

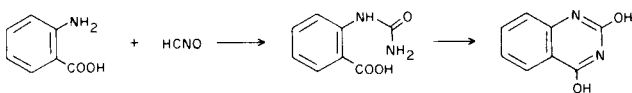
Werner Haede

Hoechst AG, Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt (M) 80, West Germany
Eingegangen am 10 Februar 1981

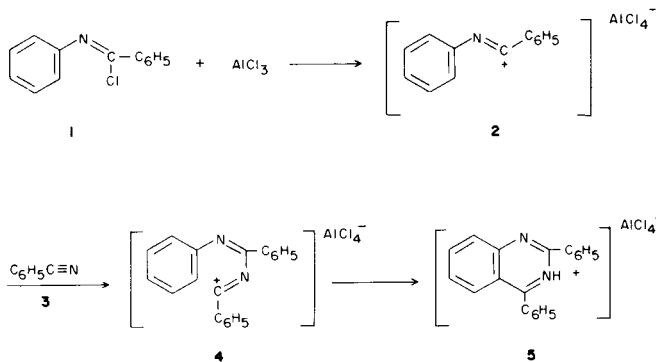
Aromatische Amine werden mit Alkoxy-carbonyl-senföl in Thioharnstoffe **7** überführt. Diese werden zu S-Alkylisothioharnstoffen **8** alkyliert, die beim Erwärmen unter Alkoholabspaltung kondensierte 2-Alkylthio-4-hydroxypyrimidine **9** bilden.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 1417 (1981).

Zur Synthese kondensierter Pyrimidinabkömmlinge benötigt man im allgemeinen Aromaten mit zwei geeigneten orthoständigen Substituenten. So geht man beispielsweise zur Herstellung des 2,4-Dihydroxychinazolins von der Anthranilsäure aus.



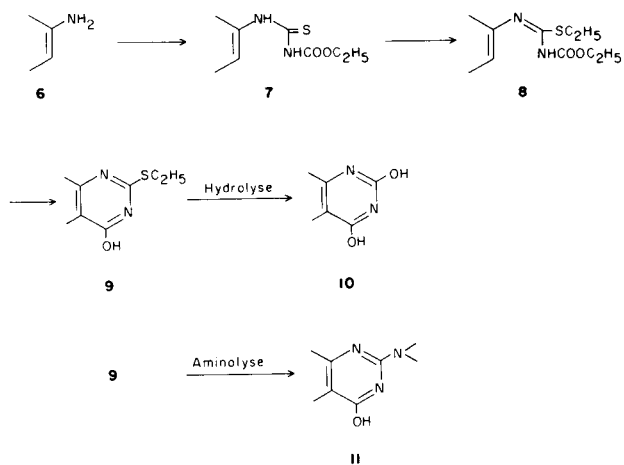
Der Ringschluß erfolgt durch Wasserabspaltung aus der mit Cyanat gebildeten 2-Ureidobenzoesäure. Eine Ausnahme machen die Meerwein'schen Chinazolinsynthesen. Diese erfordern nur einen Substituenten am Aromaten. Der Pyrimidinring bildet sich unter Beteiligung des orthoständigen H-Atoms. Beispielsweise bildet sich aus Benzanilidimidchlorid **1** und Benzonnitril **3** mit AlCl_3 über die Nitriliumsalze **2** und **4** im Sinne einer Hoesch-Houben-Synthese das Chinazolinsalz **5**, woraus man mit NaOH 2,4-Diphenylchinazolin erhält.



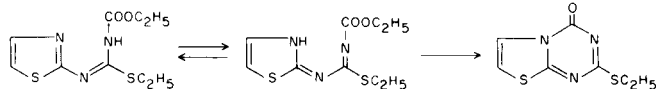
Über ähnliche Zwischenstufen verläuft die zweite Meerwein'sche Methode, die von Aryldiazoniumfluoroboraten ausgeht (2).

