

Synthese neuer Derivate des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonitrils: basische Substitutionsprodukte und anellierte Thieno-[1,2,4]-triazolo-pyrimidine*

Von

F. Sauter und P. Stanetty

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

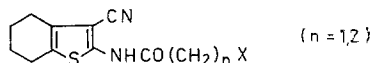
(Eingegangen am 17. Mai 1975)

*Syntheses of New Derivatives of 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophene-3-carbonitrile: Basic Substitution Products and Condensed Thieno-[1,2,4]-triazolo-pyrimidines*

A group of N-substituted 2-aminoacylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophene-3-carbonitriles (**1**) was prepared from 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonitrile (**A**¹).

Cyclisation reactions using **A**¹ and N-heterocyclic analogues thereof (**A**² and **B**³) as starting materials gave derivatives of the following two new heterocyclic ring systems: [1]benzo-thieno[3,2-*e*][1,2,4]-triazolo[2,3-*c*]pyrimidine (**B**) and pyrido-[4',3' : 4,5]thieno[3,2-*e*][1,2,4-triazolo][2,3-*c*]pyrimidine (**C**).

In Fortführung unserer früheren Arbeiten über basisch substituierte Benzo[*b*]thiophen-Derivate, welche sich u. a. mit N-Aminoacyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureamiden beschäftigten¹, sollten nun für pharmakologische Vergleichszwecke 3-Carbonsäurenitrile der allgemeinen Formel **1** synthetisiert werden.



- 1** = basische Zielverbindungen ($X = -N\langle$)
2 = Zwischenprodukte ($X = Cl$)

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung dieser Verbindungen diente das nach *Gewald*² leicht zugängliche 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-

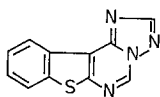
* Unserem verehrten Lehrer, Herrn o. Prof. Dr. O. Hromatka, in Dankbarkeit zum 70. Geburtstag gewidmet.

benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäurenitril (A^1), welches über die durch Umsetzung mit Chloracetylchlorid oder β -Chlor-propionylchlorid erhältlichen Zwischenprodukte **2** mit Basen umgesetzt wurde. Auf diesem Wege wurden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel **1** hergestellt:

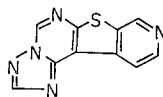
<i>n</i>	Basischer Rest	<i>n</i>	Basischer Rest
1 a	1 diäthylamino	1 f	2 pyrrolidino
1 b	1 4-methyl-piperazino	1 g	2 piperidino
1 c	1 morpholino	1 h	2 morpholino
1 d	1 piperidino	1 i	2 4-methyl-piperazino
1 e	2 diäthylamino	1 j	2 perhydroazepino

Im experimentellen Teil sind die entsprechenden Daten tabellarisch zusammengefaßt.

Die Arbeiten mit dem genannten Ausgangsmaterial bzw. mit dessen heterocyclischen Analogon gestatteten zusätzlich die Durchführung von Ringschlußreaktionen, welche Derivate der folgenden zwei neuen heterocyclischen Ringsysteme lieferten:

**B**

[1]Benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]-triazolo[2,3-*c*]pyrimidin

**C**

Pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-*e*][1,2,4]-triazolo[2,3-*c*]pyrimidin

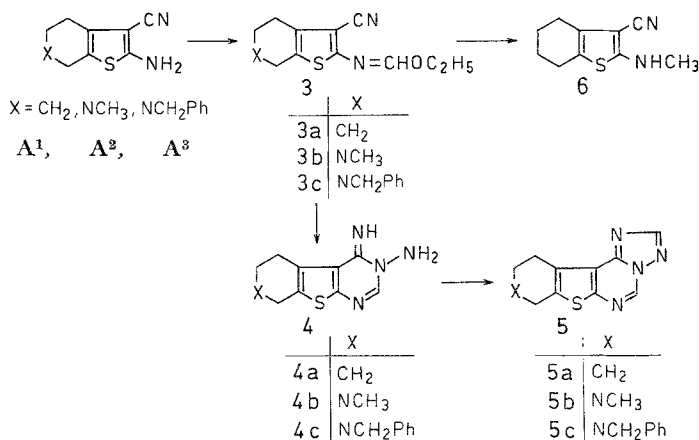
Dazu wurden, entsprechend Schema 1, 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-3-carbonitril (A^1)², 2-Amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-*c*]pyridin-3-carbonitril (A^2)³ und 2-Amino-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-*c*]pyridin-3-carbonitril (A^3)⁴ mit Orthoameisensäureäthylester zu den Äthoxymethylenverbindungen der allgemeinen Formel **3** umgesetzt, welche durch Hydrazinolyse in die entsprechend anellierte 3-Amino-4-imino-3,4-dihydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine der allgemeinen Formel **4** übergeführt wurden.

Die Verbindungen **4 b** und **4 c** sind Derivate des bisher nur sehr wenig bearbeiteten Ringsystems Pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin, welches erst in jüngster Zeit synthetisiert wurde^{5, 6}.

