei 25–50°/12 Torr. Kristalline Substanzen wurden in der Regel 50° bis zu 30° unter dem Schmp. bei 10^{-2} Torr getrocknet. Schmp.: mit einem Büchi-510-Gerät. IR-Daten (KBr) in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ Spektren: chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); Kopplungskonstanten J in Hz. MS: es werden nur die signifikanten Signale berücksichtigt. Angaben in m/z , in Klammern relative Intensitäten in % bezogen auf das Basis-Signal (= 100%) und gegebenenfalls Zuordnungen.

2-(*Diaminomethylidenamino*)thiophen-3-carbonitril (5). 2-Aminothiophen-3-carbonitril (4; 124 mg, 1 mmol) und Chloroformamidinium-chlorid (115 mg, 1 mmol) wurden zusammen in 10 ml Kerosen 30 min auf 120° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die braune Masse mehrmals mit Petrolether gewaschen, mit 10 ml 3N NaOH versetzt und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1%) extrahiert. Nach Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen des Extraktes wurde das verbleibende Produkt aus $\text{MeOH}/\text{Petrolether}$ kristallisiert: 35 mg (21%) 5. Schmp. 169–172° (Zers.). IR: 3478, 3444, 3392, 3336 (NH_2), 2204, 2186 (CN), 1632, 1568, 1548 (C=N, NH_2 , Heteroaromat). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, (D_6) DMSO): 7,30 (*d*, $J = 6$, arom. H); 6,9 (br., NH_2); 6,88 (*d*, $J = 6$, arom. H); 5,93 (br., NH_2). MS: 166 (100, M^+), 149 (11), 124 (39). Anal. ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$ (166,20): C 43,36, H 3,64, N 33,71; gef.: C 43,38, H 3,71, N 33,57.

2,4-Diaminothieno[2,3-*d*]pyrimidin (7). a) 2-Aminothiophen-3-carbonitril (4; 124 mg, 1 mmol) und Guanidin-carbonat (360 mg, 2 mmol) wurden in 10 ml *i*-PrOH 50 h unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 100 ml CH_2Cl_2 wurde unlösliches Material abgetrennt und die Lsg. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. und 5 ml 3N HCl versetzt und die Lsg. mit CH_2Cl_2 gewaschen. Es wurde mit Na_2CO_3 alkalisch gestellt und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (1%) extrahiert. Aus dem Extrakt erhielt man nach Trocknen (Na_2SO_4), Eindampfen und Kristallisation aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 40 mg (24%) 7. Schmp. 185–187°. IR: 3480, 3442, 3388, 3328, 3180 (NH_2), 1636 (C=N, NH_2), 1548 (Heteroaromat). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, (D_6) DMSO): 7,35 (*d*, $J = 6$, arom. H); 6,92 (*d*, $J = 6$, arom. H); 6,9 (br., NH_2); 5,98 (br., NH_2). MS: 166 (100, M^+), 149 (11, [$M - \text{NH}_3$] $^+$), 124 (37, [$M - \text{NC} - \text{NH}_2$] $^+$). Anal. ber. für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$ (166,20): C 43,36, H 3,64, N 33,71; gef.: C 43,42, H 3,95, N 33,73.

b) Na (5,75 g) wurde in 250 ml EtOH gelöst und 23,9 g (250 mmol) Guanidin-hydrochlorid wurden zugegeben. Nach 2 h Rühren wurde das ausgefallene NaCl entfernt, die Lsg. mit 12,4 g (100 mmol) 4 versetzt, 31 h unter Rückfluss erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 700 ml H_2O und 150 ml 3N HCl aufgenommen. Die Lsg. wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen, mit Na_2CO_3 alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2%) extrahiert. Nach dem üblichen Aufarbeiten erhielt man 4,8 g (29%) 7. Schmp. 185–7°.

