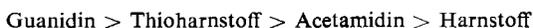


2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-thiophene oder -5,6-dihydro-4*H*-thiopyrane **3** und **7**.

Lagert man nun diese Thiollactone in Gegenwart von geminalen Diaminen wie Harnstoff, Guanidin, Thioharnstoff und Acetamidin um, so gelingt es, die intermediär anzunehmenden Thiolcarbonsäureester **2** und **6** unter Ausbildung der resonanzstabilisierten Pyrimidin-Ringsysteme **4a–k** und **8a–c** abzufangen.

Nach alkalischer Kondensation fallen die Pyrimidine durch Ansäuern mit verdünnten Mineralsäuren oder Eisessig aus, und zwar mit einem Mol. Kristallwasser.

Von Wichtigkeit für den Ablauf der Reaktion, bei der ein nucleophiler Angriff der Stickstoffatome auf das elektrophile Zentrum der Carbonyl- bzw. Estergruppe stattfindet, ist naturgemäß die Basizität dieser Stickstoffatome. Aus den gefundenen Ausbeuten der einzelnen Umsetzungen läßt sich eine Reihe der Reaktionsfähigkeiten aufstellen:



Die erhaltenen Pyrimidine sind erwartungsgemäß in den meisten Lösungsmitteln unlöslich. Die Umkristallisation erfolgt am besten aus Wasser, seltener aus Methanol. In 0.1 *n* NaOH sind die Pyrimidine jedoch unter Salzbildung löslich.

In der letzten Zeit sind einige ähnliche Abfangreaktionen an geöffneten α -substituierten γ -Butyrolactonen beschrieben worden^{5–12}. Die von verschiedenen Arbeitskreisen^{7,9,10} aus α -Acyl- und α -Cyan- γ -butyrolactonen erhaltenen 6-Hydroxy-5-[2-hydroxy-äthyl]-pyrimidine bilden sich nach dem gleichen Reaktionsschema.

Ringschluß zu 5,6-Dihydro-thiopheno- und 6,7-Dihydro-5*H*-thiopyrano[2,3-*d*]pyrimidinen

Während der Ringschluß von 6-Hydroxy-5-[2-hydroxy-äthyl]-pyrimidinen zu 5,6-Dihydro-furano[2,3-*d*]pyrimidinen bereits durch Einwirkung von Thionylchlorid, konz. Salzsäure oder konz. Schwefelsäure erfolgt⁷), versagt diese Methode bei den entsprechenden 5-[2-Mercapto-äthyl]- bzw. 5-[3-Mercapto-propyl]-6-hydroxy-pyrimidinen völlig. Man gewinnt entweder das Ausgangsmaterial zurück, oder es tritt völlige Zersetzung ein.

Bei mehrstündigem Erhitzen in Polyphosphorsäure gelingt jedoch in befriedigenden bis guten Ausbeuten der Ringschluß zu den entsprechenden 5,6-Dihydro-thiopheno- und 6,7-Dihydro-5*H*-thiopyrano[2,3-*d*]pyrimidinen **9a–i**. Die Pyrimidine reagieren dabei in der tautomeren 6-Hydroxy-Form.

⁵) H. Zimmer, R. Walter und D. K. Genge, J. org. Chemistry **29**, 925 (1964).

⁶) R. Walter und H. Zimmer, J. heterocycl. Chem. **1**, 217 (1964).

⁷) A. Schrage und G. H. Hitchings, J. org. Chemistry **16**, 1153 (1951).

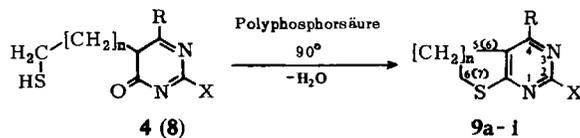
⁸) M. Kawanishi, Tanabe Seiyaku Kenkyn Nempō **3**, 4 (1958), C. A. **52**, 20183 (1958).

⁹) J. D. Fissekis, A. Myles und G. B. Brown, J. org. Chemistry **29**, 2670 (1964).

¹⁰) K. A. Tschchikwadse und O. J. Magidson, Zh. Obshch. Khim. **34** [8], 2577 (1964), C. A. **61**, 14669 (1964).

¹¹) G. Kobayashi, Y. Kuwayama und T. Tsuchida, Yakugaku Zasshi **85** [4], 310 (1965).

¹²) Y. Kuwayama und S. Kataoka, Yakugaku Zasshi **85**, 271 (1965).



