

Beiträge zur Chemie schwefelhaltiger Heterocyclen, 1. Mitt.: Synthesen von Benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-Derivaten

Von

F. Sauter

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien*

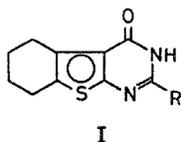
Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 30. März 1968)

4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin sowie die 2-Methyl- und 2-Phenyl-Derivate davon wurden durch Ringschlußreaktionen aus 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamiden gewonnen; das 2-Phenyl-Produkt entstand auch durch thermische Cyclisierung von 2-Benzylidenamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamid.

4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidine as well as its 2-methyl and 2-phenyl derivatives were synthesized by cyclization of the corresponding 2-acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carboxamides; the 2-phenyl compound was also prepared by thermal cyclization of 2-benzylideneamino-3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carboxamide.

Im Zuge von Arbeiten zur Synthese von tri- und tetracyclischen schwefelhaltigen Heterocyclen wurden 4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidine der allgemeinen Formel I hergestellt.



R = H, CH₃, C₆H₅

I

* A-1060 Wien, Getreidemarkt 9.

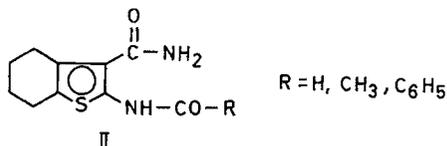
Verbindungen dieses Typs, nämlich der Grundkörper sowie drei Derivate davon, wurden in der letzten Zeit von drei Arbeitsgruppen beschrieben:*

1. *Taylor* und *Berger*¹ synthetisierten 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[*b*]-thieno[2,3-*d*]pyrimidin durch Cyclisierung von 2-(Aminomethylen-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäurenitril; auf gleichem Weg wurde auch ein 7-Methoxy-Derivat erhalten. Beide Produkte wurden anschließend zu den entsprechend substituierten Aminopyrimidinen entschwefelt. Nach Angabe der Autoren wurde diese Entschwefelung auch von *Chacko*² ausgeführt.

2. *Shvedov*, *Ryzhkova* und *Grinev*³ stellten den der obigen allgemeinen Formel entsprechenden Grundkörper (R=H) durch Umsetzen des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureäthylesters mit Formamid dar.

3. *Ried* und *Gießel*⁴ benützten das gleiche Ausgangsmaterial wie *Shvedov* und Mitarbeiter, welches durch 15stdg. Erhitzen in Benzylecyanid unter AlCl₃-Zusatz das entsprechende 2-Benzyl-Derivat der obigen allgemeinen Formel in 30% Ausbeute lieferte.

Im Gegensatz zu den in den genannten Publikationen beschriebenen Verfahren wurden in eigenen Arbeiten überwiegend 2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamide der allgemeinen Formel II



als Zwischenprodukte verwendet. Diese konnten mit sehr guten Ausbeuten auf verschiedenen Wegen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I ringgeschlossen werden. Diese Methode ist nicht zuletzt auch deshalb besonders vorteilhaft, weil sie sich ohne Schwierigkeiten auch für die Synthese von Produkten heranziehen läßt, welche in 2-Stellung komplizierter substituiert sind⁵.

* Ergänzung bei der Korrektur der Druckfahnen: In allerletzter Zeit ist noch eine weitere Publikation erschienen, in der zwei Verbindungen dieses Typs beschrieben wurden: *K. Gewald* und *G. Neumann*, Chem. Ber. **101**, 1933 (1968) [Heft 6, ausgegeben am 4. Juni 1968], berichteten über die Synthese von 4-Oxo-3,4-dihydro-benzo[*b*]thienof[2,3-*d*]pyrimidin sowie von dessen 2-Methyl-Derivat.

¹ *E. C. Taylor* und *J. G. Berger*, J. Org. Chem. **32**, 2376 (1967).

² *A. M. Chacko*, Ph. D. Thesis, University of North Carolina, 1965.

³ *V. I. Shvedov*, *V. K. Ryzhkova* und *A. N. Grinev*, Khim. Geterotsik. Soed. **1967**, 459; Index Chem. [Philadelphia, Pa.] **27**, Abstr. 87 080 (1967).