c) NaH (1,30 g, 30 mmol; 55% Dispersion in Öl) wurde mit THF gewaschen, in 150 ml THF suspendiert und mit 2,86 g (30 mmol) Guanidin-hydrochlorid versetzt. Nach 2 h Rühren bei 22° wurden 1,24 g (10 mmol) 4 zugegeben. Es wurde 7 Tage unter Rückfluss erhitzt. Unlösliches Material wurde abfiltriert und 3mal mit 100 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1 ausgewaschen. Filtrat und Waschlsg. wurden eingedampft und der Rückstand an 5 g Kieselgel (Merck; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 wurden 350 mg (28%) 4 und 850 mg (51%) 7 eluiert. Nach Kristallisation aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ erhielt man 610 mg (37%) 7. Schmp. 187–189°.

d) Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dithion (6; 1,0 g, 5 mmol) und 20 ml NH_3 wurden in 60 ml *i*-PrOH gelöst und in einem Druckgefäß 48 h bei 200° gehalten. Die beige Lsg. wurde eingedampft und der Rückstand an 7 g Kieselgel (Merck; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Das Produkt wurde mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 eluiert und aus $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}/\text{Petrolether}$ kristallisiert: 0,42 g 7 (50%). Schmp. 183–185°. Nach 24 h war die Reaktion noch unvollständig.

2-Amino-5-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]thio}thiophen-3-carbonitril (11) und 2-Amino-4,5-bis{[3-(trifluoromethyl)phenyl]thio}thiophen-3-carbonitril (12). a) Zu 29,7 g (140 mmol) [3-(Trifluoromethyl)benzene]sulfenylchlorid (8) in 250 ml THF wurden bei 0° 17,5 ml (140 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben. Diese Lsg. tropfte man während 20 min bei –30° zu einer Lsg. von 17,5 g (140 mmol) 4 in 700 ml THF und liess sie während 30 min auf 22° erwärmen. Man konzentrierte die Lsg. auf 100 ml, gab sie zu 500 ml ges. Na_2CO_3 -Lsg. und extrahierte mit CH_2Cl_2 . Der Auszug wurde mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde in 500 ml Et_2O gelöst, die Lsg. mit Aktivkohle behandelt und wieder eingedampft. Nach Kristallisation aus Toluol/Petrolether erhielt man 38,5 g (92%) 11. Schmp. 129–130°. IR: 3410, 3330, 3222 (NH_2), 2204 (C \equiv N), 1637, 1624, 1581, 1524, 1489 (Aromat, Heteroaromat), 1335, 1185, 1172, 1139 (CF_3), 846, 796, 709, 698. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 7,6–7,3 (*m*, 3 arom. H); 7,08 (*s*, H–C(4)); 5,1 (br., NH_2). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ (300,32): C 47,99, H 2,35, N 9,33; gef.: C 48,05, H 2,22, N 9,45.

b) Zu 234 mg (1,1 mmol) 8 in 10 ml CH_3NO_2 wurde bei 0° 0,14 ml (1,1 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gegeben. Nach 30 min Rühren wurden 124 mg (1 mmol) 4 zugegeben und weitere 15 min bei 0° gerührt. Die Lsg. wurde zu 50 ml ges. Na_2CO_3 -Lsg. gegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Auszug wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit $\text{Et}_2\text{O}/\text{Petrolether}$ 2:3 an 25 g Kieselgel (Merck; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Die Fraktionen wurden gemäss DC zusammengefasst. Das erste Produkt (220 mg) wurde aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{Petrolether}$

umkristallisiert: 180 mg (60%) **11**. Schmp. 128–130°. Das zweite Produkt wurde aus Et₂O/Petrolether kristallisiert: 60 mg (13%) **12**. Schmp. 96–98°. IR: 3438, 3328, 3204 (NH₂), 2206 (CN), 1614, 1587, 1503, 1480 (Aromat und Heteroaromat), 1320, 1189, 1171, 1116 (CF₃), 884, 791, 711, 691. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,6–7,2 (8 arom. H); 5,18 (NH₂). MS: 476 (100, M⁺), 457 (4), 331 (11, [M–C₆H₄CF₃]⁺), 299 (50, 331–S), 230 (20), 179 (17). Anal. ber. für C₁₉H₁₀F₆N₂S₃ (476, 471): C 47,90, H 2,12, N 5,88; gef.: C 48,08, H 2,21, N 5,92.

