

## Eine einfache Synthese von 5*H*-[1]Benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-Derivaten mit Oxo-, Thioxo- und/oder Imino-Funktionen in 4- und 5-Stellung

Detlef BRIEL, Siegfried LEISTNER, Günther WAGNER\*

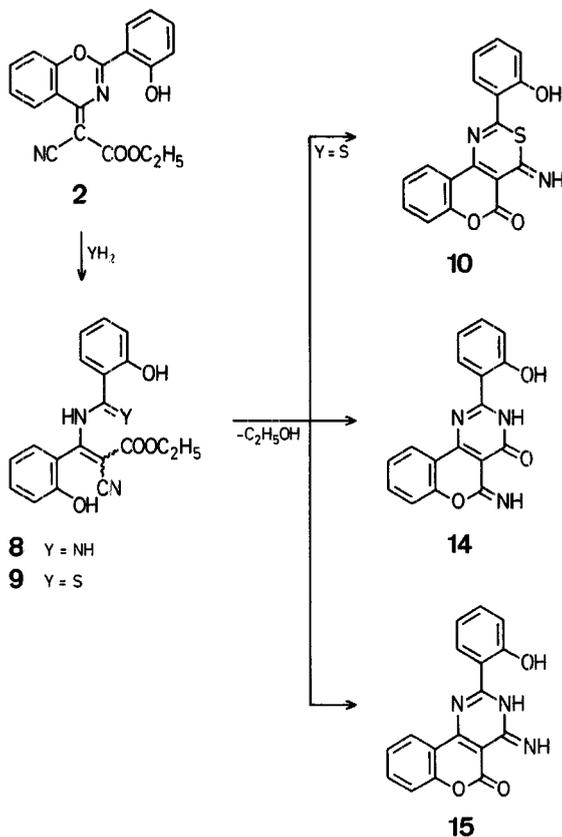
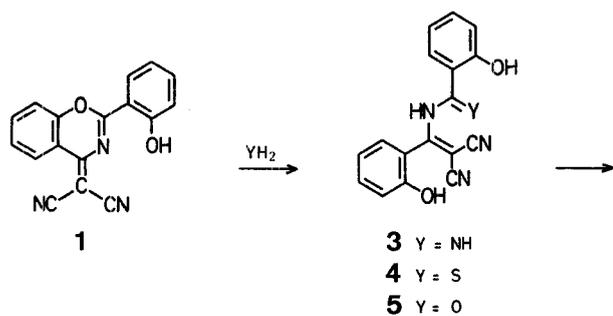
Sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität Leipzig, Bereich Chemie biologisch aktiver Verbindungen, DDR-7010 Leipzig, Deutsche Demokratische Republik

### A Simple Synthesis of 5*H*-[1]Benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine Derivatives having Oxo-, Thioxo-, and/or Imino Functions at Positions 4 and 5

The reaction of 4-dicyanomethylene- or 4-[cyano-(ethoxycarbonyl)methylene]-2-(2-hydroxyphenyl)-4*H*-1,3-benzoxazine with ammonium acetate, hydrogen sulfide, or aqueous acid represents a useful method for the preparation of 4,5-(imino, thioxo, or oxo)-disubstituted 2-(2-hydroxyphenyl)-3,4-dihydro-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines.

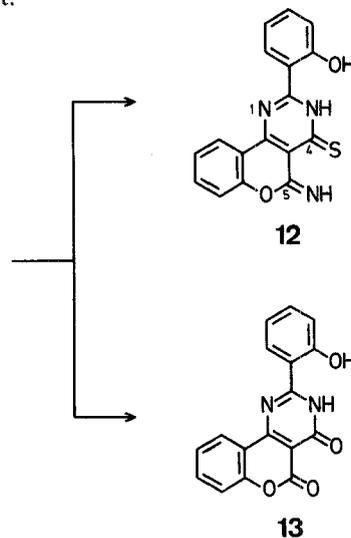
[1]Benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine bzw. ihre Derivate werden nahezu ausschließlich aus [1]Benzopyran-Derivaten durch Pyrimidin-Ringschlußreaktionen hergestellt<sup>1-4</sup>. Die Bildung von [1]Benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-Derivaten durch Ringtransformation von 1,3-Benzoxazin-Derivaten ist bislang nur einmal beobachtet worden<sup>5</sup>: 4-Amino-2-(2-hydroxyphenyl)-5-oxo-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin (**15**) wurde als Nebenprodukt in 23 % Ausbeute bei der Umsetzung von 2-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazin-4-on mit Amidinoessigsäure-ester erhalten.