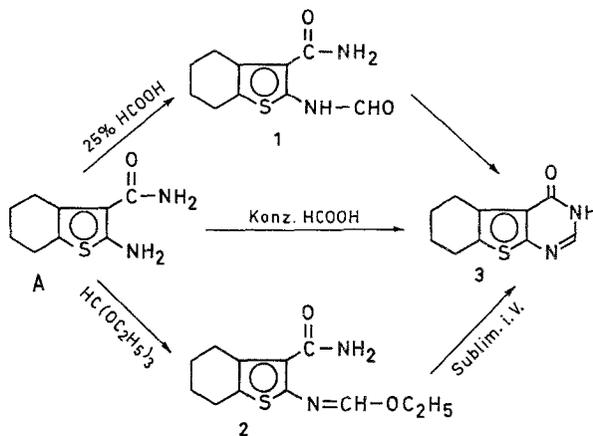
⁴ *W. Ried* und *R. Gießel*, Angew. Chem. **80**, 122 (1968).

⁵ *F. Sauter*, Mh. Chem., im Druck.

Ausgangsmaterial für alle eigenen Arbeiten war das nach *Gewald, Schinke* und *Böttcher*⁶ erhaltene 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]-thienyl-(3)-carbonsäureamid (A).

Erhitzen von A mit Ameisensäure lieferte den Grundkörper dieser Verbindungsgruppe (3, allgem. Formel I mit R=H) in sehr guter Ausbeute. Diese Ringschlußreaktion verläuft offensichtlich über die Zwischenstufe des 2-Formylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]-thienyl-(3)-carbonsäureamids (1): Umsetzung von A mit 25proz. Ameisensäure lieferte 1, welches durch Erhitzen in wasserfr. Glycerin in guter Ausbeute zu 3 cyclisiert werden konnte.

Umsetzung von A mit Orthoameisensäureester lieferte in praktisch quantitativer Ausbeute 2-(Äthoxymethylen-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamid (2), welches schon durch Sublimation unter vermindertem Druck zu 3 cyclisiert wurde.



Die Interpretation der IR-Spektren von 3, 5 und 8 gestattet die Formulierung dieser Verbindungen in einer 4-Oxo-3,4-dihydro-Struktur, doch kann in Analogie zu dem schon untersuchten Chinazolin-System⁷ an Tautomerie mit anderen Formen, vor allem wegen der Alkalilöslichkeit an eine 4-Hydroxypyrimidin-Struktur gedacht werden.

2-Methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (5: allgem. Formel I, R=CH₃) kann in mäßiger Ausbeute direkt aus A durch längeres Erhitzen in Essigester erhalten werden. Wesentlich günstiger ist es aber, A zu 2-Acetylamino-3,4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamid (4) zu acetylieren und anschließend die

⁶ K. *Gewald*, E. *Schinke* und H. *Böttcher*, Chem. Ber. **99**, 94 (1966).

⁷ J. M. *Hearn*, R. A. *Morton* und J. C. E. *Simpson*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 3318.

Ringschlußreaktion zu **5** vorzunehmen, da diese beiden Reaktionen mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden können.

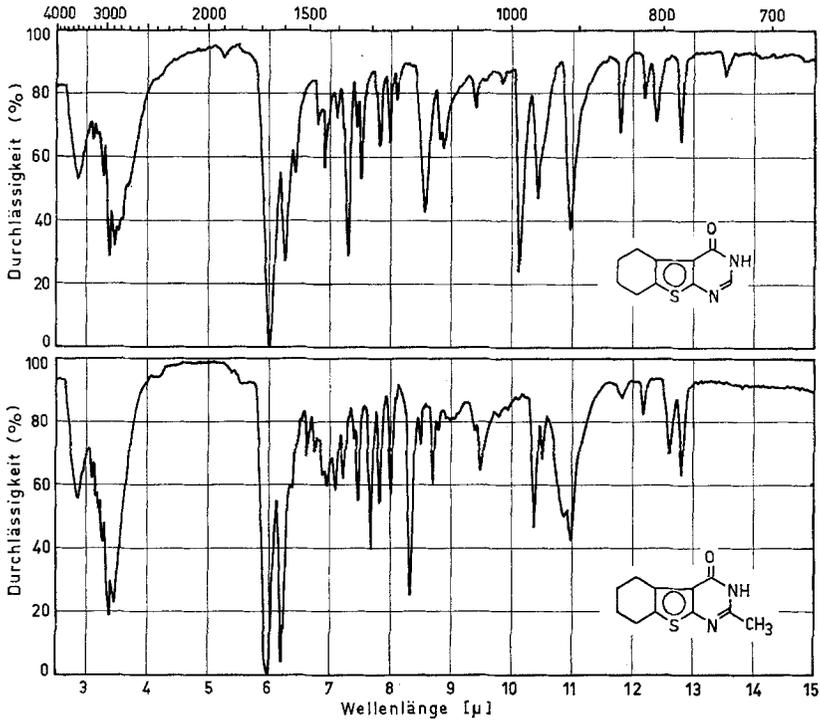
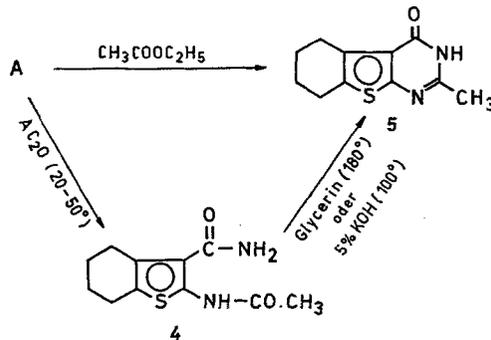


