4 Dissertation *F.F. Perrollaz*, Bern 1976.
5 U.P. Schlunegger, Advanced Mass Spectrometry, Pergamon Press, New York 1980.
6 U.P. Schlunegger, Angew. Chem. *87*, 731 (1975).
7 C.B. Theissling und N.M.M. Nibbering, Adv. Mass Spectrom. *7B*, 1287 (1978).
8 K.K. Mayer, J. Matolović, E. Fischer und C. Djerassi, Z. Naturforsch. *34b*, 1612 (1979).
9 4. Mitt.: K. K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 712 (1981).

[Ph 339]

Kurzmitteilungen

Pyrimido[5.4-b][1.4]thiazine: 5-Thiapteridine

Helmut Fenner*, Hans-Jürgen Meier[1] und Regina Anschütz

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, D–1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 20. Januar 1981

Als Schwefel-Analoge der Pterine bzw. Lumazine sind Pyrimido[4.5-b][1.4]thiazine (8-Thia-pteridine) von Interesse[2–4], da durch isosteren Austausch von N(8) stabile 7,8-Dihydro-Systeme entstehen. Bei Pyrimido[5.4-b][1.4]thiazin-Derivaten **(1)**, ist dagegen nur eine 5,6-Dihydrostufe möglich, die bei natürlichen Pteridinen nur ausnahmsweise vorkommt[5–7] und leicht in das thermodynamisch stabilere, unter biologischen Bedingungen ausschließlich vorliegende 7,8-Tautomer übergeht[7,8+]. Schwefel-Analoge vom Typ **1** entsprechen den 5,6-Dihydropteridinen **2** und können durch basenkatalysierte Cyclisierung von **5** mit den α-Bromketonen **6a** und **6b** hergestellt werden.

Uracil-Vorstufen mit freier SH-Funktion sind ungeeignete Reaktionspartner für **6**, dagegen läßt sich das aus 1,3-Dimethyl-5-chlor-6-aminouracil **(3)** mit Thioharnstoff **(4)** in guter Ausbeute erhältliche Thiuroniumsalz **5** mit **6** direkt zu **1** kondensieren. Im Falle der aus **6a** mit **5** entstehenden Zwischenstufe läßt sich der zu **1a** führende Reaktionsverlauf mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektren verfolgen. Ein einheitlicher Verlauf ist nur in diesem C(6)-blockierten System nachweisbar, während bei Umsetzung von **6b** und anderen α-Halogenketonen verschiedene Nebenreaktionen beobachtet werden[9].

Experimenteller Teil

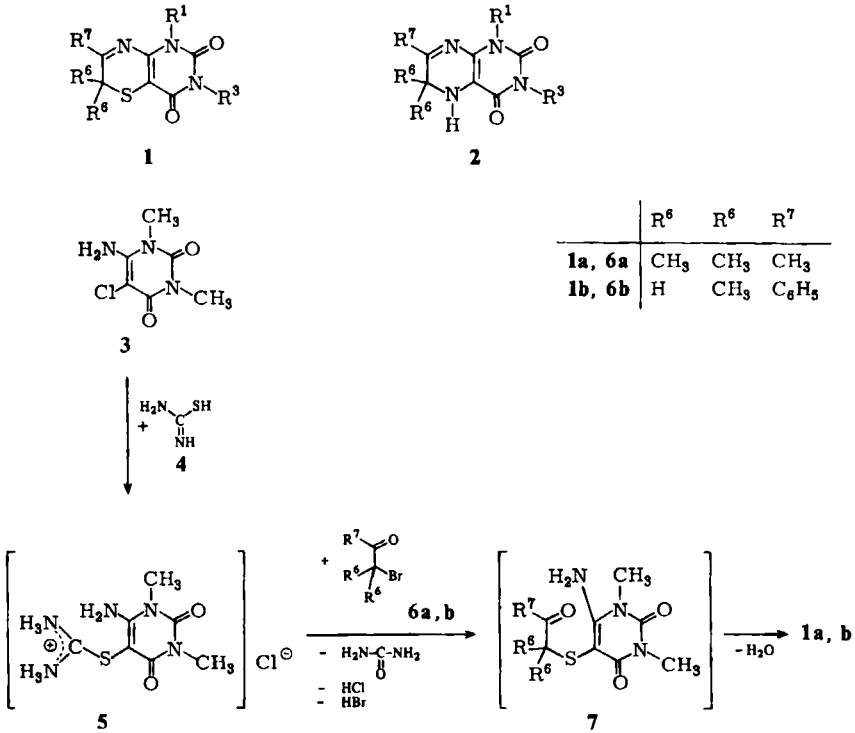
Allgemeine Angaben vgl.[3]

1,3-Dimethyl-5-amidinothio-6-aminouracil-HCl **(5)**

0.05 mol (9,5 g) **3** werden in 150 ml siedendem absol. Ethanol mit 0.2 mol (15 g) **4** versetzt. Nach Einsetzen einer Trübung wird für 4 h bei Raumtemp. das zunehmend einen weißen Niederschlag enthaltende Gemisch gerührt, aus dem nach Abkühlen **5** als Rohprodukt anfällt. Aus einer

0365–6233/81/0808–0729 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981



	R^6	R^6	R^7
1a, 6a	CH_3	CH_3	CH_3
1b, 6b	H	CH_3	C_6H_5

methanolischen Lösung wird reines **5** durch Ausfällen mit Ether gewonnen. Ausb. 11,3 g (85 % d. Th.) **5**, weiße Kristalle, Schmp. 353°, $C_7H_{12}N_5O_2SCl$ (266,5). Ber.: C 31,5 H 4,54 N 26,3 S 12,0 Cl 13,3 Gef.: C 31,3 H 4,39 N 26,0 S 11,9 Cl 13,2 ^{1}H-NMR (DDMSO): δ (ppm) = 8.9 (s, 4H); 7,65 (s, 2H, NH_2); 3,40 (s, 3H, NCH_3); 3,15 (s, 3H, NCH_3).

