

Mehrcyclische Azine mit Heteroatomen in 1- und 3-Stellung, 22. Mitt.<sup>1)</sup>Eine einfache Synthese von  
2-Alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidinen

Siegfried Leistner, Michael Gütschow und Günther Wagner\*

Sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität, Bereich Chemie biologisch aktiver Verbindungen, DDR - 7010 Leipzig

Eingegangen am 8. Juli 1988

Die Reaktion von 2-Benzoylthioureido-thiophen-3-carbonitrilen D/8,9 mit verd. NaOH liefert die 4-Amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-thione E/10,11. Die Verbindungen D reagieren in alkalischer Lösung mit verschiedenen Alkylhalogeniden in einer Synthesestufe zu den 2-Alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidinen F/12-18 in guten Ausbeuten. Die Hydrolyse von F führt zu den 4-Amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-onen G/19,20. Die ms Fragmentierung von E/10,11 und G/19,20 wird diskutiert.

## A Facile Synthesis of 2-Alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidines

The reaction of 2-benzoylthioureidothiophene-3-carbonitriles D/8,9 with diluted NaOH yields 4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-thiones E/10,11. Compounds D react in alkaline solution with various alkyl halides in one step to give 2-alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidines F/12-18 in good yields. Hydrolysis of F affords 4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-ones G/19,20. The mass spectral fragmentations of E/10,11 and G/19,20 are discussed.

Mono- und mehrcyclische Pyrimidine mit Alkylthio-Funktionen in 2-Stellung sind durch verschiedene biologische Aktivitäten ausgezeichnet. So weist das 4-Arylamino-2-carboxymethylthio-pyrimidin Wy 14643<sup>2)</sup> eine hypocholesterinämische Wirksamkeit auf. Verschiedene 2-Methylthio-pyrido[2,3-d]pyrimidine mit Alkyl(Aryl)amino-Substituenten in 4-Stellung erwiesen sich als Cytokin-agonisten bzw. -antagonisten<sup>3)</sup>. Auch von 2-Alkylthio(Mercapto)-thieno[2,3-d]pyrimidinen sind Verbindungen mit biologischer Wirksamkeit beschrieben worden: 4-Aryl-Derivate mit antithrombotischen Eigenschaften<sup>4)</sup>, 4-Oxo-Derivate mit analgetischen<sup>5)</sup>, hypocholesterinämischen bzw. antitussiven<sup>6)</sup> sowie blutplättchenaggregationshemmenden<sup>7)</sup> Aktivitäten.

Obwohl Thieno[2,3-d]pyrimidine mit einer Aminofunktion in 4-Stellung umfangreich bearbeitet worden sind und eine Reihe solcher Verbindungen

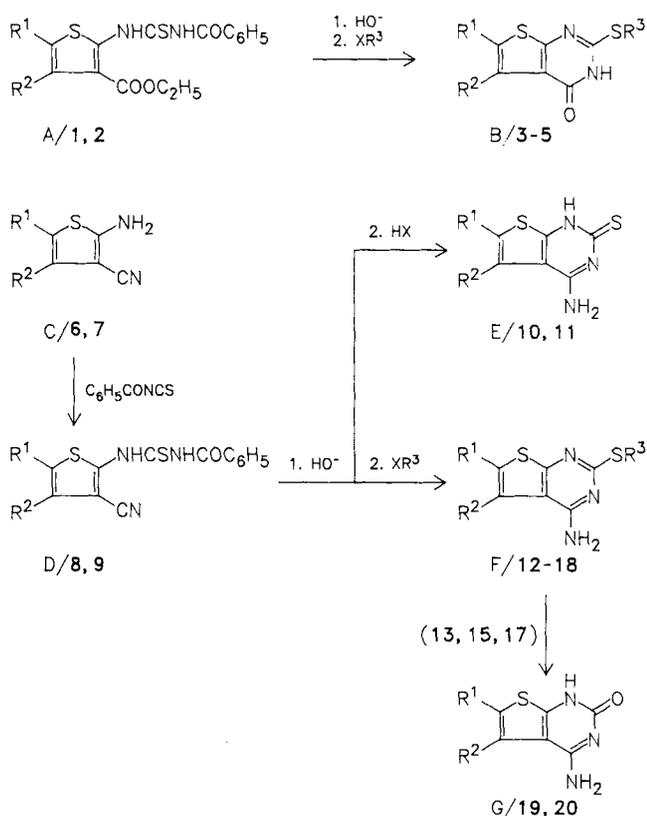
auch verschiedene biologische Wirkqualitäten aufweisen<sup>8,9)</sup>, sind bisher kaum Thieno[2,3-d]pyrimidine mit einer Aminofunktion in 4- sowie zusätzlich einer Alkylthio- oder Mercapto-Funktion in 2-Stellung beschrieben worden: Lediglich einige 2-Alkylthio(Mercapto)-Derivate mit einer substituierten Aminogruppe<sup>10,11)</sup> und nur eine Verbindung (4,5-Diamino-2-methylthio-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäureethylester) mit einer NH<sub>2</sub>-Funktion sind bekannt. Letztere Substanz wurde durch eine fünfstufige Synthese (Ausbeuten der einzelnen Stufen: 21-55%) aus 4,6-Dihydroxy-2-methylthio-pyrimidin durch nachfolgende Anellierung des Thiophen-Ringes erhalten<sup>12)</sup>.

