

According this procedure the following products were synthesized: conjugate of **1** with L-glycine (AD1), 6(α-amino acetamido) phenyl amino acetyl 3,3 dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo (3,2,0) heptane-2-carboxylic acid, conjugate of **1** with β-alanine (AD2), 6(α-amino propionamido) phenyl amino acetyl 3,3 dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo (3,2,0) heptane-2-carboxylic acid, conjugate of **1** with L-phenyl alanine (AD3), 6(α-amino β-phenyl propionamido) phenyl amino acetyl 3,3 dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo (3,2,0) heptane-2-carboxylic acid, conjugate of **1** with L-histidine (AD4), 6(α-amino-β-imidazole propionamido) phenyl amino acetyl 3,3 dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo (3,2,0) heptane-2-carboxylic acid, conjugate of **1** with glycylglycine (AD5), 6(N-glycylglycinamido) phenyl amino acetyl 3,3 dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyclo (3,2,0) heptane-2-carboxylic acid. Their physical characteristics are reported in the Table. The partition coefficient of the synthesized compounds was determined between octan-1-ol and phosphate buffer (pH-7.4) [4]. The plasma protein binding studies of the synthesized compounds was determined by the equilibrium dialysis method reported by Vander belt using a cellophane membrane and saline phosphate buffer (pH-7.4) [5]. The rate of hydrolysis of the compounds was determined at 37 °C in simulated intestinal fluid (pH-7.4) [6]. The results are shown in the Fig. The antibacterial activity of AD1, AD2, AD3, AD4, AD5 and **1** was determined as minimum inhibitory concentration (MIC) against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. Typhi* [7]. The James and Norman in situ rat gut technique was used to perform the absorption studies of the synthesized compounds [8].

References

- 1 Mandell, G. L.; Goodman, A. G.: *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed.; p. 1115, New York 1985
- 2 Kirby, W. M. M.; Kind, A. C.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **145**, 291 (1967)
- 3 Toth, I.; Williaum, A. G.: *Int. J. Pharm.* **73**, 256 (1991)
- 4 Leo, A.; Hansche, E. D.: *Chem. Rev.* **71**, 525 (1971)
- 5 Martin, A. N.; Swarbrick, J.; Chun, A. H. C.: *Physical Pharmacy*, 2nd ed., p. 344, Lea and Febiger, Philadelphia 1969
- 6 The United States Pharmacopoeia, 21st revision, p. 1424, The United States Pharmacopoeia Convention, Rockville 1985
- 7 The Pharmacopoeia of India, Published by controller of Publication, Govt. of India, New Delhi, Vol. II, p. A88, 1985
- 8 James, T. D.; Norman, F.: *J. Pharm. Sci.* **58**, 1196 (1969)

Received January 15, 1999

Accepted April 27, 1999

Dr. D. V. Kohli
Dept. of Pharm. Sci.
Dr. H. S. Gour University
Sagar (M.P.) 470003
India

Institut für Pharmazie, Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig, Germany

Intramolekulare ANRORC-Reaktion ausgehend von Pyrano[4,3-d]pyrimidinen – eine neue Methode zur Synthese von Thieno[2,3-d]pyrimidinen

D. BRIEL

Funktionalisierte Thienopyrimidine sind durch ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum gekennzeichnet [1–3]. So zeigen Thieno[2,3-d]pyrimidine, die in 2- und 4-Position mit Aryl- oder Alkylgruppen substituiert sind, unter anderem analgetische, entzündungshemmende, blutzuckersenkende Eigenschaften [1, 2, 4]. Verschiedene 2- oder 4-Aryl-thieno[2,3-d]pyrimidine, die in 5-Position mit einer Amino- und in 6-Position mit einer Carbonsäure-estergruppe funktionalisiert sind, besitzen antibakterielle Eigenschaften [1, 5–7].