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,6,6,7-pentamethyl-pyrimido[5.4-b][1.4]thiazin **(1a)**

0.02 mol (7 g) **5** werden in einer Suspension von 2 g K_2CO_3 in 50 ml absol. Methanol mit 0.03 mol (3,6 g) **6a** versetzt und 14 h unter Argon rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird nach Zugabe von 30 ml Ether filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird nach Versetzen mit 50 ml Wasser mit Chloroform mehrfach extrahiert, die vereinigten Chloroformauszüge zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Xylol umkristallisiert. Ausb. 1,7 g (29 % d. Th.) **1a**, gelbe Kristalle, Schmp. 162–164°, $C_{11}H_{15}N_3O_2S$ (253,3) Ber.: C 52,2 H 5,96 N 17,0 S 12,7 Gef.: C 52,3 H 5,74 N 16,8 S 12,4 ^{1}H-NMR (DDMSO): δ (ppm) = 3.4 (s, 3H, NCH_3); 3,23 (s, 3H, NCH_3); 2,45 (s, 3H, CH_3); 1,39 (s, 6H, CH_3).

2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,3,6-trimethyl-7-phenyl-pyrimido[5.4-b][1.4]thiazin **(1b)**

0,01 mol (3,5 g) **5** werden in einer Suspension von 2 g K_2CO_3 in 35 ml absol. Methanol mit 0,015 mol (2,5 g) **6b** unter Argon 4 h rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das Filtrat zur Trockne gebracht und der ölige Rückstand mit 20 ml Chloroform aufgenommen. Nach erneutem

Filtrieren (Nebenprodukt fällt aus) wird die wiederum eingeengte Chloroform-Lösung durch dc präparativ getrennt (2 mm Kieselgel 60 F254 MERCK, Fließmittel: Cyclohexan/Chloroform/Methanol (7 : 2 : 1), Extraktion mit Methanol). Nach Einengen werden rote Kristalle erhalten, Ausb.: 0,45 g (15 % d. Th.) **1b**, Schmp.: 181–183°, $C_{15}H_{15}N_3O_2S$ (301,4) Ber.: C 79,8 H 5,02 N 13,9 S 10,7 Gef.: C 79,8 H 5,10 N 13,9 S 10,4 ^{1}H-NMR (DDMSO): δ (ppm) = 8,45–7,5 (m, 5H, arom.); 4,81 (q, 1H, C(6)H); 3,53 (s, 3H, N-CH_3); 3,28 (s, 3H, N-C_3); 1,22 (d, 3H, C(6)CH_3).

Literatur

1 Teil der Dissertation *H.-J. Meier,* Freie Universität Berlin 1978.
2 H. Fenner und H. Motschall, Tetrahedron Lett. *1971,* 4333.
3 H. Fenner, H. Motschall, P. Hemmerich und S. Ghisla, Justus Liebigs Ann. Chem. *1974,* 1793.
4 H. Fenner und W. Oppermann, Arch. Pharm. (Weinheim) *312,* 76 (1979).
5 M. Viscontini und S. Huwyler, Helv. Chim. Acta *48,* 764 (1965).
6 M. Viscontini und H. Leidner, Helv. Chim. Acta *51,* 1029 (1968).
7 P. K. Sengupta, H. A. Breitschmid, J. H. Bieri und M. Viscontini, Helv. Chim. Acta *60,* 922 (1977).
8 W. Pfleiderer, Angew. Chem. *75,* 993 (1963).
9 Dissertation *R. Anschütz,* Freie Univ. Berlin, in Vorber.

[KPh 205]

5-(Ureido-, Guanidino- und Biguanido-methyl)-8-hydroxychinoline

Jürgen Höfkens und Hermann J. Roth*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich

Eingegangen am 6. März 1981

Die Umsetzung von 5-Chlormethyl-8-hydroxychinolin, das nach *Fernando* et al.[1] leicht zugänglich ist, mit α, ω-Diaminoalkanen führte zu einer Reihe „tetramerer", schwer resorbierbarer 8-Hydroxychinoline[2].

Setzt man als basische Komponente anstelle der Diamine Harnstoff oder Guanidin ein, so erfolgt pro NH_2-Gruppe nur je eine Alkylierung zu **1** bzw. **2**. N-Methylharnstoff wird nur an der freien NH_2-Gruppe einfach zu **3** alkyliert. Dagegen gelingt unter gleichen Reaktionsbedingungen die 4-fache Kondensation mit Biguanid zu **4**.

Die Gründe für das unterschiedliche Verhalten der basischen Kohlensäurederivate sind wegen der ausgeprägten Raumfüllung des Chinolinringes eher sterischer als energetischer Natur.

Da therapeutisch eingesetzte Guanidin-Derivate nach oraler Applikation nur eine geringe Resorptionsrate aufweisen[3][4], darf man von **2** und **4** Ähnliches erwarten. Die amöbiziden Eigenschaften und das pharmakokinetische Verhalten von **1–4** werden z. Zt. untersucht.

0365-6233/81/1010-0731 $ 02.50/0

© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1981