In Fortführung unserer Arbeiten zur Darstellung heterocyclisch anellierter Thiophene<sup>1,7,13-15)</sup> haben wir nach einem in praxi leicht durchführbaren Verfahren zur Darstellung von

Tab.1: Spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen

Verb.	UV (EtOH): $\lambda$ max(nm)(log $\epsilon$ )*			NH	IR(KBr), (cm <sup>-1</sup> )*		
					C $\equiv$ N	CO	
3	276 (3.83)	320 (4.07)	S 332 (3.96)				1670
4	274 (3.81)	320 (4.06)	S 332 (3.93)				1660
5	274 (3.77)	320 (4.04)	S 335 (3.89)				1660
8	238 (4.13)	289 (4.28)	357 (4.06)	3280	2230		1670
9		289 (4.33)	358 (4.13)**	3300	2200		1670
10		281	306****	3500			
11		285	306****	3420			
12	243 (4.43)	286 (4.17)	306 (4.04)	3500, 3290			
13	243 (4.30)	287 (4.04)	306 (3.93)	3510, 3300			
14	241 (4.51)	284 (4.12)	307 (4.03)	3500, 3300			1680
15	243 (4.31)	286 (4.06)	306 (3.96)	3510, 3300			
16	244 (4.42)	287 (4.19)	308 (4.10)	3500, 3290			
17	243 (4.40)	287 (4.13)	310 (4.04)	3510, 3290			
18	240 (4.39)	286 (4.06)	306 (3.98)	3510, 3310			1740
19	240	268 S 281	312	336****	3420		S 1650
20	240(4.45)	270(3.94) S 282(3.69)	311(3.49)	336(3.33)***	3380		1650

\* S = Schulter. \*\* In EtOH unter Zusatz von 2% Dioxan gelöst. \*\*\* In EtOH unter Zusatz von 2% Methylglykol gelöst. \*\*\*\* Wegen Schwerlöslichkeit nur  $\lambda$  max bestimmt.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1 6 8 10 19</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-
<b>2 7 9 11 20</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-	-
<b>12</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>13 3</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
<b>14</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>15 4</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>16</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>17 5</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
<b>18</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

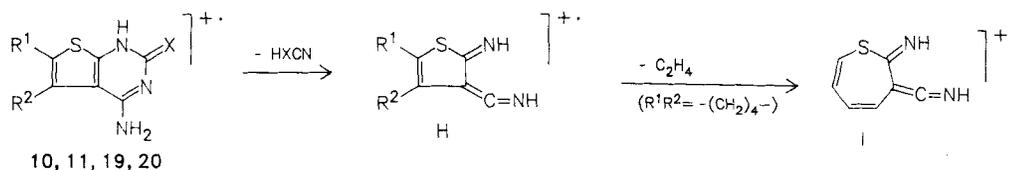
2-Alkylthio(bzw. Mercapto)-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidinen (Verbindungen des Typs F bzw. E) aus leicht erhältlichen Ausgangsverbindungen gesucht.