Die im folgenden vorgestellte Reaktion benötigt ebenfalls nur einen Substituenten und verläuft unter Beteiligung des *ortho*-ständigen H-Atoms. Sie besteht darin, daß aromatische Alkoxy-carbonyl-S-alkyl-isothioharnstoffe (z. B. **8**) beim Erwärmen Alkohol abspalten und dabei kondensierte Alkylthio-pyrimidine (z. B. **9**) bilden. Primär geht

diese Synthese von aromatischen Aminen **6** aus. Man setzt sie mit Äthoxy-carbonyl-senföl (3) zu den Thioharnstoffen **7** um. Diese werden alkyliert zu **8** und thermisch zum Ringschluß gebracht. Die so erhaltenen kondensierten 2-Alkylthio-4-hydroxypyrimidine **9** sind für weitere Synthesen geeignet. Beispielsweise lassen sie sich zu 2,4-Dihydroxypyrimidinen **10** hydrolysieren sowie mit NH_3 , primären oder sekundären Aminen in 2-Amino-4-hydroxypyrimidine **11** umwandeln.



Diese Ringschlußreaktion (**8**→**9**) ist vergleichbar mit der Synthese von Alkylthio-thiazolo-s-triazinonen (4).

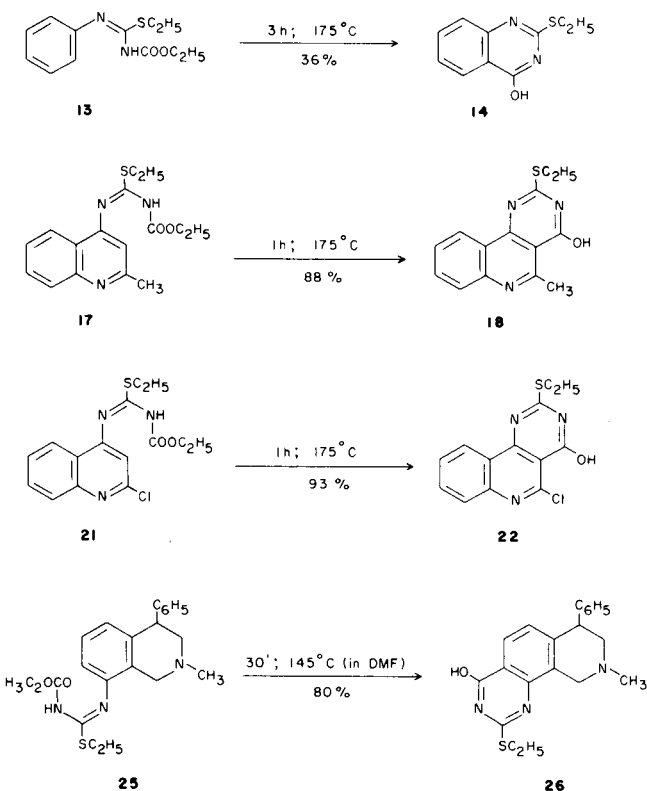


Der Unterschied liegt allerdings darin, daß im Gegensatz zu der Triazinonbildung, bei der eine C-N-Bindung entsteht im Falle des neuen Pyrimidinringschlusses unter Ablösung eines aromatischen H-Atoms eine C-C-Verknüpfung erfolgt.

Die Ausbeuten bei der thermischen Ringschlußreaktion sind unterschiedlich. Sie sind einmal davon abhängig, wie leicht das *ortho*-ständige H-Atom abgelöst wird und zum anderen von der Stabilität des entstehenden Heterocyclus.

Im Falle des unsubstituierten Benzoderivatives sind die Ausbeuten gering. In anderen Fällen werden Ausbeuten von etwa 90% erreicht. Die neue Synthese stellt vor allem dann eine Bereicherung der Möglichkeiten dar, wenn man die Folgereaktionen (z. B. Umsatz mit Aminen) in Betracht zieht.

Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die im experimentellen Teil erhaltenen Ringschlußreaktionen mit Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.



