

Cyclisierungsreaktionen zu Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidinen

Von

F. Sauter, W. Deinhammer und P. Stanetty

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

(Eingegangen am 7. August 1974)

*Cyclisation Reactions Yielding Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]- pyrimidines*

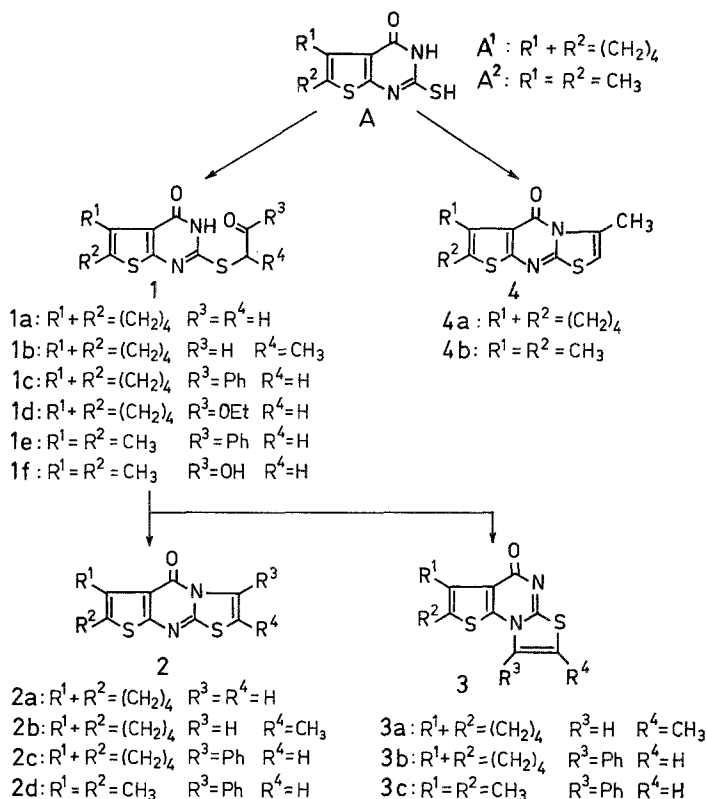
Cyclisation of 2-(β -oxo-alkylthio)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones gave separable mixtures of the title substances and their [2,3-*b*]-isomers. The structure of the two isomers were be proved by comparison with a linear product synthesized by an unambiguous method. Similar cyclisations were achieved by reactions of 2-mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones with chloroacetone, 1,2-dibromoethane or 1,3-dibromopropane.

Im Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Thiazolo-[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidine¹ wurden entsprechend den allgemeinen Angaben in unserer vorläufigen Mitteilung² die Titelverbindungen durch Anellierung eines Thiazolringes an entsprechend substituierte ([1]-Benzo)Thieno[2,3-*d*]pyrimidine hergestellt. Als Ausgangsmaterial dienten die 2-Mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidine **A**¹ und **A**² (erhältlich nach ³ und ⁴), welche auf verschiedenen Wegen zu den Zielverbindungen umgesetzt wurden.

Durch Umsetzung von **A**¹ und **A**² mit α -Halogen-carbonylverbindungen wurden die Thioäther **1a—f** hergestellt. Cyclisierung von **1a**, **1b**, **1c** und **1e** wurde durch Erwärmen in konz. Schwefelsäure erreicht, wobei neben den gewünschten Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-onen (**2**) auch die Bildung der isomeren Thiazolo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-one (**3**) festgestellt werden konnte. Die Trennung der beiden Produkte wurde jeweils auf Grund der verschiedenen Basizität und der unterschiedlichen Löslicheitseigenschaften im Zuge der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erreicht: während der lineare Typ **2** schon bei geringem Verdünnen der schwefelsauren Reaktions-

lösung mit Wasser ausfällt, wird der anguläre Typ **3** erst durch stärkeres Verdünnen bzw. Neutralisieren ausgefällt.