Wir fanden, daß die kürzlich von uns beschriebenen<sup>6</sup> 4-Cyanomethylen-1,3-benzoxazine **1** und **2** mit Ammoniak (als Ammoniumacetat eingesetzt) bzw. Schwefelwasserstoff (in Gegenwart von Triethylamin) bzw. Salzsäure in guten Ausbeuten zu den 4,5-Oxo-, Thio-, bzw. Imino-disubstituierten 3,4-Dihydro-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidinen **11**–**16** reagieren<sup>7</sup>. Die Strukturbeweise für die Produkte gründen sich jeweils auf strukturanalytische Befunde wie C,H,N-Analyse, Massen- und I.R.-Spektren und insbesondere auf die weiter unten beschriebenen Folge- bzw. Umwandlungsreaktionen.



Trotz der ausschließlich zu [1]Benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-Derivaten führenden Umsetzungen weist der Reaktionsablauf in Abhängigkeit von den Reaktionspartnern bemerkenswerte Unterschiede auf. Zunächst sollten sich aus **1** bzw. **2** und  $YH_2$  ( $Y = NH, S, O$ ) durch Angriff an C-2 der Benzoxazine die intermediären heteroring-offenen 1:1-Addukte **3**–**5** bzw. **8** und **9** bilden, die einer schnellen zweifachen Cyclisierung unterliegen. So führt die Umsetzung von **1** mit Ammoniumacetat in siedendem Methylglykol über intermediäres **3** schnell zum Endprodukt **11**. In zunächst analoger Weise bildet sich aus **1** und Schwefelwasserstoff/Triethylamin unter milden Reaktions-

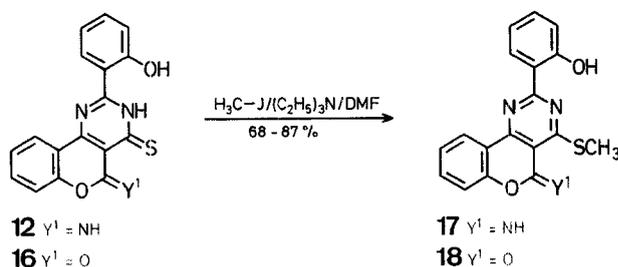
bedingungen über **4** durch nachfolgende zweifache Cycloaddition das Thiazin **6**, welches sofort einer Dimroth-Umlagerung zu dem Pyrimidin-Derivat **12** unterliegt. Das Erhitzen von **1** mit Salzsäure/Methylglykol ergab **13**, dessen Entstehung über **5** und das 1,3-Oxazin **7** unter nachfolgender Dimroth-Umlagerung und Hydrolyse der Imino-Gruppe an C-5 zu erklären ist.



Einwirkung von Ammoniumacetat auf **2** in der Siedehitze liefert zu 65% **14** und zu 2% **15**, deren Bildung jeweils aus **8** erfolgen sollte. Die Reaktion von **2** mit Schwefelwasserstoff/Triethylamin bei Raumtemperatur führt zu **9**, das anschließend infolge Cycloaddition und -kondensation das intermediäre Thiazin **10** ergibt, welches sich zum Endprodukt **16** umlagert. Verbindung **10** bildet sich aus **9** durch Addition des S-Atomes an die Cyano-Gruppe und durch Kondensationsreaktion der OH-Gruppe mit der Ethoxycarbonyl-Gruppe. Damit ist in Bezug auf die Bildung von **14** aus **8** ( $Y = NH$ ) ein Unterschied gegeben.

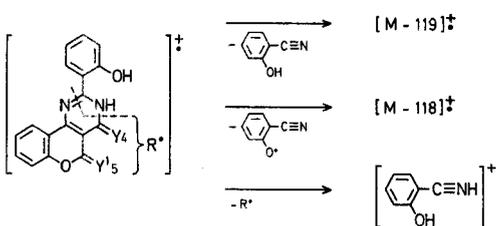
Einen Beitrag zur Struktursicherung der [1]Benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-Derivate **11**–**16** lieferten chemische Umwandlungs- bzw. Derivatisierungsreaktionen:

- Einwirkung von Salzsäure auf die 5-Imino-Derivate **11** bzw. **14** ergab erwartungsgemäß<sup>8</sup> die 5-Oxo-Verbindungen **15** bzw. **13**.
- Umsetzung von **12** bzw. **16** mit Methyljodid/Triethylamin unter milden Bedingungen ergab die Methylthio-Verbindungen **17** bzw. **18**, wodurch die Thiolactam-Struktur von **12** bzw. **16** gesichert wird.



