

Synthese von 2-Mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on-Derivaten

Von

F. Sauter und W. Deinhammer

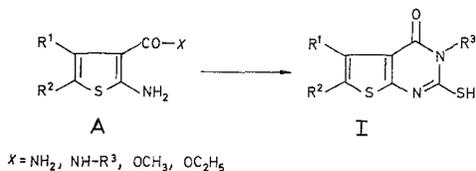
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 13. September 1973)

*Syntheses of 2-Mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4(3*H*)-ones*

2-Mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4(3*H*)-one, 2-mercapto-5.6.7.8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one and derivatives thereof were synthesized by cyclisation of esters or amides of the corresponding 2-amino-thiophene-3-carboxylic acids: either by direct reaction with thiourea or by reaction with methyl- or allyl-isothiocyanate via the corresponding N,N'-disubstituted thioureas as intermediates.

Für die Synthese von heterocyclisch anellierten Derivaten des Thieno[2,3-*d*]pyrimidins sowie des [1]Benzothieno[2,3-*d*]pyrimidins war es notwendig, die als Zwischenprodukte benötigten 2-Mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one der allgem. Formel I in präparativ brauchbarer Weise zugänglich zu machen. Dazu wurden die nach bzw. in Analogie zu *K. Gewald*¹ bzw. *K. Gewald* und Mitarb.² erhältlichen 2-Amino-thiophen-3-carbonsäureester und -3-carboxamide (A) durch Thioharnstoff-Schmelze bzw. über die entsprechenden N,N'-disubstituierten Thioharnstoffe zu den Titelverbindungen cyclisiert:



(Die allgemeine Formel I soll dabei keine Tautomerie-Aussagen wiedergeben.)

Auf diesem Weg konnten folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden*:

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Methode	Bemerkungen
1	H	CH ₃	H	A 1b	
2	CH ₃	CH ₃	H	A 1b	
3 a	—(CH ₂) ₄ —		H	A 1a	
3 b	—(CH ₂) ₄ —		H	A 1b	
3 c	—(CH ₂) ₄ —		H	A 2	
4 a	—(CH ₂) ₄ —		CH ₃	A 1a	aus 5 als Ausgangsmat. (X = NH · CH ₃)
4 b	—(CH ₂) ₄ —		CH ₃	B 1	über 6 als Zwischenprodukt
7	H	H	—CH ₂ CH=CH ₂	B 2	
8	CH ₃	H	CH ₃	B 2	9 als Nebenprod.
10	CH ₃	CH ₃	—CH ₂ CH=CH ₂	B 2	
12	—(CH ₂) ₄ —		—CH ₂ CH=CH ₂	B 1	über 11 als Zwischenprodukt

Methylierungsprodukte von I mit —SCH₃:

13	—(CH ₂) ₄ —	H	} durch Methylierung von 3
14	—(CH ₂) ₄ —	CH ₃	

Als Cyclisierungsmethoden wurden verwendet:

Methode A (vor allem für Endprodukte mit R³ = H)

1. Thioharnstoff-Schmelze der entsprechenden

- a) Amide,
- b) Ester.

2. Ammonrhodanid-Schmelze der entsprechenden Amide.

Methode B (für Endprodukte mit R³ = Methyl oder Allyl)

Umsetzung der Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel A mit Senfölen (Methyl- bzw. Allylisothiocyanat) zu den entsprechenden N,N'-disubstituierten Thioharnstoffen und deren Cyclisierung zu I:

1. Unter Isolierung des Thioharnstoff-Zwischenproduktes: vor allem bei R¹ + R² = —(CH₂)₄—.

* Während der Drucklegung der vorliegenden Arbeit kamen uns zwei kürzlich erschienene Publikationen russischer Autoren^{3,4} zur Kenntnis, welche die Synthese unserer Verbindungen **3(c)**, **11** und **12** auf offensichtlich gleichartigem Weg beschreiben.