Formelschema 1



Die Strukturzuordnung der jeweils erhaltenen isomeren Paare zum linearen Typ **2** oder zum angulären Typ **3** konnte wie folgt durchgeführt werden:

1. In Analogie zu den literaturbekannten Verhältnissen in der Chinazolinreihe⁵ konnte erwartet werden, daß die angulären Produkte **3** die jeweils höher schmelzenden Isomeren sind.

2. Um diesen Analogieschluß zu überprüfen, wurde in einem Fall die lineare Verbindung nach einem anderen, die Struktur eindeutig beweisenden Weg synthetisiert: Cyclisierung von 3-Allyl-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on⁶ liefert zwangsläufig das lineare Produkt **2 b**, welches, wie erwartet, mit dem tieferschmelzenden Produkt der Cyclisierung von **1 b** identisch ist.

α-[(3,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-oxo-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidinyl-2)-thio]-propionaldehyd (1 b)

10 g *α*-Brompropionaldehyd-diäthylacetal wurden mit 100 ml 2*n*-HCl 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und während 15 Min. zu einer Lösung von 5,0 g A¹ in 21 ml 1*n*-NaOH zugetropft. Dann wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen der Feststoff abgesaugt: 3,7 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose, feine Nadeln, Schmp. 212—215°.

C₁₃H₁₄N₂O₂S₂. Ber. C 53,04, H 4,79, N 9,52.
Gef. C 53,02, H 4,88, N 9,26.

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

2,4 g A¹ wurden in 10 ml 1*n*-NaOH gelöst, sodann mit 40 ml Wasser verdünnt und unter Rühren mit einer Lösung von 2 g Phenacylbromid in 20 ml Äthanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 Min. bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt und abgesaugt: 3,0 g; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 220—222°.

C₁₈H₁₆N₂O₂S₂. Ber. C 60,66, H 4,52, N 7,86.
Gef. C 60,49, H 4,53, N 7,83.

S-(3,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-oxo-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidinyl-2)-thioglykolsäureäthylester (1 d)

23,8 g A¹ wurden mit 15 g Chloressigsäureäthylester und 24 ml 10proz. NaOCH₃-Lösung in 400 ml absol. Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 16,1 g; nach Umkristallisieren aus Äthanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 191—192°.

C₁₄H₁₆N₂O₃S₂. Ber. C 51,83, H 4,97, N 8,64.
Gef. C 51,54, H 4,90, N 8,72.

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

9,3 g A² wurden in 44 ml 1*n*-NaOH gelöst und nach Verdünnen mit 170 ml Wasser eine Lösung von 8,8 g Phenacylbromid in 80 ml Äthanol innerhalb von 90 Min. bei Raumtemp. zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 15 Min. weitergerührt, mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit 2*n*-NaOH und Wasser gewaschen: 10,4 g; nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 223—224°.

C₁₆H₁₄N₂O₂S₂. Ber. C 58,16, H 4,27, N 8,48.
Gef. C 57,97, H 4,34, N 8,31.

S-(5,6-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-thieno[2,3-*d*]pyrimidinyl-2)-thioglykolsäure (1 f)

Eine Lösung von 3 g A² in 150 ml 1*n*-NaOH wurde mit 6 g Chloressigsäure 30 Min. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde angesäuert, abgesaugt und aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert: 2,4 g farblose Kristalle, Schmp. 230—233° (Zers.).

C₁₀H₁₀N₂O₃S₂. Ber. C 44,43, H 3,43, N 10,36.
Gef. C 44,53, H 3,72, N 10,29.

6,7,8,9-Tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on
(**2 a**)

1 g **1 a** wurde in 10 ml konz. H_2SO_4 1 Stde. auf 45° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in 50 ml Eiswasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,7 g; aus Äthanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. $231\text{--}232^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$. Ber. C 54,94, H 3,84, N 10,68.

Gef. C 55,27 H 3,91, N 10,70.

2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on (**2 b**)

und *2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on* (**3 a**)

2,7 g **1 b** wurden in 30 ml konz. H_2SO_4 gelöst und 1 Stde. auf 45° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung auf 200 g Eis gegossen, der Feststoff abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert: 1,0 g **2 b**; farblose Nadeln, Schmp. $192\text{--}193^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$. Ber. C 56,50, H 4,38, N 10,14.

