

Cyclisierungsreaktionen zu Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidinen

Von

F. Sauter, W. Deinhammer und P. Stanetty

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 7. August 1974)

*Cyclisation Reactions Yielding Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]- pyrimidines*

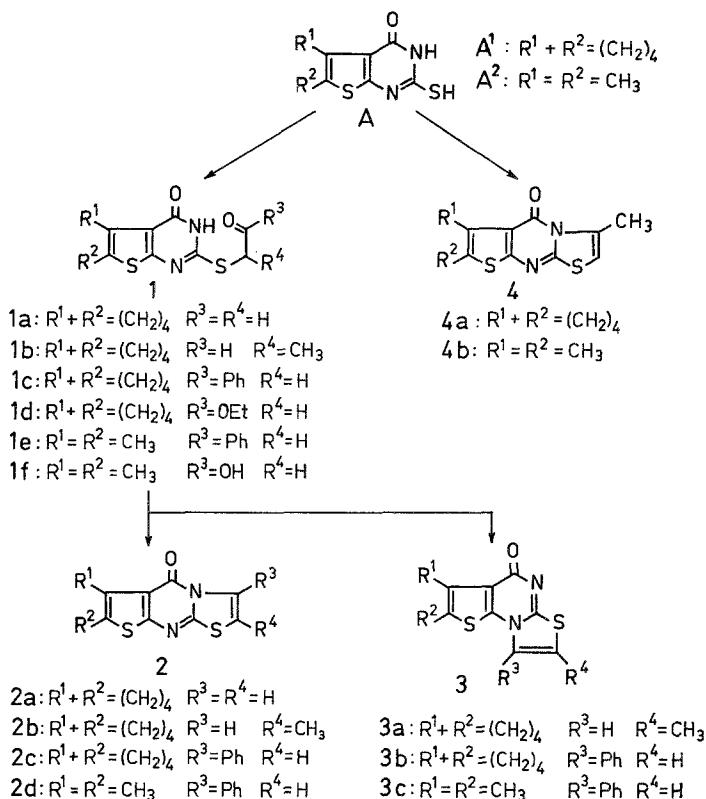
Cyclisation of 2-(β -oxo-alkylthio)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones gave separable mixtures of the title substances and their [2,3-*b*]-isomers. The structure of the two isomers were be proved by comparison with a linear product synthesized by an unambiguous method. Similar cyclisations were achieved by reactions of 2-mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones with chloroacetone, 1,2-dibromoethane or 1,3-dibromopropane.

Im Fortsetzung unserer Arbeiten auf dem Gebiet der Thiazolo-[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidine¹ wurden entsprechend den allgemeinen Angaben in unserer vorläufigen Mitteilung² die Titelverbindungen durch Anellierung eines Thiazolringes an entsprechend substituierte ([1]-Benzo)Thieno[2,3-*d*]pyrimidine hergestellt. Als Ausgangsmaterial dienten die 2-Mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidine A¹ und A² (erhältlich nach³ und ⁴), welche auf verschiedenen Wegen zu den Zielverbindungen umgesetzt wurden.

Durch Umsetzung von A¹ und A² mit α -Halogen-carbonylverbindungen wurden die Thioäther 1 a—f hergestellt. Cyclisierung von 1 a, 1 b, 1 c und 1 e wurde durch Erwärmen in konz. Schwefelsäure erreicht, wobei neben den gewünschten Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-onen (2) auch die Bildung der isomeren Thiazolo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-one (3) festgestellt werden konnte. Die Trennung der beiden Produkte wurde jeweils auf Grund der verschiedenen Basizität und der unterschiedlichen Löslicheitseigenschaften im Zuge der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erreicht: während der lineare Typ 2 schon bei geringem Verdünnen der schwefelsauren Reaktions-

lösung mit Wasser ausfällt, wird der anguläre Typ **3** erst durch stärkeres Verdünnen bzw. Neutralisieren ausgefällt.

Formelschema 1



Die Strukturzuordnung der jeweils erhaltenen isomeren Paare zum linearen Typ **2** oder zum angulären Typ **3** konnte wie folgt durchgeführt werden:

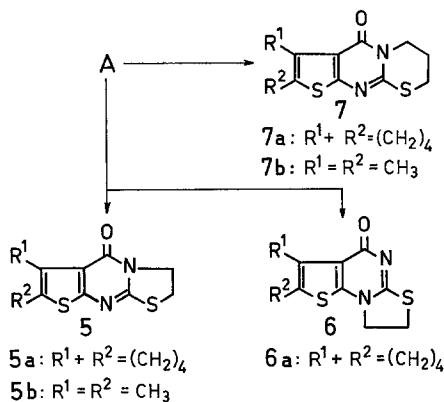
1. In Analogie zu den literaturbekannten Verhältnissen in der Chinazolinreihe⁵ konnte erwartet werden, daß die angulären Produkte **3** die jeweils höher schmelzenden Isomeren sind.