c) Zu 635 mg (3 mmol) **8** in 10 ml CH₃NO₂ wurde bei 0° 0,38 ml (3 mmol) BF₃·Et₂O gegeben. Nach 30 min Rühren bei 0° wurden 125 mg (1 mmol) **4** zugegeben. Nach weiterem 2 h Rühren bei 0° wurde die Lsg. zu 50 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. gegeben. Es wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Et₂O/Petrolether an 20 g Kieselgel (*Merck*; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Umkristallisation aus Et₂O/Petrolether ergab 238 mg (50%) **12**. Schmp. 95–96°.

2,4-Diamino-6-*l*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]thio]thieno[2,3-d]pyrimidin (**10**). a) Verbindung **7** (166 mg, 1 mmol) wurde in 30 ml THF gelöst. Bei –78° wurden 3 ml (4 mmol) 1,4*m* *sec*-BuLi in Cyclohexan (*EGA-Chemie*) zugegot. Nach 2 h Rühren wurden 1,272 g (6 mmol) **8** gelöst in 10 ml THF zugegot. Es wurde weitere 6 h bei –78° und ca. 12 h bei 22° gerührt. Das Gemisch wurde zu 100 ml 3*N* HCl gegeben und nach 15 min Rühren mit CH₂Cl₂/MeOH 99:1 extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petrolether gewaschen und über 120 g Kieselgel (*Merck*; 0,040–0,063 mm) chromatographiert. Das Produkt wurde mit CH₂Cl₂/MeOH 98:2 eluiert und aus Et₂O/CH₂Cl₂/Petrolether kristallisiert: 68 mg (20%) **10**. Schmp. 175–178°. IR (KBr): 3440, 3338, 3154 (NH₂), 1664, 1626 (C=N, NH₂), 1571, 1547 (Aromat, Heteroaromat), 1324, 1166, 1124 (CF₃), 890, 798, 784, 710, 695. ¹H-NMR (270 MHz, (D₆)DMSO): 7,799 (*s*, H–C(5)); 7,64–7,43 (*m*, 4 arom. H); 7,205 (*br.*, C(4)–NH₂); 6,365 (*s*, C(2)–NH₂). MS: 342 (100, M⁺), 310 (12), 197 (25, [M–C₆H₄CF₃]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₉F₃N₄S₂ (342,36): C 45,61, H 2,65, N 16,37; gef.: C 45,61, H 2,65, N 16,42.

Die saure wässr. Lsg. wurde mit Na₂CO₃ alkalisch gestellt und mit CH₂Cl₂/MeOH 99:1 extrahiert. Aus dem Extrakt erhielt man nach dem üblichen Aufarbeiten 42 mg (25%) **7** zurück.

b) Zu einer Lsg. von 166 mg (1 mmol) **7** in 30 ml THF wurden bei –78° 4,3 ml (6 mmol) 1,4*m* *sec*-BuLi in Cyclohexan getropft. Nach 2 h Rühren bei –78° wurden innert 15 min 2,13 g (6 mmol) 3,3'-*Bis*-(trifluoromethyl)-1,1'-*dithiodibenzol* (**9**) gelöst in 10 ml THF zugegot. Es wurde weitere 6 h bei –78° und ca. 12 h bei 22° gerührt. Nach dem Aufarbeiten wie unter *a* erhielt man 115 mg (34%) **10** und 57 mg (34%) **7**.

