

Synthese von Thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin- und [1]Benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-Derivaten

Von

F. Sauter und W. Deinhammer

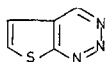
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 13. September 1973)

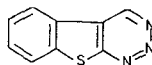
*Syntheses of Thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazines and [1]Benzo-
thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazines*

The title substances, derivatives of two new heterocyclic ring systems, were synthesized by intramolecular cyclisations of diazonium compounds, prepared from derivatives of 2-amino-thiophene-3-carboxamide and of 2-amino-benzo[*b*]thiophene-3-carboxamide. By-reactions and substitution reactions are mentioned.

Obwohl nicht nur Benzo- und Naphtho[*d*]-1,2,3-triazine, sondern auch heterocyclisch anellierte -1,2,3-Triazinderivate, abgeleitet vom Imidazol, Pyrazol und Thiazol, schon z. T. lange bekannt sind, wurden Derivate der beiden Ringsysteme Thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin und [1]Benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin erstmalig in unserem Arbeitskreis bearbeitet.



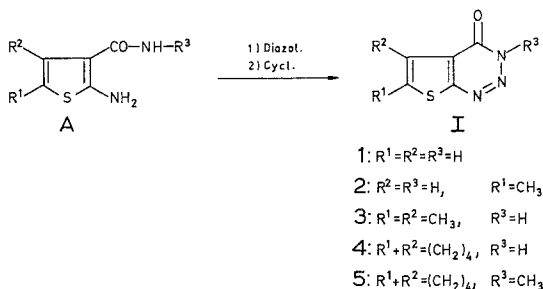
Thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin



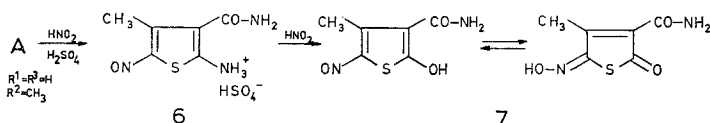
[1]Benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin

Als besonders rationell erscheinender Weg zu Derivaten der genannten Grundkörper wurde in eigenen Arbeiten die Diazotierung der nach *Gewald*¹ bzw. *Gewald* und Mitarb.² bzw. auf analogem Weg³ zugänglichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel **A** sowie die anschließende intramolekulare Cyclisierung der entsprechenden Diazoniumsalze zu Thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on bzw. 5,6,7,8-

Tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on sowie zu Derivaten davon (alles: allg. Formel I) gefunden:

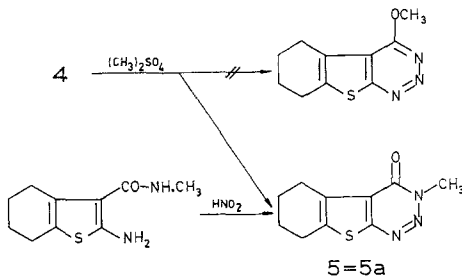


Auch bei Verwendung von in den Stellungen 4 und 5 substituierten Thiophenderivaten als Ausgangsmaterialien waren bei praktisch allen Reaktionen die Rohprodukte durch meist rote bis braunrote Nebenprodukte stark gefärbt, konnten aber ohne allzugroße Verluste gereinigt werden. War dagegen die 5-Stellung des Thiophens unsubstituiert (R¹=H in der allgem. Formel A), traten verlustreiche Nebenreaktionen auf. Diese bewirkten im Falle R¹=R²=H, daß die Ansätze nur unter größten Mühen vergrößert werden konnten; im Falle R¹=H bei R²=CH₃ konnte ein Nebenprodukt (7) in hoher Ausbeute mikroanalysenrein erhalten werden: nach den NMR-Daten von 7 sowie seines Acetylierungsprodukts (8) kann die Reaktion wie folgt interpretiert werden:



Die Verbindungen der allgem. Formel I sind im Falle R³=H substituierbar, wobei nach den Ergebnissen bei der Substitution des weitgehend vergleichbaren Benzotriazin-4(3*H*)-ons (z. B. 4, 5) mit der Entstehung von Isomerengemischen gerechnet werden mußte. Das in eigenen Arbeiten dafür ausschließlich verwendete 5,6,7,8-Tetrahydro-[1]-benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on (4) lieferte bei Umsetzung mit Chlorameisensäureäthylester, Dimethylsulfat bzw. Phenacylbromid die (nach Umkristallisieren) einheitlichen Produkte 9 (R³=COOC₂H₅), 5 a (R³=CH₃) bzw. 10 (R³=CH₂CO-*Ph*), welche ebenso wie die Alkylierungsprodukte 11 und 12 mit hoher Wahrscheinlichkeit als 3-Substitutionsprodukte angesprochen werden können.

