

5-Arylthiopyrimidine, 1. Mitt.:

Cyclisierung von 4-Carboxyderivaten zu 10*H*-[1]Benzothio-
pyrano[3,2-*d*]pyrimidin-10-onen

Von

S. C. Bennur und V. V. Badiger

Aus dem Department of Chemistry, Karnatak University, Dharwar-3, Indien

(Eingegangen am 6. Mai 1969)

Das Kaliumsalz der 2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure wurde mit Thiophenoxidion, das mit verschiedenen elektronenabgebenden Gruppen substituiert war, zu 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren kondensiert. Einige dieser Säuren wurden über ihre Säurechloride mit wasserfreiem Aluminiumchlorid zu den entsprechenden 10*H*-[1]-Benzothio-pyrano[3,2-*d*]pyrimidin-10-onen cyclisiert.

5-Arylthiopyrimidines I. Cyclisation of 4-Carboxyderivatives to 10H-[1]Benzothiopyrano[3.2-d]pyrimidin-10-ones

Potassium 2-methylthio-5-bromopyrimidine-4-carboxylate was condensed with thiophenoxide ion containing various electron releasing groups to produce 2-methylthio-5-arylthiopyrimidine 4-carboxylic acids. Some of these acids were cyclized through their acid chlorides with anhydrous aluminum chloride to their corresponding 10*H*-[1]benzothiopyrano[3.2-*d*]pyrimidin-10-ones.

McOmie und White¹ berichteten von der Herstellung einer Reihe von verschieden substituierten Pyrimidin-4- und Pyrimidin-5-carbonsäuren und ihrer pharmakologischen Wirksamkeit gegen Tuberkulose. Einige Pyrimidine wurden als wirksame Mittel gegen Malaria²⁻⁴, als Sulfa-

¹ J. F. W. McOmie und I. M. White, J. Chem. Soc. 4175 (1953).

² F. H. S. Curd und F. L. Rose, J. Chem. Soc. 343 (1946).

³ R. Hull, (Miss) B. J. Lovell, H. T. Openshaw und A. R. Todd, J. Chem. Soc. 1947, 41.

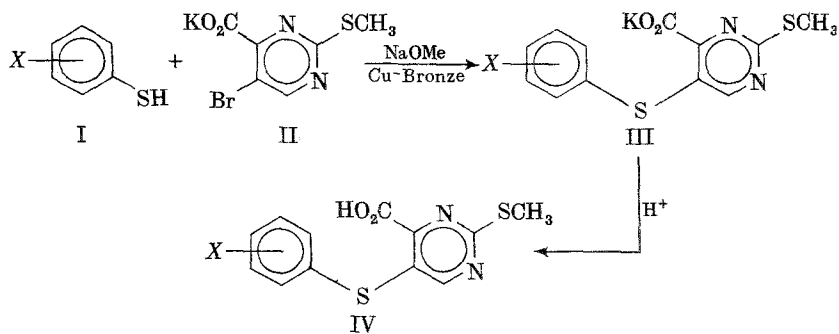
⁴ E. Falco, P. B. Russell und G. H. Hitchings, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3753 (1951).

medikamente^{5, 6}, als Baktericide und Tranquilizer⁷, als das Zentralnervensystem beruhigende⁸ und als blutdrucksenkende⁹ Verbindungen empfohlen. Die ausgesprochene Wirksamkeit der mit Dialkylaminoalkylaminoseitenketten substituierten Xanthen-9-one und Thioxanthen-9-one gegen Schistomiasis^{10, 11} veranlaßten *Blanz Jr.* und *French*¹², Pyridinanaloge des Thioxanthen-9-ons mit einer Dialkylaminoalkylaminoseitenkette als potentielles Tumorbekämpfungsmittel herzustellen. Allerdings hatten diese analogen Pyridine nur geringen Einfluß auf Tumorsysteme.

Um die pharmakologische Aktivität zu steigern und die Toxizität herabzusetzen, dachten wir daran, die Pyrimidinanalogen der Thioxanthen-9-one herzustellen, da die biologische Wirksamkeit des Pyrimidinringes größer ist als die des Pyridinringes. Als Teil unserer Untersuchungen wollen wir die Synthese folgender Zwischenprodukte veröffentlichen.

Synthese der 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren

Das Kaliumsalz der 2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure (II) wurde nach *Ullmann*¹³ mit substituierten Thiophenolen zu 2-Methylthio-pyrimidin-4-carbonsäuren (IV) kondensiert (Tab. 1).



X bedeutet -H, -Cl, -CH₃ und -OCH₃

⁵ *W. T. Cladwell* und *N. Sayin*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4314 (1952).

⁶ *F. Hoffmann-La Roche* und *Co.*, A.-G., *Brit. Pat.* 886 792; *Chem. Abstr.* **57**, 2233 b (1962).

⁷ *Burroughs Wellcome* und *Co. (USA) Inc.*, *Brit. Pat.* 1 014 881 (Cl. C 07 d); *Chem. Abstr.* **64**, 9741 g (1966).

