

Beiträge zur Chemie schwefelhaltiger Heterocyclen, 3. Mitt.¹:
Ringschlußreaktionen zu N-substituierten 2-Aminomethyl-
Derivaten des 4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno-
[2,3-*d*]pyrimidins

Von

F. Sauter

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
A-1060 Wien, Getreidemarkt 9

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 21. Mai 1968)

Eine Gruppe von [2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carbonsäureamiden mit einem basischen Rest am Substituenten der 2-Stellung wurde nach zwei Methoden zu entsprechend substituierten 2-Alkyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidinen cyclisiert. Die Herstellung der Ausgangsmaterialien erfolgte durch Umsetzung von [2-Chloracetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carbonsäureamid mit sekundären Aminen bzw. Benzylamin.

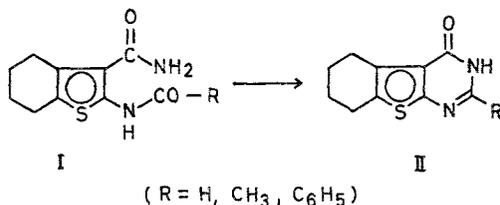
A series of [2-acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carboxamides with a basic group in the substituent at position 2 was cyclized by two methods to the corresponding substituted 2-alkyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidines. The starting materials were prepared by reaction of [2-chloroacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carboxamide with secondary amines or benzylamine.

In Fortführung von Arbeiten über Ringschlußreaktionen, die zu vom Ringsystem des Benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidins abgeleiteten Schwefelheterocyclen führen, wurde nun versucht, den Umfang der Anwendbarkeit einer von mir schon früher beschriebenen Cyclisierungsreaktion² zu erweitern. Es hatte sich gezeigt, daß [2-Acylamino-4,5,6,7-tetrahydro-

¹ 2. Mitt.: *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1591 (1968).

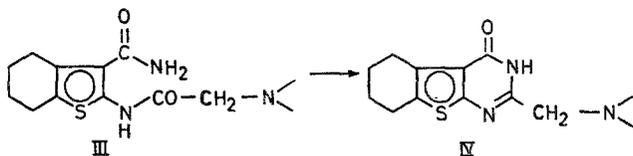
² *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 1507 (1968).

benzo(*b*)thienyl-(3)]-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I unter bestimmten Bedingungen zu 4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidinen der allgemeinen Formel II dehydratisiert werden können. Diese Reaktion war unter Verwendung der 2-Formylamino-, 2-Acetyl-amino- und 2-Benzoylamino-Substitution durchgeführt worden:



Die Ringschlußreaktion konnte bei den genannten drei Ausgangsmaterialien ohne Schwierigkeiten durch mehrstündiges Erhitzen in Äthylenglykol oder Glycerin auf etwa 180° erreicht werden. Dies könnte zum Gedanken Anlaß geben, daß es sich um eine besonders leicht erfolgende Wasserabspaltung handelt, die in jedem beliebigen hochsiedenden Lösungsmittel abläuft. Dies ist aber nicht der Fall: erhitzt man z. B. das 2-Acetyl-amino-Produkt statt in Glycerin doppelt so lange in Nitrobenzol auf die gleiche Temperatur, so kann das Ausgangsmaterial in guter Ausbeute wieder zurückgewonnen werden. Dagegen läßt sich die Cyclisierung sehr gut auch durch Erhitzen in etwa 5proz. wäßrigem Alkali auf z. B. 80—100° erreichen.

Von diesen Reaktionen der einfachen 2-Acylamino-Verbindungen war besonders die Cyclisierung zum 2-Methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin interessant, weil vor allem sie die Möglichkeit zu einer Erweiterung der Anwendbarkeit der Reaktion versprach. So sollten in der Folge auch N-substituierte [2-(Amino-acetyl-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carbonsäureamide der allgemeinen Formel III hergestellt werden, um zu untersuchen, ob auch diese unter ähnlichen Bedingungen zu den entsprechenden N-substituierten 2-Amino-methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydrobenzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidinen der allgemeinen Formel IV ringgeschlossen werden könnten.



Dazu wurde das nach *Gewald, Schinke* und *Böttcher*³ hergestellte [2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carbonsäureamid mit

³ *K. Gewald, E. Schinke* und *H. Böttcher*, Chem. Ber. **99**, 94 (1966).

