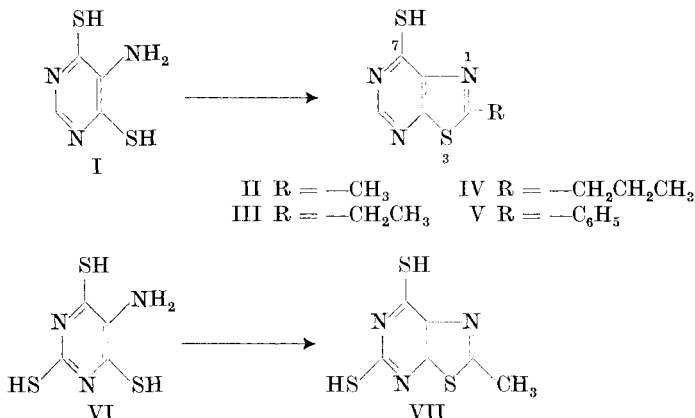


136. Über einige Thiazolo [5,4-d] pyrimidine II¹⁾

von H. v. Hahn und H. Erlenmeyer.

(7. V. 56.)

Im folgenden beschreiben wir Synthese und Eigenschaften einiger in 2-Stellung substituierter Derivate des 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins¹⁾.



Bei der Synthese dieser Verbindungen gingen wir – in Analogie zur bereits beschriebenen Darstellung der 2-unsubstituierten Verbindung¹⁾ – vom 4,6-Dimercapto-5-aminopyrimidin (I) aus und behandelten es zunächst mit Fettsäureanhydriden. Mit Acetanhydrid erhielten wir das 2-Methyl-Derivat II, mit Propionsäureanhydrid das 2-Äthyl-Derivat III und mit n-Buttersäureanhydrid das 2-n-Propyl-Derivat IV des 7-Mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins. Einen ähnlichen Ringschluss beschrieben *E. Fischer & L. Ach*²⁾. Sie behandelten 4-Thiouramil mit Acetanhydrid und erhielten das 2-Methyl-5,7-dihydroxy-thiazolo[5,4-d]pyrimidin. Sie mussten das Ammoniumsalz des 4-Thiouramils verwenden, da die freie Verbindung in Acetanhydrid nicht löslich war. Dieser Umweg erübrigte sich in unserem Falle, da sich die Verbindung I in allen verwendeten Säureanhydriden als löslich erwies. Der Ringschluss verlief in allen Fällen glatt. Die gebildeten Thiazolopyrimidine konnten nur durch Umfällen aus alkalischer Lösung gereinigt werden; es wurden dabei Spuren von Fettsäure mitgerissen, die nur sehr mühsam durch mehrmaliges Extrahieren mit Äther entfernt werden konnten.

¹⁾ H. v. Hahn, B. Priejs & H. Erlenmeyer, *Helv.* **39**, 341 (1956).

²⁾ E. Fischer & L. Ach, *Liebigs Ann. Chem.* **288**, 157 (1895).

Für die Darstellung des 2-Phenyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]-pyrimidins (V) setzten wir I in Pyridin als Lösungsmittel mit Benzoylchlorid um. Auch hier ist eine Entfernung der mitgeschleppten Spuren von Benzoesäure notwendig.

Zur Synthese des 2-Methyl-5,7-dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidins (VII) gingen wir analog vom 2,4,6-Trithiouramil (VI) aus. Durch Verwendung von Pyridin konnten wir auch hier statt mit dem Ammoniumsalz²⁾ mit dem freien Pyrimidin arbeiten. Die Verbindung VII war schon von *E. A. Falco & G. H. Hitchings*³⁾, ausgehend von Uramil über das 5-Acetamidoderivat durch Einwirkung von Phosphorpentasulfid in Tetralin, gewonnen worden.

Experimenteller Teil.

