

Synthese von basisch substituierten 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 21. Juni 1974)

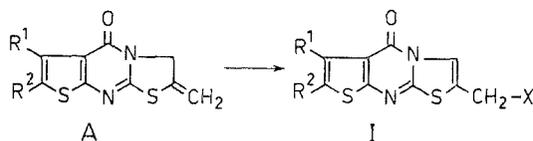
*Synthesis of Thiazolo[3.2-*a*]thieno[2.3-*d*]pyrimidines with Basic Substituents*

Addition of Br₂ to the exocyclic double bond of 2-methylene-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-5-ones and -[1]benzothieno[2,3-*d*]pyrimidine-5-ones, followed by elimination of HBr gave the corresponding 2-bromomethyl-thiazolo-compounds, which reacted with secondary amines to 2-(dialkylamino-methyl)-thiazolo[3,2-*a*]-([1]-benzo)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-5-ones and their heterocyclic analogues.

Wie schon in unserer vorläufigen Mitteilung¹ über verschieden substituierte und anellierte Thiazolo-thieno[2,3-*d*]pyrimidine zum Ausdruck gebracht, war es eines unserer Ziele, basisch substituierte Derivate des Thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidins sowie des [1]-Benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidins herzustellen.

Da aber die durch Cyclisierung von 3-Allyl-2-mercapto-thiazolo-[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on-Derivaten erhältlichen 2-Brommethyl-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-one ebenso wie die entsprechenden [1]Benzothieno-Derivate bei Einwirkung von sekundären Aminen nicht die basischen Substitutionsprodukte, sondern unter HBr-Eliminierung die 2-Methylen-Produkte der allgemeinen Formel A lieferten², war es unsere Aufgabe, diese in basisch substituierte Verbindungen überzuführen.

Zu diesem Zweck wurde die schon bei der Cyclisierung der Allyl-Verbindungen verwendete Reaktionsfolge, nämlich Br₂-Addition, gefolgt von HBr-Eliminierung, wieder herangezogen: die so erhältlichen 2-Brommethyl-thiazolo-Verbindungen (1—4) reagieren mit Aminen erwartungsgemäß in guter Ausbeute zu den basisch substituierten Zielverbindungen 5—14.



Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

| Verbindung | R ¹ | R ² | X | hergestellt aus |
|------------|---------------------------------|-----------------|--|--|
| 1 | H | H | Br | A ¹ : R ¹ = R ² = H |
| 2 | H | Cl | Br | 1. 1 (+ SO ₂ Cl ₂) 2. A ² : R ¹ = H, R ² = Cl |
| 3 | CH ₃ | CH ₃ | Br | A ³ : R ¹ = R ² = CH ₃ |
| 4 | (CH ₂) ₄ | | Br | A ⁴ : R ¹ + R ² = (CH ₂) ₄ |
| 5 | H | Cl | N(CH ₃) ₂ | 2 |
| 6 | H | Cl | Piperidino | 2 |
| 7 | H | Cl | Morpholino | 2 |
| 8 | CH ₃ | CH ₃ | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3 |
| 9 | CH ₃ | CH ₃ | Piperidino | 3 |
| 10 | CH ₃ | CH ₃ | N-Methylpiperazinyll | 3 |
| 11 | (CH ₂) ₄ | | N(C ₂ H ₅) ₂ | 4 |
| 12 | (CH ₂) ₄ | | Piperidino | 4 |
| 13 | (CH ₂) ₄ | | Morpholino | 4 |
| 14 | (CH ₂) ₄ | | Perhydroazepino | 4 |

Zusätzlich wurde durch reduktive Enthalogenerung von 4 mittels verd. Salzsäure und Zn-Pulver das 2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on hergestellt, welches wir schon früher² durch protonenkatalysierte Umlagerung aus 2-Methylen-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on erhalten hatten.

Experimenteller Teil

2-Brommethyl-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (1)

Eine bei 10° gerührte Lösung von 23,3 g 2-Methylen-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (A¹) in 300 ml AcOH wurde tropfenweise mit einer Lösung von 16,7 g Br₂ in 40 ml AcOH versetzt. Dann wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther gewaschen, im Vak. getrocknet und portionsweise unter Rühren in ein Gemisch von 400 ml EtOH und 30 ml Pyridin eingetragen. Nach Verdünnen mit Wasser auf 1000 ml wurde durch Zusatz von Na₂CO₃ auf pH 8 gebracht, die Fäl-

lung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (27,8 g **1**). Nach Umkristallisieren aus Dioxan (Aktivkohle) farblose Nadeln, Zers. 204—206°.

$C_9H_5BrN_2OS_2$. Ber. C 35,89, H 1,67, N 9,30, S 21,29.
Gef. C 36,06, H 1,77, N 9,10, S 21,36.