Abb. 1. IR-Spektren von **3** und **5** (0,5% in KBr)

Da Acetylierung von **A** mittels Essigsäureanhydrid bei Rückflußtemperatur Substanzgemische lieferte, aus denen u. a. ein Produkt mit einer im IR-



Spektrum deutlich erkennbaren Nitrilgruppe isoliert werden konnte, erwies es sich entgegen den ursprünglichen Erwartungen als zweckmäßiger, die

Acetylierung bei 20—50° vorzunehmen, wobei die Reaktion völlig glatt verlief.

Die Wasserabspaltung vom Acetylierungsprodukt **4** unter Cyclisierung zu **5** konnte auf verschiedenen Wegen erreicht werden; besonders gute Ausbeuten wurden nach folgenden beiden Methoden erhalten:

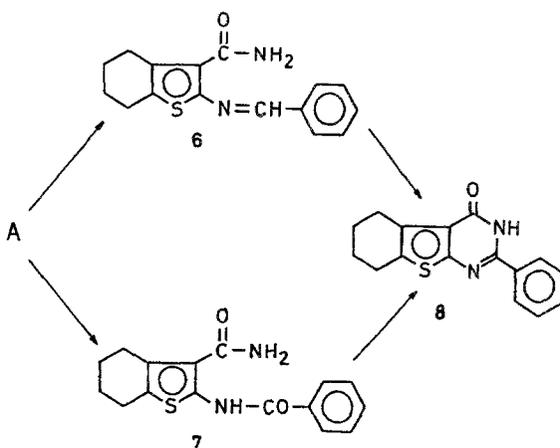
a) durch mehrstdg. Erhitzen in Glykol oder Glycerin auf ca. 180°.

Es sei aber ausdrücklich bemerkt, daß die Cyclisierungsreaktion nicht durch gleichartiges Erhitzen in irgendeinem beliebigen hochsiedenden Lösungsmittel erreicht werden kann: so liefert z. B. Erhitzen von **4** in Nitrobenzol wieder das Ausgangsmaterial zurück.

b) durch kurzfristiges Erwärmen in wäßr. Alkalien (z. B. 5proz. NaOH).

Da das Acetylprodukt **4** in Wasser oder in Alkalien weitgehend unlöslich ist, muß bei dieser Reaktion für kräftige Durchmischung gesorgt werden. Bei einer Reaktionstemperatur von z. B. 90—100° geht dann das Cyclisierungsprodukt schon nach kurzer Zeit allmählich in Lösung.

2-Phenyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (**8**) konnte auf zwei verschiedenen Wegen erhalten werden: Umsetzung von **A** mit Benzaldehyd lieferte die *Schiffsche* Base **6**, die durch trockenes Erhitzen im Vakuum zu **8** cyclisierbar war. Daß bei dieser Ringschlußreaktion tatsächlich **8** entstanden ist, ergibt sich (abgesehen von einer auf **8** stimmenden Mikroanalyse) aus der Identität des Reaktionsproduktes mit dem Produkt der Cyclisierung von 2-Benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamid (**7**):



Experimenteller Teil

2-Formylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamid (**1**)

15,0 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)-carbonsäureamid (**A**) wurden 2 Stdn. in 150 ml 25proz. HCOOH unter Rückfluß erhitzt. Der in der Lösung suspendierte Festkörper wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit

Wasser gewaschen und getrocknet: 15,0 g Rohprodukt. Nach Umkrist. aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle, Schmp. 209—211°.