Nochmalige Umsetzung der Verbindungen **4** mit Orthoameisensäureäthylester lieferte unter Anellierung eines 1,2,4-Triazolringes an den

Pyrimidinring die partiell hydrierten Derivate der zitierten neuen heterocyclischen Systeme (Verbindungen 5).

Die für alle genannten Reaktionen als Ausgangsmaterial verwendeten 2-Amino-thiophen-3-carbonitrile sind wegen der geringen Basizi-



tät der NH₂-Gruppe praktisch nicht direkt alkylierbar. Aus diesem Grunde wurde das bei uns als Zwischenprodukt anfallende Äthoxymethylenprodukt **3 a** mit Natriumborhydrid zur entsprechenden NHCH₃-Verbindung **6** reduziert, wodurch — ähnlich wie bei *Crochet* und *De Witt Blanton*⁷ — eine indirekte N-Methylierung erreicht wurde.

Experimenteller Teil

2-Chloracetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonitril (**2 a**)

20 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonitril wurden in 150 ml trockenem Dioxan gelöst und darin 18 g K₂CO₃ suspendiert. Unter Rühren wurden bei Raumtemp. 15 ml Chloracetylchlorid zugegeben; nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch in etwa 400 ml Wasser gegossen, abgesaugt und getrocknet: 27,1 g; nach Umkrist. aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 181—182°.

C₁₁H₁₁ClN₂OS. Ber. C 51,86, H 4,35, N 11,00.
Gef. C 51,78, H 4,35, N 11,10.

2-[(β-Chlor-propionyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonitril (**2 b**)

30 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonitril wurden in 350 ml absol. Dioxan gelöst, 24 g β-Chlorpropionylchlorid zugegeben und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und

getrocknet: 33,4 g. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 7,3 g; nach Umkrist. aus Benzol farbl. Kristalle, Schmp. 189—191°.

$C_{12}H_{13}ClN_2OS$. Ber. C 53,63, H 4,88, N 10,42.

Gef. C 53,58, H 4,85, N 10,42.

Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel **1**

Die nachstehende Tabelle enthält die experimentellen Daten unter Angabe, ob in einem Lösungsmittel (Methode *A*) oder ohne Lösungsmittel (Methode *B*) gearbeitet wurde.

Methode	Ausb. %	Schmp. °C	Summenformel	Analyse
1 a	<i>A</i> 96,5	170—171 (<i>MeOH</i>)	$C_{15}H_{21}N_3OS$	Ber. C 61,82, H 7,26, N 14,42. Gef. C 61,81, H 7,21, N 14,43.
1 b	<i>A</i> 71,0	154—155 (<i>PÄ</i>)	$C_{16}H_{22}N_4OS$	Ber. C 60,35, H 6,96, N 17,59. Gef. C 60,41, H 6,88, N 17,59.
1 c	<i>B</i> 87,5	176—178 (<i>EtOH</i>)	$C_{15}H_{19}N_3O_2S$	Ber. C 58,99, H 6,27, N 13,76. Gef. C 58,82, H 6,23, N 13,91.
1 d	<i>B</i> 92,0	210—211 (<i>EtOH</i>)	$C_{16}H_{21}N_3OS$	Ber. C 63,34, H 6,98, N 13,85. Gef. C 63,30, H 6,92, N 13,89.
1 e	<i>A</i> 82,0	164—167 (<i>PÄ</i>)	$C_{16}H_{23}N_3OS$	Ber. C 62,92, H 7,59, N 13,76. Gef. C 62,83, H 7,58, N 13,83.
1 f	<i>B</i> 71,0	186—188 (<i>MeOH</i>)	$C_{16}H_{21}N_3OS$	Ber. C 63,34, H 6,98, N 13,85. Gef. C 63,19, H 6,86, N 13,82.
1 g	<i>B</i> 99,0	186—188 (<i>EtOH</i>)	$C_{17}H_{23}N_3OS$	Ber. C 64,32, H 7,30, N 13,24. Gef. C 64,21, H 7,24, N 13,52.
1 h	<i>B</i> 98,0	179—181 (<i>EtOH</i>)	$C_{16}H_{21}N_3O_2S$	Ber. C 60,16, H 6,63, N 13,15. Gef. C 59,98, H 6,63, N 13,11.
1 i	<i>A</i> 86,0	188—190 (<i>PÄ</i>)	$C_{17}H_{24}N_4OS$	Ber. C 61,42, H 7,28, N 16,85. Gef. C 61,33, H 7,23, N 16,89.
1 j	<i>B</i> 99,0	160—162 (<i>EtOH</i>)	$C_{18}H_{25}N_3OS$	Ber. C 65,22, H 7,60, N 12,68. Gef. C 65,03, H 7,65, N 12,60.

Allgemeine Arbeitsvorschrift *A*

0,025 Mol **2 a** bzw. **2 b** wurden in 150 ml Dioxan oder $CHCl_3$ gelöst und nach Zusatz von 0,1 Mol Base 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das abgeschiedene Aminhydrochlorid abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift *B*

2 g **2 a** bzw. **2 b** wurden mit 10 ml Base versetzt und 1 Stde. am Wasserbad erwärmt. Danach wurde der Überschuß desamins im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung digeriert, abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

2-Äthoxymethylen-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonitril (**3 a**)

10 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonitril wurden in 80 ml absol. *DMF* gelöst und nach Zugabe von 30 ml Orthoameisensäure-

äthylester 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; dann wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 10,2 g; nach nochmaligem Umkrist. aus Äthanol hellbraune Kristalle, Schmp. 52—54°.