- Die aus **1** bzw. **2** hergestellten Benzopyranopyrimidin-Derivate **11** bzw. **15** entstehen auch durch Ammonolyse<sup>9</sup> der Methylthio-Derivate **17** bzw. **18**.
- Die 4-Oxo-Derivate **13** bzw. **14** sind auch durch Erhitzen von **18** bzw. **17** mit Thioglykol/Triethylamin<sup>9</sup> herstellbar.
- Die Behandlung der 5-Imino-Verbindung **17** mit Salzsäure unter Erhaltung der Methylthio-Funktion ergibt die 5-Oxo-Verbindung **18**.

Die Massenspektren der Benzopyranopyrimidin-Derivate **11**–**18** weisen jeweils den Molekülionen-Peak als Basispeak auf. Die Verbindungen **11**–**16** werden in relativ einheitlicher Weise gespalten. Sie fragmentieren unter Abspaltung von 2-Hydroxybenzonitril bzw. dem 2-Cyanopheno-Radikal zu den ( $M^+ - 119$ )-Radikal-Ionen bzw. dem ( $M^+ - 118$ )-Fragment-Ion. 2-Hydroxybenzonitril tritt in der Mehrzahl der Fälle auch selbst als Radikal-Ion auf. In den Massenspektren von **11**–**16** ist das Bruchstück der Massenzahl 120 vorhanden. Weiterhin sind noch die relativ intensiven ( $M^+ - CO$ )-Fragmentierungen erwähnenswert.



**5H-[1]Benzopyrano[4,3-d]pyrimidin-Derivate (11–16) aus 4-Dicyanomethylen- (1) bzw. 4-[Cyano-(ethoxycarbonyl)-methylene] x 1,3-benzoxazin (2):**

**2-(2-Hydroxyphenyl)-4,5-diimino-3,4-dihydro-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (11) {4-Amino-2-(2-hydroxyphenyl)-5-imino-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin):**

Ein Gemisch von 4-Dicyanomethylen-2-(2-hydroxyphenyl)-4H-1,3-benzoxazin (**1**; 0.5 g, 1.7 mmol), Ammonium-acetat (0.5 g) und 2-Methoxyethanol (Methylglykol; 5 ml) wird 3 min zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeute: 0.47 g (91 %); aus Dimethylformamid hellgelbe Kristalle; F: 303–304 °C.

$C_{17}H_{12}N_4O_2$  ber. C 67.10 H 3.97 N 18.41  
(304.3) gef. 67.01 4.23 18.52

M.S. (70 eV):  $m/e = 304$  ( $M^+$ , 100%), 186 ( $M^+ - 118$ , 18), 185 (9), 120 (10).

I.R. (KBr):  $\nu = 3335, 3240, 3160, 1660, 1630, 1600, 1565 \text{ cm}^{-1}$ .

**2-(2-Hydroxyphenyl)-5-imino-4-thioxo-3,4-dihydro-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (12):**

Zu einer Suspension von 4-Cyanomethylen-2-(2-hydroxyphenyl)-4H-1,3-benzoxazin (**1**; 0.5 g, 1.7 mmol) in reinem Methanol (10 ml) gibt man Triethylamin (0.5 ml). Das Gemisch wird mit getrocknetem (Calciumchlorid) Schwefelwasserstoff gesättigt und über Nacht geschüttelt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen; Ausbeute: 0.43 g (79 %); aus 2-Methoxyethanol orange Kristalle, F: 283–285 °C.

$C_{17}H_{11}N_3O_2S$  ber. C 63.54 H 3.45 N 13.08 S 10.00  
(321.4) gef. 63.32 3.64 12.77 10.02

M.S. (70 eV):  $m/e = 321$  ( $M^+$ , 100%), 293 (15), 203 ( $M^+ - 118$ , 12), 202 (6), 120 (50), 119 (13), 115 (20), 114 (33), 102 (17).