2. Um diesen Analogieschluß zu überprüfen, wurde in einem Fall die lineare Verbindung nach einem anderen, die Struktur eindeutig beweisenden Weg synthetisiert: Cyclisierung von 3-Allyl-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on⁶ liefert zwangsläufig das lineare Produkt **2 b**, welches, wie erwartet, mit dem tieferschmelzenden Produkt der Cyclisierung von **1 b** identisch ist.

Bei der Umsetzung von A^1 bzw. A^2 mit überschüssigem Chloraceton wurde jeweils nur ein Produkt isoliert. Da diese Produkte nicht mit den auf anderem Weg⁷ erhaltenen angulären Anellierungsprodukten identisch sind, muß ihnen die linear anellierte Struktur (4) zugeordnet werden (Formelschema 1, S. 1259).

Zur Herstellung der 2,3-Dihydro-Derivate der Titelverbindungen wurden A^1 bzw. A^2 mit 1,2-Dibromäthan umgesetzt. Dabei konnten bei der Umsetzung von A^1 wieder die beiden isomeren Cyclisierungsprodukte **5 a** und **6 a** isoliert werden. A^1 und A^2 wurden nach dem gleichen Verfahren auch mit 1,3-Dibrompropan umgesetzt, wobei die Thiazin-anellierten Produkte **7 a** und **7 b** erhalten wurden, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit als lineare Produkte, d. h. als Derivate der neuen heterocyclischen Grundkörper Thieno[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-b]-[1,3]thiazin bzw. [1]Benzothieno[2',3' : 4,5]pyrimido[2,1-b][1,3]thiazin angesprochen werden können (Formelschema 2).

Formelschema 2



Experimenteller Teil

S-(3,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-oxo-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidinyl-2)-thioglykotaldehyd (**1 a**)

4,8 g A^1 wurden mit 10 ml wäßr. 30proz. Chloracetaldehydlösung in 40 ml Äthanol 2½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde die Lösung in Wasser gegossen und alkalisch gemacht. Der abgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet: 2,3 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Plättchen, Schmp. 215—217°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2S_2$. Ber. C 51,42, H 4,31, N 9,99.
 Gef. C 51,38, H 4,33, N 9,95.

α-[(3,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-oxo-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidinyl-2)-thio]-propionaldehyd (**1 b**)

10 g *α*-Brompropionaldehyd-diäthylacetal wurden mit 100 ml 2*n*-HCl 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und während 15 Min. zu einer Lösung von 5,0 g A¹ in 21 ml 1*n*-NaOH zugetropft. Dann wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen der Feststoff abgesaugt: 3,7 g. Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose, feine Nadeln, Schmp. 212—215°.

C₁₃H₁₄N₂O₂S₂. Ber. C 53,04, H 4,79, N 9,52.
Gef. C 53,02, H 4,88, N 9,26.

2-Phenacylthio-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**1 c**)

2,4 g A¹ wurden in 10 ml 1*n*-NaOH gelöst, sodann mit 40 ml Wasser verdünnt und unter Rühren mit einer Lösung von 2 g Phenacylbromid in 20 ml Äthanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 Min. bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt und abgesaugt: 3,0 g; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 220—222°.

C₁₈H₁₆N₂O₂S₂. Ber. C 60,66, H 4,52, N 7,86.
Gef. C 60,49, H 4,53, N 7,83.

S-(3,4,5,6,7,8-Hexahydro-4-oxo-[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidinyl-2)-thioglykolsäureäthylester (**1 d**)

23,8 g A¹ wurden mit 15 g Chloressigsäureäthylester und 24 ml 10proz. NaOCH₃-Lösung in 400 ml absol. Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 16,1 g; nach Umkristallisieren aus Äthanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 191—192°.

C₁₄H₁₆N₂O₃S₂. Ber. C 51,83, H 4,97, N 8,64.
Gef. C 51,54, H 4,90, N 8,72.

5,6-Dimethyl-2-phenacylthio-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on (**1 e**)

9,3 g A² wurden in 44 ml 1*n*-NaOH gelöst und nach Verdünnen mit 170 ml Wasser eine Lösung von 8,8 g Phenacylbromid in 80 ml Äthanol innerhalb von 90 Min. bei Raumtemp. zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde 15 Min. weitergerührt, mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und mit 2*n*-NaOH und Wasser gewaschen: 10,4 g; nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 223—224°.

C₁₆H₁₄N₂O₂S₂. Ber. C 58,16, H 4,27, N 8,48.
Gef. C 57,97, H 4,34, N 8,31.