Den Herren J. Reitz, R. Rothenbacher und P. Voss sei für ihre interessierte und geschickte Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche gedankt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillarröhrchen im Schmelzpunktapparat nach Tottoli genommen und sind unkorrigiert.

*N*¹-Äthoxycarbonyl-*N*²-phenylthioharnstoff (12).

Eine Lösung von 23,2 g Anilin in 200 ml Trichloräthylen wird bei Raumtemperatur langsam mit 30 ml Äthoxycarbonylsenföls versetzt und 1 Stunde lang gerührt. Die auskristallisierte Substanz (12) wird abfiltriert; Ausbeute 44,8 g, Schmelzpunkt, 129°.

Anal. Ber. für C₁₀H₁₂N₂O₂S: C, 53,55; H, 5,39; N, 12,49. Gef.: C, 53,6; H, 5,6; N, 12,5.

*N*¹-Äthoxycarbonyl-*N*²-phenyl-5-äthylisothioharnstoff (13).

Neun g 12 werden in 250 ml Aceton mit 4 ml Äthyljodid und 8 g Kaliumcarbonat 48 Stunden lang gerührt. Anschließend wird im Rotationsverdampfer eingedampft und mit Wasser versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und nach Trocknen mit n-Hexan verrieben.

Ausbeute, 9 g, Schmelzpunkt, 63-64°.

Anal. Ber. für C₁₂H₁₆N₂O₂S: C, 57,12; H, 6,39; N, 11,10. Gef.: C, 57,1; H, 6,1; N, 11,0.

2-Äthylthio-4-hydroxychinazolin (14).

Ein g 13 wird 3 Stunden lang auf 170-175° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird nach Abkühlung mit Äther verrieben und kurz ausgekocht; Ausbeute, 300 mg, Schmelzpunkt, 160-161°.

Anal. Ber. für C₁₀H₁₀N₂O₂S: C, 58,23; H, 4,88; N, 13,58. Gef.: C, 58,2; H, 4,9; N, 13,6.

2,4-Dihydroxychinazolin (15).

Fünf hundert mg 14 werden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 10 ml H₂O und 5 ml 2*N* H₂SO₄ 7½ Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 5 ml 2*N* Natriumacetatlösung zugegeben, und dann wird das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 50 ml H₂O behandelt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute, 335 mg, Schmelzpunkt, 349-350° [Literatur (5) Schmelzpunkt, 354° (Korr.)].

Anal. Ber. für C₈H₆N₂O₂: C, 59,26; H, 3,73; N, 17,28. Gef.: C, 58,8; H, 3,9; N, 17,2.

*N*¹-Äthoxycarbonyl-*N*²-chinald-4-ylthioharnstoff (16).

4-Aminochinaldin (7,9 g) werden in 200 ml Chloroform unter Rühren mit 6,6 ml Äthoxycarbonylsenföls versetzt und 16 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird anschließend abdestilliert und der Rückstand aus 60 ml Äthanol kristallisiert; Ausbeute, 10,3 g, Schmelzpunkt, 172°.

Anal. Ber. für C₁₄H₁₅N₃O₂S: C, 58,11; H, 5,26; N, 14,52; S, 11,08. Gef.: C, 58,2; H, 5,3; N, 14,2; S, 11,0.

*N*¹-Äthoxycarbonyl-*N*²-chinald-4-yl-*S*-äthylisothioharnstoff (17).

Verbindung 16 (57,8 g) werden in 3 l Aceton mit 33 g Kaliumcarbonat und 30 ml Äthyljodid bei Raumtemperatur gerührt und der Fortgang der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach 5 Stunden werden erneut 30 ml Äthyljodid zugegeben sowie nach weiteren 16 Stunden 33 g Kaliumcarbonat und 30 ml Äthyljodid. Nach weiteren 20 Stunden wird das Reaktionsgemisch im Rotationsverdampfer eingeeengt mit 500 ml Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, durch eine Kohleschicht gesaugt und auf etwa 100 ml eingeeengt. Durch Zugabe von 75 ml Essigsäureäthylester wird der Isothioharnstoff 15 zur Kristallisation gebracht, Ausbeute, 50,5 g, Schmelzpunkt, 305°.