I.R. (KBr):  $\nu = 3150, 3060, 1650, 1610, 1590$  (sh), 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(2-Hydroxyphenyl)-4,5-dioxo-3,4-dihydro-5H-[1]benzopyranopyrimidin (13):**

4-Cyanomethylen-2-(2-hydroxyphenyl)-4H-1,3-benzoxazin (**1**; 0.5 g, 1.7 mmol) wird in 2-Methoxyethanol/konz. Salzsäure (2/1; 12 ml) 4 h zum Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen; Ausbeute: 0.24 g (45 %); aus Dimethylformamid hellgelbe Kristalle, F: 353–357 °C.

$C_{17}H_{10}N_2O_4$  ber. C 66.66 H 3.29 N 9.15  
(306.3) gef. 65.70 3.45 9.13

M.S. (70 eV):  $m/e = 306$  ( $M^+$ , 100%), 278 (12), 188 ( $M^+ - 118$ , 20), 187 (3), 120 (19), 119 (12).

I.R. (KBr):  $\nu = 3200\text{--}2800, 1765, 1670, 1615, 1595, 1560 \text{ cm}^{-1}$ .

**2-(2-Hydroxyphenyl)-5-imino-4-oxo-3,4-dihydro-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (14) und 2-(2-Hydroxyphenyl)-4-imino-5-oxo-3,4-dihydro-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (15):**

Ein Gemisch von 4-[Cyano-(ethoxycarbonyl)-methylene]-2-(2-hydroxyphenyl)-4H-1,3-benzoxazin (**2**; 0.5 g, 1.5 mmol), Ammonium-acetat (0.5 g) und 2-Methoxyethanol (5 ml) wird 3 min zum Rückfluß erhitzt. Das aus dem heißen Ansatz ausgefallene Produkt **14** wird abgesaugt. Nach dem Erkalten des Filtrates wird das ausgefallene Produkt **15** abgesaugt; dieses wird mit Benzol (3 x 1 ml) in der Siedehitze extrahiert und aus 2-Methoxyethanol umkristallisiert.

**Produkt 14:** Ausbeute: 0.30 g (65 %); aus Dimethylformamid orange Kristalle, F: 315–322 °C.

$C_{17}H_{11}N_3O_3$  ber. C 66.88 H 3.63 N 13.76  
(305.3) gef. 66.79 3.74 13.87

M.S. (70 eV):  $m/e = 305$  ( $M^+$ , 100%), 277 (16), 187 ( $M^+ - 118$ , 23), 144 (10), 120 (24), 119 (5), 102 (11).

I.R. (KBr):  $\nu = 3200\text{--}2800, 1765, 1670, 1615, 1595, 1560 \text{ cm}^{-1}$ .

**Produkt 15:** Ausbeute: 0.01 g (2 %); aus 2-Methoxyethanol hellgelbe Kristalle, F: 267–270 °C (Lit.<sup>5</sup>, F: 266 °C).

M.S. (70 eV):  $m/e = 305$  ( $M^+$ , 100%), 277 (44), 251 (13), 187 ( $M^+ - 100$ , 13), 120 (15), 119 (5), 113 (14), 111 (14).

I.R. (KBr):  $\nu = 3400, 3300, 3220, 1710, 1640$  (sh), 1615, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(2-Hydroxyphenyl)-5-oxo-4-thioxo-3,4-dihydro-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (16):**

Zu einer Suspension von 4-[Cyano-(ethoxycarbonyl)-methylene]-2-(2-hydroxyphenyl)-4H-1,3-benzoxazin (**2**; 0.5 g, 1.5 mmol) in reinem Methanol (10 ml) gibt man Triethylamin (0.5 ml). Das Gemisch wird mit getrocknetem (Calciumchlorid) Schwefelwasserstoff gesättigt und über Nacht geschüttelt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen; Ausbeute: 0.40 g (83 %); aus 2-Methoxyethanol orange Kristalle, F: 252–255 °C.

$C_{17}H_{10}N_2O_3S$  ber. C 63.34 H 3.13 N 8.69 S 9.95  
(322.4) gef. 63.53 4.09 8.65 9.39

M.S. (70 eV):  $m/e = 322$  ( $M^+$ , 100%), 204 ( $M^+ - 118$ , 8), 203 (16), 155 (27), 120 (7), 119 (5).