⁸ *E. Falco*, *B. Roth* und *G. H. Hitchings*, *J. Org. Chem.* **26**, 1163 (1961).

⁹ *B. Roth* und *L. A. Schloemer*, *J. Org. Chem.* **28**, 2659 (1963).

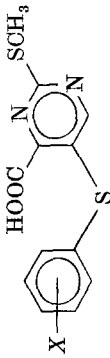
¹⁰ *W. R. Kikuth*, *R. Gonnert* und *H. Mauss*, *Naturwiss.* **8**, 253 (1946).

¹¹ *W. R. Kikuth* und *R. Gonnert*, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **42**, 256 (1948).

¹² *E. J. Blanz jr.* und *F. A. French*, *J. Med. Chem.* **6**, 185 (1963).

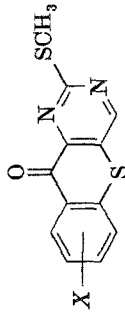
¹³ *F. Ullmann* und *O. V. Glenck*, *Ber.* **49**, 2487 (1961).

Tabelle 1. 2-Methylthio-5-aryltiopyrimidin-4-carbonsäuren



Nr.	X ^a	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Formel	Berechnet			Gefunden		
					C	H	N	C	H	N
1	2-CH ₃	146—147 Zers.	35	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	53,42	4,11	9,59	53,83	4,30	9,79
2	3-CH ₃	173—174 Zers.	46	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	53,42	4,11	9,59	53,80	4,30	9,70
3	4-CH ₃	171—172 Zers.	56	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	53,42	4,11	9,59	54,00	4,56	9,17
4	2-Cl	175—176 Zers.	63	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₃ S ₂	46,10	2,90	8,96	46,00	3,00	8,84
5	3-Cl	147—148 Zers.	33	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₃ S ₂	46,10	2,90	8,96	46,26	2,90	9,20
6	4-Cl	199—200 Zers.	66	C ₁₂ H ₉ ClN ₂ O ₃ S ₂	46,10	2,90	8,96	46,57	2,90	8,97
7	2,5-Cl ₂	189—190 Zers.	49	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S ₂	41,70	2,60	8,07	41,39	2,41	8,24
8	3,5-Cl ₂	185—186 Zers.	52	C ₁₂ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S ₂	41,70	2,60	8,07	41,50	2,90	8,11
9	2-CH ₃ , 4-Cl	172—173 Zers.	68	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S ₂	47,85	3,70	8,57	47,69	3,56	8,70
10	2-CH ₃ , 5-Cl	157—158 Zers.	69	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S ₂	47,85	3,70	8,57	48,00	3,40	8,11
11	2-OCH ₃	182—183 Zers.	59	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	50,64	3,89	9,09	50,30	3,80	9,18
12	4-OCH ₃	188—189 Zers.	66	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	50,64	3,89	9,09	50,71	3,99	8,95
13	2,5-(OCH ₃) ₂	159—160 Zers.	55	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂	49,60	4,14	8,28	49,72	4,30	8,56

^a Alle Verbindungen wurden aus 95proz. Alkohol umkristallisiert.

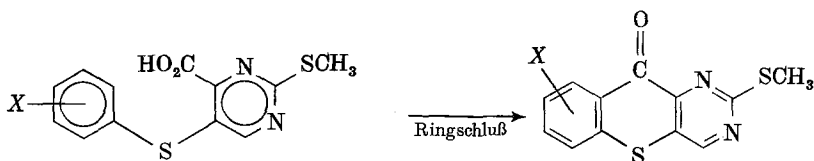
Tabelle 2. 10*H*-[1]Benzothiopyrano[3,2-*d*]pyrimidin-10-onen

Nr.	X ^a	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Formel	Berechnet		Gefunden			
					C	H	C	H	N	N
1	6-Cl	229—230	51	C ₁₂ H ₇ ClN ₂ OS ₂	48,91	2,38	9,51	49,01	2,50	9,46
2	8-Cl	159—160	50	C ₁₂ H ₇ ClN ₂ OS ₂	48,91	2,38	9,51	48,97	2,48	9,29
3	8-CH ₃	184—185	69	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ OS ₂	56,94	3,65	10,22	56,81	3,63	9,99
4	6-CH ₃ , 8-Cl	251—252	50	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ OS ₂	50,56	2,92	9,10	50,77	3,00	9,28
5	6-CH ₃ , 9-Cl	188—189	80	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ OS ₂	50,56	2,92	9,10	50,47	3,00	9,30

^a Alle Verbindungen wurden aus Dioxan umkristallisiert. Die Verbindungen 3 und 4 wurden zunächst durch Säulen-chromatographie an neutralem Aluminiumoxid mit Benzol gereinigt.

Ringschluß von 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren zu 10H-[1]Benzothiopyrano[3,2-d]pyrimidin-10-onen

Die durch Kondensation von II mit o- und p-Chlorthiophenol, o-Toluolthiol, 2-Methyl-4-chlor- und 2-Methyl-5-chlorthiophenol erhaltenen 5-Arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren wurden über ihre Säurechloride mit wasserfreiem Aluminiumchlorid in Nitrobenzol zu den entsprechenden 10H-[1]Benzothiopyrano[3,2-d]pyrimidin-10-onen (V) cyclisiert; diese sind in Tab. 2 zusammengestellt.



