

Synthesen von basisch substituierten ([1]Benzo-)Thieno-[2,3-*d*]pyrimidin-Derivaten und von ([1]Benzo-)Thieno-[2,3-*d*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-Derivaten

Von

F. Sauter und W. Deinhammer

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

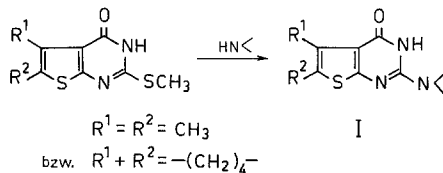
(Eingegangen am 15. Februar 1974)

*Syntheses of [1]Benzo-)Thieno[2.3-*d*]pyrimidines and of ([1]Benzo-)Thieno[2.3-*d*]-1.2.4-triazolo[4.3-*a*]pyrimidines with Basic Substituents in Position 2*

Reaction of 2-methylthio-thieno[2.3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones with heterocyclic secondary amines, ethanolamine and hydrazine, resp., gave the corresponding derivatives with a basic substituent in position 2.

Cyclization of the hydrazino compounds with formic acid gave derivatives of thieno[2.3-*d*]-1.2.4-triazolo[4.3-*a*]pyrimidine and [1]benzothieno[2.3-*d*]-1.2.4-triazolo[4.3-*a*]pyrimidine, two new heterocyclic systems.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese von Thieno-[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-onen bzw. 5,6,7,8-Tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on mit basischen Substituenten in Stellung 2 (allgem. Formel I). Dies vor allem deshalb, weil der von *Robba*^{1, 2} beschriebene Weg zu formal ähnlichen, stellungsisomeren Verbindungen nicht direkt auf die Herstellung von Verbindungen der allgem. Formel I übertragbar ist.



Es wurde daher versucht, entsprechend den von *Lempert* und *Breuer*³ in der Chinazolinreihe gemachten Erfahrungen die von uns

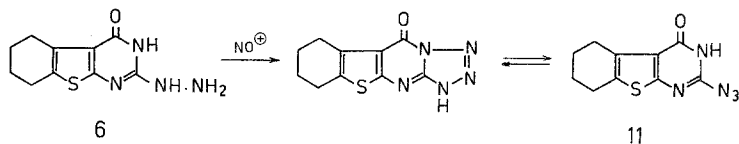
schon früher hergestellten⁴ 2-SCH₃-Verbindungen entsprechend dem nachstehenden Reaktionsschema mit Basen umzusetzen.

Obwohl unter unseren Reaktionsbedingungen selbst höhersiedende Dialkylamine kein präparativ brauchbares Ergebnis lieferten, gelang es doch, die Zielverbindungen in guter Ausbeute zu erhalten, wenn als Basen heterocyclische sekundäre Amine (z. B. Morpholin, Piperidin, etc.) oder Äthanolamin bzw. Hydrazin verwendet wurden.

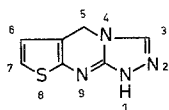
In einigen Fällen wurden auch die entsprechenden HS- an Stelle der CH₃S-Verbindungen mit Erfolg umgesetzt.

Die auf diesem Weg erhältlichen 2-Hydrazino-Verbindungen (5, 6) wurden dann als Zwischenprodukte sowohl für die Herstellung von vielleicht bakteriologisch interessanten Hydrazonen wie auch für Versuche zur Synthese neuer, heterocyclisch anellierter Ringsysteme verwendet.

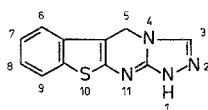
Es wurde versucht, in Analogie zu unseren früheren Synthesen der ([1]Benzo-)Thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-one⁵ das 2-Hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-pyrimidin-4(3*H*)-on (6) durch Diazotierung in die entsprechende anellierte Tetrazolo-Verbindung überzuführen. Obwohl dabei mit praktisch quantitativer Ausbeute ein Produkt erhalten wurde, das richtige Elementaranalysen lieferte, zeigten die IR-Spektren, daß auf Grund der u. a. nach *Reimlinger*⁶ zu berücksichtigenden Imidazid—Tetrazol-Tautomerie hier sowohl in KBr wie in Lösung das isomere Azid **11** vorliegt.



Cyclisierungen der 2-Hydrazino-Verbindungen mittels HCOOH gaben dagegen die entsprechenden Triazolo-anellierten Produkte, wobei aus Analogiegründen viel eher lineare als anguläre Anellierung zu erwarten ist. Die so erhaltenen Verbindungen **12** und **13** können somit mit hoher Wahrscheinlichkeit als Derivate der neuen heterocyclischen Ringsysteme



1,5-Dihydro-thieno[2,3-*d*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidin



1,5-Dihydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidin

angesprochen werden.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verbindungen der allgemeinen Formel I:

6,0 g 2-Methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on oder 5,6-Dimethyl-2-methylthio-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on wurden mit 4 ml Eisessig und 10 ml der jeweiligen Base in 100 ml *n*-Butanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung kristallisierte ein weißer Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet wurde. Nach Umkristallisieren aus *n*-Butanol in allen Fällen farblose Kristalle.

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

Ausb. 5,0 g, Schmp. 330°.

$C_{14}H_{17}N_3O_2S$. Ber. C 57,71, H 5,88, N 14,42.
Gef. C 57,67, H 5,82, N 14,28.

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

Ausb. 4,0 g, Schmp. 299—300°.

$C_{15}H_{19}N_3OS$. Ber. C 62,25, H 6,62, N 14,52.
Gef. C 62,06, H 6,54, N 14,57.

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

Ausb. 4,4 g, Schmp. 295—299°.

$C_{15}H_{20}N_4OS$. Ber. C 59,18, H 6,62, N 18,40.
Gef. C 59,04, H 6,59, N 18,23.