In einer vorausgegangenen Mitteilung<sup>7)</sup> berichteten wir über die Synthese von pyridoanellierten Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onen mit gegebenenfalls funktionalisierten Alkylthio-Gruppen in 2-Stellung. Diese Verbindungen wurden u.a. durch Umsetzungen des aus Tinoridin<sup>®</sup> erhältlichen Benzoylthioharnstoff-Derivates A (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>= -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) mit Alkylhalogeniden im alkalischen Reaktionsmilieu dargestellt. Auf diese Weise konnten ausgewählte Vertreter des Typs B (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> jeweils -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) in einer Synthesestufe gewonnen werden.

Anknüpfend an diese Ergebnisse sollte die Eignung von 2-(3-Benzoyl-thioureido)thiophen-3-carbonitrilen D zur Synthese der Titelverbindungen F geprüft werden. Die benötigten Benzoylthioharnstoff-Derivate D erhielten wir durch Umsetzung der von *Gewald* und Mitarb.<sup>16)</sup> erstmals synthetisierten 2-Amino-thiophen-3-carbonitrile C mit Benzoylisothiocyanat. Das Erhitzen von **8** bzw. **9** in wäßrig-ethanolischer NaOH und die nachfolgende Zugabe eines gegebenenfalls funktionalisierten Alkylhalogenids zur alkalischen Reaktionslösung lieferte die 4-Amino-thieno[2,3-d]pyrimidine **12-14** bzw. die 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno[2,3-d]pyrimidine **15-18**. Die in verd. HCl löslichen Zielverbindungen **12-18** des Typs F konnten in einer Stufe in Ausbeuten zwischen 57 und 81% erhalten werden<sup>17)</sup> (Tab.2). Somit konnte ein einfacher Zugang zu 2-Alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidinen gefunden werden. Untersuchungen zur Übertragbarkeit dieses Reaktionsweges auf andere carbo- und heterocyclische Carbonitrile mit nachbarständiger Aminogruppe erscheinen sinnvoll.

Die Verbindungen des Typs F zeigen in ethanolischer Lösung gleichartige 3-Banden-Elektronen-Absorptionsspektren mit einem längstwelligen Maximum im Bereich von 306-310 nm (Tab.1). Die IR-Spektren von F weisen zwischen 3510-3500 cm<sup>-1</sup> sowie 3310-3290 cm<sup>-1</sup> zwei N-H-Valenzschwingungsbanden auf. In Übereinstimmung mit der angegebenen Struktur F steht auch das Fehlen einer Bande bei 2300-2100 cm<sup>-1</sup> (C≡N-Valenzschwingung) in den IR-Spektren von **12-18**.

Schema 2: MS(70 eV)-Zerfall der 4-Amino-thieno[2,3-d]pyrimidine E und G



Verb.	M <sup>++</sup>	H	I	sonstige Fragmentationen
<b>10</b>	211 (100)	152 (62)	-	153 (M <sup>++</sup> -SCN, 100), 137 (16), 119 (12)
<b>11</b>	237 (100)	178 (32)	150 (39)	204 (M <sup>++</sup> -SH, 10), 179 (M <sup>++</sup> -SCN, 53)
<b>19</b>	195 (100)	152 (34)	-	151 (34), 137 (17), 119 (12)
<b>20</b>	221 (100)	178 (21)	150* (34)	193 (M <sup>++</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> *, 12), 165 (M <sup>++</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -CO, 10)

\* Durch hochaufgelöstes MS gesichert.

Tab.2: Präparative und analytische Daten der 2-Alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidine F

Verb.	Darstellung aus	Schmp. (°C) (Lösungsmittel)	Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse			Ber. Gef. S
					C	H	N	
12	8, Methyljodid	234-235 (EtOH)	75	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (225.3)	47.9	4.92	18.6	28.5
					47.9	4.92	18.5	28.5
13	8, 2-Bromethanol	178-178,5 (EtOH/H <sub>2</sub> O)*	81	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> (255.4)	47.0	5.13	16.5	25.1
					47.0	5.20	16.2	24.7
14	8, Phenacylbromid (gelöst in 3 ml EtOH)	152-153 (EtOH)	78	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> (329.4)**	58.3	4.59	12.7	19.5
					58.5	4.57	12.2	19.5
15	9, Methyljodid	209-210 (EtOH)	57	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (251.4)	52.6	5.21	16.7	25.5
					52.7	5.34	16.5	24.8
16	9, Ethylbromid	164-165 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	68	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (265.4)	54.3	5.70	15.8	24.2
					54.4	6.21	15.6	24.2
17	9, 2-Bromethanol	171-172 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	70	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub> (281.4)***	51.2	5.37	14.9	22.8
					51.5	5.27	14.2	22.9
18	9, Chloressigsäureethyl- ester	139-141 (EtOH)	72	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (323.4)	52.0	5.30	13.0	19.8
					52.2	5.19	12.7	19.3

\* Das Rohprodukt wird zunächst aus Ethylacetat/Cyclohexan umkristallisiert.