Thieno[2,3-d]pyrimidine mit einer Carbonsäureester- oder einer anderen Acceptorgruppe in 6-Position können durch Umsetzung funktionalisierter Pyrimidinthione mit acceptorsubstituierten Halogenmethanen erhalten werden. Hierbei erfolgt eine Cyclisierung der zunächst gebildeten Thioether unter Anellierung eines Thiophenringes [1, 2, 4, 8]. Eine elegante Synthesevariante für die als Ausgangsstoffe benötigten Pyrimidinthione geht von Diaryl-dithiazoliumsalzen **1** aus [9–11]. Die **1** sind durch Oxidation aromatischer Thioamide leicht zugänglich [10]. Bei Einwirkung acceptorsubstituierter Acetonitrile auf **1** erfolgt Ringöffnung und Schwefel-Extrusion, so daß die Thioamide **2** gebildet werden. Die **2** werden in der Regel nicht isoliert, sie unterliegen Cyclisierungsreaktionen [9, 10, 12, 13].

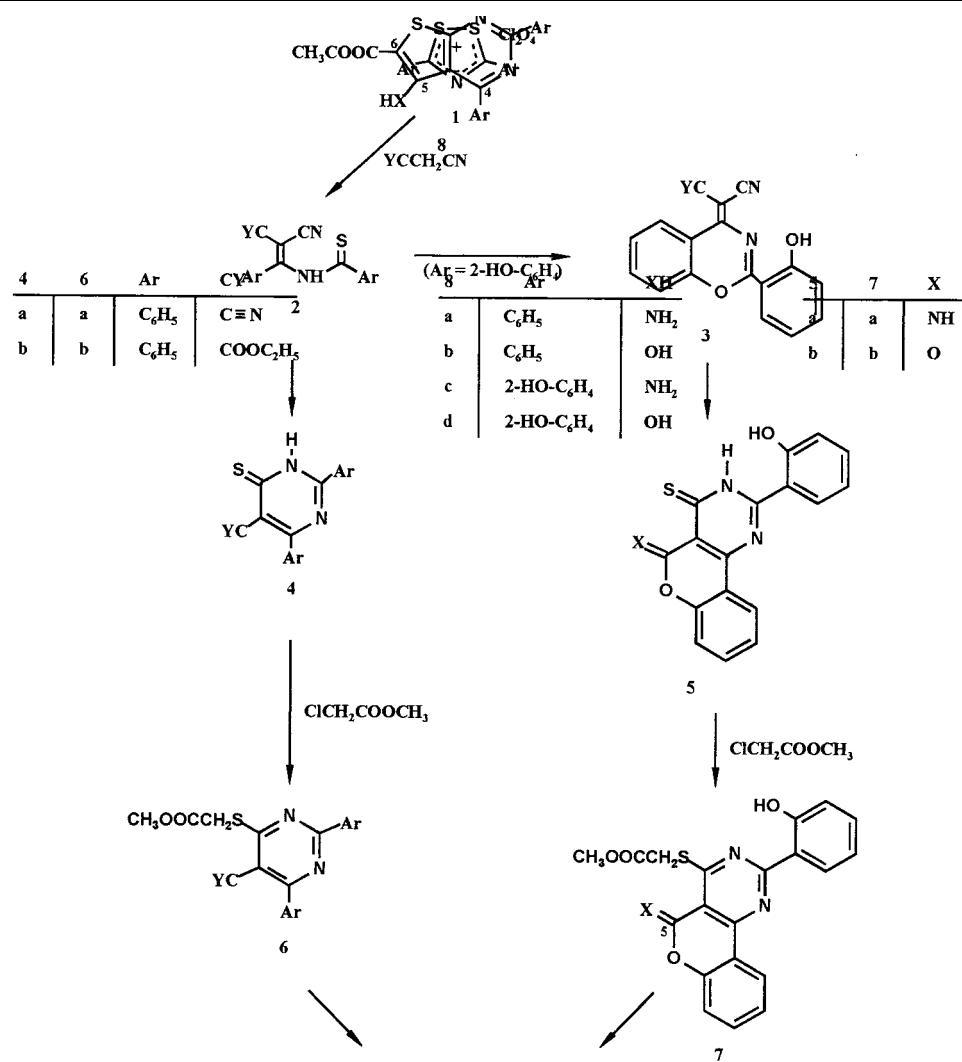
Das Cyclisierungsverhalten der aus Dithiazoliumsalzen **1*** mit Malodinitril oder Cyanessigsäureethylester erhaltenen Thioamide **2** wird durch die funktionelle Ausrüstung des Arylsubstituenten geprägt. Ist Ar ein unsubstituierter- oder substituierter [10] Phenylrest, so erfolgt eine cyclisierende Addition des Thioamid-Schwefel-Atoms an die Nitrilgruppe, so daß – via Iminothiazine – Pyrimidinthione **4** erhalten werden [9, 10]. Die **4** können mit acceptorsubstituierten Halogenmethanen wie z. B. Chloressigsäuremethylester zu den Thioethern **6** umgesetzt werden. Durch Thorpe-Dieckmann-Cyclisierung der **6** sind die substituierten Thieno[2,3-d]pyrimidine **8** zugänglich.