Aus diesem Grund sei darauf hingewiesen, daß diese Verbindungen und ihre Vorstufen auch in aus unserem Arbeitskreis stammenden früheren Patenten^{5,6,7} enthalten sind.

2. Ohne Isolierung des Thioharnstoff-Zwischenproduktes: bei $R^1, R^2 = H, CH_3$.

Die Verbindungen der allgem. Formel I sind leicht zu den präparativ wichtigen 2-Methylthio-derivaten methylierbar; Substanzen mit $R^3 = H$ reagieren mit Dimethylsulfat zu einem Gemisch von alkalilöslichen 2-Methylthio- und alkaliunlöslichen 2-Methylthio-3-methyl-produkten, wobei das Ausbeuteverhältnis in weitem Umfang beeinflussbar ist.

Experimenteller Teil

2-Mercapto-6-methyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (1)

114 g 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester wurden mit 114 g Thioharnstoff 3,5 Stdn. bei 170—175° (Badtemp.) gerührt (Gasentwicklung, Dunkelfärbung). Nach dem Erkalten wurde erschöpfend mit 2*n*-NaOH digeriert und die vereinigten alkalischen Extrakte nach Reinigung mit Aktivkohle mit HCl angesäuert: 27 g **1**; nach Umkristallisieren aus wäßr. Dioxan und anschließend aus *DMF* sowie nach Waschen mit heißem *MeOH* farblose Kristalle, Zers. 295—300° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 220°).

$C_7H_6N_2OS_2$. Ber. C 42,41, H 3,05, N 14,13.
Gef. C 42,59, H 3,12, N 14,16.

2-Mercapto-5,6-dimethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (2)

200 g 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester, 200 g Thioharnstoff, 6 Stdn. bei 195—200° (Innentemp.); Reaktion und Aufarbeitung wie bei **1**: Rohausb. 70 g. Aus *EtOH* reines **2**, farblose Nadeln, Zers. ab 260°.

$C_8H_8N_2OS_2$. Ber. C 45,26, H 3,80, N 13,20.
Gef. C 45,35, H 3,87, N 13,17.

2-Mercapto-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (3)

a) **3** nach Methode A 1a

1000 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carboxamid wurden mit 1000 g Thioharnstoff bis zum Einsetzen der exothermen Reaktion auf 150—160° (Innentemp.) erhitzt und 2 Stdn. auf 160° gehalten. Die Schmelze wurde noch warm in verd. KOH gegossen. Filtrieren und Ansäuern der alkalischen Lösung gab 990 g Rohprodukt; reines **3** (aus Dioxan) farblose Kristalle, Zers. ab 240°.

$C_{10}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 50,40, H 4,23, N 11,75.
Gef. C 50,31, H 4,10, N 11,72.

b) **3** nach Methode A 1b

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3 a**: 40,0 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester und 40,0 g Thioharnstoff; 6 Stdn. bei 190—195° (Innentemp.). Rohausb. 24,8 g; reines **3**, Zers. ab 240° (aus Dioxan, Aktivkohle).

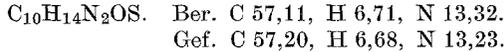
c) **3** nach Methode A 2

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3 a**: 5,0 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carboxamid und 5,0 g NH₄SCN 3 Stdn. bei 190—200° (Innentemp.). Rohausb. 2,1 g; aus Dioxan reines **3**, Zers. ab 240°.

2-Mercapto-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**4**)a) **4** nach Methode A 1a (aus **5**)

Ausgangsmaterial: 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-N-methyl-3-carboxamid (**5**):

30,0 g N-Methyl-cyanacetamid, 30 g Cyclohexanon und 10 g Schwefel wurden 3 Stdn. bei 50—60° in 60 ml *EtOH* + 30 ml Morpholin gerührt. 1. Fraktion kristallisiert beim Erkalten aus; 2. Fraktion durch Wasserzusatz und Umkristallisieren aus *EtOH*; Gesamtausb. 14,1 g Rohprodukt. Reines **5**: gelbliche Nadeln, Schmp. 192—193°.