9	R	X	n
a	H	NH ₂	1
b	CH ₃	OH	2
c	CH ₃	SH	1
d	CH ₃	SH	2
e	CH ₃	NH ₂	1
f	CH ₃	NH ₂	2
g	NH ₂	OH	2
h	NH ₂	SH	2
i	C ₆ H ₅	NH ₂	2

Thiopheno- und Thiopyrano[2.3-*d*]pyrimidine sind bisher nur sehr vereinzelt beschrieben¹³⁻¹⁵. Im Gegensatz zu den dort beschriebenen Reaktionen bietet sich in diesem Zwei-Stufen-Verfahren ein einfacher Weg an, um in guten Ausbeuten beliebig substituierte Thiopyrano- und Thiopheno[2.3-*d*]pyrimidine zu erhalten.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Methanol, Dimethylsulfoxid sowie in wäßriger Lösung bei pH 1 und 13.5 mit dem Beckman-Spectrophotometer DK-2 gemessen.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim-Ruhr.

Die Herstellung der *α*-Acyl- und *α*-Cyan-thiol-lactone ist in I. c. 2⁴, 16⁶ beschrieben.

2-Amino-6-hydroxy-5-[2-mercapto-äthyl]-pyrimidin (4a): In einem 250-ccm-Dreihalskolben werden 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und 9.6 g (100 mMol) Guanidin-hydrochlorid zugefügt. Die Lösung trübt sich durch ausfallendes Natriumchlorid. Nun trägt man 13 g (100 mMol) festes *α*-Formyl-*γ*-thiol-butylolacton ein. Nach 6stdg. Rühren und Sieden unter Rückfluß läßt man abkühlen und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Pyrimidin **4a** abfiltriert und mit Wasser gut gewaschen. Ausb. 10.7 g (62%). Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 272–273°.

UV (DMSO): λ_{\max} (log ϵ) 296 (4.02); (pH 13.5) 279, 233 m μ (3.83, 4.02).

C₆H₉N₃OS (171.2) Ber. C 42.09 H 5.30 N 24.55 S 18.71

Gef. C 42.16 H 5.04 N 24.34 S 18.59

2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-5-[2-mercapto-äthyl]-pyrimidin (4b): Die Darstellung erfolgt analog **4a**. Aus 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium, 9.6 g (100 mMol) Guanidin-hydrochlorid und 14.4 g (100 mMol) *α*-Acetyl-*γ*-thiol-butylolacton erhält man durch 6stdg. Erhitzen in 100 ccm absol. Äthanol 11.5 g Pyrimidin **4b** (62%). Aus Wasser Schmp. 288–292°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 289, 229 (3.51, 3.57); (pH 13.5) 278, 236 m μ (3.89, 4.05).

C₇H₁₁N₃OS (185.3) Ber. C 45.39 H 5.98 N 22.69 Gef. C 45.56 H 5.59 N 22.69

¹³ B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub, F. J. McEvoy und J. H. Williams, J. org. Chemistry **18**, 138 (1953).

¹⁴ B. R. Baker, C. E. Morreal und Beng-Thong Ho, J. med. Chem. **6**, 658 (1963).

¹⁵ Y. Kuwayama, Yakugaku Zasshi **82**, 1028 (1962), C. A. **58**, 5688 (1963).

¹⁶ F. Korte und F. F. Wiese, Chem. Ber. **97**, 1963 (1964).

2-Amino-6-hydroxy-4-methyl-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (4c) wird analog **4a** erhalten aus 15.8 g (100 mMol) α -Acetyl- δ -thiol-valerolacton durch 7stdg. Erhitzen; Ausb. 14.6 g (74%). Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 256–258°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 290, 228 (3.83, 3.92); (pH 13.5) 278, 234.5 m μ (3.92, 4.13).

C₈H₁₃N₃OS (199.3) Ber. C 48.21 H 6.57 N 21.09 S 16.10

Gef. C 48.42 H 6.66 N 21.30 S 16.31

2-Amino-6-hydroxy-5-[3-mercapto-propyl]-4-phenyl-pyrimidin (4k): Analog **4a** erhält man aus 2.2 g (10 mMol) α -Benzoyl- δ -thiol-valerolacton durch 12stdg. Sieden unter Rückfluß 1.7 g Pyrimidin **4k** (66%). Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 300°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 307, 258 (3.99, 3.65); (pH 13.5) 287, 230 m μ (3.89, 4.30).