Ist Ar eine o-Hydroxyphenyl-Gruppe, so ist es nicht möglich, Pyrimidinthione zu erhalten. Statt dessen werden unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff Benzoxazine **3** gebildet [12], die anschließend in Pyrano[4,3-d]pyrimidine **5** überführt werden können [13].

Die Pyrano[4,3-d]pyrimidine **5** weisen mit ihrer in den Pyranring eingebundenen cyclischen Imidsäureester- bzw. Lactonstruktur eine elektrophile Gruppe auf. Somit sollte es möglich sein, dieses Strukturelement für weiterführende Ringumwandlungsreaktionen zu nutzen. Daher wurden Versuche zur Darstellung von Thienopyrimidinen unternommen.

Durch Umsetzung der **5** mit Chloressigsäuremethylester wurden die Thioether **7** in guten Ausbeuten (76 bzw. 87%) erhalten. Diese Thioether sollten nach Deprotonierung der aktiven Methylengruppe, gefolgt von einem nucleophilen Angriff des Carbanions auf das 5-ständige (Imino)carbonyl-C-Atom des Heterocyclus in einer intramolekularen ANRORC-Reaktion (addition of a nucleophile, ring opening and ring closure) [14] zu Thieno[2,3-

Schema



d]pyrimidinen **8** führen. Derartige Versuche wurden unter Verwendung von Triethylamin, Natriummethylat und Natriumhydrid als Hilfsbasen durchgeführt. Der Verlauf dieser Umsetzungen war im starken Maße von der eingesetzten Hilfsbase abhängig. Während die Einwirkung von Natriummethylat auf **7a** bzw. von Triethylamin oder Natriumhydrid auf **7b** zu einer Vielzahl von Produkten führte, konnte durch Umsetzung von **7a** mit Natriumhydrid in DMSO das Thieno[2,3-*d*]pyrimidin **8c** in 46%iger Ausbeute erhalten werden. Bei Verwendung von Triethylamin wurde dieses Produkt nach einer 4stündigen Reaktionszeit bei 100 °C in deutlich besserer Ausbeute (68%)

gewonnen. Das Thieno[2,3-*d*]pyrimidin **8d** war durch 5 min Erhitzen des Pyrano[4,3-*d*]pyrimidins **7b** mit Natriummethylat/DMSO in 75%iger Ausbeute zugänglich. Der Reaktionsverlauf lässt vermuten, daß dem Angriff der Methylengruppe der Pyrano[4,3-*d*]pyrimidine **7** auch eine Ringöffnung des Pyranringes unter Bildung von intermediärem Bis(*o*-hydroxyphenyl)-pyrimidin-carbonitril bzw. carbonsäureester vorausgehen kann. Die Strukturzuordnung der Thieno[2,3-*d*]pyrimidine **8c, d** – in Abgrenzung zu den strukturisomeren Pyrano[4,3-*d*]pyrimidinen **7a, b** – ist durch Vergleich der IR- und ¹H-NMR-spektren möglich.