2-Methyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (II). 1 g 4,6-Dimercapto-5-aminopyrimidin (I)¹⁾ wird in 30 cm³ Acetanhydrid unter Rückfluss 4 Std. erhitzt. Das in kaltem Acetanhydrid nur schwer lösliche Pyrimidin I löst sich in der Hitze in wenigen Min. mit hellgelber Farbe. Man engt am Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation ein, lässt abkühlen und saugt ab. Die hellgelbe Mutterlauge wird nochmals auf etwa die Hälfte eingengt. Bei 0° kristallisiert eine weitere Fraktion. Die gelbbraunen Kristalle werden mit Äthanol und Äther gut gewaschen. Rohausbeute 870 mg (75%). Zur weiteren Reinigung wird die Substanz in wenig NaOH gelöst, mit Tierkohle in der Hitze behandelt, und das orange-gelbe, stark verdünnte Filtrat mit verd. Schwefelsäure auf pH 3–4 angesäuert, wobei voluminöse, blässgelbe Flocken von feinen Nadeln ausfallen. Man filtriert und wäscht mit Wasser. Nach Wiederholung dieser Behandlung ist die alkalische Lösung nur noch blass gelb. Beim Ansäuern erhält man fast farblose, feine Nadeln, die mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen werden. Die Substanz beginnt sich bei 260° zu zersetzen. Sie ist in Äther, Äthanol und Wasser schwer, in Pyridin leicht löslich; sie löst sich leicht in verdünntem Alkali und in wässrigem Ammoniak und lässt sich mit Säuren wieder fällen.

C₆H₇N₃S₂ Ber. C 39,33 H 2,75% Gef. C 39,65 H 2,60%

2-Äthyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (III). 1 g I wird in 25 cm³ Propionsäureanhydrid unter Rückfluss 4 Std. gekocht. Das Pyrimidin löst sich erst in der Hitze mit oranger Farbe. Nach Ende der Reaktion ist die Lösung rot. Man lässt einige Std. bei 0° stehen, wobei sich dunkelbraune Kristalle absetzen, die abgenutscht und mit Äthanol gewaschen werden. Die rotbraune Mutterlauge wird im Vakuum stark eingengt. Bei 0° erfolgt nach Zusatz von etwas Äthanol weitere Kristallisation. Rohausbeute 350 mg. Zur Reinigung wird umgefällt (Methode siehe bei II). Nach Wiederholung dieser Reinigung fällt beim Ansäuern der jetzt gelben Alkalilösung III in feinen, verfilzten, blässgelben Nadeln aus, die mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen werden. Zersetzung von 215° an. Schwer löslich in Äther, Äthanol und Wasser, löslich in Pyridin; aus verdünnter alkalischer oder ammoniakalischer Lösung mit verd. Säuren fällbar.

C₇H₇N₃S₂ Ber. C 42,61 H 3,58% Gef. C 43,30 H 3,42%

2-n-Propyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (IV). 1 g I wird mit 20 cm³ n-Buttersäureanhydrid (Sdp. 198°) im Ölbad 4 Std. auf 165–170° erhitzt. Das Pyrimidin löst sich allmählich mit gelber Farbe, gegen Ende der Reaktion ist die Lösung dunkelrot. Man lässt einige Std. bei 0° stehen, filtriert vom dunkelbraunen Niederschlag ab und engt die Mutterlauge im Vakuum ein. Beim Abkühlen erhält man weiteres Material, zusammen 300 mg. Nach der üblichen Umfällung erhält man IV in hellbraunen Körnern. Um Spuren von n-Buttersäure zu entfernen, wird das trockene Produkt mit 20 cm³ Äther kurz aufgekocht. Nach nochmaligem Umfällen erhält man blässgelbe, kurze

³⁾ *E. A. Falco & G. H. Hitchings*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3203 (1950).

Stäbchen. Zur Analyse wurde in stark verdünntem wässrigem Ammoniak gelöst und heiss mit Eisessig gefällt. Bei 0° kristallisieren farblose Stäbchen, die ab 160° langsam und bei 185—187° rasch ohne Zersetzung schmelzen. Die Verbindung ist schwer löslich in Äther und Äthanol und lässt sich aus viel heissem Wasser kristallisieren. Sie ist leicht löslich in verdünntem Alkali und wässrigem Ammoniak und lässt sich mit Säure wieder fällen.