C₁₃H₁₄N₃OS (260.3) Ber. C 59.98 H 5.43 N 16.14 S 12.32

Gef. C 59.97 H 5.57 N 16.16 S 12.39

2,6-Dihydroxy-4-methyl-5-[2-mercapto-äthyl]-pyrimidin (4d): 4.6 g (0.2 g-Atom) Natrium werden in 200 ccm absol. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 12 g (200 mMol) Harnstoff und 14.4 g (100 mMol) α -Acetyl- γ -thiol-butyrolacton wird 72 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Beim Ansäuern mit Essigsäure fällt das Pyrimidin **4d** aus. Aus Wasser Ausb. 2.8 g (15%), Schmp. 310°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 267.5 (3.96); (pH 13.5) 280, 222 m μ (3.75, 4.05).

C₇H₁₀N₂O₂S (186.2) Ber. C 45.15 H 5.41 N 15.04 S 17.22

Gef. C 45.17 H 4.96 N 15.03 S 17.64

2,6-Dihydroxy-4-methyl-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (4e): Analog zu **4d** erhält man durch 42stdg. Erhitzen von 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium, 6.0 g (100 mMol) Harnstoff und 7.9 g (50 mMol) α -Acetyl- δ -thiol-valerolacton in 200 ccm absol. Äthanol 1.7 g (17%) **4e**. Aus Methanol Schmp. 283–285°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 268, 208 (4.00, 4.10); (pH 13.5) 278, 226 m μ (3.91, 4.03).

C₈H₁₂N₂O₂S (200.3) Ber. C 47.97 H 6.04 N 13.99 S 16.01

Gef. C 47.63 H 5.52 N 13.73 S 15.99

4-Amino-2,6-dihydroxy-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (8a) erhält man analog zu **4d** aus 14.2 g (100 mMol) α -Cyan- δ -thiol-valerolacton nach 79stdg. Erhitzen; Ausb. 7.4 g (37%). Aus Wasser Schmp. 320–325°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 271 (4.23); (pH 13.5) 275, 232.5 m μ (4.09, 3.89).

C₇H₁₁N₃O₂S (201.3) Ber. C 41.79 H 5.52 N 20.89 S 15.93

Gef. C 42.24 H 5.25 N 20.80 S 15.57

4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (8b): Man erhält wie unter **4f** angegeben aus 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium, 3.8 g (50 mMol) Thioharnstoff und 7.1 g (50 mMol) α -Cyan- δ -thiol-valerolacton in 200 ccm absol. Äthanol 3.0 g **8b** (28%). Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 117°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 287, 206 m μ (4.44, 4.40).

C₇H₁₁N₃OS₂ (217.3) Ber. C 38.69 H 5.10 N 19.34 S 29.51

Gef. C 38.63 H 5.09 N 19.25 S 29.32

2,4-Diamino-6-hydroxy-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (8c): Analog zu **4a** bilden sich aus 2.3 g (0.1 g-Atom) Natrium, 9.6 g (100 mMol) Guanidin-hydrochlorid und 14.1 g (100 mMol)

α-Cyan-*δ*-thiol-valerolacton in 300 ccm absol. Äthanol 12.9 g **8c** (65%). Aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 256–258°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 277, 212 (4.05, 4.32); (pH 13.5) 269, 236 mμ (3.91, 4.08).

C₇H₁₂N₄OS (200.3) Ber. C 41.98 H 6.04 N 27.98 S 16.00
Gef. C 42.43 H 5.67 N 28.06 S 16.25

6-Hydroxy-2-mercapto-4-methyl-5-[2-mercapto-äthyl]-pyrimidin (4f): 3.2 g (0.14 g-Atom) Natrium werden in 200 ccm absol. Äthanol gelöst, 7.6 g (100 mMol) Thioharnstoff und 14.4 g (100 mMol) *α*-Acetyl-*γ*-thiol-butylolacton zugefügt. Unter Rühren hält man 24 Stdn. am Sieden. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der feste Rückstand in 100 ccm Wasser gelöst. Beim Ansäuern mit Eisessig fällt das Pyrimidin **4f** als gelbliches Pulver aus, das abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen wird. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 224 bis 227°. Ausb. 10.2 g (50%).

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 280, 217 (4.32, 4.12); (pH 13.5) 292 Sch., 262, 232 mμ (4.03, 4.27, 4.30).