Anal. Ber. für C₁₆H₁₉N₃O₂S: C, 60,55; H, 6,03; N, 13,24; S, 10,10. Gef.: C, 60,4; H, 6,0; N, 13,4; S, 10,0.

2-Äthylthio-4-hydroxy-5-methylpyrimido[5,4-*c*]chinolin (18).

Verbindung 17 (15,85 g) werden 1 Stunde lang auf 175° erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsprodukt aus Äthanol umkristallisiert, Ausbeute, 11,7 g, Schmelzpunkt, 305°.

Anal. Ber. für C₁₄H₁₃N₃O₂S: C, 61,97; H, 4,83; N, 15,46; S, 11,82. Gef.: C, 61,5; H, 4,8; N, 15,4; S, 12,0.

2,4-Dihydroxy-5-methylpyrimido[5,4-*c*]chinolin (19).

Verbindung 18 (5,4 g) werden 7 Stunden lang in 500 ml 2*N* Salzsäure am Rückflußkühler gekocht. Die Reaktionslösung wird im Rotationsverdampfer auf etwa 10 ml eingeeengt und mit Wasser versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und durch Erwärmen mit wenig 2*N* Natronlauge in die Base überführt; Ausbeute, 4,5 g, Schmelzpunkt, 350° (nach Trocknen bis 120°).

Anal. Ber. für C₁₂H₉N₃O₂: C, 63,43; H, 3,99; N, 18,49. Gef.: C, 62,9; H, 4,0; N, 18,3; (die Probe enthielt noch 0,9% H₂O nach Fischer).

*N*¹-Äthoxycarbonyl-*N*²-(2-chlorchinol-4-yl)thioharnstoff (20).

4-Amino-2-chlorchinolin (6) (53,4 g) werden in 1 l Chloroform mit 44 ml Äthoxycarbonylsenföls 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Anschließend wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert; Ausbeute, 78 g, Schmelzpunkt, 163-164°.

Anal. Ber. für $C_{13}H_{10}ClN_3O_2S$: C, 50,40; H, 3,90; Cl, 11,44; N, 13,56; S, 10,35. Gef.: C, 50,3; H, 4,0; Cl, 11,6; N, 13,9; S, 10,6.

N^1 -Äthoxycarbonyl- N^2 -(2-chlorchinol-4-yl)-S-äthylisothioharnstoff (**21**).

Verbindung **20** (23 g) werden in 1,5 l Aceton mit 7,5 g Kaliumcarbonat und 20 ml Äthyljodid 16 Stunden lang und nach erneuter Zugabe von 6,5 g Kaliumcarbonat und 10 ml Äthyljodid weitere 5 Stunden lang gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **17**. Nach Kristallisation aus Äthanol werden 20 g erhalten, Schmelzpunkt, 153-154°.

Anal. Ber. für $C_{13}H_{10}ClN_3O_2S$: C, 53,33; H, 4,77; Cl, 10,42; N, 12,44; S, 9,49. Gef.: C, 53,2; H, 4,9; Cl, 10,4; N, 12,5; S, 9,7.

2-Äthylthio-5-chlor-4-hydroxypyrimido[5,4-c]chinolin(**22**).

Verbindung **21** (20 g) werden 1 Stunde lang auf 170-175° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird aus Äthanol kristallisiert; Ausbeute, 16 g, Schmelzpunkt, 266°.

Anal. Ber. für $C_{13}H_{10}ClN_3OS$: C, 53,52; H, 3,45; Cl, 12,35; N, 14,40; S, 10,99. Gef.: C, 53,3; H, 3,6; Cl, 12,5; N, 14,5; S, 11,2.

2,4,5-Trihydroxypyrimido[5,4-c]chinolin (**23**).