Im Falle der Methylierung zu **5 a** konnte die Substitutionsstelle zweifelsfrei sichergestellt werden: **5 a** war mit dem durch die oben beschriebene Cyclisierung erhältlichen **5** identisch, d. h. Methylierung mittels Dimethylsulfat lieferte N-, nicht O-Substitution.



In ähnlicher Weise lieferten Umsetzungen von **4** mit Dialkylamino-äthylchloriden⁶ das 3-(β -Dimethylamino-äthyl)- (**11**) sowie das 3-(β -Diäthylamino-äthyl)-derivat (**12**), d. h. Verbindungen, von denen auf Grund ihrer Basizität auch wasserlösliche Salze hergestellt werden konnten.

Experimenteller Teil

Die praktische Durchführung der Diazotierung erfolgt in üblicher Weise entweder mittels NaNO_2 -Lösung in ca. 3n-HCl oder mittels Nitrosylschwefelsäure in konz. Schwefelsäure; die der intramolekularen Kupplungsreaktion durch vielstdg. Stehenlassen der Diazoniumsalzlösung (bzw. -suspension) bei Raumtemp., gegebenenfalls auch durch Erwärmen.

Thieno[2,3-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on (**1**)

2,8 g 2-Amino-thiophen-3-carboxamid (hergest. analog *Gewald*, l. c., aus 2,5-Dihydroxy-1,4-dithian und Cyanacetamid; Schmp. 158–160°) wurden in 100 ml konz. H_2SO_4 eingetragen und innerhalb von 5 Min. bei –5 bis 0° tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 1,4 g NaNO_2 in 50 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Anschließend wurde 1 Stde. bei 0° gerührt, 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen und dann auf Eis gegossen. Dann wurde das Gemisch 1 Stde. am kochenden Wasserbad erwärmt, nach dem Erkalten erschöpfend ausgeäthert und die vereinigten ätherischen Extrakte mehrfach mit 0,25 n-NaOH ausgeschüttelt. Das beim Ansäuern der alkal. Extrakte ausfallende Rohprodukt wurde ausgeäthert, getrocknet und eingedampft. 1,6 g Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus MeOH farblose kleine Nadeln, Zers. 180–185°.

$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{OS}$. Ber. C 39,21, H 1,97, N 27,43.
Gef. C 39,18, H 2,07, N 27,19.

6-Methyl-thieno[2,3-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on (**2**)

15,6 g 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carboxamid (hergest. analog *Gewald* u. Mitarb., l. c., aus Propionaldehyd, Cyanacetamid und Schwefel;

Schmp. 138—140°) in 250 ml 4*n*-HCl innerhalb von 15 Min. mit der Lösung von 7 g NaNO₂ in 50 ml H₂O diazotiert; nach 1stdg. Rühren bei 0° und 2täg. Stehen bei Raumtemp. kristallisieren 14,6 g **2** aus; nach Umkristallisieren aus EtOH (Aktivkohle) farblose Nadeln, Zers. 180°.

C₆H₅N₃OS. Ber. C 43,10, H 3,01, N 25,13.
Gef. C 43,35, H 3,09, N 25,31.

*5,6-Dimethyl-thieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on (3)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **2**: 17,0 g 2-Amino-4,5-dimethylthiophen-3-carboxamid (hergest. analog *Gewald* u. Mitarb., l. c., aus Methyläthylketon, Cyanacetamid und Schwefel; Schmp. 178—180°) in 300 ml 3*n*-HCl; Diazot. mit Lösung von 7 g NaNO₂ in 50 ml H₂O; nach Diazot. 3 Tage Raumtemp.: 16,1 g **3**; farblose Nadeln (EtOH, Aktivkohle), Zers. ab 185°.

C₇H₇N₃OS. Ber. C 46,40, H 3,89, N 23,19.
Gef. C 46,38, H 3,84, N 23,46.

