

Fritz Sauter, Peter Stanetty und Hans Potužak

3-Amino-thieno- und -[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-derivate

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien, Österreich
(Eingegangen am 12. Januar 1976)

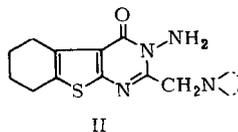
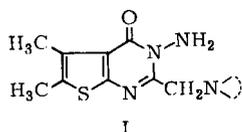
In 2-Stellung basisch substituierte Derivate des 3-Amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ons (allg. Formel I) sowie des 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ons (allg. Formel II) wurden dadurch synthetisiert, daß die entsprechend substituierten 2-Acylo-amino-thiophen- (bzw. -benzo[b]thiophen-) carboxysäureester 1a–1o hergestellt und diese mittels Hydrazin in einer einstufigen Reaktion zu den Zielverbindungen substituiert und cyclisiert wurden.

Derivatives of 3-Aminothieno[2,3-d]pyrimidine and of 3-amino[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidine

Derivatives of 3-aminothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one and of 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, both carrying basic substituents at position 2 (general formulae I and II), were synthesized in an one-step reaction from the corresponding 2-acylaminothiophene-(or-benzo[b]thiophene)-3-carboxylates with hydrazine.

In einer Reihe früherer Arbeiten¹⁾ beschäftigten wir uns mit der Synthese neuer Thieno[2,3-d]pyrimidin- und [1]Benzothieno[2,3-d]pyrimidin-Derivate, deren pharmakologische Eigenschaften mit denen der entsprechenden Chinazoline verglichen werden sollten.

Abweichend von diesen Publikationen befaßt sich die vorliegende Arbeit mit der Synthese von 3-Amino-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen (allgem.



Formel I) bzw. 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-onen (allgem. Formel II), welche in 2-Stellung einen basischen Rest (zumeist in Form einer basisch substituierten Methylgruppe) tragen. Alle Zielverbindungen sind somit durch das Vorliegen einer N-Amino-Gruppierung in 3-Stellung charakterisiert. Die-

1 F. Sauter, Monatsh. Chem. 99, 2100 (1968);

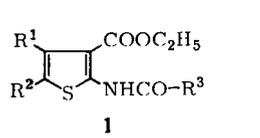
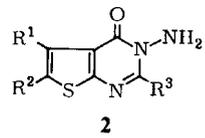
F. Sauter, G. Reich und P. Stanetty, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 908 (1976).

ser Verbindungstyp interessierte uns unter anderem auch deshalb, weil Thieno-pyrimidine mit in den Pyrimidinring teilweise eingebauter Hydrazinstruktur bis in die jüngste Zeit unbekannt waren und auch in den wenigen seither erschienenen Arbeiten²⁻⁴⁾ unsere Formeltypen 1 und 2 nicht tangiert werden.

Die Herstellung der Zielverbindungen erfolgte durch Umsetzung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureäthylester (A¹)⁵⁾ bzw. von 2-Amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester (A²)⁵⁾ zu den basischen 2-Acylamino-Verbindungen 1 und anschließende Ringschlußreaktion.

Die 2-Aminoacetylamino-Verbindungen vom Typ 1 wurden über die 2-Chloracetyl-amino-Derivate 1a und 1b, die entsprechenden 2-(Iso)Nicotinoylamino-Produkte sowie die nicht basischen Produkte vom Typ 1 durch direkte Acylierung erhalten.