$C_{12}H_{14}N_2OS$. Ber. C 61,51, H 6,02, N 11,92.
Gef. C 61,80, H 6,21, N 12,00.

3-Amino-4-imino-3,4,5,6,7,8-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin (4a)

5,5 g **3 a** wurden in 125 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von 25 ml Hydrazinhydrat 18 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde abgeseigt: 3,8 g. Aus der Benzolphase konnten durch Einengen noch 0,5 g Produkt gewonnen werden; nach Umkrist. aus Äthanol farbl. Nadeln, Schmp. 146—148°.

$C_{10}H_{12}N_4S$. Ber. C 54,52, H 5,49, N 25,43.
Gef. C 54,37, H 5,34, N 25,45.

3-Amino-4-imino-7-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (4b)

5 g 2-Amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonitril wurden in 40 ml *DMF* gelöst und mit 20 ml Orthoameisensäureäthylester 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml Benzol aufgenommen und nach Zugabe von 25 ml Hydrazinhydrat 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt: 4,4 g Feststoff, nach Umkrist. aus Methanol (Aktivkohle) fast farblose Kristalle, Schmp. 198—200° (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_5S$. Ber. C 51,04, H 5,57, N 29,76.
Gef. C 51,04, H 5,73, N 29,89.

3-Amino-7-benzyl-4-imino-3,4,5,6,7,8-hexahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin (4c)

Ansatz (mit **A**³), Reaktionsführung und Aufarbeitung wie bei **4 b**. Ausb. 5,0 g; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 158—160°.

$C_{16}H_{17}N_5S$. Ber. C 61,71, H 5,50, N 22,49.
Gef. C 61,52, H 5,72, N 22,55.

8,9,10,11-Tetrahydro-[1]benzothieno[3,2-e][1,2,4]-triazolo[2,3-c]pyrimidin (5a)

0,35 g **4 a** wurden in 2 ml *DMF* gelöst mit 2 ml Orthoameisensäureäthylester 3 Stdn. am sied. Wasserbad erwärmt; nach Eindampfen wurde aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert: 0,25 g farblose Nadeln, Schmp. 128—130°.

$C_{11}H_{10}N_4S$. Ber. C 57,37, H 4,38, N 24,33.
Gef. C 57,49, H 4,45, N 24,28.

8,9,10,11-Tetrahydro-9-methyl-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-e][1,2,4]-triazolo[2,3-c]pyrimidin (5b)

1 g **4 b** wurde unter den gleichen Bedingungen wie **4 a**, jedoch in 10stdg. Reaktionsdauer in 6 ml *DMF* mit 6 ml Orthoameisensäureäthylester umgesetzt; 0,7 g hellbraune Nadeln, Schmp. (aus Äthanol): 158—160°.

$C_{11}H_{11}N_5S$. Ber. C 53,86, H 4,52, N 28,55.
Gef. C 53,81, H 4,64, N 28,52.

9-Benzyl-8,9,10,11-tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[3,2-e][1,2,4]-triazolo-[2,3-c]pyrimidin (5 c)

3,3 g **4 c** wurden in 20 ml *DMF* gelöst mit 30 ml Orthoameisensäure-äthylester 4 Stdn. am sied. Wasserbad erwärmt; nach Eindampfen zur Trockene wurde mit wenig Methanol digeriert und abgesaugt: 2,0 g; aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 135—137°.

$C_{17}H_{15}N_5S$. Ber. C 63,53, H 4,70, N 21,79.

Gef. C 63,40, H 4,94, N 21,68.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

Literatur

- ¹ *F. Sauter*, Mh. Chem. **99**, 2100 (1968).
- ² *K. Gewald*, Chem. Ber. **97**, 3571 (1965); *K. Gewald*, *E. Schinke* und *H. Böttcher*, l. c. **99**, 94 (1966).
- ³ *M. Nakanishi*, *T. Tetsuji*, *H. Imamura* und *H. Maruyama*, Jap. Pat. 72 13.676 (24. 4. 1972); *A. Rosowsky*, *M. Chaykovsky*, *K. K. N. Chen*, *M. Lin* und *E. J. Modest*, J. Med. Chem. **16**, 185 (1973).
- ⁴ *M. Nakanishi*, *T. Tahara*, *O. Nakatsu*, *H. Imamura* und *Y. Maruyama*, Deutsche Offenlegungsschrift 1 812 404 (14. 8. 1969).
- ⁵ *K. Eichenberger*, *P. Schmidt* und *E. Schweizer*, Deutsche Offenlegungsschrift 1 937 459 (5. 2. 1970).
- ⁶ *H. J. Kabbe*, Deutsche Offenlegungsschrift 1 935 295 (14. 1. 1971).
- ⁷ *R. A. Crochet, jr.*, und *C. De Witt Blanton, jr.*, Synthesis **1974**, 55.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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