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

1. Durch Chlorieren von **1**:

15,0 g **1** in 400 ml absol. $CHCl_3$ wurden unter Kühlung ($< 20^\circ C$) innerhalb von 30 Min. tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 5,8 ml SO_2Cl_2 in 80 ml absol. $CHCl_3$ versetzt; dann wurde noch 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, vom Ungelösten filtriert, das Filtrat mehrfach mit gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen gab 13,0 g Rohprodukt; **2** schmilzt nach Umkristallisieren aus Dioxan (Aktivkohle) bei 217—218° (langsame Zers. ab 208°).

$C_9H_4BrClN_2OS_2$. Ber. C 32,21, H 1,20, N 8,35.
Gef. C 32,15, H 1,25, N 8,33.

2. Analog zur Darstellung von **1**:

1,0 g 7-Chlor-2-methylen-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (**A²**) in 30 ml *AcOH*, + 0,62 g Br_2 in 2 ml *AcOH* bei Raumtemp. Eindampfrückstand direkt in Wasser eingetragen und mit Na_2CO_3 versetzt; 1,24 g Rohprodukt von **2**.

2-Brommethyl-6,7-dimethyl-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (3)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **1**: 43,6 g 6,7-Dimethyl-2-methylen-2,3-dihydro-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (**A³**) in 500 ml *AcOH*, innerhalb von 15 Min. bei Raumtemp. Zusatz von 9 ml Br_2 in 65 ml *AcOH*; ohne Eindampfen direkt in 1500 ml Wasser gegossen; Rohausb. 57,0 g.

3 (aus *AcOH*): farblose Nadeln, Schmp. 242—245° (langsame Zers. ab 229°).

$C_{11}H_9BrN_2OS_2$. Ber. C 40,13, H 2,76, N 8,51.
Gef. C 39,92, H 2,74, N 8,34.

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

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3**: 55,2 g 2-Methylen-2,3,6,7,8,9-hexahydro-[1]benzothieno[2,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (**A⁴**) in 500 ml *AcOH*, innerhalb von 15 Min. bei Raumtemp. Zusatz von 34,5 g Br_2 in 70 ml *AcOH*; Rohausb. 64,6 g; aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Plättchen, Schmp. 195—197°.

$C_{13}H_{11}BrN_2OS_2$. Ber. C 43,95, H 3,12, N 7,88.
Gef. C 43,94, H 3,01, N 7,95.

7-Chlor-2-(dimethylamino-methyl)-thiazolo[3,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (5)

Eine Lösung von 1,0 g **2** in 10 ml *DMF* wurde mit 10 ml 45proz. wäbr. $(CH_3)_2NH$ -Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch 1 Stde. auf 75°

erhitzt, wobei der Kühler mit Wasser von 0° beschiekt wurde. Dann wurden nochmals die gleichen Mengen an (CH₃)₂NH-Lösung und an DMF zugesetzt und eine weitere Stde. bei 75° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten in Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,74 g Rohprodukt; nach Umkristallisieren aus MeOH (Aktivkohle) bildet 5 farblose Kristalle, Schmp. 162—165° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 134°).

C₁₁H₁₀ClN₃OS₂. Ber. C 44,07, H 3,36, N 14,02.
Gef. C 43,84, H 3,28, N 13,78.

7-Chlor-2-(piperidino-methyl)-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (6)

Eine Lösung von 1,0 g 2 in 20 ml Piperidin wurde unter Schütteln 10 Min. auf 90° erwärmt, dann auf Wasser gegossen und das ausgefallene Rohprodukt von 6 abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1,0 g; nach Umkristallisieren aus EtOH farblose Kristalle, Schmp. 194—196° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 163°).

C₁₄H₁₄ClN₃OS₂. Ber. C 49,48, H 4,15, N 12,36.
Gef. C 49,18, H 4,09, N 12,16.

7-Chlor-2-(morpholino-methyl)-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (7)

Wie bei 6: 6,0 g 2, 120 ml Morpholin, 15 Min. 80—90°. Rohausb. 6,0 g. Nach Umkristallisieren aus EtOH farblose Nadeln, Schmp. 223—225° (nach Veränderung der Kristallstruktur ab etwa 202°).

C₁₃H₁₂ClN₃O₂S₂. Ber. C 45,68, H 3,54, N 12,29.
Gef. C 45,24, H 3,51, N 12,32.

2-(Diäthylamino-methyl)-6,7-dimethyl-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (8)

7,5 g 3 in 300 ml NHEt₂ 1 Stde. unter Rückfluß gerührt; nach Eindampfen im Vak. und Waschen des Rückstandes mit Wasser Rohausb. 6,4 g. Aus EtOH (Aktivkohle) farblose Kristalle, Schmp. 192—195° (ab etwa 176° langsame Zers.).

C₁₅H₁₉N₃OS₂. Ber. C 56,05, H 5,96, N 13,07.
Gef. C 55,96, H 5,86, N 12,96.