*5,6,7,8-Tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on (4)*

a) In HCl: Reaktion wie bei **2**

10,0 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carboxamid in 250 ml 3*n*-HCl; Diazot. mit Lösung von 3,5 g NaNO₂ in 20 ml H₂O; nach Diazot. 20 Stdn. Raumtemp.: 10,4 g **4**; farblose Nadeln (mehrfach aus EtOH), Zers. 175—180°.

C₉H₉N₃OS. Ber. C 52,16, H 4,38, N 20,27.
Gef. C 51,90, H 4,36, N 20,22.

b) in H₂SO₄:

10,0 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophen-3-carboxamid in 70 ml konz. H₂SO₄; Diazot. mit Lösung von 3,7 g NaNO₂ in 60 ml konz. H₂SO₄; 2 Stdn. bei 0° gerührt, dann auf Eis gegossen. Danach 15 Stdn. bei Raumtemp.: 9,7 g **4**, Zers. 175—180°.

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

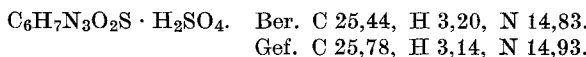
4,2 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[1]thiophen-3-*N*-methyl-carboxamid (hergest. analog *Gewald* u. Mitarb., l. c., aus *N*-Methyl-cyanacetamid, Cyclohexanon und Schwefel, Schmp. 192—193°) in 100 ml 3*n*-HCl; Diazot. mit Lösung von 1,4 g NaNO₂ in 20 ml H₂O; nach Diazot. 18 Stdn. Raumtemp.: 4,2 g; farblose Nadeln (EtOH, Aktivkohle), Schmp. 118—119°.

5 ist mit **5 a** (erhalten durch Methylierung von **4**) identisch (Misch-Schmp., DC, IR).

2-Amino-4-methyl-5-nitroso-thiophen-3-carboxamid (6)

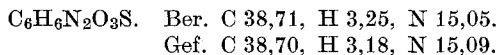
7,8 g 2-Amino-4-methyl-thiophen-3-carboxamid wurden unter Kühlen in 50 ml konz. H₂SO₄ gelöst und innerhalb von 15 Min. bei —5 bis 0° tropfenweise mit einer Lösung von 3,7 g NaNO₂ in 60 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Nach 1 Stde. Rühren bei dieser Temp. wurde 3 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen und dann auf Eis gegossen: Abscheidung von rohem **6**-

Hydrosulfat (bräunl. Kristallmasse); nach Umkristallisation einer kleinen Menge aus wäßr. Essigsäure hell-bläuliche Nadeln, Zers. 200—205°.



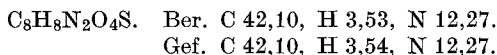
2-Hydroxy-4-methyl-5-nitroso-thiophen-3-carboxamid (7)

Die Hauptmenge des kristallinen Rohproduktes von **6**-Hydrosulfat wurde mit der ursprünglichen schwefelsauren Lösung 30 Min. am kochenden Wasserbad erwärmt; aus der zunächst klar werdenden Lösung fielen bräunliche Kristalle aus, die abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen wurden: 8,0 g **7**; nach Umkristallisation aus *EtOH* farblose Nadeln, Zers. 240°.



O-Acetyl-Derivat von 7 (8)

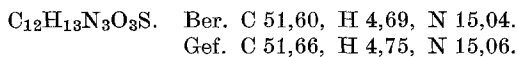
2,0 g **7** wurden 15 Min. in 20 ml *Ac*₂O auf Rückflußtemp. erhitzt und der beim Erkalten abgeschiedene Niederschlag abgesaugt: 2,2 g rötl. Rohprodukt; nach Umkristallisation aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Stäbchen, Schmp. 183—185°.



4-Oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-1,2,3-triazin-3-carbonsäureäthylester (9)

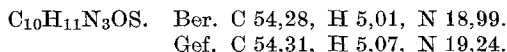
Eine Lösung von 6,2 g **4** in 50 ml *MeOH* wurde mit 7 ml 10proz. Natriummethylat-Lösung versetzt und das Gemisch unter verminderten Druck eingedampft.

4,6 g des so erhaltenen rötlichen Rückstandes wurden mit 2,4 g Chlorameisensäureäthylester 15 Min. bei 30° in 20 ml Benzol geschüttelt. Dann wurde zum Sieden erhitzt, heiß filtriert, die noch heiße Lösung mit der dreifachen Menge Petroläther (*PÄ*) versetzt und langsam erkalten gelassen. Der sich langsam abscheidende körnige, gelbliche Niederschlag wurde abgesaugt; Ausb. (einschließlich einer durch weiteren *PÄ*-Zusatz zur Mutterlauge erhaltenen 2. Fraktion) 1,5 g; nach Umkristallisation aus *PÄ* gelbliche Plättchen, Schmp. 113—114°.