I.R. (KBr):  $\nu = 3100\text{--}2800, 1735$  (sh), 1705, 1615, 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

**Umwandlungs- und Derivatisierungsreaktionen:**

**Produkte 13, 15, 18 aus 14 bzw. 11 bzw. 17:**

Die Verbindung **14** bzw. **11** bzw. **17** (0.05 g) wird in konz. Salzsäure (1 ml) 5 min gekocht. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeuten: **13** (95%), **15** (97%), **18** (95%).

**2-(2-Hydroxyphenyl)-5-imino-4-methylthio-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (17) bzw. 2-(2-Hydroxyphenyl)-4-methylthio-5-oxo-5H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin (18):**

Zu einer Lösung von Verbindung **12** bzw. **16** (0.1 g) in Dimethylformamid/Triethylamin (5/1; 1.2 ml) gibt man Methyljodid (0.2 ml). Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

**Produkt 17:** Ausbeute: 0.09 g (87 %); aus Dimethylformamid hellgelbe Kristalle, F: 248–256 °C.

$C_{18}H_{13}N_3O_2S$  ber. C 64.46 H 3.91 N 12.53 S 9.56  
(335.4) gef. 64.40 3.93 12.49 9.49

M.S. (70 eV):  $m/e = 335$  ( $M^+$ , 100%), 321 (15), 320 (68), 318 (14), 302 (54), 289 (16), 170 (63), 160 (19), 143 (26), 120 (28), 115 (16), 114 (31), 102 (11).

I.R. (KBr):  $\nu = 3300, 1665, 1620, 1540 \text{ cm}^{-1}$ .

**Produkt 18**; Ausbeute: 0.10 g (68%); aus Benzol hellgelbe Kristalle, F: 283–287 °C.

C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	ber.	C 64.27	H 3.59	N 8.33	S 9.53
(336.4)	gef.	64.37	3.57	8.23	9.53

M.S. (70 eV):  $m/e = 336$  (M<sup>+</sup>, 100%), 149 (10).

I. R. (KBr):  $\nu = 3100\text{--}2800, 1735, 1615, 1610, 1540\text{ cm}^{-1}$ .

**Produkte 11, 15 aus 17 bzw. 18:**

Verbindung **17** bzw. **18** (0.05 g) wird in Dimethyl-sulfoxid (0.5 ml) unter Einleiten von Ammoniak-Gas 1 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man 50%ige Essigsäure (~ 0.5 ml) zu und saugt dann den entstandenen Niederschlag ab; Ausbeuten: **11** (85%), **15** (83%).

**Produkte 13, 14 aus 18 bzw. 17:**

Verbindung **18** bzw. **17** (0.05 g) wird in Thioglycol/Triethylamin (1/1; 1 ml) 5 min zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird dann eingengt und mit 50%iger Essigsäure (~ 0.5 ml) versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeuten: **13** (85%), **14** (87%).

Die Reaktionen **18** → **13** und **17** → **14** verlaufen auch bei Einwirkung von Hydroxid-Ionen; die Produkte sind jedoch von geringerer Reinheit als bei der vorstehend beschriebenen Verfahrensweise.

Eingang: 1. April 1985

- <sup>1</sup> Petersen, U., Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1663.
- <sup>2</sup> Mamajew, W.P., Kim, A.M. *Isvest. Sibir. Otdel. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk* **1968**, 101; *C. A.* **1970**, 70, 4035.
- <sup>3</sup> Sakurai, A., Midorikawa, H., Hashimoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 1677.
- <sup>4</sup> Löwe, W. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1977**, 310, 559.
- <sup>5</sup> Brunetti, H., Lüthi, C.E. *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 1566.
- <sup>6</sup> Briel, D., Leistner, S., Wagner, G. *Synthesis* **1985**, 535.
- <sup>7</sup> Briel, D., Leistner, S., Wagner, G. *DDR-Patent* angemeldet 1983.
- <sup>8</sup> Junek, H., Sterk, H. *Monatsh. Chem.* **1967**, 98, 144.
- <sup>9</sup> Dabei ist eine zwischenzeitliche Öffnung des Benzopyran-Ringes sehr wahrscheinlich:  
Junek, H., Wilfinger, W. *Monatsh. Chem.* **1970**, 101, 1208.  
Junek, H., Frosch, F. *Z. Naturforsch. [b]* **1971**, 26, 1124.