C₇H₁₀N₂OS₂ (202.3) Ber. C 41.56 H 4.99 N 13.85 S 31.70
Gef. C 41.71 H 4.96 N 13.81 S 31.69

6-Hydroxy-2-mercapto-4-methyl-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (4g) wird analog zu **4f** erhalten aus 1.15 g (50 mg-Atom) Natrium, 2.3 g (30 mMol) Thioharnstoff und 5.3 g (30 mMol) *α*-Acetyl-*δ*-thiol-valerolacton in 160 ccm absol. Äthanol in 28stdg. Reaktionsdauer. Ausb. 4.4 g (81%), Schmp. 262°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 281 (4.23); (pH 13.5) 279, 226 mμ (3.83, 3.94).

C₈H₁₂N₂OS₂ (216.3) Ber. C 44.42 H 5.59 N 12.95 S 29.65
Gef. C 44.57 H 5.78 N 12.97 S 29.58

6-Hydroxy-2.4-dimethyl-5-[2-mercapto-äthyl]-pyrimidin (4h): 1.15 g (50 mg-Atom) Natrium werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 4.72 g (50 mMol) Acetamidin-hydrochlorid und anschließend mit 7.2 g (50 mMol) *α*-Acetyl-*γ*-thiol-butylolacton. Nach 10stdg. Rühren bei Siedetemperatur läßt man abkühlen und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, das ausfallende Pyrimidin **4h** abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Aus Wasser feine Nadelchen vom Schmp. 276°. Ausb. 6.5 g (56%).

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 279 (3.77); (pH 13.5) 269, 236 mμ (3.81, 3.96).

C₈H₁₂N₂OS (184.3) Ber. C 52.14 H 6.56 N 15.20 S 17.40
Gef. C 51.77 H 6.34 N 15.53 S 17.87

6-Hydroxy-2.4-dimethyl-5-[3-mercapto-propyl]-pyrimidin (4i): Analog zu **4h** erhält man aus 15.8 g (100 mMol) *α*-Acetyl-*δ*-thiol-valerolacton 9.3 g (47%) **4i**. Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 215–218°.

UV (CH₃OH): λ_{max} (log ε) 272, 232 (3.77, 3.78); (pH 13.5) 268, 236 mμ (3.85, 4.02).

C₉H₁₄N₂OS (198.3) Ber. C 54.51 H 7.12 N 14.13 S 16.17
Gef. C 54.72 H 7.00 N 14.29 S 16.34

Thiopheno- und Thiopyrano-pyrimidine **9a–i**

Allgemeine Vorschrift: 2–3 g des entsprechenden 5-[2-Mercapto-äthyl]- oder 5-[3-Mercapto-propyl]-6-hydroxy-pyrimidins werden feinst gepulvert, mit ca. 50 ccm flüssiger Polyphosphorsäure (ca. 84% P₂O₅, Fa. E. Merck AG, Darmstadt) innig gemischt und anschließend auf 90–95° erhitzt. Nach einiger Zeit tritt unter Verfärbung und Aufklärung Lösung ein.

Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch eine weitere Stde. erhitzt, dann auf Eis gegossen. Die erhaltene wäßr. Lösung wird durch Filtration von Nebenprodukten befreit und mit 20-proz. Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Das Ringschlussprodukt fällt dabei entweder sofort aus oder kristallisiert beim Stehenlassen über Nacht.

2-Amino-5.6-dihydro-thiopheno[2.3-d]pyrimidin (9a): Aus 3.0 g (17.6 mMol) **4a** erhält man durch 4stdg. Erhitzen 2.6 g (96%) **9a**. Aus Äthanol Schmp. 211°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 316, 235.5, 213 (4.01, 4.23, 4.32); (pH 1) 316, 276, 240, 217 m μ (4.02, 3.91, 3.89, 4.39).

C₆H₇N₃S (153.2) Ber. C 47.04 H 4.61 N 27.44 S 20.93
Gef. C 46.97 H 4.71 N 27.33 S 20.92

2-Hydroxy-4-methyl-6.7-dihydro-5H-thiopyrano[2.3-d]pyrimidin (9b) wird durch 5stdg. Erhitzen von 2 g (10 mMol) **4e** mit 1 g (56%) Ausb. erhalten. Aus Wasser feine glänzende Nadelchen vom Schmp. 254–256° (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 314, 280, 214 (4.02, 3.95, 4.26); (pH 13.5) 308, 248 Sch., 226 m μ (4.07, 3.77, 4.12).