Chloracetylchlorid zu [2-Chloracetyl-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]-thienyl-(3)]-carbonsäureamid (1) umgesetzt, welches dann mit entsprechenden Aminen (Diäthylamin, Benzylamin, Piperidin, N-Methylpiperazin und Morpholin) die für die Cyclisierungsreaktion benötigten Verbindungen (allgem. Formel III) lieferte. Die mit diesen Substanzen

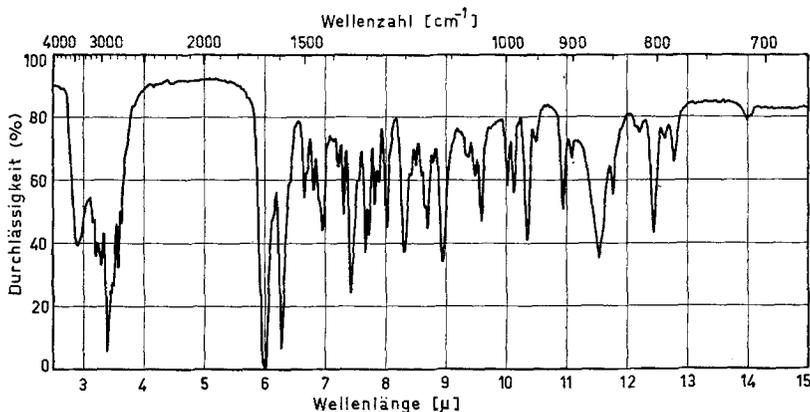


Abb. 1. IR-Spektrum von 7 (0,5% in KBr)

ausgeführten Ringschlußreaktionen verliefen unter ähnlichen Bedingungen wie bei den früher beschriebenen einfachen Grundkörpern tatsächlich genau so zufriedenstellend wie bei diesen; nur mußte bei der Isolierung der Endprodukte berücksichtigt werden, daß es sich bei diesen um amphotere Produkte handelt, die z. B. bei Reaktionen in wäßrig-alkalischer Phase nicht einfach durch Ansäuern ausgefällt werden konnten.

Bei Reaktionen in Glycerin erwies sich dessen Entwässerung zwar nicht als unbedingt nötig, aber als günstig; ebenso das Arbeiten unter N_2 als Schutzgas. Ein Versuch einer Ringschlußreaktion in konz. Schwefelsäure bei 100° gab kein befriedigendes Ergebnis. Auch hier mißlangen Versuche einer Cyclisierung durch längeres Erhitzen in Nitrobenzol oder Pyridin.

Wenn die Ringschlußreaktion in wäßrigem Alkali ausgeführt wurde, war es zweckmäßig, möglichst heftig zu rühren, da das Ausgangsmaterial meist nur eine sehr geringe Wasserlöslichkeit aufweist: schon nach kurzer Zeit verwandelte sich dann die Suspension des fein gepulverten Ausgangsmaterials in eine Lösung des Endproduktes, welches durch Einstellen eines geeigneten pH-Bereiches isoliert werden konnte; in einem Fall wurde auch etwas Äthanol als Lösungsvermittler verwendet.

Eine Diskussion der Lösungsmittelabhängigkeit der Cyclisierungsreaktion wäre gegenwärtig noch verfrüht. Die damit zusammenhängenden Fragen sollen zu einem späteren Zeitpunkt genauer untersucht werden.

Die Formulierung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV in der 4-Oxo-3,4-dihydro-pyrimidin-Struktur erfolgt in Übereinstimmung mit

der der früher beschriebenen Substanzen, bei denen die Strukturfrage kurz angeschnitten wurde. Auch alle jetzt hergestellten komplizierter substituierter Verbindungen dieser Reihe zeigten bei IR-Festkörper-Aufnahmen in KBr eine starke Carbonylbande. Abb. 1 zeigt als Beispiel das IR-Spektrum von 2-(Piperidiny-methyl)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin (7).

Es sei darauf hingewiesen, daß alle ringgeschlossenen Basen zum Unterschied von den offenkettigen Verbindungen der allgemeinen Formel III im IR-Spektrum eine schwache bis mittelstarke Bande bei etwa 963 cm^{-1} zeigen.