c) Zu einer Lsg. von 119 mg (1,25 mmol) Guanidin-hydrochlorid in 5 ml EtOH wurden 1,31 ml (1,31 mmol) ethanolische 1*N* EtONa-Lsg. gegeben. Nach 1 h Rühren bei 22° wurden 150 mg (0,5 mmol) **11** zugefügt. Nach 15 h Erhitzen unter Rückfluss wurden 50 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Unlösliches Material wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂/MeOH 9:1 ausgewaschen. Filtrat und Waschlg. wurden eingeeengt; der Rückstand wurde an 15 g Kieselgel (*Merck*; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Das Produkt wurde mit CH₂Cl₂/MeOH 95:5 eluiert und mit Petrolether kristallisiert: 50 mg (29%) **10**. Schmp. 177–180°.

d) NaH (11,7 g, 270 mmol; 55% Dispersion in Öl) wurde mit THF gewaschen und in 1 l THF suspendiert. Guanidin-hydrochlorid (25,8 g, 270 mmol) wurde zugegeben. Es wurde 5 min unter Rückfluss erhitzt und 3 h bei 22° gerührt. Nach Zugabe von 27 g (90 mmol) **11** wurde 42 h unter Rückfluss erhitzt; 1,5 l CH₂Cl₂/MeOH 1:1 wurden zugegeben; unlösliches Material wurde abfiltriert und mit dem gleichen Lsgm. ausgewaschen. Filtrat und Waschlg. wurden eingedampft und der Rückstand an 350 g Kieselgel (*Merck*; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Es wurde vorerst mit Et₂O, dann mit CH₂Cl₂/MeOH 95:5 eluiert. Das Produkt wurde aus Et₂O/MeOH/Petrolether kristallisiert: 21,5 g (70%) **10**. Schmp. 175–178°.

2,4-Diamino-6-*l*-[3-(trifluoromethyl)phenyl]sulfinyl]thieno[2,3-d]pyrimidin (**13**). Zu einer Lsg. von 170 mg (0,5 mmol) **10** in 20 ml CHCl₃ wurden bei –5° innert 10 min 172 mg (1 mmol) *m*-Chloroperbenzoesäure gelöst in 20 ml CHCl₃ zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0° gab man 30 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. dazu und extrahierte mit CH₂Cl₂/MeOH 98:2. Der Extrakt wurde nach Trocknen (Na₂SO₄) eingedampft und das Produkt mit CH₂Cl₂/MeOH 24:1 an 12 g Kieselgel (*Merck*; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Nach Kristallisation aus AcOEt erhielt man 85 mg (46%) **13**. Schmp. 271–273°. IR (KBr): 3450, 3340, 3196 (NH₂), 1676, 1630 (C=N, NH₂), 1560 (Aromat und Heteroaromat), 1323, 1181, 1127 (CF₃), 1035 (SO), 905, 784, 697. ¹H-NMR. (60 MHz, (D₆)DMSO): 8,20 (*s*, H–C(5)); 8,1–7,8 (4 arom. H); 7,33 (*br.*, NH₂); 6,48 (*br.*, NH₂). MS: 358 (31, M⁺), 310 (100, [M–SO]⁺), 213 (67, 310–C₆H₄CF₃), 181 (27). Anal. ber. für C₁₃H₉F₃N₄OS₂ (358,36): C 43,57, H 2,53, N 15,63; gef.: C 43,63, H 2,73, N 15,48.

2-Amino-5-*l*-(naphth-2-yl)thio]thiophen-3-carbonitril (**15**). Zu 3,90 g (20 mmol) 2-Naphthalenesulfonyl-chlorid (**14**) in 40 ml THF wurden bei 0° 2,5 ml (20 mmol) BF₃·Et₂O gegeben. Diese Lsg. tropfte man während 20 min bei –30° zu einer Lsg. von 2,50 g (20 mmol) **4** in 100 ml THF und liess während 20 min auf 22° erwärmen. Man konzentrierte die Lsg. auf 20 ml, gab sie zu 50 ml ges. Na₂CO₃ und extrahierte mit CH₂Cl₂. Der Auszug wurde getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Et₂O/MeOH/Petrolether kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Toluol erhielt man 4,75 g (84%) **15**. Schmp. 186–187°. IR (KBr): 3416, 3330, 3222 (NH₂),