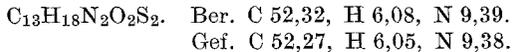


Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3 a**: 1,0 g **5** und 1,0 g Thioharnstoff 45 Min. auf 195—200°; Rohausb. 0,7 g. Reines **4**: farblose Nadeln, Schmp. 286—290° (*EtOH*, Aktivkohle).

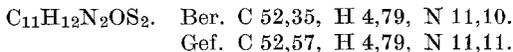
b) **4** nach Methode B 1 (aus **6**)

N-Methyl-N'-[3-carbäthoxy-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(2)]-thioharnstoff (**6**):

22,5 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester wurden mit 8,0 g Methylisothiocyanat 15 Stdn. in 100 ml Propanol unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte das gelbliche Rohprodukt aus (23,4 g); reines **6**: farblose Nadeln, Schmp. 190—193°

Cyclisierung zu **4**:

38,0 g **6** wurden in einem Gemisch von 250 ml Äthylenglykol und 500 ml *n*-NaOH 20 Min. auf dem kochenden Wasserbad gerührt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Anschließend wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, filtriert und das Filtrat mit 2*n*-HCl angesäuert, wobei 25,0 g weißes Rohprodukt ausfielen. Reines **4** (*EtOH*—Dioxan, dann aus *AcOH*): farblose, kleine Nadeln, Schmp. 286—289°.

3-Allyl-2-mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**7**)*

Eine Lösung von 90,0 g 2-Amino-thiophen-3-carbonsäuremethylester in 700 ml *n*-Propanol wurde mit 112 ml Allylisothiocyanat 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der ölige Rückstand mit 1500 ml *n*-NaOH digeriert. Nach

* Wir danken Herrn Dipl.-Ing. K. Danksagmüller für die Herstellung der Verbindungen **7** und **10**.

Entfernung Alkali-unlöslicher Anteile mittels Äther wurde die alkal. Lösung angesäuert: 105,4 g festes Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose, glänzende Kristalle von **7**, Schmp. 200—203°.

$C_9H_8N_2OS_2$. Ber. C 48,19, H 3,60, N 12,49.

Gef. C 48,16, H 3,60, N 12,28.

*2-Mercapto-3,5-dimethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (8)*

Eine Lösung von 30,0 g 2-Amino-4-methyl-thiophen-3-carbonsäure-äthylester in 250 ml *n*-Propanol wurde 17,5 Stdn. mit 12,0 g Methylisothiocyanat unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das z. T. kristallisierte Reaktionsgemisch in einen Überschuß *n*-NaOH gegossen, das dabei ungelöst gebliebene **9** abgesaugt und das Filtrat angesäuert: Fällung von festem **8**; nach Umkristallisieren aus *EtOH*—Dioxan (Aktivkohle) 20,1 g fast farblose Kristalle, Schmp. 280—283°.

$C_8H_8N_2OS_2$. Ber. C 45,26, H 3,80, N 13,20.

Gef. C 45,24, H 3,74, N 13,23.

Nebenprodukt

N-Methyl-N'-[3-carbäthoxy-4-methyl-thienyl-(2)]-thioharnstoff (9)

der Alkali-unlösliche Teil des Reaktionsproduktes wurde mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet; nach Umkristallisieren aus *MeOH* 10,4 g **9**, Kristalle, Schmp. 80—81°.

*3-Allyl-2-mercapto-5,6-dimethyl-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (10)*

18,5 g 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäuremethylester, 19,8 g Allylisothiocyanat, 200 ml *n*-Propanol, 20 Stdn. Rückfluß; Reaktion und Aufarbeitung wie bei **7**. 21,1 g Rohprodukt; reines **10** (*EtOH*, Aktivkohle): Kristalle, Schmp. 209—212° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 170°.

$C_{11}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 52,36, H 4,79, N 11,10.

Gef. C 52,14, H 4,73, N 11,10.