Experimenteller Teil

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

Zu 100 g [2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)]-carbonsäureamid in 1000 ml trockn. CHCl_3 wurde innerhalb von 1,5 Stdn. eine Lösung von 150 g Chloracetylchlorid in 500 ml trockn. CHCl_3 bei Raumtemp. unter Rühren zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit CHCl_3 und Methanol gewaschen und getrocknet: 124,5 g seidig schimmernde, schwach gelbl. Kristalle; nach Umkrist. aus Äthanol farblose, verfilzte Nadeln, Schmp. $242\text{--}243^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 48,44, H 4,80, N 10,27.
Gef. C 48,33, H 4,81, N 10,31.

*{2-[(Diäthylamino-acetyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(3)}-carbonsäureamid (2)*

30,0 g **1**, 7,4 g Diäthylamin und 10,0 g feingepulv. Na_2CO_3 wurden 2,5 Stdn. in 100 ml Dimethylsulfoxid bei $90\text{--}95^\circ$ (Innentemp.) gerührt. Anschließend wurde mit etwa 2 l Wasser versetzt und das Rohprodukt abgesaugt. Reinigung durch Lösen in verd. HCl, Filtrieren und Fällen mit NH_3 ergab 21,0 g **2**, nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. $226\text{--}228^\circ$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 58,22, H 7,49, N 13,58.
Gef. C 58,45, H 7,36, N 13,52.

Jodäthylat: durch mehrstdg. Erhitzen mit Äthyljodid in Äthanol; gelbe Kristalle, Schmp. $284\text{--}286^\circ$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J}$. Ber. J 27,27. Gef. J 27,48.

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

1,3 g fein gepulv. **2** wurden 3 Stdn. in einer Lösung von 3,0 g KOH in 150 ml dest. H_2O und 10 ml Äthanol auf dem kochenden Wasserbad gerührt, wobei das Ausgangsmaterial allmählich in Lösung ging. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt, von einer geringfügigen Menge an ungelöstem Material filtriert, mit konz. HCl angesäuert, und die Lösung mit NH_3 schwach

alkalisch gemacht: 1,15 g **3**, nach Umkrist. aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 146—147°.

$C_{15}H_{21}N_3OS$. Ber. C 61,83, H 7,26, N 14,42.
Gef. C 61,65, H 6,90, N 14,46.

Pikrat: nach Umkrist. aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 230—232°.

$C_{15}H_{21}N_3OS \cdot C_6H_5N_3O_7$. Ber. C 48,46, H 4,65. Gef. C 48,20, H 4,68.

Hydrochlorid: nach zweimal. Umkrist. aus Äthanol—Äther farblose Plättchen, Zersp. 230—232°.

$C_{15}H_{21}N_3OS \cdot HCl$. Ber. C 54,95, H 6,76, Cl 10,81.
Gef. C 55,02, H 6,86, Cl 10,80.

{2-[*(Benzylamino-acetyl)-amino*]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)}-
carbonsäureamid (**4**)

20,0 g **1** wurden 30 Min. in 50 ml Benzylamin am Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen unter vermind. Druck, Digerieren mit Wasser, Absaugen und Trocknen praktisch quantit. Ausb. an **4**. Nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 162—164°.

Maleinat: nach Umkrist. aus Äthanol farblose feine Stäbchen, Schmp. 191—192°.

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

a) *Durch Cyclisierung in Glycerin*

6,0 g **4** wurden 4,5 Stdn. in 50 ml wasserfr. Glycerin unter N_2 auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 5,5 g **5**, nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 167—169°.

$C_{18}H_{19}N_3OS$. Ber. C 66,43, H 5,88, N 12,91.
Gef. C 66,28, H 5,77, N 12,93.

b) *Durch Cyclisierung in wäßr. NaOH*

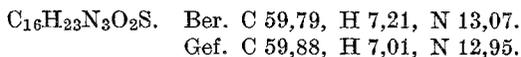
1,0 g **4** wurde 10 Min. in einer Lösung von 2,0 g NaOH in 100 ml dest. H_2O unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eine kleine Menge ungelöstes Material abfiltriert und das Filtrat mit HCl angesäuert. Ein sich aus der sauren Lösung abcheidender Hydrochlorid-Niederschlag wurde mit Wasser in Lösung gebracht. Durch Versetzen der vereinigten wäßr. Lösungen mit NH_3 0,7 g **5**; nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 167—169°.