\*\* MS (70 eV): m/z (%) = 329 (M<sup>+</sup>, 31). \*\*\* MS (70 eV): m/z (%) = 281 (M<sup>+</sup>, 36).

Wurde der jeweilige alkalische Reaktionsansatz von **8** bzw. **9** nach dem Erwärmen neutralisiert, bildeten sich erwartungsgemäß die 2-Thioxo-pyrimidin-Derivate **10** bzw. **11**. (Im Formelbild wird nur eine der möglichen tautomeren Formen von E berücksichtigt; analoges gilt für die unten beschriebenen Verbindungen G.)

Durch rückfließendes Erhitzen von **15** bzw. **17** in verd. HCl oder von **17** in wäßrig-alkoholischer NaOH wurde mit dem Tetrahydrobenzothienopyrimidinon **20** jeweils ein identisches Reaktionsprodukt erhalten. In analoger Weise lieferte **13** beim Erhitzen in siedender verd. HCl das Thienopyrimidinon **19**. Unter den gewählten salzsauren oder alkalischen Reaktionsbedingungen wird also aus **13,15** und **17** jeweils der Alkylthio-Rest hydrolytisch abgespalten. Die dc Kontrolle des jeweiligen Reaktionsverlaufes ergab, daß die Bildung entsprechend substituierter 4-Oxo-pyrimidine B als denkbare Umsetzungsprodukte (**3** aus **13**, **4** aus **15**, **5** aus **17**) nicht erfolgt. Die Darstellung der 4-Oxo-pyrimidine **3-5** erfolgte durch Umsetzung der 3-Benzoylthioureido-thiophen-3-carbonsäureethylester **1** bzw. **2**<sup>18)</sup> mit Methyljodid bzw. 2-Bromethanol analog<sup>7)</sup>.

Die 4-Amino-thienopyrimidine des Typs E bzw. G wurden ms untersucht (Schema 2). Bei den Verbindungen **10**, **11**, **19** und **20** stellt der Molekülionenpeak jeweils auch den Basispeak dar. In Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen erfolgt bei **10** und **11** die Fragmentierung durch eine intensive (M<sup>+</sup> - HSCN)- und bei **19** und **20** durch (M<sup>+</sup> - HOCN)-Abspaltung jeweils zu den Retro-Diels-Alder-Radikalkationen der allgemeinen Struktur H. Im Falle der ms Fragmentierung der Tetrahydrobenzothienopyrimidin-Derivate **11** und **20** wird aus H (m/z = 178) anschließend Ethen abgespalten und das Fragmentation der vermuteten Struktur I vgl.<sup>19)</sup> gebildet. Ein hochaufgelöstes MS von **20** ergab die für I erwartete Bruttoformel C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S

(ber. 150.0252 gef. 150.0337) sowie die Bestätigung, daß das Molekülion von **20** primär auch durch Ethen-Abspaltung zu dem Radikalkation C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS<sup>+</sup> (ber. 193.0310 gef. 193.0376) gespalten wird. Eine primäre CO-Abspaltung aus dem Molekülion von **20** zu C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S<sup>+</sup> (ber. 193.0674) erfolgt nicht.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Prof. R. Herzschuh, Leipzig. Weiterhin sind wir dem Pharmazeutischen Kombinat GERMED, Stammbetrieb VEB Arzneimittelwerk Dresden für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten zu Dank verpflichtet.

## Experimenteller Teil

### 2-(2-Hydroxy-ethylthio)-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on(3)

1.1 g (3 mmol) **1** werden mit 7.5 ml N-NaOH und 15 ml EtOH versetzt und 2 h rückfließend erhitzt. Es wird filtriert und das Filtrat mit 10 ml H<sub>2</sub>O und unter Rühren und leichtem Erwärmen allmählich mit 0.88 g (7 mmol) 2-Bromethanol versetzt. Nach 2 h werden 10 ml N-NaOH zugegeben. Es wird erneut filtriert, das Filtrat mit verd. HCl neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 197-199 °C (EtOH), Ausb. 0.6 g (78%).- C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (256.3) Ber. C 46.8 H 4.72 N 10.9 Gef. C 46.8 H 4.79 N 11.1.