Gef. C 56,31, H 4,43, N 9,93.

Das Filtrat wurde mit verd. NaOH auf pH 8 gestellt, der Niederschlag aus Dioxan/Eisessig = 2 : 1 (Aktivkohle) umkristallisiert: 0,4 g **3 a**, farblose Kristalle, Schmp. $283\text{--}285^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 54,71, H 4,59, N 9,82.

Gef. C 54,70, H 4,43, N 9,93.

3-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on (**2 c**)

und *1-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on* (**3 b**)

6,18 g **1 c** wurden in 60 ml konz. H_2SO_4 gelöst, 8 Min. auf 70° erwärmt und danach noch 1 Stde. bei Raumtemp. stengelassen. Der beim Eingießen auf 100 g Eis abgeschiedene Feststoff wurde abgesaugt: 1,85 g **2 c**; nach Umkristallisieren aus Äthanol fast farblose Nadeln, Schmp. $223\text{--}225^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$. Ber. C 63,88, H 4,17, N 8,28.

Gef. C 63,81, H 4,21, N 8,05.

Das saure Filtrat wurde neutralisiert: 2,3 g **3 b**; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. $264\text{--}266^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$. Ber. C 63,88, H 4,17, N 8,28.

Gef. C 64,12, H 4,31, N 8,23.

6,7-Dimethyl-3-phenyl-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (**2 d**)
und *2,3-Dimethyl-8-phenyl-thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidin-4-on* (**3 c**)

9,8 g **1 e** wurden in 100 ml konz. H_2SO_4 gelöst und 5 Min. auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf 200 g Eis gegossen und abgesaugt. Dreimal aus Äthanol umkristallisiert: 0,6 g **2 d**, farblose Nadeln, Schmp. $228\text{--}230^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$. Ber. C 61,51, H 3,87, N 8,97.

Gef. C 61,12, H 4,05, N 8,80.

Das Filtrat wurde mit NaOH neutralisiert, der abgeschiedene Feststoff abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 7,5 g **3 c**; aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 336—338° (Zers.).

$C_{16}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 61,51, H 3,87, N 8,97.

Gef. C 61,33, H 3,97, N 8,80.

*3-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]-pyrimidin-5-on (4 a)*

und *3,6,7-Trimethyl-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (4 b)*

12 g A^1 bzw. A^2 wurden in 40 ml Chloraceton 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei HCl-Entwicklung auftrat. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen in Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit 1*n*-NaOH mehrmals digeriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet:

4 a: 8,7 g, aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 176—178°.

$C_{13}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 56,50, H 4,38, N 10,14.

Gef. C 56,43, H 4,48, N 10,19.

4 b: 7,8 g, aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 229—230°.

$C_{11}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 52,78, H 4,03, N 11,19.

Gef. C 52,92, H 4,05, N 11,13.

*2,3,6,7,8,9-Hexahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (5 a)*

und *1,2,6,7,8,9-Hexahydro-[1]benzothieno[3,2-*e*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (6 a)*

4 g A^1 wurden mit 8 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung und 50 ml DMF nach Zugabe von 3,7 g 1,2-Dibromäthan 1 Stde. auf 90° erwärmt und danach 15 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Eingießen in 200 ml 1*n*-NaOH wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,5 g Rohprodukt. Mehrmaliges Extrahieren mit heißem Äthanol ergab 2 Fraktionen:

1. Fraktion: 1,0 g **6 a**; in heißem Äthanol unlöslich, farblose Nadeln (aus DMF), Schmp. 318—321° (Zers.).

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 54,52, H 4,57, N 10,60.

Gef. C 54,73, H 4,85, N 10,61.

2. Fraktion: 0,4 g **5 a**; löslich in heißem Äthanol, farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 190—191°.

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 54,52, H 4,57, N 10,60.

Gef. C 54,52, H 4,86, N 10,65.