Experimenteller Teil

NMR: Varian Gemini 300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz); MS: Hewlett Packard 5989A (70 eV); IR: Perkin Elmer 16PCFT-IR.
Die Ergebnisse der Elementaranalysen lagen innerhalb der üblichen Toleranzgrenzen.

1. 4-(Methoxycarbonyl-methylthio)-2,6-diphenyl-pyrimidin-5-carbonitril (6a)

1,0 g (3,5 mmol) **4a** [9] werden in einer Mischung aus 5 ml DMF, 10 ml CH_3OH und 0,52 ml (3,8 mmol) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ gelöst. Nach Zugabe von 0,34 ml (3,6 mmol) $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_3$ wird der Ansatz 10 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 1,1 g (87%). Farblose Kristalle, Schmb.: 178 to 181 °C (DMF). IR (KBr, cm^{-1}): 2235 (C≡N), 1745 (CO). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 8,47–7,59 (m, 10 H, aromat.), 4,36 (s, 2 H, SCH_2CO), 3,71 (s, 3 H, OCH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (361,4)

2. 4-(Methoxycarbonyl-methylthio)-2,6-diphenyl-pyrimidin-5-carbonsäure-ethylester (6b)

1,0 g (3 mmol) **4b** [9] werden in einer Mischung aus 10 ml CH_3OH und 0,46 ml (3,3 mmol) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ gelöst. Nach Zugabe von 0,3 ml (3,3 mmol) $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_3$ wird der Ansatz 30 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,72 g (58%). Farblose Kristalle, Schmb.: 116–117 °C (CH_3OH). IR (KBr, cm^{-1}): 1740 (COOCH₃), 1715 (COOC₂H₅). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 8,56–7,47 (m, 10 H, aromat.), 4,20 (q, 2 H, OCH_2), 4,08 (s, 2 H, SCH_2CO), 3,77 (s, 3 H, OCH_3), 1,04 (t, 3 H, CH_3). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (408,5)

3. 2-(2-Hydroxy-phenyl)-5-imino-5 H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin-4-ylthioglycolsäuremethylester (7a)

0,5 g (1,56 mmol) **5a** [11] werden mit 5 ml DMF, 0,5 ml (3,6 mmol) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ und 0,3 ml $\text{ClCH}_2\text{COOCH}_3$ versetzt. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,53 g (87%). Hellegelbe Kristalle, Schmb.: 225–229 °C (CH_3CN). IR (KBr, cm^{-1}): 3300 (NH), 1740 (COO). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 13,35 (s, 1 H, OH), 12,40–12,10 (1 H, NH), 8,53–7,02 (m, 8 H, aromat.), 4,05 (s, 2 H, SCH_2CO), 3,75 (s, 3 H, OCH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (393,4)

4. 2-(2-Hydroxy-phenyl)-5-oxo-5 H-[1]benzopyrano[4,3-d]pyrimidin-4-ylthioglycolsäuremethylester (7b)

Analog der Darstellung von **7a**, nur unter Verwendung von 0,59 g (1,56 mmol) **5b** [11]. Ausbeute: 0,47 g (76%). Hellegelbe Kristalle, Schmb.: 223–235 °C ($\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$). IR (KBr, cm^{-1}): 1732 (COO), 1730 (CO). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 13,14 (s, 1 H, OH), 8,45–7,02 (m, 8 H, aromat.), 4,23 (s, 2 H, SCH_2CO), 3,68 (s, 3 H, OCH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (394,4)

5. 5-Amino-2,4-diphenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäuremethylester (8a)