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

1.2 g (3 mmol) **2** werden mit 7.5 ml N-NaOH und 15 ml EtOH versetzt und 2 h unter Rückfluß im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wird filtriert und das Filtrat mit 30 ml 0.5 N-NaOH und 5 ml EtOH versetzt. Unter Rühren und leichtem Erwärmen wird allmählich 1 g (7 mmol) Methyljodid zugegeben. Der Ansatz wird 2 h bei Raumtemp. aufbewahrt und filtriert. Das Filtrat wird mit verd. HCl neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 251-255 °C (Lit.<sup>20)</sup> Schmp. 256-258 °C, Ausb. 0.49 g (65%).- C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (252.4).

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

Darstellung analog **3** aus 1.2 g **2**. Farblose Kristalle, Schmp. 204-207°C (EtOH/H<sub>2</sub>O), Ausb. 0.71 g (84%).- C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (282.4) Ber. C 51.0 H 5.00 N 9.9 S 22.7 Gef. C 51.2 H 4.58 N 10.1 S 23.0.- MS (70 eV): m/z (%) = 282 (M<sup>+</sup>, 57).

**2-(3-Benzoyl-thioureido)-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonitril (8)**

7.6 g (50 mmol) **6** werden in 100 ml absol. Aceton unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten mit 50 ml einer frisch bereiteten acetonischen Benzoylisothiocyanat-Lösung (etwa 2 mol/l)<sup>21</sup> versetzt. Die Mischung wird 3 h rückfließend erhitzt und 6 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Orange Kristalle, Schmp. 208-210 °C (Methylglykol), Ausb. 9.8 g (62%).- C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> (315.4) Ber. C 57.1 H 4.16 N 13.3 S 20.3 Gef. C 57.4 H 4.24 N 13.1 S 20.5.- MS (70 eV): m/z (%) = 315 (M<sup>+</sup>, 11).

**2-(3-Benzoyl-thioureido)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]thiophen-3-carbonitril (9)**

Darstellung analog **8** aus 8.9 g **7** in 125 ml Aceton. Gelbe Kristalle, Schmp. 214-216°C (Methylglykol/Propan-1-ol), Ausb. 16.2 g (95%).- C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub> (341.4) Ber. C 59.8 H 4.43 S 18.8 Gef. C 60.1 H 4.55 S 18.4.

**4-Amino-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-thion (10)**

0.63 g (2 mmol) **8**, 5.5 ml N-NaOH und 8 ml EtOH werden 30 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Reaktionsansatz filtriert, das Filtrat mit 10proz. Essigsäure neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt. Das Rohprodukt wird mit heißem H<sub>2</sub>O gewaschen und mit Methylglykol ausgekocht. Farblose Kristalle, Schmp. >360 °C (Zers.), Kristallumwandlung bei 255-260 °C, Ausb. 0.38 g (90%).- C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (211.3) Ber. C 45.5 H 4.29 N 19.9 Gef. C 45.0 H 4.44 N 19.7.

**4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-thion (11)**

Darstellung analog **10** aus 0.68 g **9**. Farblose Kristalle, Schmp. >300 °C (Zers.), Kristallumwandlung bei 264-265 °C, Ausb. 0.34 g (72%).- C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (237.3) Ber. C 50.6 H 4.64 N 17.7 S 27.0 Gef. C 50.1 H 4.81 N 17.3 S 27.3.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-Alkylthio-4-amino-thieno[2,3-d]pyrimidine 12-18; (Tab.2)**

0.95 g (3 mmol) **8** bzw. 1.0 g (3 mmol) **9**, 7.5 ml N-NaOH und 3 ml EtOH werden 15 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Ansatz wird filtriert, und zu dem Filtrat werden unter Rühren allmählich 4 mmol des jeweiligen Alkylhalogenids gegeben. Nach 2 h wird der Niederschlag abgesaugt und mit EtOH/H<sub>2</sub>O gewaschen.