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

10,0 g 2-Methylthio-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on wurden 5 Stdn. in 60 g Äthanolamin unter Rückfluß erhitzt und die Lösung anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte im Kühlschrank; 2mal aus *EtOH*: 6,2 g, Schmp. 252—253° (nach teilw. Zers. ab 243°).

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$. Ber. C 54,32, H 5,70, N 15,84.
Gef. C 54,14, H 5,64, N 16,01.

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

Ausb. 4,4 g, Schmp. 280—283°.

$C_8H_{10}N_4OS$. Ber. C 45,70, H 4,79, N 26,65.
Gef. C 45,48, H 4,67, N 26,37.

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

Ausb. 4,7 g, Schmp. 295—298°.

$C_{10}H_{12}N_4OS$. Ber. C 50,83, H 5,12, N 23,71.
Gef. C 50,96, H 5,26, N 23,37.

*Isopropylidenverbindung von 6 (7)*Durch 30 Min. Erhitzen von **6** in Aceton, Eindampfen und Umkristallisieren: farblose Plättchen, Schmp. 265—267°.

$C_{13}H_{16}N_4OS$. Ber. C 56,50, H 5,84, N 20,27.
Gef. C 56,58, H 5,79, N 20,19.

*5-Nitro-2-furfurol-(5,6-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-thieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-hydrazon (8)*Eine kaltgesätt. Lösung von 12,1 g 5-Nitro-furfuroidiacetat in n-Butanol wurde mit einer Aufschlammung von 10,0 g **5** in 0,5 ml konz. HCl versetzt und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mehrfach mit MeOH gewaschen und getrocknet: 10,6 g; aus Nitrobenzol 7,4 g ziegelrote Nadeln, Zers. ab 290°.

$C_{13}H_{11}N_5O_4S$. Ber. C 46,84, H 3,33, N 21,01.
Gef. C 47,06, H 3,36, N 21,00.

*5-Nitro-2-furfurol-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-hydrazon (9)*9,4 g **6** wurden mit 10,4 g 5-Nitro-furfurol-diacetat in 500 ml n-Butanol und 0,5 ml konz. HCl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei **8**: 11,0 g Rohprodukt; 8,2 g Reinsubstanz: orangefarbene Plättchen, Zers. über 345° (nach allmählicher Dunkelfärbung ab etwa 300°).

$C_{15}H_{13}N_5O_4S$. Ber. C 50,13, H 3,65, N 19,49.
Gef. C 50,26, H 3,73, N 19,51.

*2-(N'-Succinylhydrazino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (10)*1,0 g **6** wurde mit 0,45 g Bernsteinsäureanhydrid 20 Stdn. in 100 ml Dioxan unter Rückfluß erhitzt; der feinkristalline Niederschlag wurde nach dem Erkalten abgesaugt und aus wäbr. DMF umkristallisiert: 0,3 g farblose Kristalle, Zers. ab 300° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 240°).

$C_{14}H_{16}N_4O_4S \cdot \frac{1}{4} H_2O$. Ber. C 49,33, H 4,88, N 16,44.
Gef. C 49,19, H 4,72, N 16,24.

*2-Azido-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (11)*2,4 g feingepulvertes **6** wurden in 30 ml 4n-HCl eingetragen und unter Rühren innerhalb von 10 Min. bei 0—5° mit einer Lösung von 0,7 g NaNO₂ in 15 ml Wasser versetzt, 1 Stde. weitergerührt und dann 50 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Absaugen wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet: praktisch quantitative Ausbeute an Rohprodukt

(11); nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol farblose Kristalle, Zers. 205—210°.

IR: Starke Bande bei 2160 cm⁻¹ (KBr) bzw. 2130 cm⁻¹ (Lösung in DMF).

C₁₀H₉N₅OS. Ber. C 48,57, H 3,67, N 28,32.
Gef. C 48,90, H 3,74, N 28,03.

6,7-Dimethyl-1H-thieno[2,3-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-on (12)

3,0 g 5 wurden 2 Stdn. in 100 ml HCOOH unter Rückfluß erhitzt, dann in Wasser gegossen; der Niederschlag (2,9 g 12) gab nach Umkristallisieren aus EtOH (Aktivkohle) farblose Nadeln, Zers. 260—265°.

C₉H₈N₄OS. Ber. C 49,08, H 3,66, N 25,44.
Gef. C 49,14, H 3,76, N 25,52.

6,7,8,9-Tetrahydro-1H-[1]benzothieno[2,3-d]-1,2,4-triazolo[4,3-a]-pyrimidin-5-on (13)

Wie bei 12: 3,0 g 6 in 100 ml HCOOH; Rohausb. 1,9 g; nach Umkristallisieren aus EtOH (Aktivkohle) farblose Kristalle, Zers. 265—270°.

C₁₁H₁₀N₄OS. Ber. C 53,64, H 4,09, N 22,75.
Gef. C 53,70, H 4,19, N 22,56.

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

Literatur

- ¹ M. Robba und J.-M. Lecomte, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **C 264**, 207 (1967).
- ² M. Robba, J.-M. Lecomte und M. Cugnon de Sevrécourt, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **C 266**, 128 (1968).
- ³ K. Lempert und J. Breuer, Magy. Kem. Folyoirat **68**, 452 (1962).
- ⁴ F. Sauter, Österr. Pat. 313 284 (29. 10. 1973; angemeldet 13. 12. 1971); F. Sauter und W. Deinhammer, Mh. Chem. **104**, 1593 (1973).
- ⁵ F. Sauter und W. Deinhammer, Mh. Chem. **104**, 1586 (1973).
- ⁶ H. Reimlinger, Chem. Ber. **103**, 1900 (1970).

Prof. Dr. F. Sauter
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich