

Institut für Pharmazie – Pharmazeutische Chemie, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig, Germany

## Synthese von Thieno[2,3-*d*]pyrimidinen aus 6-Imino-6*H*-1,3-thiazinhydropchloraten

D. BRIEL

Eingegangen am 16. Juli 2004, angenommen am 26. August 2004

PD Dr. D. Briel, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Brüderstr. 34, 04103 Leipzig, Germany  
briel@rz.uni-leipzig.de

Pharmazie 60: 75–76 (2005)

Der Mechanismus von Ringumwandlungsreaktionen substituierter 6-Imino-6*H*-1,3-thiazinhydropchlorate ist vom Substituenten in 5-Position des Thiazins abhängig. Ausgehend von 4-Methylthio-2-phenyl-6-imino-6*H*-1,3-thiazin-5-carbonitrilhydropchlorat werden mit acceptorsubstituierten Halogenmethanen im basischen Milieu in einer Eintopfreaktion 6-substituierte 5-Amino-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine erhalten.

## Synthesis of thieno[2,3-*d*]pyrimidines from 6-imino-6*H*-1,3-thiazine hydroperchlorates

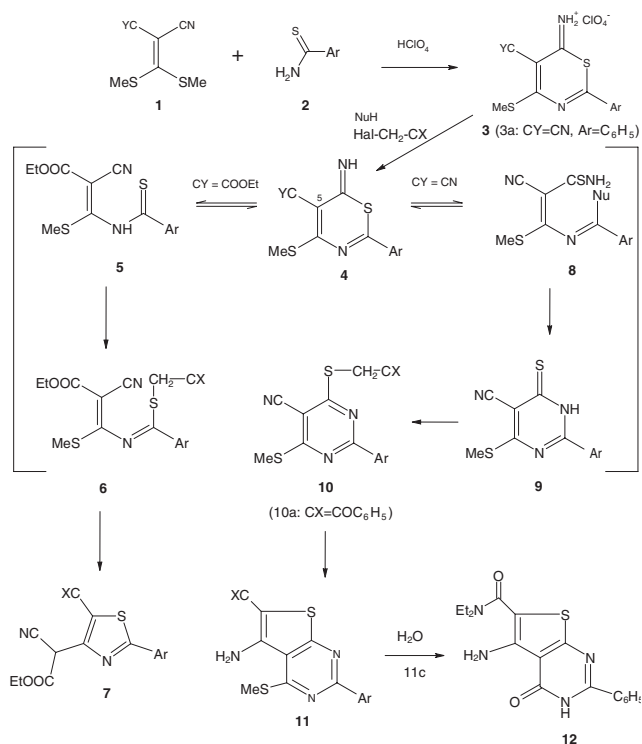
Mechanism of ring transformation reactions starting from substituted 6-imino-6*H*-1,3-thiazine hydroperchlorates is depending upon the substituent in position 5 of the thiazine nucleus. Starting from 4-methylthio-2-phenyl-6-imino-6*H*-1,3-thiazin-5-carbonitrile hydroperchlorat various 6-substituted 5-amino-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidines can be obtained by reaction with acceptor substituted halogenmethanes under basic conditions in an one pot synthesis.

Funktionalisierte Thieno[2,3-*d*]pyrimidine sind durch ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum gekennzeichnet. Beispielsweise sind Verbindungen mit phosphodiesterasehemmender (Jonas et al. 2002) oder antiviraler (Brancale et al. 2001) Aktivität bekannt. Einige Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one inhibieren die TNF- $\alpha$ -Produktion (Fujita et al. 2002).

Aus Acrylnitrilderivaten **1** und aromatischen Thioamiden **2** sind in Gegenwart von Perchlorsäure 6-Imino-6*H*-1,3-thiazinhydropchlorate **3** zugänglich (Briel et al. 1988). Kürzlich teilten wir mit, dass durch Umsetzung von Thiazin-5-carbonsäureestern **3** (CY=COOEt) mit acceptorsubstituierten Halogenmethanen (Hal-CH<sub>2</sub>-CX) Thiazole **7** erhalten werden können (Briel 2004). Die Thiazole werden hierbei in einer Eintopfreaktion über den Weg **3**  $\rightarrow$  **4**  $\rightarrow$  **5**  $\rightarrow$  **6**  $\rightarrow$  **7** gebildet (Schema).

Überraschenderweise führen identische Umsetzungsbedingungen ausgehend vom Thiazin-5-carbonitril **3a** (CY=CN) nicht zu Thiazolen, sondern zu Thieno[2,3-*d*]-

## Schema



pyrimidinen **11**. Offenbar bewirkt der Austausch des Carbonsäureester-Substituenten durch eine Nitrilgruppe in 5-Position des Thiazins, dass eine unter intermediärer Addition eines Nucleophils NuH (Morpholin oder Wasser/NaOH) zum Thioamid **8** führende Ringöffnungsreaktion gegenüber der alternativen zu **5** führenden intramolekularen Eliminierung dominiert.

Als Ursache dieser Umleitung der Reaktion durch den Substituentenwechsel könnten sowohl elektronische als auch sterische Faktoren eine Rolle spielen. Zum einen sollte das Thiazincarbonitril eine höhere Reaktionsbereitschaft gegenüber NuH besitzen. Andererseits ist, ausgehend von Thiazincarbonitril, eine Stabilisierung des Intermediates **5** durch eine N-H...O=C-Brücke denkbar. Dadurch sollte die Rückreaktion **5**  $\rightarrow$  **4** erschwert sein.

Im Anschluss an die zu **9** führende Dimroth-Umlagerung erfolgt eine Alkylierung der Thiolactamgruppe, so dass, in für Thioxopyrimidincarbonitrile prinzipiell bekannter Weise (Varvounis et al. 1996; Briel 1999), Thieno[2,3-*d*]pyrimidine **11** erhalten werden. Die Ausbeuten bei dieser, von Iminothiazinhydropchloraten zu Thienopyrimidinen führenden, Eintopfreaktion liegen zwischen 64 und 84%. Thiazole konnten in keinem Falle als Nebenprodukte nachgewiesen werden. Während die intermediären Thioamide **8** nicht isoliert werden können, ist es möglich die Umsetzung auf der Stufe der Thioether **10** abzubrechen.

Behandlung von **11c** mit Natronlauge liefert unter Abspaltung der Methylthiogruppe das Thienopyrimidin-4-on **12**. **12** wurde auf eine Hemmung der TNF- $\alpha$ -Produktion nach Stimulation mit Lipopolysaccharid in Monocyten getestet. Hierbei zeigte die Verbindung im Konzentrationsbereich von 25–250  $\mu$ M Hemmwerte von 27–33 %.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Heitzischmikroskop nach Boetius. IR-Spektren: IR-Spektralphotometer 16PC FT-IR Perkin-Elmer.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren: Varian Gemini 300 (300 MHz für  $^1\text{H}$ , 50 MHz für  $^{13}\text{C}$ ). Massenspektren: Hewlett Packard 5989A (70 eV).

### 1. 6-Methylthio-4-phenacylthio-2-phenylpyrimidin-5-carbonitril (10a)

Zu 1 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  werden unter Rühren und Kühlen im Eiswasserbad 0,062 g (0,4 mmol)  $\text{ClCH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ , 0,108 g (0,3 mmol) **3a** (Briel et al. 1988), und 0,086 ml (1 mmol) Morpholin zugegeben. Anschließend wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingeengt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,108 g (95 %). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 152–153 °C ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2212 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1695 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 377 ( $\text{M}^+$ , 76), 105 (100).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,16–7,20 (m, 10 H, arom.), 5,10 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 2,75 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ).  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$  (377,5)

### 2. Thieno[2,3-d]pyrimidine 11a–e

A) Zu 1 ml DMSO werden unter Rühren langsam nacheinander 0,4 mmol  $\text{HalCH}_2\text{CX}$ , 0,108 g (0,3 mmol) **3a**, und NaOH (5 mol/l) (bis zur alkalischen Reaktion des Ansatzes; ca. 0,2 ml) zugegeben. Anschließend wird 10 min auf 100 °C erhitzt. Man lässt erkalten, gießt auf Eiswasser, saugt das Produkt ab und kristallisiert aus Pyridin um.

B) 0,3 mmol **10** wird mit 1 ml  $\text{CH}_3\text{OH}$  und 0,1 ml (0,05 mmol) methanolischer  $\text{NaOCH}_3$ -Lösung (0,5 mol/l) versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Man lässt erkalten, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser.

### 3. 5-Amino-6-benzoyl-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin (11a)

A) Ausgehend von 0,062 g  $\text{ClCH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ . Ausbeute: 0,095 g (84 %).  
B) Ausgehend von 0,113 g **10a**. Ausbeute: 0,1 g (88 %). Gelbe Kristalle vom Schmp. 229–230 °C (Pyridin). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3260 (NH), 1600 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 377 ( $\text{M}^+$ , 100).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,49–8,47, 7,79–7,56 (m, 5 H, arom.), 7,95 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 2,92 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ).  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}_2$  (377,5)

### 4. 5-Amino-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäureamid (11b)

A) Ausgehend von 0,038 g  $\text{ClCH}_2\text{CONH}_2$ . Ausbeute: 0,061 g (64 %). Gelbe Kristalle vom Schmp. 248–254 °C (Pyridin). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3320, 3170 (NH), 1675 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 316 ( $\text{M}^+$ , 100), 271 (32).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,47–8,44, 7,55–7,53 (m, 5 H, arom.), 7,33 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6,87 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 2,84 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ).  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$  (316,4)

### 5. 5-Amino-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäurediethylamid (11c)

A) Ausgehend von 0,05 ml  $\text{ClCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ . Ausbeute: 0,074 g (67 %). Gelbe Kristalle vom Schmp. 178–179 °C (Pyridin). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3310 (NH), 1580 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 372 ( $\text{M}^+$ , 82), 300 (56), 273 (100).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,48–8,45, 7,56–7,54 (m, 5 H, arom.), 6,31 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,52 (q, 4 H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,84 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 1,19 (t, 6 H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$  (372,5)