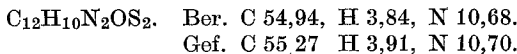
S-(5,6-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-thieno[2,3-*d*]pyrimidinyl-2)-thioglykolsäure (**1 f**)

Eine Lösung von 3 g A² in 150 ml 1*n*-NaOH wurde mit 6 g Chloressigsäure 30 Min. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde angesäuert, abgesaugt und aus Äthanol (Aktivkohle) umkristallisiert: 2,4 g farblose Kristalle, Schmp. 230—233° (Zers.).

C₁₀H₁₀N₂O₃S₂. Ber. C 44,43, H 3,43, N 10,36.
Gef. C 44,53, H 3,72, N 10,29.

6,7,8,9-Tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on
(2 a)

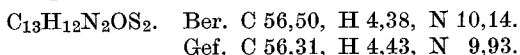
1 g **1 a** wurde in 10 ml konz. H_2SO_4 1 Stde. auf 45° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in 50 ml Eiswasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,7 g; aus Äthanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. $231\text{--}232^\circ$.



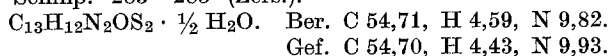
2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]-
pyrimidin-5-on (2 b)

und 2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]-
pyrimidin-5-on (3 a)

2,7 g **1 b** wurden in 30 ml konz. H_2SO_4 gelöst und 1 Stde. auf 45° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung auf 200 g Eis gegossen, der Feststoff abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert: 1,0 g **2 b**; farblose Nadeln, Schmp. $192\text{--}193^\circ$.



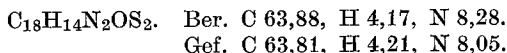
Das Filtrat wurde mit verd. NaOH auf pH 8 gestellt, der Niederschlag aus Dioxan/Eisessig = 2 : 1 (Aktivkohle) umkristallisiert: 0,4 g **3 a**, farblose Kristalle, Schmp. $283\text{--}285$ (Zers.).



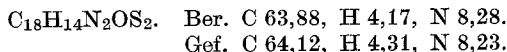
3-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]-
pyrimidin-5-on (2 c)

und 1-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[3,2-e]thiazolo[3,2-a]-
pyrimidin-5-on (3 b)

6,18 g **1 c** wurden in 60 ml konz. H_2SO_4 gelöst, 8 Min. auf 70° erwärmt und danach noch 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Der beim Eingießen auf 100 g Eis abgeschiedene Feststoff wurde abgesaugt: 1,85 g **2 c**; nach Umkristallisieren aus Äthanol fast farblose Nadeln, Schmp. $223\text{--}225^\circ$ (Zers.).

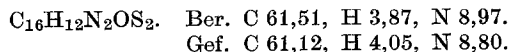


Das saure Filtrat wurde neutralisiert: 2,3 g **3 b**; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. $264\text{--}266^\circ$ (Zers.).



6,7-Dimethyl-3-phenyl-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (2 d)
und 2,3-Dimethyl-8-phenyl-thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidin-4-on (3 c)

9,8 g **1 e** wurden in 100 ml konz. H_2SO_4 gelöst und 5 Min. auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf 200 g Eis gegossen und abgesaugt. Dreimal aus Äthanol umkristallisiert: 0,6 g **2 d**, farblose Nadeln, Schmp. $228\text{--}230^\circ$.



Das Filtrat wurde mit NaOH neutralisiert, der abgeschiedene Feststoff abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 7,5 g **3 c**; aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 336—338° (Zers.).

$C_{16}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 61,51, H 3,87, N 8,97.
Gef. C 61,33, H 3,97, N 8,80.

*3-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]-pyrimidin-5-on (4 a)*

und *3,6,7-Trimethyl-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (4 b)*

12 g A^1 bzw. A^2 wurden in 40 ml Chloraceton 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei HCl-Entwicklung auftrat. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen in Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit 1*n*-NaOH mehrmals digeriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet:

4 a: 8,7 g, aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 176—178°.

$C_{13}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 56,50, H 4,38, N 10,14.
Gef. C 56,43, H 4,48, N 10,19.

4 b: 7,8 g, aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 229—230°.

$C_{11}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 52,78, H 4,03, N 11,19.
Gef. C 52,92, H 4,05, N 11,13.

*2,3,6,7,8,9-Hexahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (5 a)*

und *1,2,6,7,8,9-Hexahydro-[1]benzothieno[3,2-*e*]thiazolo[3,2-*a*]-pyrimidin-5-on (6 a)*

4 g A^1 wurden mit 8 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung und 50 ml DMF nach Zugabe von 3,7 g 1,2-Dibromäthan 1 Stde. auf 90° erwärmt und danach 15 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Nach Eingießen in 200 ml 1*n*-NaOH wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,5 g Rohprodukt. Mehrmaliges Extrahieren mit heißem Äthanol ergab 2 Fraktionen:

1. Fraktion: 1,0 g **6 a**; in heißem Äthanol unlöslich, farblose Nadeln (aus DMF), Schmp. 318—321° (Zers.).

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 54,52, H 4,57, N 10,60.
Gef. C 54,73, H 4,85, N 10,61.