(0,5 g/1,4 mmol) **6a** werden in einer Mischung aus 10 ml CH_3OH und 2 ml DMF suspendiert. Nach Zugabe von 2,8 ml (1,4 mmol) CH_3ONa -Lösung (0,5 mol/l in CH_3OH) wird der Ansatz kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,4 g (80%). Gelbe Kristalle, Schmb.: 228–236 °C (DMF). IR (KBr, cm^{-1}): 3490, 3350 (NH₂, OH), 1680 (COO). MS: m/z (%) = 361 (M⁺, 70), 328 (M⁺-33, 100), $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 6,08 (s, 2 H, NH₂), 8,49–8,47 (2 H, aromat.), 7,79–7,54 (2 H, aromat.), 3,82 (s, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 169,07 (C-7a), 164,64 (COO), 163,90 (C-4), 160,97 (C-2), 147,23 (C-5), 136,81, 136,51, 131,74, 130,85, 129,13, 128,62 (C-phenyl), 118,76 (C-4a), 94,22 (C-6); 50,00 (CH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (361,4)

6. 5-Hydroxy-2,4-diphenyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäuremethylester (8b)

0,4 g (0,98 mmol) **6b** werden in einer Mischung aus 3 ml CH_3OH und 2 ml (1 mmol) CH_3ONa -Lösung (0,5 mol/l in CH_3OH) gelöst. Der Ansatz wird 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Zugabe von 1 ml wäßriger HCl (1 mol/l) wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 0,28 g (79%). Farblose Kristalle, Schmb.: ab 240 °C Zers. (DMF). Lit. Schmb. [15]: 240 °C Zers. IR (KBr, cm^{-1}): 3250 (breit, OH), 1680 (COO). MS: m/z (%) = 362 (M⁺, 100). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 10,73 (s, 1 H, OH), 8,67–7,51 (m, 10 H, aromat.), 3,99 (s, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 168,97 (C-7a), 167,61 (C-4), 164,29 (COO), 162,43 (C-2), 157,93 (C-5), 136,96, 136,91, 131,35, 10,57, 130,48, 129,02, 128,65, 127,90 (C-phenyl), 117,32 (C-4a), 100,51 (C-6), 52,61 (CH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (362,4)

7. 5-Amino-2,4-bis(2-hydroxy-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäuremethylester (8c)

Methode A: Zur Lösung von 12 mg NaH (0,5 mmol) in 2 ml abs. DMSO werden 100 mg (0,25 mmol) **7a** gegeben. Der Ansatz wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0,5 ml CH_3COOH (50proz. wäßrige Lösung) zugegeben. Der Niederschlag wird angesaugt und mit H_2O gewaschen. Ausbeute: 46 mg (46%).
Methode B: 100 mg **7a** werden mit 2 ml abs. DMSO und 0,3 ml (2 mmol) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ versetzt. Der Ansatz wird unter Rühren 4 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird das $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ i. Vak. vertrieben. Man läßt erkalten, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit CH_3COOH (50proz. wäßrige Lösung). Ausbeute: 68 mg (68%). Gelbe Kristalle, Schmb.: 249–262 °C ($\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3480, 3370 (NH₂, OH), 1680 (COO). MS m/z (5) = 393 (M⁺-33, 100). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 10,05 (OH), 8,48–6,96 (m, 8 H, aromat.), 6,10 (NH₂), 3,83 (s, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}([\text{D}_6]\text{Pyridin})$: δ = 168,97 (C-7a), 165,14 (COO), 162,07 (C-4), 160,86 (C-2), 148,03 (C-5), 161,15, 155,96 (CO-phenyl), 133,96, 132,70, 130,24, 129,80, 120,23 (C-phenyl), 120,04 (C-4a), 119,48, 118,92, 117,28, 113,34 (C-phenyl), 95,45 (C-6), 51,70 (CH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

8. 5-Hydroxy-2,4-bis(2-hydroxy-phenyl)-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäuremethylester (8d)