$C_{10}H_{12}N_2O_2S$. Ber. C 53,55, H 5,39, N 12,49.
Gef. C 53,62, H 5,43, N 12,49.

2-(Äthoxymethylen-amino)-3-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)-carbon-säureamid (2)

10,0 g A wurden in 50 ml $HC(OC_2H_5)_3$ eingetragen und die Lösung 5 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei spontane Kristallisation einsetzte. Nach Digerieren mit Petroläther (PÄ), Absaugen, Waschen mit PÄ und Trocknen: 12,2 g gelbe Kristalle; nach zweimaligem Umkrist. aus Methanol gelbliche Nadeln, Schmp. 174—176°.

$C_{12}H_{16}N_2O_2S$. Ber. C 57,12, H 6,39, O 12,68.
Gef. C 56,98, H 6,29, O 12,94.

4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[b]thienof[2,3-d]pyrimidin (3)

a) durch Cyclisierung von 1

2,0 g 1 in 50 ml wasserfr. Glycerin wurden 3 Stdn. unter N_2 auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Die beim Erkalten einsetzende Kristallisation wurde durch Zusatz von Wasser vervollständigt, das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,7 g. Nach Umkrist. aus Toluol farblose Kristalle, Schmp. 259—261° (nach einer Veränderung der Kristallstruktur ab ca. 170°).

$C_{10}H_{10}N_2OS$. Ber. C 58,23, H 4,89, N 13,58.
Gef. C 58,31, H 4,80, N 13,48.

b) durch Cyclisierung von 2

α) Erhitzen über den Schmelzpunkt

Eine Probe von 2 wurde im Schmelzpunktsapparat bis 220° erhitzt. Die beim Erkalten auftretenden Kristalle zeigten den Schmp. 257—259°.

β) Sublimation im Vakuum

1,0 g 2 wurden bei ca. 220° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr sublimiert: praktisch quantit. Ausb. an 3; nach Umkrist. aus wäbr. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose analysenreine Kristalle, Schmp. 258—260° (nach einer Veränderung der Kristallstruktur bei ca. 180°).

c) durch Umsetzen von A mit Ameisensäure

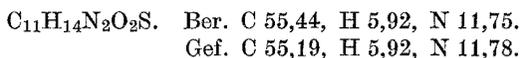
20,0 g A wurden 2 Stdn. in 180 ml $HCOOH$ unter Rückfluß erhitzt, dann mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 19,7 g 3; nach Umkrist. aus Toluol farblose analysenreine Kristalle, Schmp. 261—263° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei ca. 180°).

Die Mischschmelzpunkte der nach a), b) bzw. c) erhaltenen Produkte zeigten keine Depression; die IR-Spektren stimmten überein.

2-Acetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)-carbonsäureamid (4)

20,0 g A wurden 2,5 Stdn. in 400 ml Essigsäureanhydrid bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Produkt abgesaugt, mit einem Benzol—PÄ-

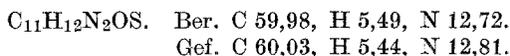
Gemisch (1 : 2) gewaschen und getrocknet: 20,4 g gelbliche nach Umkrist. aus Benzol farblose Nadeln, Schmp. 212—213°.