2. Fraktion: 0,4 g **5 a**; löslich in heißem Äthanol, farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 190—191°.

$C_{12}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 54,52, H 4,57, N 10,60.
Gef. C 54,52, H 4,86, N 10,65.

*6,7-Dimethyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (5 b)*

4,2 g A^2 wurden mit 10 ml 10proz. Natriummethylatlösung in 50 ml DMF gelöst und mit 2,1 g Dibromäthan 3 Min. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde in Wasser gegossen, alkalisch gemacht, abgesaugt, mit 1*n*-NaOH und Wasser gewaschen und getrocknet: 3,1 g; aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 201—202°.

$C_{10}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 50,40, H 4,23, N 11,75.
Gef. C 50,27, H 4,15, N 11,91.

3,4,7,8,9,10-Hexahydro-2H,6H-[1]benzothieno[2',3':4,5]pyrimido-[2,1-b][1,3]thiazin-6-on (**7 a**)

Eine warme Lösung von 24,0 g A^1 in 500 ml absol. *DMF* wurde mit CH_3ONa -Lösung (6,0 g Na + 70 ml absol. *MeOH*) versetzt, wobei das Na-Salz des Ausgangsmaterials ausfiel. Nach Zusatz von 21 g 1,3-Dibrompropan wurde 2 Stdn. auf 100° erhitzt, dann über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Eindampfen unter vermindertem Druck wurde in 200 ml heißem *EtOH* aufgenommen, heiß filtriert, das bei Erkalten auskristallisierende Rohprodukt mehrfach mit heißem Wasser gewaschen und aus *EtOH* umkristallisiert: 6,3 g fast farblose Kristalle, Schmp. 212 bis 213°.

$C_{13}H_{14}N_2OS_2$. Ber. C 56,09, H 5,07, N 10,06.
Gef. C 56,07, H 5,14, N 9,95.

2,3-Dimethyl-7,8-dihydro-4H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b][1,3]-thiazin-4-on (**7 b**)

Eine Lösung von 42,4 g A^2 in 150 ml absol. *MeOH* wurde mit *MeONa*-Lösung (9,2 g Na + 150 ml absol. *MeOH*) versetzt; dabei kristallisierte das Na-Salz des Ausgangsmaterials aus. Der Kristallbrei wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 200 ml absol. *DMF* aufgenommen und unter Rühren mit 40,2 g 1,3-Dibrompropan versetzt. Nach 3 Stdn. Erhitzen auf 100° wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Nach Abfiltrieren des NaBr wurde die CH_2Cl_2 -Lösung mehrfach mit *n*-NaOH und anschließend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2000 ml *EtOH* heiß digeriert, die Lösung heiß filtriert, von einem beim Stehen über Nacht ausgeschiedenen Harz (etwa 10 g) abdekantiert und nach Behandeln mit Aktivkohle auf etwa 600 ml eingengt, worauf **7 b** auskristallisierte: 16,0 g farblose Kristalle, Schmp. 194—195°.

$C_{11}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 52,35, H 4,79, N 11,10.
Gef. C 52,60, H 4,88, N 11,09.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalyt. Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

Literatur

- ¹ *F. Sauter, W. Deinhammer* und *K. Danksagmüller*, *Mh. Chem.* **105**, 882 (1974).
- ² *F. Sauter* und *W. Deinhammer*, *Mh. Chem.* **105**, 452 (1974).
- ³ *F. Sauter*, Österr. Pat. 303 046 (Beginn der Patentdauer: 15. 3. 1972; Priorität: 8. 3. 1971); *F. Sauter* und *W. Deinhammer*, *Mh. Chem.* **104**, 1593 (1973).
- ⁴ *S. M. Khripak, A. A. Dobosh* und *I. V. Smolanka*, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1973**, 567; *Chem. Inf.* **1973**, 32—326.

- ⁵ *G. M. Sharma, J. S. Gupta* und *K. S. Narang*, *J. Indian Chem. Soc.* **32**, 589 (1955); *G. Singh, G. S. Bhandari* und *K. S. Narang*, *J. Indian Chem. Soc.* **41**, 715 (1964); *H. S. Sachdev, K. S. Dharni* und *M. S. Atwal*, *Tetrahedron* **14**, 304 (1961).
- ⁶ *F. Sauter, W. Deinhammer* und *K. Danksagmüller*, *Mh. Chem.* **105**, 863 (1974).
- ⁷ *F. Sauter, W. Deinhammer* und *P. Stanetty*, Publikation in Vorbereitung.

Prof. Dr. F. Sauter
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich