

Synthese von 2-Methylen-2,3-dihydro- und 2-Methyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidinen

Von

F. Sauter, W. Deinhammer und K. Danksagmüller

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

(Eingegangen am 7. Mai 1974)

*Synthesis of 2-Methylene-2,3-dihydro- and 2-Methyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidines*

The title substances and their [1]benzothieno analogues were synthesized by reaction of 3-allyl-2-mercapto-([1]benzo)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4(3*H*)-ones with Br₂ to 2-bromomethyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]([1]benzo-)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-5-ones, which on treatment with morpholine did not give the corresponding morpholine derivatives but elimination to the exocyclic double bond. These 2-methylene-2,3-dihydro-products were isomerized by H₂SO₄ to the corresponding 2-methyl compounds.

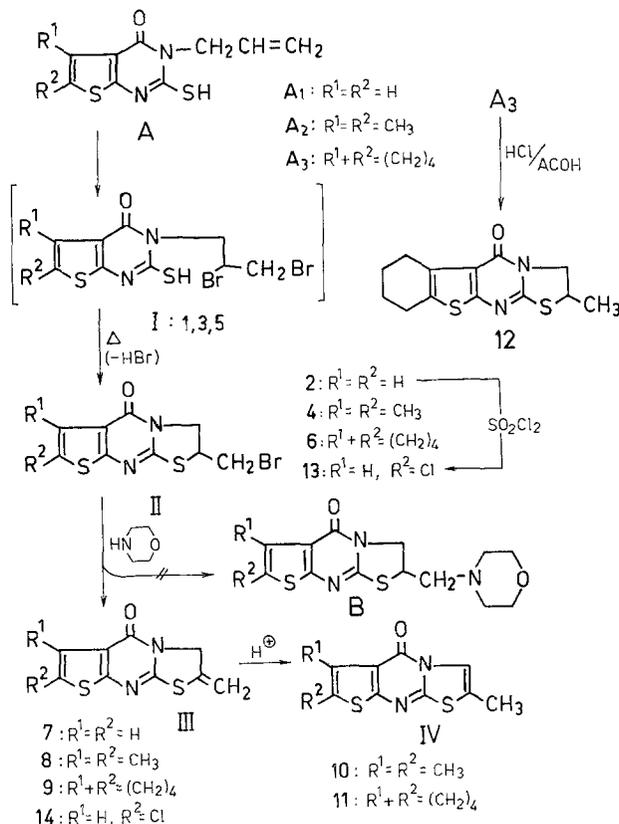
Wie schon in unserer vorläufigen Mitteilung¹ über Synthesewege zu verschiedenen Thiazolo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-Derivaten angedeutet, war es unsere Absicht, basisch substituierte Derivate des 5*H*-Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidins sowie des 5*H*-[1]Benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidins herzustellen.

Dazu bot sich ganz besonders die Möglichkeit an, die schon früher — sowohl von uns² wie auch von *Smolanka*, *Dobosh* und *Khripak*^{3,4} — hergestellten 3-Allyl-2-mercapto-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one sowie deren [1]Benzothieno-Analoga (allgem. Formel A) zu Derivaten der beiden genannten Ringsysteme zu cyclisieren, welche dann als Zwischenprodukte für weitere Umsetzungen verwendbar wären.

Vergleichbar ähnlichen Reaktionen von *Dhami* und Mitarb.⁵ in der Thiazolochinazolin-Reihe wurde die Addition von Br₂ an die Ausgangsmaterialien der allgem. Formel A zu den entsprechenden 3-(2,3-Dibrompropyl)-Produkten (allgem. Formel I) sowie deren Cyclisierung zu 2-Brommethyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-onen (allgem. Formel II) unabhängig sowohl von uns wie auch von

Smolanka, Dobosh und *Khripak*⁶ erreicht; die jüngst erschienene russische Publikation darüber veranlaßte uns, in Form einer „Vorläufigen Mitteilung“ einen Gesamtüberblick über unsere Arbeiten auf dem Gebiet der Thiazolo-thieno[2,3-*d*]pyrimidine zu geben.

Bei unseren Umsetzungen der Verbindungen der allgem. Formel **II** mit organischen Basen, besonders Morpholin, zeigte sich, daß dabei



an Stelle der entsprechenden basisch substituierten Derivate (allgem. Formel **B**) Eliminierungsprodukte mit exocyclischer Doppelbindung (allgem. Formel **III**) entstanden; diese konnten dann durch protonenkatalysierte Isomerisierung in die entsprechenden 3-Methyl-thiazolo-[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-one (allgem. Formel **IV**) umgelagert werden.