2204 (C≡N), 1639, 1627, 1588, 1524, 1487 (Aromat, Heteroaromat), 808, 738. ¹H-NMR (270 MHz, (D₆) DMSO): 7,93–7,81 (*m*, H–C(4'), H–C(5'), H–C(8')); 7,74 (*br.*, NH₂); 7,72 (*d*, *J* = 2, H–C(1')); 7,56–7,44 (*m*, H–C(6'), H–C(7')); 7,35 (*dd*, *J* = 9, 2, H–C(3')); 7,32 (*s*, H–C(4)). MS: 282 (100, *M*⁺), 265 (18, [*M*–NH₃]⁺), 250 (18). Anal. ber. für C₁₅H₁₀N₂S₂ (282,38): C 63,80, H 3,57, N 9,92; gef.: C 63,72, H 3,75, N 9,76.

2,4-Diamino-6-[(*naphth-2-yl*)thio]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (**16**). NaH (30 g, 690 mmol; 55% Dispersion in Öl) wurde mit THF gewaschen und in 1 l THF suspendiert. Guanidin-hydrochlorid (65 g, 680 mmol) wurde zugegeben. Nach kurzem Aufheizen auf 50° wurde 2 h bei 22° weitergerührt. Nach Zugabe von 65 g (230 mmol) **15** wurde 72 h unter Rückfluss erhitzt. Unlösliches Material wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂/MeOH 9:1 gewaschen. Filtrat und Waschlsg. wurden eingedampft und der Rückstand an 850 g Kieselgel (*Merck*; 0,063–0,2 mm) chromatographiert. Es wurde vorerst mit Et₂O dann mit Et₂O/MeOH 19:1 und schliesslich mit CH₂Cl₂/MeOH 19:1 eluiert. Das Produkt wurde aus Aceton/Petrolether kristallisiert: 50,7 g (68%) **16**. Schmp. 219–220°. IR (KBr): 3430, 3340, 3162 (NH₂), 1663, 1625 (C=N, NH₂), 1625, 1559, 1548 (Aromat, Heteroaromat), 807, 784, 743. ¹H-NMR (80 MHz, (D₆)DMSO): 8,08–7,79 (5 arom. H); 7,70–7,36 (3 arom. H); 7,21 (*s*, NH₂); 6,33 (*s*, NH₂). MS: 324 (100, *M*⁺), 292 (16). Anal. ber. für C₁₆H₁₂N₄S₂ (324,42): C 59,24, H 3,73, N 17,27; gef.: C 59,23, H 3,70, N 17,02.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Parke, Davis and Co.*, Brit. 1334633 (*CA*: **1974**, *80*, 48026s); J. B. Hynes, W. T. Ashton, D. Bryansmith, J. H. Freisheim, *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1023; E. F. Elslager, P. Jacob, J. Johnson, L. M. Werbel, D. F. Worth, L. Rane, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1059; L. H. Schmidt, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1979**, *28*, 793; *ibid.* **1979**, *28*, 808; E. F. Elslager, M. P. Hutt, P. Jacob, J. Johnson, B. Temporelli, L. M. Werbel, D. F. Worth, L. Rane, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1247.
- [2] K. Gewald, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3571.
- [3] O. Hromatka, R. Haberl, *Monatsh. Chem.* **1954**, *85*, 1088.
- [4] A. Rosowsky, K. K. N. Chen, M. Lin, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 191.
- [5] *Dr. Karl Thomae GmbH*, Offenlegungsschrift 2200764, 1973 (*CA*: **1973**, *79*, 92270v).
- [6] *Farbenfabriken Bayer AG*, Offenlegungsschrift 2049814, 1972 (*CA*: **1972**, *77*, 34138f).