100 mg (0,25 mmol) **7b** werden in 1 ml abs. DMSO suspendiert. Nach Zugabe von 54 mg Na(OCH₃) wird der Ansatz 5 min auf 100 °C erhitzt. Man läßt erkalten und gießt in 2 ml CH_3COOH (10proz. wäßrige Lösung) ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H_2O gewaschen. Ausbeute: 75 mg (75%). Gelbe Kristalle, Schmb.: 210–213 °C ($\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{OH}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3335 breit, OH, 1670 (COO). MS: m/z (%) = 394 (M⁺, 40), 361 (M⁺-33, 100). $^1\text{H-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 13,18 (OH), 10,39 (OH), 8,49–6,96 (m, 8 H, aromat.), 3,87 (s, 3 H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}([\text{D}_6]\text{DMSO})$: δ = 166,77 (C-7a), 163,76 (COO), 161,35 (C-4), 160,97 (C-2), 160,43, 155,91 (CO, phenyl), 155,39 (C-5), 134,09, 131,90, 130,94, 129,37 (C-phenyl), 120,17 (C-4a), 119,59, 119,01, 118,27, 118,17, 116,28 (C-phenyl), 102,25 (C-6), 52,61 (CH_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (394,4)

* Dithiazoliumsalze **1**, bei denen Ar ein unsubstituierter oder ein, mit einem nicht deprotonierungsfähigen Substituenten funktionalisierter Arylrest ist, sind nicht deprotonierbar und können somit nur als Salze vorliegen. Ist dagegen Ar ein Hydroxyphenyl-Rest, dann werden bei Einwirkung von Basen zunächst ungeladene Dithiazole gebildet, welche anschließend Folgereaktionen unterliegen können. Siehe hierzu [10, 12] und dort ref. Lit.

Herrn Dr. Hennig, Bereich Analytik der Fakultät für Chemie der Universität Leipzig danke ich für die Anfertigung und die Interpretationshilfen der NMR-Spektren. Für die Anfertigung der Infrarot- und Massen-Spektren sowie der Elementaranalysen wird den Angehörigen des Bereiches Analytik der Fakultät für Chemie der Universität Leipzig gedankt.

Literatur

- Ibrahim, Y. A.; Elwahy, A. H. M.: *Adv. Heterocycl. Chem.* **65**, 235 (1996) und dort ref. Lit.
- Varvounis, G.; Giannopoulos, T.: *Adv. Heterocycl. Chem.* **66**, 193 (1996) und dort ref. Lit.
- Briel, D.: *Pharmazie* **53**, 227 (1998)
- Geies, A. A.: *Pharmazie* **52**, 500 (1997)
- El-Bahae, S.; Assy, M. G.: *Pharmazie* **45**, 216 (1990)
- Khalil, Z. H.; Geies, A. A.: *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **60**, 4 (1991)
- Ram, V. J.: *J. Prakt. Chem.* **331**, 957 (1989)
- El-Dean, A. M. K.: *Monatsh. Chem.* **129**, 523 (1998)
- Holzer, M.; Dobner, B.; Briel, D.: *Liebigs Ann. Chem.* 895 (1994)
- Liebscher, J.; Hartmann, H.: *Heterocycles* **23**, 997 (1985) und dort ref. Lit.
- Shibuya, I.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55**, 2157 (1982)
- Briel, D.; Leistner, S.; Wagner, G.: *Synthesis* 535 (1985)
- Briel, D.; Leistner, S.; Wagner, G.: *Synthesis* 147 (1986)
- van der Plas, H. C.: *Acc. Chem. Res.* **11**, 462 (1978)
- Briel, D.; Wagner, G.; Lohmann, D.; Laban, D.: *DD 258012 A1* (1988); ref.: *CA* **110**, 75556 (1989)

Eingegangen am 16. April 1999
Angenommen am 1. Juni 1999

Priv. Doz. Dr. D. Briel
Brüderstr. 34
D-04103 Leipzig