

HANS BEYER und HEINRICH HANTSCHSEL

Über Thiazole, XLI¹⁾Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-amine²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 21. September 1961)

Thiazolyl-(2)-guanidine lassen sich mit β -Dicarbonylverbindungen in guter Ausbeute zu Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-aminen kondensieren. Ein Einfluß der Substituenten am Thiazolkern auf die Reaktionsfähigkeit der Guanidinogruppe war nicht erkennbar. Umgekehrt kann man die β -Dicarbonylverbindungen erst mit Guanylthioharnstoff zu Pyrimidyl-(2)-thioharnstoffen kondensieren und diese dann mit α -Halogenketoverbindungen zu Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-aminen umsetzen.

Im Rahmen der Untersuchungen über die Umsetzungen von Thiazolyl-(2)-guanidinen interessierte uns die Frage, ob die Substituenten am Thiazolkern einen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit der Guanidinogruppe ausüben.

Zu diesem Zweck kondensierten wir die in der XL. Mitteil.¹⁾ beschriebenen Thiazolyl-(2)-guanidine (I–IX) mit β -Dicarbonylverbindungen, und zwar zunächst mit *Acetylaceton* und *Acetessigsäure-äthylester*. Hierbei entstehen die betreffenden Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-amine (Ia–IXa bzw. Ib–IXb), die in den Tab. 1 und 2 zusammengefaßt sind.

Entsprechend verlaufen die Kondensationen mit anderen 1,3-Diketonen, z. B. setzt sich 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-guanidin mit *Benzoylaceton* zu [4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-[4-methyl-6-phenyl-pyrimidyl-(2)]-amin um. Demgegenüber tritt die Reaktion mit *Malonsäure-diäthylester* oder *Cyanessigsäure-äthylester* erst in Gegenwart von Natriumäthylat als Kondensationsmittel ein. Wir erhielten auf diese Weise z. B. aus 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-guanidin das [4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-[4,6-dihydroxy-pyrimidyl-(2)]-amin bzw. das [4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-[4-amino-6-hydroxy-pyrimidyl-(2)]-amin; beide Verbindungen lösen sich in Laugen.

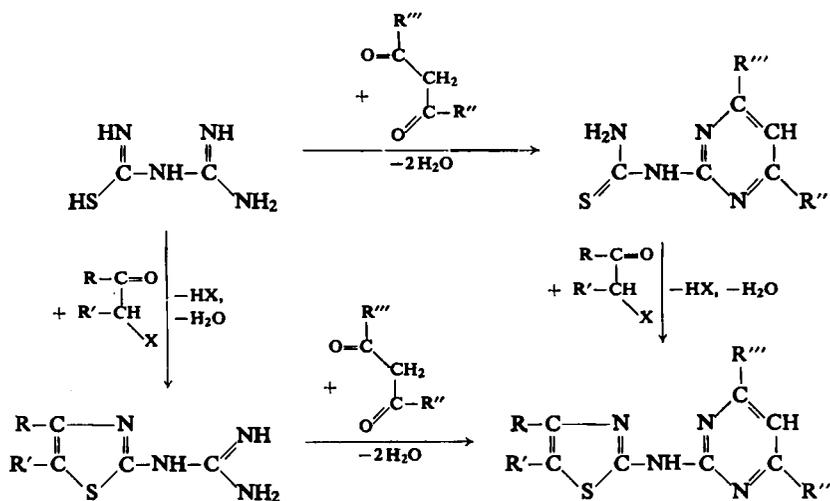
Sämtliche in den Tab. 1 und 2 aufgeführten sekundären heterocyclischen Amine sind farblose, kristalline Substanzen, die sich in Wasser kaum lösen.

Interessant ist, daß man die Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-amine auch auf dem umgekehrten Syntheseweg erhalten kann, indem man den Guanylthioharnstoff zuerst mit der β -Dicarbonylverbindung zu den bisher unbekanntenen Pyrimidyl-(2)-thioharnstoffen kondensiert und diese anschließend mit der α -Halogenketoverbindung umsetzt. Beispielsweise stellten wir so aus Guanylthioharnstoff und *Acetylaceton* den 4,6-Dimethyl-pyrimidyl-(2)-thioharnstoff dar, wobei nur der Guanylrest reagiert. Daraus erhält man dann mit ω -Brom-acetophenon das Amin Va.

¹⁾ XL. Mitteil.: H. BEYER und H. HANTSCHSEL, Chem. Ber. **95**, 893 [1962], vorstehend.

²⁾ Vgl. H. HANTSCHSEL, Dissertat. Teil B, Univ. Greifswald 1957.

