

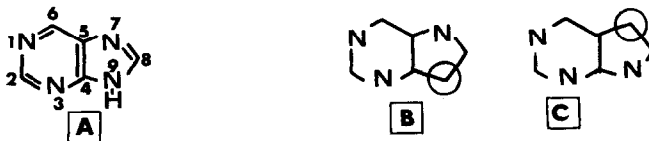
PYRROLO [3.2 -d] PYRIMIDINE
 AUS PYRIMIDO [4.5 -b][1.4] THIAZINEN

Helmut Fenner und Harald Motschall

Fachbereich Pharmazie der Freien Universität
 D- 1) BERLIN-DAHLEM

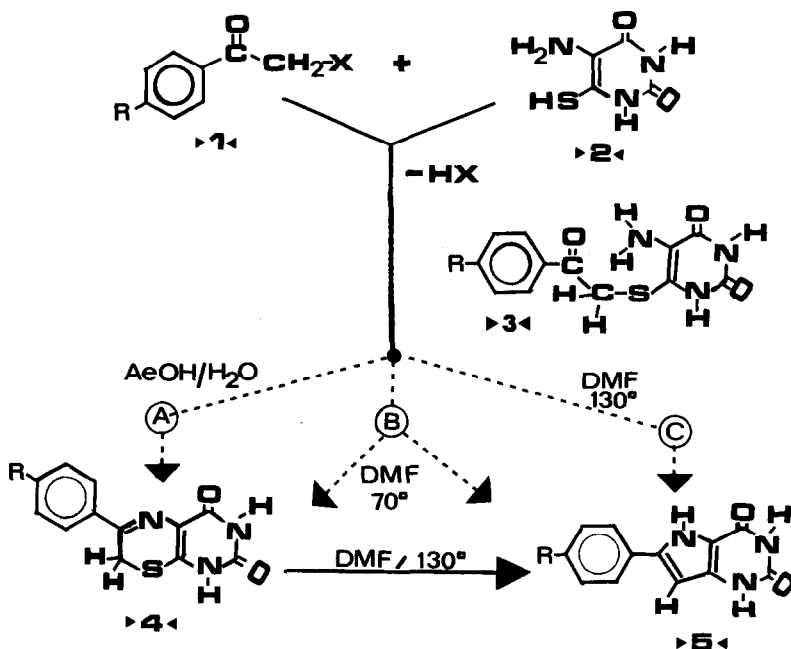
(Received in Germany 28 September 1971; received in UK for publication 4 October 1971)

Pyrrolopyrimidine sind als heterocyclische Basen in einigen natürlich vorkommenden Nucleosid-Antibiotika aufgefunden worden, z.B. in Tubercidin, Toyocamycin und Viomycin. (1-5) Darüberhinaus sollten diese Verbindungen als Purin-analoge Systeme (Deazapurine) allgemeines Interesse als mögliche Antimetaboliten von Derivaten des Purins (A) besitzen. Während die Darstellung von Pyrrolo [2.3 -d]-pyrimidinen (C), den 7-Deazapurinen, leicht aus den entsprechenden 6-Aminopyrimidin-Derivaten gelingt, ist die Synthese der isomeren Pyrrolo [3.2 -d]-pyrimidine (B), den 9-Deazapurinen, bisher nur in einigen Fällen aus Pyrimidin-Derivaten mit einer aktiven Methylgruppe möglich gewesen. (6-10) Wie wir fanden, lassen sich Pyrimido [4.5 -b][1.4] thiazin -Derivate, über deren Synthese wir berichtet haben, (11), thermisch in Pyrrolo [3.2 -d]pyrimidin-Derivate überführen. (12)



Bei der Reaktion von Phenacylchlorid (1 , R=H, X=Cl) oder p-Bromphenacylbromid (1 , R=Br, X=Br) mit 6-Thiouramil (2) unter Stickstoff in acetat-gepufferter Lösung in Äthanol/Wasser erhält man über eine unter diesen Bedingungen nicht fassbare Zwischenstufe (3) die 6-Phenyl-pyrimido [4.5 -b][1.4] thiazin -Derivate (4).