6,7-Dimethyl-2-(piperidino-methyl)-thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (9)

7,0 g 3 wurden unter Rühren in 120 ml Piperidin bis zur Bildung einer klaren Lösung erwärmt und dann 10 Min. bei 95° gerührt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand mit Wasser gewaschen: 6,34 g Rohausb.; aus EtOH (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 223—227° (langsame Zers. ab etwa 211°).

C₁₆H₁₉N₃OS₂. Ber. C 57,63, H 5,74, N 12,60.
Gef. C 57,71, H 5,70, N 12,65.

6,7-Dimethyl-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)-methyl]-thiazolo[3,2-a]-thieno[2,3-d]pyrimidin-5-on (10)

8,0 g **3** in 130 ml N-Methylpiperazin 10 Min. auf 90°; das beim Erkalten auskristallisierende Rohprodukt wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Isolierung einer 2. Fraktion durch Eindampfen des Methylpiperazins (im Vak.) und Waschen des Rückstandes mit Wasser. Rohausb. 7,13 g; nach Umkristallisieren aus *EtOH* blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 223—225° (langsame Zers. ab etwa 211°).

$C_{16}H_{20}N_4OS_2$. Ber. C 55,15, H 5,78, N 16,08.
Gef. C 55,14, H 5,82, N 16,01.

2-(Diäthylamino-methyl)-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (11)

Wie bei **8**: 2,0 g **4** in 60 ml *HN Et₂* 30 Min. erwärmt; 1,8 g Rohausb.; nach Umkristallisieren aus *EtOH* farblose Plättchen, Schmp. 142—143°.

$C_{17}H_{21}N_3OS_2$. Ber. C 58,76, H 6,09, N 12,09.
Gef. C 58,60, H 6,03, N 12,06.

2-(Piperidino-methyl)-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (12)

Wie bei **8**: 3,0 g **4** in 50 ml Piperidin 10 Min. bei 80°; 2,9 g Rohausb. Aus *EtOH* farblose Nadeln, Schmp. 199—200°.

$C_{18}H_{21}N_3OS_2$. Ber. C 60,14, H 5,89, N 11,69.
Gef. C 60,15, H 5,82, N 11,58.

2-(Morpholino-methyl)-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (13)

Wie bei **8**: 4,0 g **4** in 25 ml Morpholin 5 Min. auf 90°; 3,1 g Rohausb.; nach Umkristallisieren aus *EtOH* farblose Nadeln, Schmp. 191—193°.

$C_{17}H_{19}N_3O_2S_2$. Ber. C 56,49, H 5,30, N 11,62.
Gef. C 56,35, H 5,14, N 11,59.

2-(Perhydroazepino-methyl)-6,7,8,9-tetrahydro-[1]benzothieno[2,3-d]-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (14)

Eine Lösung von 20,0 g **4** in 400 ml Dioxan wurde mit 22 ml Perhydroazepin versetzt und das Reaktionsgemisch 30 Min. bei 45—50° (Innentemp.) gerührt. Anschließend wurde in Wasser gegossen, das rohe **14** abgesaugt, gewaschen und getrocknet (prakt. quantitative Ausbeute); nach Umkristallisieren aus *EtOH* (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 175—177°.

$C_{19}H_{23}N_3OS_2$. Ber. C 61,09, H 6,21, N 11,25.
Gef. C 61,18, H 6,18, N 11,14.

Hydrochlorid: farblose Kristalle, Zers. 240—245°.

$C_{19}H_{23}N_3OS_2 \cdot HCl$. Ber. C 55,66, H 5,90, N 10,25.
Gef. C 55,78, H 5,79, N 10,27.

Alle Schmelz- und Zersetzungspunkte 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*, Mh. Chem. **105**, 452 (1974) [Vorläufige Mitt. mit zusätzlichen Literaturstellen zum Thema].
- ² *F. Sauter*, *W. Deinhammer* und *K. Danksagmüller*, Mh. Chem. **105**, 863 (1974).

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

Erratum

In der Abhandlung von *G. Bauer* (Mh. Chem. **105**, Heft 3) lese man auf S. 464 in der Formel für h_k als ersten Faktor der Summe a_{n0k} statt Q_{n0k} .

Eigentümer: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien. — Herausgeber: Österreichische Akademie der Wissenschaften, Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien, und Verein Österreichischer Chemiker, Eschenbachgasse 9, A-1010 Wien. — Verlag: Springer-Verlag, Mölkerbastei 5, A-1011 Wien. — Für den Textteil verantwortlich: Prof. Dr. Friedrich Kuffner, Währinger Straße 38, A-1090 Wien. — Für den Anzeigenteil verantwortlich: Bruno Schweder, Schweizertalstraße 8-10, A-1130 Wien. — Druck: Adolf Holzhausens Nachfolger, Kandigasse 19-21, A-1070 Wien

Printed in Austria