*3-Allyl-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (12) (aus 11)*

*N-Allyl-N'-[3-carbäthoxy-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thienyl-(2)]-*

thioharnstoff (11): 28,0 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester wurden mit 14 g Allylisothiocyanat in 250 ml *n*-Propanol 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in verd. NaOH gegossen, das unlösliche Produkt mehrfach mit *n*-NaOH und Wasser gewaschen und getrocknet: 31,4 g; aus *EtOH* reines **11**: gelbliche Kristalle, Schmp. 148—151°.

$C_{15}H_{20}N_2O_2S$. Ber. C 55,53, H 6,21, N 8,63.

Gef. C 55,65, H 6,23, N 8,51.

Cyclisierung zu **12**:

110 g **11** wurden mit 500 ml 2*n*-NaOH 1 Stde. am kochenden Wasserbad gerührt. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat mit HCl

angesäuert: 91,5 g weißes, kristallines **12**; nach Umkristallisieren aus *EtOH* farblose Nadeln, Schmp. 205—208°.

$C_{13}H_{14}N_2OS_2$. Ber. C 56,09, H 5,07, N 10,06.
Gef. C 56,04, H 5,11, N 10,17.

*2-Methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-
pyrimidin-4(3*H*)-on (13)*

30,0 g **3** wurden unter Erwärmen in 1500 ml 0,1 *n*-NaOH gelöst, mit 15 ml Dimethylsulfat versetzt und das Reaktionsgemisch 5 Min. stark gerührt. Der dabei ausfallende voluminöse, weiße Niederschlag wurde durch Zugabe von 50 ml 4*n*-NaOH wieder in Lösung gebracht. Diese Lösung wurde 10 Min. auf 70° erhitzt, filtriert und das gelbe Filtrat mit 2*n*-HCl angesäuert. Das dabei ausfallende **13** wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet: 25,0 g farblose Kristalle; nach Umkristallisieren aus *EtOH*, Schmp. 256—258° (nach Veränderung der Kristallstruktur bei etwa 220°).

$C_{11}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 52,35, H 4,79, N 11,10.
Gef. C 52,56, H 4,74, N 11,25.

*3-Methyl-2-methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-
pyrimidin-4(3*H*)-on (14)*

Eine filtrierte Lösung von 10,0 g **3** in 200 ml *n*-NaOH wurde mit 20 ml Dimethylsulfat 5 Min. bei Raumtemp. geschüttelt und anschließend 10 Min. am kochenden Wasserbad gerührt. Das dabei ausfallende Rohprodukt von **14** wurde abgesaugt, mit warmer *n*-NaOH und Wasser gewaschen und getrocknet: 8,0 g farblose Nadeln; Schmp. 158—160° (*EtOH*).

$C_{12}H_{14}N_2OS_2$. Ber. C 54,11, H 5,30, N 10,52.
Gef. C 54,24, H 5,32, N 10,58.

Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ *K. Gewald*, Chem. Ber. **98**, 3571 (1965).
- ² *K. Gewald*, *E. Schinke* und *H. Böttcher*, Chem. Ber. **99**, 94 (1966).
- ³ *I. V. Smolanka*, *A. A. Dobosh* und *S. M. Khripak*, Ukr. Khim. J. **39**, 402 (1973); Chem. Inf. **1973**, 29—327; Chem. Abstr. **79**, 32001y (1973).
- ⁴ *S. M. Khripak*, *A. A. Dobosh* und *I. V. Smolanka*, Khim. Geterots. Soedin. **1973**, 567; Chem. Inf. **1973**, 32—326; Chem. Abstr. **79** 32005e (1973).
- ⁵ *F. Sauter*, Österr. Pat. 303 046 (angem. 8. 3. 1971, erteilt 27. 7. 1972).
- ⁶ *F. Sauter*, Österr. Pat. 311 994 (angem. 13. 12. 1971, erteilt 27. 8. 1973).
- ⁷ *F. Sauter*, Österr. Pat.-Anm. A. 129/72 (angem. 7. 1. 1972, ausgl. 15. 6. 1973).