**4-Amino-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on(19)**

0.26 g (1 mmol) **13** werden in 12 ml 3N-HCl 1 h rückfließend erhitzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen,

die Kristalle werden abgesaugt. Der Niederschlag wird unter Erwärmen in 10proz. EtOH aufgenommen und filtriert. Aus dem erhaltenen Filtrat wird durch Versetzen mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ein Niederschlag gefällt, abgesaugt und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Eisessig umkristallisiert, unter Erwärmen in verd. HCl/EtOH 1:1 gelöst und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gefällt. Farblose Kristalle, Schmp. >350 °C (Zers.), Ausb. 0.16 g (78%).- C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS·1/2H<sub>2</sub>O (204.3) Ber. C 47.0 H 4.94 N 20.6 Gef. C 47.4 H 5.12 N 20.5.

**4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on(20)**

a) Darstellung analog **19** durch 3 h rückfließendes Erhitzen von 0.25 g **15** in 18 ml 2N-HCl. Ausb. 0.15 g (63%).

b) Darstellung analog **19** aus 0.28 g **17**. Ausb. 0.12 g (50%).

c) 0.56 g (2 mmol) **17**, 11 ml N-NaOH, 11 ml EtOH und 11 ml Methylglykol werden 8 h rückfließend erhitzt. Der Ansatz wird nach dem Erkalten filtriert und das Filtrat mit 10proz. Essigsäure neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt. Ausb. 0.19 g (40%).- Farblose Kristalle, Schmp. >320°C, Zers. (Eisessig).- C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS·H<sub>2</sub>O (239.3) Ber. C 50.2 H 5.48 N 17.6 S 13.4 Gef. C 50.2 H 5.41 N 17.4 S 13.5.

**Literatur**

- 21.Mitt.: S.Leistner, M.Gütschow, G.Wagner und R.Grupe, Pharmazie, 43, 756 (1988).
- M.Negwer: Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, S. 1215, Akademie-Verlag, Berlin 1978.
- H.Iwamura, S.Murakami, K.Koshimizu und S.Matsubara, J.Med.Chem. 28, 577 (1985).
- M.Shiroki JP 7746095; C.A. 87, 117896j (1977).
- M.B.Devani, C.J.Shishoo, U.S.Pathak, S.H.Parikh, G.F.Shah und A.C.Padhye, J.Pharm.Sci. 65, 660 (1976).
- F.Sauter Ger.Offen. 2210503; C.A. 77, 164752n (1972).
- S.Leistner, G.Wagner, M.Gütschow und E.Glusa, Pharmazie 41, 54 (1986).
- V.J.Ram, J.Heterocycl.Chem. 18, 1277 (1981); dort weitere Literaturangaben.
- R.Böhm, R.Pech, G.Haubold und E.Hannig, Pharmazie 41, 23 (1986); dort weitere Literaturangaben.
- J.M.Cox Ger.Offen. 2654090; C.A. 87, 128906p (1977).
- B.Narr und E.Woitun, Ger.Offen. 2200764; C.A. 79, 92270v (1973).
- A.Santulli, D.H.Kim und S.U.Wanser, J.Heterocycl.Chem. 8, 445 (1971).
- S.Leistner, M.Gütschow und G.Wagner, Pharmazie 41, 96 (1986).
- S.Leistner, M.Gütschow und G.Wagner, Synthesis 1987, 466.
- S.Leistner, M.Gütschow, G.Wagner, R.Grupe und B.Böhme, Pharmazie, 43, 466 (1988).
- K.Gewald, E.Schinke und H.Böttcher, Chem.Ber. 99, 94 (1966).
- S.Leistner, M.Gütschow, G.Wagner, D.Lohmann und G.Laban, 1988, DDR-Pat. eingereicht.
- A.A.Dobosh, S.M.Kripak und I.V.Smolanka, Chim.Geterocikl.Soedin. 1974, 486; C.A. 81, 37529c (1974).
- A.A.Poljakowa und P.A.Chmelnizki: Massenspektrometrie in der Organischen Chemie, S. 189, Verlag Chimia, Leningrad 1972.
- F.Sauter und W.Deinhammer, Monatsh.Chem. 104, 1593 (1973).
- R.L.Frank und P.V.Smith, Org.Syntheses 28, 89 (1948).

[Ph549]