In anderen Lösungsmitteln und bei Reaktionstemperaturen von über 60° - 70° verläuft die Reaktion nicht in der beschriebenen Weise. So erhält man beim Erhitzen der Komponenten **1** und **2** in DMF neben den gelb gefärbten Pyrimidothiazin-Derivaten vom Typ **4** in beiden Fällen ein weißes, hoch schmelzendes Nebenprodukt, dessen Elementaranalysen, Massenspektrum und UV- sowie NMR-Daten auf eine Schwefelabspaltung aus dem Thiazin-System schließen ließen. Diese Reaktion verläuft quantitativ, wenn man **1** und **2** für 3-4 Stunden auf ca. 130° erhitzt. Um entscheiden zu können, ob die Entstehung des Schwefel-freien Produkts mit der Thiazin-Bildung im Zusammenhang steht, untersuchten wir die thermische Reaktion von reinem Pyrimidothiazin (**4**): beim 4-stündigen Erhitzen von **4a** und **4b** in DMF auf ca. 130° gelingt die quantitative Überführung in die schwefelfreien Verbindungen, denen wir aufgrund ihrer Elementaranalysen, Massenspektren, UV- und NMR-Daten die Struktur von 6-Phenyl-2,4-dioxo-tetrahydro-pyrrolo [3.2-d]pyrimidin-Derivaten zuordneten (**5**, R=H bzw. R=Br):



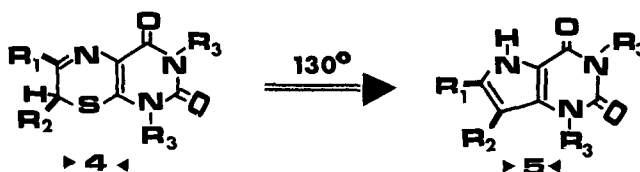
Um den Mechanismus und die strukturellen Voraussetzungen für diese unerwartete Reaktion genauer kennenzulernen, haben wir das Verhalten von Pyrimidothiazin-Derivaten mit Substituenten in 7-Stellung des Pyrimidothiazin-Systems sowie von im Pyrimidin-Teil N-substituierten Pyrimidothiazin-Derivaten untersucht. Darüberhinaus interessierte uns, ob die thermische Entschwefelung von Thiazin-Derivaten auch in anderen Lösungsmitteln gelingt.

Wir fanden, daß Lösungsmittelleffekte unter anaeroben Bedingungen für den beschriebenen Reaktionsverlauf keine Bedeutung haben - auch durch rückfließendes Erhitzen der Thiazin-Derivate in Xylol oder in Eisessig erhält man die Pyrrolopyrimidine vom Typ **5**.

Substituenten in 7-Stellung des Pyrimidothiazin-Systems beeinflussen den Reaktionsverlauf der Umwandlung in Pyrrolopyrimidine nicht, wie wir am Beispiel des 6,7-Diphenyl-Derivats **4c** sowie am Beispiel des 6-Phenyl-7-methyl-Derivats **4d** untersuchten.

Auch im Pyrimidin-Teil N-methylierte Pyrimidothiazin-Derivate zeigen die gleiche Reaktion - die Verbindungen **4e** (R_1 u. R_2 = Phenyl, R_3 = Methyl), **4f** (R_1 = Phenyl, R_2 = Methyl, R_3 = Methyl) sowie **4g** (R_1 = Phenyl, R_2 = H, R_3 = Methyl) liefern die entsprechenden Pyrrolopyrimidin-Derivate:

BEISPIELE FÜR **5**:
(NMR-Werte in δ)