Vergleichbar der Überführung von **A** über **I** in **II** lieferte langsames Durchleiten von HCl-Gas durch eine Lösung von **A**₃ in AcOH das Cyclisierungsprodukt **12**, d. h. ein 2,3-Dihydro-Produkt von **11**.

Zur Herstellung eines im Thiazolo-Kern chlorierten Produktes der allgem. Formel II wurde **2** mittels Sulfurylchlorid zu dem 7-Chlor-Derivat (**13**) umgesetzt, das anschließend entsprechend dem obigen Formelschema der Eliminierungsreaktion zu **14** unterworfen wurde.

Experimenteller Teil

3-(2,3-Dibrompropyl)-2-mercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**1**) und 2-Brommethyl-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (**2**)

Eine Lösung von 110,3 g 3-Allyl-2-mercapto-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**A**₁) in 700 ml AcOH wurde tropfenweise unter Rühren und Kühlen so mit einer Lösung von 25 ml Br₂ in 115 ml AcOH versetzt, daß die Temperatur nie über 45° anstieg. Anschließend wurde noch 1 Stde. bei 40° gerührt, das feste Rohprodukt abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Zur Cyclisierung wurde das so erhaltene trockene **1** (188,6 g) in 400 ml Aceton eingetragen, mit 68 g K₂CO₃ versetzt und unter kräftigem Rühren und Kühlen tropfenweise so mit Wasser versetzt, daß unter Aufschäumen fast vollständiges Auflösen eintrat. Anschließend wurden etwa 1500 ml Wasser mit einer solchen Geschwindigkeit zutropfen gelassen, daß das zuerst ölig anfallende Rohprodukt von **2** kristallin erstarren konnte. Nach Absaugen, Waschen mit dest. Wasser und Trocknen 149,3 g **2**; Reinigung durch Umkristallisation aus MeOH (Aktivkohle) oder aus CCl₄ (Aktivkohle) bzw. durch Hochvakuumdest. bei 150—170° (Luftbadtemp.) und 10⁻³ Torr lieferte farblose Kristalle, Schmp. 103—104°.

C₉H₇BrN₂OS₂. Ber. C 35,65, H 2,33, N 9,24.
Gef. C 35,53, H 2,29, N 9,48.

3-(2,3-Dibrompropyl)-2-mercapto-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**3**) und 2-Brommethyl-6,7-dimethyl-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (**4**)

Analog wurde aus 20,0 g 3-Allyl-2-mercapto-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**A**₂) in 120 ml AcOH und 4 ml Br₂ in 18 ml AcOH in prakt. quantitative Ausbeute das Rohprodukt **3** erhalten.

Die Cyclisierung von **3** zu **4** erfolgte schon durch Umkristallisieren aus EtOH: farblose Nadeln (**4**), Schmp. 159—161°.

C₁₁H₁₁BrN₂OS₂. Ber. C 39,88, H 3,35, N 8,46.
Gef. C 40,00, H 3,34, N 8,45.

3-(2,3-Dibrompropyl)-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**5**) und 2-Brommethyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (**6**)

Analog gab eine Suspension von 97,3 g 3-Allyl-2-mercapto-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (**A**₃) in 600 ml AcOH bei 30—50° mit einer Lösung von 56,5 g Br₂ in 80 ml AcOH in prakt. quantitativer Ausbeute rohes **5**.

Cyclisierung zu **6** durch Umkristallisieren aus wäßr. *MeOH*: 92,5 g farblose Kristalle von **6**, Schmp. 152—153°.

$C_{13}H_{13}BrN_2OS_2$. Ber. C 43,70, H 3,67, N 7,84.
Gef. C 43,87, H 3,66, N 8,14.

2-Methylen-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (7)

80,2 g **2** wurden unter Rühren in 500 ml Morpholin durch Erhitzen auf 90° in Lösung gebracht und die Lösung 15 Min. bei 80—90° (Innentemp.) gerührt. Der sich beim Abkühlen bildende Brei wurde mit etwa 2000 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 53,2 g **7**, Schmp. 193—194,5° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 158°).

$C_9H_6N_2OS_2$. Ber. C 48,63, H 2,72, N 12,60.
Gef. C 48,37, H 2,77, N 12,39.

6,7-Dimethyl-2-methylen-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]-pyrimidin-5-on (8)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **7**; 3,31 g **4** in 20 ml Morpholin 15 Min. auf 90°, etc.: 2,5 g (= quantitative Ausbeute) **8**; nach Umkristallisieren aus *EtOH* farblose Nadeln, Schmp. 200—203°.

$C_{11}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 52,78, H 4,03, N 11,19.
Gef. C 52,97, H 3,99, N 11,03.

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

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **7**; 90,0 g **6** in 300 ml Morpholin 20 Min. auf 90°: 69,0 g (= prakt. quantitative Ausbeute) **9**; nach Umkristallisieren aus *EtOH* farblose Kristalle, Schmp. 189—190°.