$C_8H_5N_3S_2$ Ber. C 45,47 H 4,29% Gef. C 46,28 H 4,42%

2-Phenyl-7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (V). 1 g I wird mit 40 cm³ über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin versetzt und 8 cm³ Benzoylchlorid zuge tropft. Der noch ungelöste Rest des Pyrimidins löst sich sofort, und die anfangs dunkelrote Lösung wird gelborange. Der sich hierbei langsam absetzende Niederschlag löst sich beim anschliessenden 3stündigen Erhitzen unter Rückfluss wieder auf. Die Lösung wird allmählich dunkelrot. Man giesst die Lösung in 100 cm³ kaltes Wasser und macht mit NaOH alkalisch, wobei sich dunkelbraunes öliges Material abscheidet. Man extrahiert das Gemisch mit Äther; die klare, rote, wässrige Phase wird mit Schwefelsäure stark sauer gemacht, die ausfallende Benzoesäure sofort mit Äther extrahiert und die verbleibende Trübung noch durch Filtrieren entfernt. Aus dem klaren Filtrat kristallisieren bald feine, blassbraune Körner. Man lässt einige Std. bei 0° stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser. Zur Reinigung wird zunächst mehrmals mit Äther extrahiert, um Reste von Benzoesäure zu entfernen. Das nach der üblichen Umfällung erhaltene feine, blassgelbe Kristallpulver wird mit Wasser und Äther gewaschen. Es sublimiert langsam oberhalb 190° und schmilzt bei 238—245° ohne Zersetzung. Es ist in Wasser und Äther schwer, in Äthanol und Pyridin gut löslich und lässt sich aus verdünnter alkalischer oder ammoniakalischer Lösung mit Säuren fällen.

$C_{11}H_7N_3S_2$ Ber. C 53,85 H 2,86% Gef. C 54,26 H 2,95%

2-Methyl-5,7-dimercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidin (VII). 1 g 2,4,6-Trithiouramil (VI)¹ wird in 30 cm³ über KOH getrocknetem und destilliertem Pyridin gelöst. Zur rotbraunen klaren Lösung werden 20 cm³ Acetanhydrid gegeben, wobei sich die Farbe der Lösung sofort zu Orange aufhellt. Dann wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nun giesst man die dunkelbraune, heisse Lösung in 100 cm³ kalte verd. Schwefelsäure und gibt weitere 10-n. Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion zu, wobei ein flockiger brauner Niederschlag ausfällt. Man lässt 1 Std. bei 0° stehen, filtriert und wäscht gut mit Wasser. Der Niederschlag wird wie üblich umgefällt. Die beim Ansäuern zunächst ausfallende braune, flockige Substanz wird verworfen. Das hellgelbe, saure Filtrat wird am Vakuum bis auf etwa 10 cm³ eingengt. Das Produkt kristallisiert bei 0° in hellbraunen Körnern. Es wird mit Wasser gewaschen und nochmals umgefällt. Nach Einengen der angesäuerten Lösung kristallisieren bei 0° feine, hellbraune Nadeln. Man wäscht mit Wasser, Äthanol und Äther. Reinausbeute 50—100 mg. Zers. oberhalb 230°. Die Verbindung VII ist schwer löslich in Äther, Äthanol und Wasser, leicht löslich in Pyridin; sie ist löslich in wässrigem Ammoniak und verdünntem Alkali und lässt sich mit Säuren wieder fällen.

$C_8H_5N_3S_3$ Ber. C 33,47 H 2,34 S 44,68%
Gef. „ 32,77 „ 3,00 „ 44,02%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

Several 2-substituted 7-mercapto-thiazolo[5,4-d]pyrimidines were synthesized from 4,6-dimercapto-5-amino-pyrimidines by reaction with acid anhydrides or acid chlorides.

Anstalt für Anorganische Chemie der Universität Basel.