5a: R_1 = Phenyl, R_2 = H, R_3 = H, weiße Nadeln, Fp. über 330°

$C_{12}H_9N_3O_2$, M^+ : 227, NMR:(DMSO) 12.16 (N-H), 10.5 (2 N-H), 7.2-7.5 (m) 6H

5b: R_1 = p-Bromphenyl, R_2 = H, R_3 = H, weiße Nadeln, Fp.: über 330°

$C_{12}H_8N_3O_2Br$, M^+ : 306, NMR:(DMSO) wie bei 5a

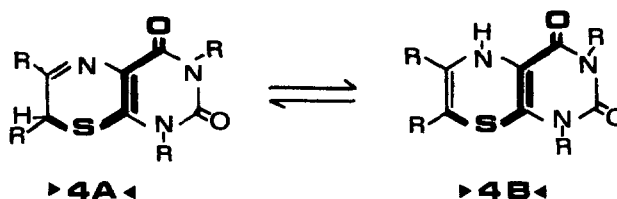
5c: R_1 = p-Bromphenyl, R_2 = H, R_3 = CH_3 , weiße Nadeln, Fp.: über 330°

$C_{14}H_{12}N_3O_2Br$, M^+ : 334, NMR:(DMSO) 12.64 (N-H), 7.2-7.56(m) 5H,
3,6 (N- CH_3), 3,4 (N- CH_3)

5d: R_1 u. R_2 = Phenyl, R_3 = CH_3 , weiße Blättchen, Fp.: 320°

$C_{20}H_{17}N_3O_2$, M^+ : 331, NMR:(DMSO) 12.5 (N-H), 7.25-7.42 (m) 10H, 3.3 (N- CH_3),
3.0 (N- CH_3)

Unsere z. Zt. durchgeführten Untersuchungen zum Mechanismus dieser Reaktion sollen vor allem zur Klärung der Frage beitragen, ob die beobachtete Ring-Verengung vom 1.4-Thiazin-Derivat zum Pyrrol-System über die bei Normaltemperatur vorliegende 7.8-Dihydro-Struktur **4A** oder über die tautomere 5.8-Dihydro-Struktur **4B** verläuft:



Untersuchungen an Pyrimidothiazin-Derivaten ohne eine Keto-pyrimidin-Struktur werden zeigen, ob die Pyrimidothiazin-Pyrrolopyrimidin-Umwandlung als eine thermische Eliminierungsreaktion eines vinylogenen Thioester-Derivats zu verstehen ist.

LITERATUR:

- 1) K. Anzai, G. Nakamura u. S. Suzuki ; J. Antibiotics (Tokyo) 10 A, 201 (1957)
- 2) J. H. Bowie, A. W. Johnson u. G. Thomas ; Tetrahedron Letters 1964, 863
- 3) E. C. Taylor u. R. W. Hendess ; J. Am. Chem. Soc. 86, 951 (1964)
- 4) J. Davoll ; J. Chem. Soc. 1960, 131
- 5) E. C. Taylor u. E. E. Garcia ; J. Org. Chem. 30, 655 (1965)
- 6) K. Tanaka, T. Sugawa, R. Nakamori, Y. Sanno u. Y. Ando ; Yakugaku Zasshi 75, 770 (1955) C. A. 49, 14001 (1955)
- 7) F. L. Rose ; J. Chem. Soc. 1954, 4116
- 8) K. Tanaka et al. ; Japan. Patent 223(21. Jan. 1955) C. A. 50, P 16879 (1956)
- 9) K. Tanaka et al. ; Japan. Patent 1375(27. Febr. 1958) C. A. 53, P1389 (1959)
- 10) W. Pfeleiderer u. H. Mosthaf , Chem. Ber. 90, 738 (1957)
- 11) H. Fenner u. H. Motschall ; Tetrahedron Letters , in press
- 12) H. Fenner; Vortr. " Third International Congress of Heterocycl. Chem. ", Sendai/Japan 23. - 27.8.1971