Für die Synthese dieser neuen Stoffklasse ergibt sich somit folgendes allgemeine Reaktionsschema:



Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-amine (vgl. Tab. 1 und 2). Allgemeine Arbeitsvorschrift: Bei den Umsetzungen mit *Acetylaceton* bzw. *Acetessigester* wird das betreffende *Thiazolyl-(2)-guanidin* zunächst mit einem Überschuß der Dicarbonylverbindung bis zur beginnenden Kristallabscheidung erhitzt. Nach 10–20 Min. fügt man entsprechend der Löslichkeit des Niederschlags je g des *Thiazolyl-(2)-guanidins* 10–20 ccm Methanol oder Butanol zu und erhitzt weitere 30–40 Min. unter Rückfluß. Der in der Kälte ausfallende Niederschlag wird mit wenig kaltem Äthanol und Äther gewaschen und aus Dimethylformamid oder Butanol umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen durchschnittlich 60–80%.

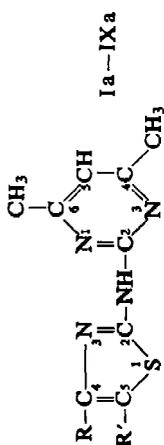
[4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-[4-methyl-6-phenyl-pyrimidyl-(2)]-amin: 1 g *4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-guanidin* wird mit 5 g *Benzoylaceton* (im Überschuß) in 20 ccm Methanol unter Rückfluß erhitzt. Der in der Kälte ausfallende Niederschlag bildet aus Dimethylformamid farblose Stäbchen vom Schmp. 174–175°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ (296.4) Ber. N 18.91 S 10.82 Gef. N 19.04 S 10.78

[4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-[4.6-dihydroxy-pyrimidyl-(2)]-amin: 10 g *4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-guanidin* werden mit einer Lösung von 1.35 g *Natrium* in 200 ccm absol. Äthanol und 8.9 ccm *Malonsäure-diäthylester* 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird etwa die Hälfte des Alkohols abdestilliert und der Rest in 300 ccm Wasser eingerührt. Beim Neutralisieren mit verd. Säuren fällt ein schleimiger, gelblichweißer Niederschlag aus. Durch wiederholtes Umfällen aus alkalischem Medium mit verd. Mineralsäuren erhält man ein farbloses Pulver, das bis 330° nicht schmilzt.

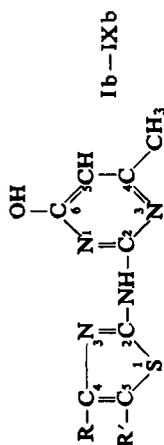
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (238.3) Ber. N 23.52 Gef. N 23.24

[4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-[4-amino-6-hydroxy-pyrimidyl-(2)]-amin: 10 g *4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-guanidin* werden mit einer Lösung von 1.35 g *Natrium* und 6.3 ccm *Cyanessig-*



Tab. 1.

Amine	-thiazolyl-(2)- [4,6-dimethyl- pyrimidyl-(2)]-amin	R	R'	Kristallform Lösungsmittel	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten
Ia	[4-Methyl-	CH ₃	H	Blättchen (Dimethylformamid)	156—158	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S (220.3)	Ber. C 54.52 H 5.49 N 25.44 S 14.55 Gef. C 54.56 H 5.31 N 25.07 S 14.50
IIa	[5-Methyl-	H	CH ₃	Stäbchen (Dimethylformamid)	230	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S (220.3)	Ber. N 25.44 S 14.55 Gef. N 25.51 S 14.46
IIIa	[4,5-Dimethyl-	CH ₃	CH ₃	Stäbchen (Dimethylformamid)	193—194	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S (234.3)	Ber. C 56.38 H 6.02 N 23.91 S 13.68 Gef. C 56.49 H 5.85 N 23.49 S 13.57
IVa	[4-Methyl- 5-carbäthoxy-	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	Stäbchen (Dimethylformamid)	176—178	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂ S (292.4)	Ber. S 10.97 1 OC ₂ H ₅ 15.42 Gef. S 10.88 OC ₂ H ₅ 15.30
Va	[4-Phenyl-	C ₆ H ₅	H	Nadeln (Butanol)	201—203	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S (282.4)	Ber. N 19.85 S 11.36 Gef. N 20.20 S 11.26
VIa	[4-(<i>p</i> -Chlor- phenyl)-	C ₆ H ₄ -Cl(<i>p</i>)	H	Nadeln (Butanol)	212—214	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ S (316.8)	Ber. N 17.69 S 10.12 Gef. N 17.31 S 10.19
VIIa	[4-(<i>p</i> -Brom- phenyl)-	C ₆ H ₄ -Br(<i>p</i>)	H	Nadeln (Butanol)	223—224	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ S (361.3)	Ber. N 15.51 Br 22.12 Gef. N 15.56 Br 22.06
VIIIa	[4-(<i>p</i> -Brom-phe- nyl)-5-methyl-	C ₆ H ₄ -Br(<i>p</i>)	CH ₃	Lanzetten (Methanol)	193—194	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ S (375.3)	Ber. N 14.93 S 8.54 Gef. N 14.96 S 8.25
IXa	[4,5-Diphenyl-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Nadeln (Butanol)	195—197	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ S (358.4)	Ber. N 15.63 S 8.94 Gef. N 15.78 S 9.29