2-Methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin (5)

a) aus **A** mittels Essigsäureäthylester

5,0 g **A** in 200 ml Essigester wurden 22 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung unter vermind. Druck eingedampft, und der Rückstand zuerst aus Benzol und dann mehrfach aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 302—305° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei ca. 230°; starke Sublim. im Bereich des Schmp.).



b) Cyclisierung von **4** in Äthylenglykol

2,0 g **4** wurden 1,5 Stdn. in 50 ml Äthylenglykol unter Rückfluß erhitzt. Absaugen, Waschen mit Äthanol und Wasser und Trocknen gab 1,7 g Rohprodukt, das durch Sublimation bei 160—180° (Badtemp.) und 10⁻³ Torr und anschließende Umkrist. aus Äthanol gereinigt wurde: farblose analysenreine Kristalle, Schmp. 303—305° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab ca. 220°; starke Sublim. im Bereich des Schmp.).

c) Cyclisierung von **4** in Glycerin

6,0 g **4** wurden 1 Stde. in 70 ml wasserfr. Glycerin auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 5,0 g Rohprodukt, das durch Umkrist. aus Methanol gereinigt wurde: farblose analysenreine Kristalle, Schmp. 302—305° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab ca. 220°, starke Sublim. im Bereich des Schmp.).

d) Versuch einer Cyclisierung von **4** in Nitrobenzol

2,0 g **4** wurden 8 Stdn. in 100 ml Nitrobenzol auf 190° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde durch Zusatz von etwas Benzol und viel P_Ä gefällt: 1,9 g **4**, farblose Kristalle, Schmp. 211—213°. Der Mischschmp. mit **4** zeigte keine Depression.

e) Cyclisierung von **4** durch wäßrige NaOH

2,0 g fein gepulv. **4** wurden in 150 ml 2*n*-NaOH eingetragen und unter heftigem Rühren 15 Min. am kochenden Wasserbad erhitzt, wobei sich das Ausgangsmaterial allmählich auflöste. Die Lösung wurde noch heiß filtriert, das Filtrat mit HCl angesäuert und der gallertige Niederschlag zentrifugiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,7 g farbloses Rohprodukt, Schmp. 304—306° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei ca. 220°; starke Sublim. im Bereich des Schmp.).

Die nach den Methoden a), b), c) und e) erhaltenen Verbindungen **5** zeigten untereinander keine Depression der Mischschmp.; ihre IR-Spektren stimmten überein.

2-Benzylidenamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)-carbonsäureamid (6)

9,8 g **A** und 5,3 g frisch destill. Benzaldehyd wurden 3,5 Stdn. in 300 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt, wobei schon nach 2 Stdn. Abscheidung von Kristallen einsetzte. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet: 10,0 g gelbe Kristalle. Einengen der Lösung ergab weitere 2,4 g Produkt.

Nach Umkrist. aus Benzol, dann aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 212—214° (nach Veränderung in der Kristallstruktur).

2-Benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)-carbonsäureamid (7)

Zu einer bei Raumtemp. gerührten Lösung von 10,0 g **A** in 150 ml Pyridin wurden innerhalb von 30 Min. 10,0 g Benzoylchlorid zugetropft, wobei allmählich ein gelblicher Niederschlag ausfiel. Nach weiteren 15 Min. Stehen bei Raumtemp. wurde der Niederschlag abgesaugt, mit 2*n*-HCl, Wasser und schließlich mit Äthanol gewaschen und getrocknet: 13,5 g Rohprodukt; nach Umkrist. aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 255—258° (nach einer Veränderung der Kristallstruktur ab ca. 220°).

*2-Phenyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[b]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (8)*a) *durch Cyclisierung von 6*

0,5 g **6** wurden im Vak. 30 Min. auf 190° und anschließend 1 Stde. auf 220—225° (Badtemp.) erhitzt, wobei eine durch Blasenbildung deutlich erkennbare Reaktion eintrat. Nach Umkrist. aus Xylol gelbliche Kristalle, Schmp. 303—305° (Substanz sublim. knapp unterhalb des Schmp.).

$C_{16}H_{14}N_2OS$. Ber. C 68,06, H 5,00, N 9,92.
Gef. C 68,21, H 5,12, N 9,82.

b) *durch Cyclisierung von 7*

4,0 g **7** wurden 3 Stdn. unter N_2 in 50 ml wasserfr. Glycerin auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Kristallisation durch Zusatz von 500 ml Wasser vervollständigt, das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 3,5 g **7**; nach Umkrist. aus Dioxan (Aktivkohle) watteartig verfilzte farblose analysenreine Stäbchen, Schmp. 305—308° (Substanz sublim. knapp unterhalb des Schmp.).

Die nach beiden Methoden erhaltenen Verbindungen **8** zeigten untereinander keine Depression des Mischschmp.; ihre IR-Spektren stimmten überein.

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer Infracord 137 aufgenommen. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.