### 6. 5-Amino-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäuremethylester (11d)

A) Ausgehend von 0,035 ml  $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_3$  und  $\text{NaOCH}_3$ -Lösung in  $\text{CH}_3\text{OH}$  (2,5 mol/l) (ca. 0,4 ml) (anstelle von NaOH). Ausbeute: 0,08 g (81 %). Gelbe Kristalle vom Schmp. 220–222 °C (DMF). (Kohra et al. 1988: Schmp. 188 °C) IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 3350 (NH), 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 331 ( $\text{M}^+$ , 100), 271 (27).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,54–8,51, 7,51–7,48 (m, 5 H, arom.), 6,51 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,88 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ), 2,87 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ).  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$  (331,4)

### 7. 5-Amino-4-methylthio-2-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (11e)

A) Ausgehend von 0,042 ml  $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  und  $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ -Lösung in  $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH}$  (2,5 mol/l) (ca. 0,4 ml) (anstelle von NaOH). Ausbeute: 0,081 g (78 %). Gelbe Kristalle vom Schmp. 177–178 °C (Pyridin). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 3350 (NH), 1678 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 345 ( $\text{M}^+$ , 100).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 8,53–8,48, 7,50–7,46 (m, 5 H, arom.), 6,46 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4,34 (q, 2 H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,83 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 1,39 (t, 3 H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$  (345,4)

### 8. 5-Amino-3,4-dihydro-2-phenyl-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäurediethylamid (12)

0,4 g (1,07 mmol) **11c** werden mit 1,6 ml DMSO und 1,6 ml (16 mmol) NaOH-Lösung (10 mol/l) versetzt. Der Ansatz wird 30 min rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure (ca. 15 %ig) angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,34 g (93 %). Gelbe Kristalle vom Schmp. 267–269 °C (Methylglycol). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450–3350 (NH), 1670 ( $\text{C}=\text{O}$ ). MS:  $m/z$  (%) = 342 ( $\text{M}^+$ , 100).  $^1\text{H}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 12,78 (s, 1 H, NH), 8,14–8,12, 7,60–7,53 (m, 5 H, arom.), 6,84 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,48 (q, 4 H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,18 (t, 6 H, J = 7,0 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta$  = 164,81, 163,90 [ $\text{C}-4$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ], 159,82 ( $\text{C}-2$ ), 155,12 ( $\text{C}-6$ ), 148,51 ( $\text{C}-7a$ ), 131,90 ( $\text{C}$ -Phenyl,para), 131,56 ( $\text{C}$ -Phenyl,ipso), 128,67, 127,94 ( $\text{C}$ -Phenyl,meta,ortho), 112,40, 93,97 ( $\text{C}-4a$ ,  $\text{C}-5$ ), 41,42 ( $\text{CH}_2$ ), 13,83 ( $\text{CH}_3$ ).  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (342,4)

Für die Infrarot-, Massen- und NMR-Spektren sowie die Elementaranalysen wird den Angehörigen des Instituts für Analytische Chemie der Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität Leipzig gedankt. Für die TNF- $\alpha$ -Testung (Testmodell siehe Ludwig 2003) wird Frau Prof. S. Hauschild, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie der Universität Leipzig gedankt.

## Literatur

- Brancale A, McGuigan C, Algain B, Savy P, Benhida R, Fourrey J L, Andrei G, Snoeck R, De Clercq E, Balzarini J (2001) Thieno analogues retain full antiviral activity. *Bioorg Med Chem Lett* 11: 2507–2510.  
Briel D, Sieler J, Wagner G, Schade W (1988) Synthesis of 6-imino-6H-1,3-thiazines. *Phosphorus Sulfur* 35: 55–56.  
Briel D (1999) Intramolekulare ANRORC-Reaktion ausgehend von Pyrano[4,3-d]pyrimidinen – eine neue Methode zur Synthese von Thieno[2,3-d]pyrimidinen. *Pharmazie* 54: 858–860.  
Briel D (2004) A new synthesis of thiazole derivatives via ring transformation of 6-imino-6H-1,3-thiazine hydroperchlorates. *Heterocycles* 63: 2319–2328.  
Fujita M, Hirayama T, Ikeda N (2003) Design, synthesis and bioactivities of novel diarylthiophenes: inhibitors of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) production. *Bioorg & Med Chem* 10: 3113–3122.  
Jonas R, Eggenweiler H M, Schelling P, Christadler M, Beier N (2002) Benzylaminothienopyrimidines as phosphodiesterase V inhibitors. *PCT Int. Appl. WO 02 18389* (März 2002). *CA* (2002) 136: 216765c.  
Kohra S, Tominaga Y, Hosomi A (1988) Synthesis of pyrimidine derivatives by the reaction of ketene diithioacetals with amides. *J Heterocycl Chem* 25: 959–968.  
Ludwig F A (2003) Dissertation Leipzig und dort ref. Lit.  
Varvounis G, Giannopoulos T (1996) Synthesis, chemistry, and biological properties of thienopyrimidines. *Adv Heterocycl Chem* 66: 193–273 (Übersichtsartikel) und dort ref. Lit.