$C_{13}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 56,50, H 4,38, N 10,14.
Gef. C 56,40, H 4,40, N 10,13.

Umlagerung von 8 zu 2,6,7-Trimethyl-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]-pyrimidin-5-on (10)

7,5 g **8** wurden unter Köhlen in 30 ml konz. H_2SO_4 gelöst und die Lösung 15 Min. auf 40° erwärmt. Dann wurde unter Köhlen und Rühren in etwa 1000 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen: 7,4 g **10**; nach Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) 6,2 g farblose Kristalle, Schmp. 200—203° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 135°).

$C_{11}H_{10}N_2OS_2$. Ber. C 52,78, H 4,03, N 11,19.
Gef. C 52,56, H 4,04, N 11,03.

Umlagerung von 9 in 2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (11)

Wie bei **10**; 5,0 g **9** in 25 ml konz. H_2SO_4 15 Min. auf 40°, etc.: 4,9 g **11**; nach mehrfachem Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 191—192°.

$C_{13}H_{12}N_2OS_2$. Ber. C 56,50, H 4,38, N 10,14.
Gef. C 56,30, H 4,38, N 9,96.

*2-Methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (12)*

Durch eine auf Rückflußtemp. erhitzte Lösung von 4,0 g **A**₃ in AcOH wurde 2 Stdn. ein langsamer HCl-Strom geleitet. Nach dem Erkalten wurde in etwa 1000 ml Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag nach einigem Stehen abgesaugt, mit *n*-NaOH und Wasser gründlich gewaschen und getrocknet: 3,6 g **12**; nach Umkristallisieren aus wenig AcOH, danach aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 147—150°.

C₁₃H₁₄N₂OS₂. Ber. C 56,09, H 5,07, N 10,06.
Gef. C 56,28, H 5,21, N 9,76.

*Chlorierung von 2 zu 2-Brommethyl-7-chlor-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (13)*

Eine Lösung von 6,06 g **2** in 100 ml absol. CH₂Cl₂ wurde innerhalb von 5 Min. unter Rühren bei 16° tropfenweise mit einer Lösung von 2,43 g SO₂Cl₂ in 30 ml absol. CH₂Cl₂ versetzt, wobei ein feiner Niederschlag ausfiel. Nach 1stdg. Rühren wurde abgesaugt, der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen und die vereinigten CH₂Cl₂-Lösungen nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung und Wasser sowie nach Trocknen über Na₂SO₄ eingedampft: 6,7 g (= prakt. quantitative Ausbeute) **13**; nach Umkristallisieren aus EtOH (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 105—107°.

Bei einem 2. Ansatz wurde das Rohprodukt durch Destillation bei 170—230° (Badtemp.) und 0,03 Torr gereinigt.

C₉H₆BrClN₂OS₂. Ber. C 32,02, H 1,79, N 8,30.
Gef. C 32,23, H 1,79, N 8,51.

*7-Chlor-2-methylen-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (14)*

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **7**; 2,32 g **13** in 50 ml Morpholin 20 Min. auf 90°, etc.: 1,54 g **14**; nach Umkristallisieren aus EtOH farblose Nadeln, Schmp. 150—151° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 135°).

C₉H₅ClN₂OS₂. Ber. C 42,11, H 1,96, N 10,91.
Gef. C 42,07, H 1,94, N 10,83.

Alle Schmelzpunkte sind nach *Kofler* bestimmt (nicht korr.). Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Literatur

- ¹ *F. Sauter* und *W. Deinhammer* (vorläufige Mitt.), Mh. Chem. **105**, 452 (1974).
- ² *F. Sauter* und *W. Deinhammer*, Mh. Chem. **104**, 1593 (1973); *F. Sauter*, Österr. Pat. 313285 (29. 10. 1973, angemeldet 7. 1. 1972).
- ³ *I. V. Smolanka*, *A. A. Dobosh* und *S. M. Khripak*, Ukr. Khim. J. **39**, 402 (1973); Chem. Inf. **1973**, 29—327; Chem. Abstr. **79**, 32001y (1973).

- ⁴ *S. M. Khripak, A. A. Dobosh und I. V. Smolanka*, Khim. Geterots. Soedin. **1973**, 567; Chem. Inf. **1973**, 32—326; Chem. Abstr. **79**, 32005c (1973).
⁵ *K. S. Dharni, H. S. Sachdev und K. S. Narang*, J. sci. ind. Res., Sect. 8, **15**, 690 (1956).
⁶ *I. V. Smolanka, A. A. Dobosh und S. M. Khripak*, Khim. Geterotsykl. Soedin. **1973**, 1289; Chem. Inf. **1974**, 1—247.

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