Tab. 1: Synthetisierte Verbindungen

					
R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
1a	(CH ₂) ₄	CH ₂ Cl	2a	(CH ₂) ₄	CH ₂ N(CH ₃) ₂
1b	CH ₃ CH ₃	CH ₂ Cl	2b	(CH ₂) ₄	CH ₂ -Piperidino
1c	(CH ₂) ₄	CH ₂ N(CH ₃) ₂	2c	(CH ₂) ₄	CH ₂ -Morpholino
1d	(CH ₂) ₄	CH ₂ -Piperidino	2d	(CH ₂) ₄	Ph
1e	(CH ₂) ₄	CH ₂ -Morpholino	2e	(CH ₂) ₄	3-Py
1f	(CH ₂) ₄	Ph	2f	(CH ₂) ₄	OH
1g	(CH ₂) ₄	3-Py	2g	CH ₃ CH ₃	CH ₂ N(CH ₃) ₂
1h	(CH ₂) ₄	OC ₂ H ₅	2h	CH ₃ CH ₃	CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂
1i	CH ₃ CH ₃	CH ₂ N(CH ₃) ₂	2i	CH ₃ CH ₃	CH ₂ -Piperidino
1j	CH ₃ CH ₃	CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	2j	CH ₃ CH ₃	CH ₂ -Morpholino
1k	CH ₃ CH ₃	CH ₂ -Piperidino	2k	CH ₃ CH ₃	3-Py
1l	CH ₃ CH ₃	CH ₂ -Morpholino	2l	CH ₃ CH ₃	4-Py
1m	CH ₃ CH ₃	3-Py	2m	CH ₃ CH ₃	OH
1n	CH ₃ CH ₃	4-Py			
1o	CH ₃ CH ₃	OC ₂ H ₅			

2 Z. Csuros, R. Soos, J. Palinkas u. I. Bitter, Acta Chim. Acad. Sci. Hungar. 68, 397 (1971).

3 Patronato de Investigacion Cientifica y Tecnica "Juan de la Cierva" und Laboratoires Made, S. A., Span. Pat. 371 373 (1. April 1972).

4 V. Gomez-Parra und R. Madroñero, 5th International Congress of Heterocyclic Chemistry (Univ. Ljubljana 13.-18. 7. 1975), Abstracts of Papers S. 141.

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

Der Ringschluß von **1** zu **2** erfolgte durch Erhitzen von **1** mit Hydrazinhydrat in *n*-Butanol bzw. *n*-Amylalkohol, wobei wegen der bekannt niederen Reaktivität der 3-Äthoxycarbonyl-Gruppe solcher Verbindungen Reaktionszeiten bis zu 20 Std. erforderlich waren. Wegen der dabei als Konkurrenzreaktion ablaufenden Hydrazinolyse der Säureamidgruppierung in 2-Stellung konnten nur mäßige Ausbeuten an **2** erreicht werden.

Einige (im experimentellen Teil nicht beschriebene) zusätzliche Versuche zur analogen Cyclisierung zu solchen Produkten des Types **2**, bei welchen R³ einen länger-kettigen Rest mit endständigen basischen Substituenten bedeutet, brachten wegen des Überwiegens der genannten Konkurrenzreaktion keine brauchbaren Ergebnisse.

In Tab. 1 sind die von uns hergestellten Zielverbindungen und deren Zwischenprodukte zusammengefaßt.

Beschreibung der Versuche

Schmp. nach *Kofler*, uncorr. Mikroanalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. *J. Zak*.

2-Chloracetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1a)

30,0 g A^{1*} wurden in 300 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 16,0 g Chloracetylchlorid 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert: 37,0 g (92,2 %) farbl. Kristalle, Schmp. 115–117°. C₁₃H₁₆ClNO₃S (301,8) Ber.: C 51,74 H 5,34 N 4,64; Gef.: C 51,73 H 5,24 N 4,59.

2-Chloracetylamino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester (1b)

Ansatz: 47,0 g A^{2*}, 30,0 g Chloracetylchlorid, 250 ml Chloroform. Durchführung: wie unter **1a**. Ausbeute: 59,2 g (91,0 %) farbl. Krist. (Chloroform), Schmp. 152–154°. C₁₁H₁₄ClNO₃S (275,8) Ber.: C 47,91 H 5,12 N 5,08; Gef.: C 47,92 H 5,09 N 5,18.

2-Dimethylaminoacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1c)

Eine Lösung von 20,0 g **1a** in 200 ml THF wurde nach Zugabe von 40 ml HN(CH₃)₂-Lösung (40 Proz.) 2 Std. bei 50° gerührt, danach das Reaktionsgemisch im Vak. eingedampft und der Rückstand aus MeOH umkrist.: 17,3 g (84,1 %) farbl. Krist., Schmp. 94–95°. C₁₅H₂₂N₂O₃S (310,4) Ber.: C 58,04 H 7,14 N 9,02; Gef.: C 58,14 H 7,17 N 8,84.

2-Piperidinoacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1d)

20,0 g **1a** wurden in 200 ml Dioxan mit 13,0 g Piperidin 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus wenig MeOH umkristallisiert: 18,9 g (81,3 %) farbl. Nadeln, Schmp. 100–102°. C₁₈H₂₆N₂O₃S (350,5) Ber.: C 61,69 H 7,48 N 7,99; Gef.: C 61,56 H 7,41 N 8,09.

* A¹ und A² vgl. S. 915.

2-Morpholinoacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1e)

Ansatz: 30,0 g **1a**, 200 ml Dioxan, 19,0 g Morpholin. Durchführung: wie unter **1d**. Ausbeute: 29,1 g (83,0 %) farbl. Nadeln (MeOH), Schmp. 108–110°. $C_{17}N_2N_2O_4S$ (352,5) Ber.: C 57,93 H 6,86 N 7,95; Gef.: C 58,05 H 6,86 N 7,99.

2-Benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1f)

Eine Lösung von 28,0 g **A¹** in 150 ml absol. Dioxan wurde nach Zugabe von 30,0 g Benzoylchlorid 1 Std. unter Rückfluß erhitzt, danach im Vak. eingedampft und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert: 34,6 g (84,7 %) farbl. Krist., Schmp. 173–174°. $C_{18}H_{19}NO_3S$ (329,4) Ber.: C 65,63 H 5,81 N 4,25; Gef.: C 65,53 H 5,77 N 4,20.

2-Nicotinoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1g)

Aus 17,0 g Nicotinsäure mit 150 ml $SOCl_2$ hergestelltes Nicotinoylchlorid · HCl wurde mit absol. Dioxan gewaschen und in einer Lösung von 30,0 g **A¹** in 150 ml absol. Dioxan suspendiert. Unter Rühren wurden 20 ml absol. Pyridin zugegeben, danach das Reaktionsgemisch 5 Std. unter Rückfluß erhitzt, filtriert, im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Dioxan umkrist.: 34,5 g (78,5 %) gelbliche Krist., Schmp. 160–162°. $C_{17}H_{18}N_2O_3S$ (330,4) Ber.: C 61,80 H 5,49 N 8,48; Gef.: C 61,55 H 5,52 N 8,49.

2-Äthoxycarbonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carbonsäureäthylester (1h)

30,0 g **A¹** wurden in 200 ml $ClCOOC_2H_5$ 16 Std. unter Rückfluß erhitzt, dann die Lsg. unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert: 33,2 g (83,9 %) farbl. Nadeln, Schmp. 67–68°. $C_{14}H_{19}NO_4S$ (297,4) Ber.: C 56,55 H 6,44 N 4,71; Gef.: C 56,54 H 6,42 N 4,73.

4,5-Dimethyl-2-dimethylaminoacetylamino-thiophen-3-carbonsäure-äthylester (1i)

Ansatz: 25,0 g **1b**, 120 ml THF, 50 ml $HN(CH_3)_2$ -Lösung (40 proz.). Durchführung: wie unter **1c**. Ausbeute: 21,8 g (84,6 %) farbl. Krist. (MeOH), Schmp. 79–81°. $C_{13}H_{20}N_2O_3S$ (284,4) Ber.: C 54,91 H 7,09 N 9,85; Gef.: C 55,05 H 7,20 N 9,67.

2-[Bis-(β-hydroxyäthyl)-amino-acetylamino]-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester (1j)

Ansatz: 20,0 g **1b**, 120 ml Dioxan, 17,5 g Diäthanolamin. Durchführung: wie unter **1d**. Ausbeute: 14,3 g (57,3 %) farbl. Krist. (EtOH), Schmp. 108–110°. $C_{15}H_{24}N_2O_5S$ (344,4) Ber.: C 52,31 H 7,02 N 8,13; Gef.: C 52,58 H 7,07 N 8,05.

4,5-Dimethyl-2-piperidinoacetylamino-thiophen-3-carbonsäureäthylester (1k)

Ansatz: 30,0 g **1b**, 250 ml THF, 18,0 g Piperidin. Durchführung: wie unter **1d**. Ausbeute: 29,3 g (82,8 %) farbl. Nadeln (MeOH), Schmp. 118–121°. $C_{16}H_{24}N_2O_3S$ (324,5) Ber.: C 59,23 H 7,46 N 8,63; Gef.: C 59,04 H 7,46 N 8,58.

4,5-Dimethyl-2-morpholinoacetylamino-thiophen-3-carbonsäureäthylester (1l)

Ansatz: 30,0 g **1b**, 250 ml Dioxan, 18,0 g Morpholin. Durchführung: wie unter **1d**. Ausbeute: 31,2 g (87,7 %) farbl. Nadeln (MeOH), Schmp. 114–116°. $C_{15}H_{22}N_2O_4S$ (326,4) Ber.: C 55,20 H 6,79 N 8,58; Gef.: C 55,29 H 6,76 N 8,64.

Ausgangsmat. in Lösungsm.	Ausbeute Schmp. % °	Formel (Mol.-M.)	Ber.: Gef.:	Analyse		
				C	H	N
2a 1c n-Butanol	28,1	129–132 (Methanol)	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ OS (278,4)	56,09	6,52	20,13
				56,21	6,52	19,83
2b 1d n-Amylalk.	37,2	119–121 (Methanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ OS (318,5)	60,35	6,96	17,59
				60,13	6,89	17,52
2c 1e n-Amylalk.	31,9	161–163 (Methanol)	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₂ S (320,4)	56,23	6,29	17,49
				56,09	6,28	17,58
2d 1f n-Amylalk.	23,2	146–149 (Essigester)	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ OS (297,4)	64,62	5,08	14,13
				64,78	5,04	14,22
2e 1g n-Amylalk.	25,2	188–190 (THF)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS (298,4)	60,38	4,73	18,74
				60,26	4,83	18,75
2f 1h n-Butanol	40,9	306–314(Z) (Pyridin)	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (237,3)	50,62	4,67	17,71
				50,62	4,72	17,47
2g 1i n-Butanol	26,4	107–109 (Methanol)	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ OS (252,3)	52,36	6,39	22,20
				52,52	6,50	22,01
2h 1j n-Butanol	25,3	121–122 (Benzol)	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S (312,4)	49,98	6,45	17,93
				50,06	6,30	17,77
2i 1k n-Amylalk.	33,9	155–157 (Methanol)	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ OS (292,4)	57,51	6,89	19,16
				57,37	6,89	19,14
2j 1l n-Amylalk.	30,5	160–162 (Methanol)	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S (294,4)	53,04	6,16	19,03
				52,98	6,12	19,01
2k 1m n-Amylalk.	25,7	207–209 (THF)	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS (272,3)	57,34	4,44	20,57
				57,39	4,55	20,34
2l 1n n-Butanol	18,2	248–251 (Dioxan)	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS (272,3)	57,34	4,44	20,57
				57,47	4,54	20,32
2m 1o n-Butanol	41,0	310–314 (Pyridin)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂ S (211,2)	45,49	4,29	19,89
				45,48	4,30	19,89

4,5-Dimethyl-2-nicotinoylamino-thiophen-3-carbonsäureäthylester (1m)

Ansatz: 10,0 g Nicotinsäure, 100 ml SOCl₂, 18,0 g A², 200 ml Dioxan, 30 ml Pyridin. Durchführung: wie unter 1g. Ausbeute: 21,7 g (78,9 %) gelbliche Krist. (Dioxan), Schmp. 125–127°. C₁₅H₁₆N₂O₃S (304,4) Ber.: C 59,19 H 5,30 N 9,20; Gef.: C 59,23, H 5,32 N 9,13.

4,5-Dimethyl-2-isonicotinoylamino-thiophen-3-carbonsäureäthylester (1n)

Ansatz: 10,0 g Isonicotinsäure, 100 ml SOCl₂, 18,0 g A², 200 ml Dioxan, 30 ml Pyridin. Durchführung: wie unter 1g. Ausbeute: 20,8 g (75,7 %) gelbliche Krist. (THF), Schmp. 154–155°. C₁₅H₁₆N₂O₃S (304,4) Ber.: C 59,19 H 5,30 N 9,20; Gef.: C 59,36 H 5,36 N 9,07.

2-Äthoxycarbonylamino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester (10)

Ansatz: 30,0 g A², 200 ml ClCOOC₂H₅. Durchführung: wie unter 1h. Ausbeute: 32,4 g (79,4 %) farbl. Nadeln (EtOH), Schmp. 70–72°. C₁₂H₁₇NO₄S (271,3) Ber.: C 53,12 H 6,32 N 5,16; Gef.: C 53,27 H 6,36 N 5,12.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung zu Typ 2

Eine Lösung von 0,05 Mol 1 in 120 ml n-Butanol bzw. n-Amylalkohol wurde nach Zugabe von 50 ml Hydrazinhydrat 20 Std.*¹⁾ unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft und der Rückstand gegebenenfalls unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert.

* (bei 2d, 2f und 2m 6 Std.)

6 H. Potužak, Dissertation, Technische Hochschule (jetzt Technische Universität), Wien, 1974;
M. Baradar, Diplomarbeit, Technische Hochschule (jetzt Technische Universität), Wien, 1973.

Anschrift: Prof. Dr. F. Sauter A-1060 Wien, Getreidemarkt 9, Österreich

[Ph 662]

Alfred Kreuzberger und Hans-Helmut Schröders

Antivirale Wirkstoffe, 11. Mitt.¹⁾**2-Amino-adamantan als nucleophiler Substitutions- und Additionspartner**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 15. Januar 1976)

Für Vergleiche mit Abkömmlingen des 1-Amino-adamantans hinsichtlich ihrer Antiviruse Wirkung sind entsprechende Derivate des 2-Amino-adamantans (1) dargestellt worden. Aus der Umsetzung von 1 mit den Isothiocyanaten 2a, 2b, 2c und 2d sind die N'-substituierten N-[Adamantyl-(2)]-thioharnstoffe 3a, 3b, 3c und 3d hervorgegangen. Die Reaktion von 1 mit den Säurechloriden 4a und 4b hat zu den N-[Adamantyl-(2)]-säureamiden 6a und 6b geführt.

Antiviral Agents, XI:**Nucleophilic Substitutions and Additions with 2-Aminoadamantane**

Derivatives of 2-aminoadamantane (1) were prepared and compared with derivatives of 1-aminoadamantane for antiviral activity. Reaction of 1 with the isothiocyanates 2a, 2b, 2c and 2d yields the N'-substituted N-(2-adamantyl) thiourea derivatives 3a, 3b, 3c and 3d. Reaction of 1 with the carboxylic acid chlorides 4a and 4b leads to the N-(2-adamantyl)carboxamides 6a and 6b.

1 10. Mitt.: A. Kreuzberger, J.E. Herz, R.E. Mantecón und A. Murillo, Chem.Ztg. 100, 195 (1976).