Der Mischschmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression; die IR-Spektren stimmten überein.

{2-[*(Piperidinyl-acetyl)-amino*]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)}-
carbonsäureamid (**6**)

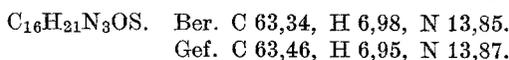
15,0 g **1**, 5,1 g Piperidin und 7,0 g K_2CO_3 wurden 5 Stdn. in 100 ml DMF auf dem kochenden Wasserbad gerührt. Die Lösung wurde unter vermind. Druck eingeeengt, mit etwa 500 ml Wasser verdünnt, der Rückstand abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in verd. HCl gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit NH_3 alkalisch gemacht. Das Roh-

produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert: 12,5 g **6** in Form von derben, schwach gelblichen Kristallen, Schmp. 250—251° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 220°).

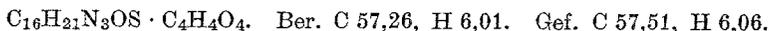


2-(Piperidinyl-methyl)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[b]thieno[2,3-d]-pyrimidin (7)

5,0 g **6** wurden 4 Stdn. in 80 ml wasserfr. Glycerin unter N₂ auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit etwa 100 ml Wasser versetzt, das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 3,9 g **7**; nach Umkrist. aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 190—192°.

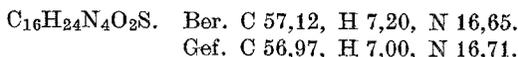


Maleinat: nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 204—206°.

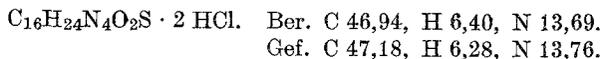


{2-[(N'-Methylpiperazinyl-acetyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]-thienyl-(3)}-carbonsäureamid (8)

10,0 g **1** wurden 2 Stdn. in 50 ml N-Methylpiperazin unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde unter vermind. Druck eingedampft, mit Wasser verdünnt, das Rohprodukt abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 10,3 g **8**, nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 217—219°.

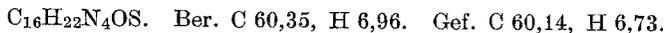


Hydrochlorid: nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Zersp. 215 bis 217°.



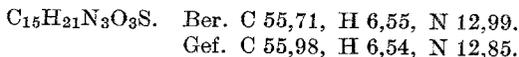
2-[(N'-Methylpiperazinyl)-methyl]-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[b]-thieno[2,3-d]pyrimidin (9)

5,0 g **8** wurden 4 Stdn. in 80 ml wasserfr. Glycerin unter N₂ auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Danach wurde im Vak. eingengt, mit Wasser verdünnt, das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 3,7 g **9**, nach Umkrist. aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 227—229°.



{2-[(Morpholinyl-acetyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thienyl-(3)}-carbonsäureamid (10)

8,0 g **1** wurden in 50 ml Morpholin 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen unter vermind. Druck wurde mit Wasser digeriert, abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet: 7,6 g **10**, nach Umkrist. aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 206—207°.



2-(Morpholinyl-methyl)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-benzo[b]thieno[2,3-d]-pyrimidin (11)

1,1 g **10** wurden 2,5 Stdn. in 50 ml wasserfr. Glycerin unter N₂ auf 180° (Innentemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, das Rohprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,9 g **11**, nach Umkrist. aus Äthanol Schmp. 223—224°.

C₁₅H₁₉N₃O₂S. Ber. C 58,99, H 6,27, N 13,76.
Gef. C 58,93, H 6,09, N 13,74.

Maleinat: aus Aceton farblose Kristalle, Schmp. 223—225°.

Pikrat: nach Umkrist. aus Äthanol gelbe Kristalle, Zersp. 266—269°.

C₁₅H₁₉N₃O₂S · C₆H₃N₃O₇. Ber. C 47,19, H 4,15, N 15,72.
Gef. C 47,19, H 4,30, N 15,67.

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.