C₈H₁₀N₂OS (182.2) Ber. C 52.73 H 5.53 N 15.37 S 17.60
Gef. C 52.91 H 5.39 N 15.22 S 17.73

2-Mercapto-4-methyl-5.6-dihydro-thiopheno[2.3-d]pyrimidin (9c): Aus 2 g (10 mMol) **4f** erhält man in quantitat. Ausb. nach 4stdg. Erhitzen **9c**. Aus Äthanol gelbliche Nadeln vom Schmp. 210–220°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 350, 290 (3.55, 4.61); (pH 13.5) 320, 268 m μ (3.70, 4.30).

C₇H₈N₂S₂ (184.3) Ber. C 45.62 H 4.37 N 15.20 S 34.81
Gef. C 45.82 H 4.49 N 15.17 S 34.74

2-Mercapto-4-methyl-6.7-dihydro-5H-thiopyrano[2.3-d]pyrimidin (9d) erhält man in gleicher Weise aus 2 g (93 mMol) **4g** durch 6stdg. Erhitzen. Ausb. 0.7 g (38%). Gelbliche Kristalle aus Äthanol, Schmp. 205–208°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 353, 289, 210 (3.53, 4.50, 3.94); (pH 13.5) 318, 269 m μ (3.69, 4.43).

C₈H₁₀N₂S₂ (198.3) Ber. C 48.46 H 5.07 N 14.13 S 32.34
Gef. C 48.50 H 5.04 N 14.03 S 32.15

2-Amino-4-methyl-5.6-dihydro-thiopheno[2.3-d]pyrimidin (9e) wird durch 4stdg. Erhitzen von 2 g (11 mMol) **4b** mit 1.4 g (77%) Ausb. erhalten. Aus Äthanol Schmp. 219°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 313, 234.5, 212 (4.13, 4.33, 4.27); (pH 1) 318, 272.5, 239.5, 216 m μ (4.11, 3.98, 3.97, 4.31).

C₇H₉N₃S (167.2) Ber. C 50.28 H 5.42 N 25.13 S 19.18
Gef. C 50.38 H 5.34 N 25.01 S 19.15

2-Amino-4-methyl-6.7-dihydro-5H-thiopyrano[2.3-d]pyrimidin (9f) erhält man mit 2.2 g (82%) Ausb. aus 3 g (15 mMol) **4c** durch 12stdg. Erhitzen. Aus Äthanol gelbliche Nadelchen, die bei 220°/760 Torr sublimieren. Schmp. 254°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 308, 234, 212 (3.98, 4.19, 4.21); (pH 1) 316, 281, 235 Sch., 219 m μ (4.18, 4.03, 3.95, 4.42).

C₈H₁₁N₃S (181.3) Ber. C 52.99 H 6.12 N 23.18 Gef. C 52.59 H 6.18 N 22.86

4-Amino-2-hydroxy-6,7-dihydro-5H-thiopyrano[2,3-d]pyrimidin (9g): 2 g (10 mMol) **8a** ergeben nach 6stdg. Erhitzen 0.6 g (33%) **9g**. Aus Wasser Schmp. 335° (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 293.5, 221 m μ (4.07, 4.21).

C₇H₉N₃OS (183.2) Ber. C 45.91 H 4.96 N 22.94 S 17.50
Gef. C 46.09 H 5.02 N 22.76 S 17.62

4-Amino-2-mercapto-6,7-dihydro-5H-thiopyrano[2,3-d]pyrimidin (9h) wird in einer Ausbeute von 0.9 g (45%) nach 5stdg. Erhitzen aus 2.17 g (10 mMol) **8b** erhalten. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 275–280° (Zers.).

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 312, 273, 247 (3.87, 4.41, 4.25); (pH 13.5) 300, 253, 222.5 m μ (3.81, 4.35, 4.38).

C₇H₉N₃S₂ (199.3) Ber. C 42.19 H 4.56 N 21.08 S 32.18
Gef. C 42.14 H 4.86 N 20.81 S 31.62

2-Amino-4-phenyl-6,7-dihydro-5H-thiopyrano[2,3-d]pyrimidin (9i): 1 g (3.8 mMol) **4k** bildet bei 5stdg. Erhitzen 0.7 g (78%) **9i**. Aus Äthanol derbe Spieße vom Schmp. 172°.

UV (CH₃OH): λ_{\max} (log ϵ) 322, 240, 210 m μ (4.12, 4.38, 4.46).

C₁₃H₁₃N₃S (243.3) Ber. C 64.17 H 5.39 N 17.27 S 13.18
Gef. C 63.73 H 5.40 N 17.12 S 12.97

[404/65]