3-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-1,2,3-triazin-4(3H)-on (5 a)

2,4 g **4** wurden in 250 ml n-NaOH gelöst, mit 5 ml Dimethylsulfat 5 Min. bei Raumtemp. geschüttelt und dann 10 Min. bei 50° gerührt. Nach dem Erkalten wurde **5 a** abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,0 g; nach Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 118—119°.



5 a ist mit **5** identisch (Misch-Schmp., *DC*, IR).

*3-Phenacyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on (10)*

Einer Lösung von 2,0 g **4** in 50 ml *EtOH* wurden 2,3 ml 10proz. Natrium-methanolat-Lösung, dann eine Lösung von 2,0 g Phenacylbromid in 20 ml *EtOH* zugesetzt, das Reaktionsgemisch kurz zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten in Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit *n*-NaOH und Wasser gewaschen und getrocknet: 2,3 g **10**; nach Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Plättchen, Schmp. 172—173°.

$C_{17}H_{15}N_3O_2S$. Ber. C 62,75, H 4,65, N 12,91.
Gef. C 62,80, H 4,58, N 13,06.

*3-(β -Dimethylamino-äthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on (11)*

Eine Lösung von 12,4 g **4** in 150 ml absol. *MeOH* wurde nach Zusatz von 61 ml *n*-Natriummethanolat-Lösung unter verminderten Druck zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 200 ml absol. *DMF* gelöst und mit 8,15 g β -Dimethylamino-äthylchlorid in 20 ml absol. *DMF* versetzt. Nach 60 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde das ausgeschiedene NaCl über Hyflo-Filterhilfe abgesaugt und das Filtrat unter verminderten Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml absol. Äther aufgenommen und ein dabei zurückbleibendes braunes, gallertiges Produkt (3,0 g) abfiltriert und verworfen. Nach Versetzen des Filtrates mit 10,0 g Maleinsäure fiel ein Rohprodukt von **11-Maleinat** aus, welches aus *MeOH* unter Zusatz von Äther umkristallisiert wurde: 15,2 g farblose Stäbchen, Schmp. 159—160°.

$C_{13}H_{18}N_4OS \cdot C_4H_4O_4$. Ber. C 51,77, H 5,62, N 14,20.
Gef. C 51,77, H 5,43, N 14,25.

11-Hydrochlorid: Schmp. 254—256°.

*3-(β -Diäthylamino-äthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]-1,2,3-triazin-4(3*H*)-on (12)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **11**: 8,3 g **4** in 100 ml absol. *MeOH*, mit *MeONa*-Lösung (aus 0,92 g Na und 40 ml absol. *MeOH*); Reaktion mit 4,4 g β -Diäthylamino-äthylchlorid in 20 ml absol. *DMF* durch 4stdg. Rühren bei Raumtemp. und 1 Stde. Rühren bei 70°. Fällung von öligem Rohprodukt von **12-HCl** durch Zusatz von absol. methanol. HCl zum äther. Filtrat. Nach Kristallisieren und Umkristallisieren aus *MeOH* unter Zusatz von Äther 7,8 g farblose Nadeln, Schmp. 202—203°.

$C_{15}H_{22}N_4OS \cdot HCl$. Ber. C 52,54, H 6,76, N 16,34.
Gef. C 52,58, H 6,53, N 16,48.

Alle Schmelzpunkte sind nach *Kofler* bestimmt (nicht korr.). 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 Die Schmelzpunkte der auf analogem Weg erhaltenen chemisch neuen Verbindungen der allgemeinen Formel **A** (d. h. der Ausgangsmaterialien für **1**, **2**, **3** und **5**) sind bei den jeweiligen Diazotierungsprodukten im Experimentellen Teil angegeben.
- ⁴ *G. Wagner* und *H. Gentzsch*, Arch. Pharm. **301**, 923 (1968).
- ⁵ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, J. Heterocycl. Chem. **8**, 785 (1971).
- ⁶ Wir danken Herrn Dr. *G. Sengstschmid* für die Herstellung der Verbindungen **11** und **12**.