Weitere Arbeiten über die Pyrimidinanalogen der Thioxanthen-9-one mit einer Dialkylaminoalkylaminoseitenkette sind im Entstehen.

Experimenteller Teil¹⁴

2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure wurde nach *McOmie* und *White*¹⁵ hergestellt. o- und m-Chlorthiophenol¹⁶, p-Chlorthiophenol¹⁷, 2,5-Dichlorthiophenol¹⁸, 3,5-Dichlorthiophenol¹⁹, 2-Methyl-4-chlorthiophenol²⁰, 2-Methyl-5-chlorthiophenol²¹, o- und m-Toluolthiol²², o- und p-Methoxythiophenol²³ und 2,5-Dimethoxythiophenol²⁴ erhielten wir, wie in der Literatur beschrieben. p-Toluolthiol war ein B.D.H.-Produkt.

Kaliumsalz der 2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure

In eine 10proz. wäbr. K₂CO₃-Lösung wird unter Rühren 2-Methylthio-5-brompyrimidin-4-carbonsäure in kleinen Portionen eingetragen, bis die Lösung gegen Lackmus neutral reagiert. Die Lösung wird auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Die Trocknung des Salzes erfolgt im Vakuum über P₂O₅.

¹⁴ Die Schmelzpunkte wurden in einem Kapillarröhrchen gemessen und sind nicht korrigiert.

¹⁵ *J. F. W. McOmie* und *I. M. White*, *J. Chem. Soc.* 3129 (1963).

¹⁶ *G. Dacomo*, *J. Chem. Soc.* 1375 (1891).

¹⁷ *D. A. Shirley*, „Preparation of Organic Intermediates“, 1951, p. 86.

¹⁸ a) *Jessie Stewart*, *J. Chem. Soc.* 1922, 2555; b) *S. Archer* und *C. M. Suter*, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 4296 (1952).

¹⁹ *Arur* und *Nargund* (Private Communication).

²⁰ *C. S. Mahajanshetti* et al., *J. Karnatak Univ.* VI, 9 (1963).

²¹ *S. Archer* und *C. M. Suter*, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 4299 (1952).

²² a) *Hubner* und *Post*, *Ann.* 169, 30 (1873); b) *Hubner* und *Post*, *Ann.* 169, 51 (1873); c) *Tarbell*, *Fukushima*, *Org. Syntheses*, XXVII, 81 (1947).

²³ *C. M. Suter* und *H. L. Hansen*, *J. Amer. Chem. Soc.* 54, 4101 (1932).

²⁴ *H. Burton* und *E. Hoggarth*, *J. Chem. Soc.* 1945, 14—18.

Allgemeine Methode für die Herstellung der 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren

Zu einer wasserfr. Lösung von 0,025 Mol Na in 30 ml absol. Methanol werden bei 80—90° C unter Schütteln zunächst 0,025 Mol p-Methylthiophenol und dann 0,025 Mol Kaliumsalz der 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäure zugefügt. Man setzt 0,5 g Kupferbronze zu und kocht die Mischung etwa 1½ Stdn. unter Rückfluß am Wasserbad und erhitzt eine weitere Stunde unter Rückfluß am Ölbad bei 175—180°. Das Methanol wird sorgfältig abdestilliert und der Rückstand 20 Min. auf 175—180° gehalten. Nach dem Erkalten wird der Rückstand in heißem Wasser gelöst, das Kupfer in der Hitze abfiltriert, das Filtrat im Eisbad gekühlt und sorgfältig mit verd. HCl neutralisiert. Die ausgefällte Carbonsäure wird abfiltriert und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 171—172° (Zers.), Ausb. 55,5%. Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Allgemeine Methode für die Cyclisierung der 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäuren zu 10H-[1]Benzothiopyrano[3,2-d]pyrimidin-10-onen

30 ml Thionylchlorid und 0,025 Mol 2-Methylthio-5-arylthiopyrimidin-4-carbonsäure werden zusammen 30 Min. unter Rückfluß gekocht und das überschüssige SOCl₂ entfernt. Das rohe Säurechlorid wird in 50 ml Nitrobenzol gelöst, bei Zimmertemp. werden 0,12 Mol wasserfr. Aluminiumchlorid zugeetzt und das Reaktionsgemisch 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man gießt es in zerstoßenes Eis und entfernt das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation. Der Rückstand wird abfiltriert, getrocknet und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Die nach dieser Methode hergestellten Benzothiopyrimidin-10-one sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Wir danken Prof. *S. Siddappa* für sein Interesse an unserer Arbeit. Einer von uns (*S. C. B.*) dankt der University Grants Commission, Neu-Delhi, Indien, für ein Research Training Scholarship. Wir danken den Herren *V. A. Desai* und *G. S. Gadaginmath* für die analytischen Daten.