Tab. 2.

Amine	[4-thiazolyl-(2)-]-(4-methyl-6-hydroxy-pyrimidyl-(2))-amin	R	R'	Kristallform (aus Dimethylformamid)	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten
Ib	[4-Methyl-	CH ₃	H	Nadeln	326—327 (Zers.)	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₃ (222.3)	Ber. N 25.21 S 14.43 Gef. N 25.61 S 14.99
IIb	[5-Methyl-	H	CH ₃	Blättchen	310—312 (Zers.)	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₃ (222.3)	Ber. N 25.21 S 14.43 Gef. N 25.49 S 14.35
IIIb	[4.5-Dimethyl-	CH ₃	CH ₃	Nadeln	346—347 (Zers.)	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₃ (236.3)	Ber. N 23.71 S 13.57 Gef. N 23.69 S 13.27
IVb	[4-Methyl-5-carbäthoxy-	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	Nadeln	306—307	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (294.3)	Ber. N 19.04 S 10.89 Gef. N 19.22 S 10.67
Vb	[4-Phenyl-	C ₆ H ₅	H	Stäbchen	324—325 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ (284.3)	Ber. N 19.71 S 11.28 Gef. N 19.67 S 11.20
VIb	[4-(p-Chlor-phenyl)-	C ₆ H ₄ ·Cl(p)	H	Nadeln	311—312	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₃ (318.8)	Ber. N 17.58 S 10.06 Gef. N 17.62 S 10.29
VIIb	[4-(p-Brom-phenyl)-	C ₆ H ₄ ·Br(p)	H	Nadeln	333 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ O ₃ (363.2)	Ber. N 15.43 S 8.83 Gef. N 15.85 S 9.05
VIIIb	[4-(p-Brom-phenyl)-5-methyl-	C ₆ H ₄ ·Br(p)	CH ₃	Nadeln	327 (Zers.)	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ O ₃ (377.3)	Ber. N 14.85 S 8.50 Gef. N 15.13 S 8.35
IXb	[4.5-Diphenyl-	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Nadeln	314—315 (Zers.)	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ (360.4)	Ber. — S 8.90 Gef. — S 8.98

säure-äthylester in 200 ccm absol. Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein Kristallbrei ab, der mit Methanol gewaschen wird. Die farblosen Blättchen vom Schmp. 313° (Zers.) sind in verd. Säuren und Basen löslich, dagegen in organischen Lösungsmitteln unlöslich.

$C_9H_{11}N_3OS$ (237.3) Ber. C 45.56 H 4.67 Gef. C 45.51 H 4.55

4.6-Dimethyl-pyrimidyl-(2)-thioharnstoff: 5.9 g (0.05 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 5 g (0.05 Mol) *Acetylaceton* werden mit 50 ccm Wasser 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Bereits in der Hitze fällt ein krist. Niederschlag aus, der aus Pyridin umkristallisiert wird. Farblose, stark lichtbrechende Stäbchen, Schmp. 262–264°. Ausb. 7 g (77% d. Th.).

$C_7H_{10}N_4S$ (182.2) Ber. N 30.75 S 17.59 Gef. N 31.00 S 17.61

[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-[4.6-dimethyl-pyrimidyl-(2)]-amin (Va): 5 g *4.6-Dimethyl-pyrimidyl-(2)-thioharnstoff* und 5.5 g *ω-Brom-acetophenon* werden in 200 ccm Dioxan 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Bereits nach wenigen Min. beginnt die Abscheidung eines farblosen Niederschlags. Beim Abkühlen erstarrt der Inhalt des Kolbens zu einem Kristallbrei, der aus Dimethylformamid umkristallisiert wird. Ausb. quantitativ. Schmp. und Misch-Schmp. mit der in Tab. 1 angegebenen Substanz 201°.