*6,7-Dimethyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (5 b)*

4,2 g A^2 wurden mit 10 ml 10proz. Natriummethylatlösung in 50 ml DMF gelöst und mit 2,1 g Dibromäthan 3 Min. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gegossen, alkalisch gemacht, abgesaugt, mit 1*n*-NaOH und Wasser gewaschen und getrocknet: 3,1 g; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 201—202°.

$C_{10}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 50,40, H 4,23, N 11,75.

Gef. C 50,27, H 4,15, N 11,91.

3,4,7,8,9,10-Hexahydro-2H,6H-[1]benzothieno[2',3':4,5]pyrimido-[2,1-b][1,3]thiazin-6-on (7 a)

Eine warme Lösung von 24,0 g A¹ in 500 ml absol. DMF wurde mit CH₃ONa-Lösung (6,0 g Na + 70 ml absol. MeOH) versetzt, wobei das Na-Salz des Ausgangsmaterials ausfiel. Nach Zusatz von 21 g 1,3-Dibrompropan wurde 2 Stdn. auf 100° erhitzt, dann über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Eindampfen unter vermindertem Druck wurde in 200 ml heißem EtOH aufgenommen, heiß filtriert, das bei Erkalten auskristallisierende Rohprodukt mehrfach mit heißem Wasser gewaschen und aus EtOH umkristallisiert: 6,3 g fast farblose Kristalle, Schmp. 212 bis 213°.

C₁₃H₁₄N₂OS₂. Ber. C 56,09, H 5,07, N 10,06.

Gef. C 56,07, H 5,14, N 9,95.

2,3-Dimethyl-7,8-dihydro-4H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin-4-on (7 b)

Eine Lösung von 42,4 g A² in 150 ml absol. MeOH wurde mit MeONa-Lösung (9,2 g Na + 150 ml absol. MeOH) versetzt; dabei kristallisierte das Na-Salz des Ausgangsmaterials aus. Der Kristallbrei wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 200 ml absol. DMF aufgenommen und unter Rühren mit 40,2 g 1,3-Dibrompropan versetzt. Nach 3 Stdn. Erhitzen auf 100° wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Nach Abfiltrieren des NaBr wurde die CH₂Cl₂-Lösung mehrfach mit 1*n*-NaOH und anschließend mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2000 ml EtOH heiß digeriert, die Lösung heiß filtriert, von einem beim Stehen über Nacht ausgeschiedenen Harz (etwa 10 g) abdekantiert und nach Behandeln mit Aktivkohle auf etwa 600 ml eingengt, worauf **7 b** auskristallisierte: 16,0 g farblose Kristalle, Schmp. 194—195°.

C₁₁H₁₂N₂OS₂. Ber. C 52,35, H 4,79, N 11,10.

Gef. C 52,60, H 4,88, N 11,09.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalyt. Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert.

Literatur

- ¹ F. Sauter, W. Deinhammer und K. Danksagmüller, Mh. Chem. **105**, 882 (1974).
- ² F. Sauter und W. Deinhammer, Mh. Chem. **105**, 452 (1974).
- ³ F. Sauter, Österr. Pat. 303 046 (Beginn der Patentdauer: 15. 3. 1972; Priorität: 8. 3. 1971); F. Sauter und W. Deinhammer, Mh. Chem. **104**, 1593 (1973).
- ⁴ S. M. Khripak, A. A. Dobosh und I. V. Smolanka, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1973**, 567; Chem. Inf. **1973**, 32—326.

- ⁵ *G. M. Sharma, J. S. Gupta* und *K. S. Narang*, J. Indian Chem. Soc. **32**, 589 (1955); *G. Singh, G. S. Bhandari* und *K. S. Narang*, J. Indian Chem. Soc. **41**, 715 (1964); *H. S. Sachdev, K. S. Dhami* und *M. S. Atwal*, Tetrahedron **14**, 304 (1961).
- ⁶ *F. Sauter, W. Deinhammer* und *K. Danksagmüller*, Mh. Chem. **105**, 863 (1974).
- ⁷ *F. Sauter, W. Deinhammer* und *P. Stanetty*, Publikation in Vorbereitung.

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