Verbindung **22** (3 g) werden im 300 ml 2N HCl 3 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und bei 150° im Vakuum getrocknet; Ausbeute, 2,3 g, Schmelzpunkt, > 360°.

Anal. Ber. für $C_{11}H_7N_3O_3$ (1,3% H_2O): C, 56,89; H, 3,18; N, 18,09. Gef.: C, 56,7; H, 3,3; N, 17,7; H_2O , 1,3 (nach Fischer).

N^1 -Äthoxycarbonyl- N^2 -(2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-8-yl)thioharnstoff (**24**).

Zu 46 g 8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin [aus Maleinat (**7**) mittels Natronlauge hergestellt] in 300 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur unter Rühren 29 g Äthoxycarbonylsenföl getropft. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand aus Äther kristallisiert; Ausbeute, 61,5 g, Schmelztemperatur, 159-160°.

Anal. Ber. für $C_{20}H_{23}N_3O_2S$: C, 65,01; H, 6,27; N, 11,37. Gef.: C, 65,1; H, 6,6; N, 11,3.

N^1 -Äthoxycarbonyl- N^2 -(2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-8-yl)-S-äthylisothioharnstoff (**25**).

Neun g **24** werden in 90 ml Aceton mit 4,2 g Kaliumcarbonat und 2,4 ml Äthyljodid 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog **17**, Kristallisation aus Äthanol; Ausbeute, 7,1

g, Schmelzpunkt, 114-116°.

Anal. Ber. für $C_{22}H_{27}N_3O_2S$: C, 66,47; H, 6,85; N, 10,57. Gef.: C, 66,4; H, 7,0; N, 10,8.

2-Äthylthio-4-hydroxy-9-methyl-7-phenyl-7,8,9,10-tetrahydropyrido[4,3-*h*]chinazolin (**26**).

Verbindung **25** (36 g) werden in 72 ml Dimethylformamid bei einer Ölbadtemperatur von 145° 30 Minuten lang unter Stickstoff gerührt. Nach Abkühlen wird das Rohprodukt mit Wasser ausgefällt. Dieses wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet; Ausbeute nach Kristallisation aus Äthanol, 25,5 g, Schmelzpunkt, 265-269°.

Anal. Ber. für $C_{26}H_{21}N_3OS$: C, 68,35; H, 6,02; N, 11,96; S, 9,12. Gef.: C, 68,4; H, 6,0; N, 11,9; S, 9,1.

2,4-Dihydroxy-9-methyl-7-phenyl-7,8,9,10-tetrahydropyrido[4,3-*h*]chinazolin.

Vier g **26** werden in 40 ml 2N Schwefelsäure 12 Stunden lang unter Stickstoffatmosphäre am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Natronlauge auf einen pH von 7-8 eingestellt. Dabei kristallisiert 27 aus; Ausbeute, 3,4 g, Schmelzpunkt, > 350°.

Anal. Ber. für $C_{18}H_{17}N_3O_2$: C, 70,34; H, 5,57; N, 13,67. Gef.: C, 70,2; H, 5,3; N, 13,4; (nach Trocknen bei 120° im Vakuum).

LITERATUR

- (1) N. A. Lange und F. E. Sheibey, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 79 (1943).
- (2) H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch und J. Neutwig, *Ber.*, **89**, 224 (1956).
- (3) R. Esmail und F. Kurzer, *Synthesis*, 301 (1975).
- (4) M. Nagano, T. Matsui, J. Tobitsuka and K. Oyamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 74 (1973).
- (5) M. T. Bogert und A. Scatchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **38**, 1611 (1916).
- (6) J. Büchi, H. Hurni und R. Lieberherr, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1806 (1949).
- (7) I. Hoffmann, G. Ehrhart und K. Schmitt, *Arzneim.-forsch.*, **21**, 1045 (1971).

English Summary.

Aromatic amines and alkoxy carbonyl isothiocyanate give thioureas **7**. These are alkylated to S-alkylisothioureas **8**, which upon heating lose alcohol to give 2-alkylthio-4-hydroxypyrimidines **9**.