

Hans Reimlinger

Synthesen mit heterocyclischen Aminen, IV<sup>1)</sup>

## Reaktionen des 2-Amino-thiazols mit $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern. Darstellung von 7-Oxo-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidinen

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1160 Brüssel \*)

(Eingegangen am 7. April 1971)

2-Amino-thiazol (**1**) reagiert mit Propiolsäureester zum 7-Oxo-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin (**2a**) neben wenig 1:1- und 1:2-Addukt (**3**, **4**). Mit Acetylendicarbonsäureester entsteht das 5-Methoxycarbonyl-Derivat **2b**, das verseift und zu **2a** decarboxyliert wird. Die Spektren der Verbindungen und des isomeren 5-Oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidins (**5c**) werden verglichen.

Syntheses with Heterocyclic Amines, IV<sup>1)</sup>

### Reactions of 2-Aminothiazole with $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters. Preparation of 7-Oxo-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidines

2-Aminothiazole (**1**) reacts with propiolic ester to give 7-oxo-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine (**2a**) and a small amount of the 1:1- and 1:2-adducts (**3**, **4**). With acetylenedicarboxylic ester the 5-methoxycarbonyl derivative **2b** is formed, which is saponified and decarboxylated to give **2a**. The spectra of the compounds and of the isomeric 5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine (**5c**) are compared.

Die Addition  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester an heterocyclische Amine führt u.a. zu kondensierten Pyrimidonen, deren Carbonyl-Gruppe dem ursprünglichen Aminstickstoff benachbart ist<sup>2)</sup>. Dieser Typus (D-Typ<sup>2)</sup>) war kaum bekannt und bislang nur auf Umwegen zugänglich. Wir versuchten, die bei Beginn unserer Untersuchungen noch unbekanntes 7-Oxo-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine (**2**) auf diesem Wege darzustellen.

Die isomeren 5-Oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine (**5**) sind seit längerer Zeit beschrieben, dargestellt nach bekannten Methoden aus 2-Amino-thiazol (**1**) und Acetessigester,  $\beta$ -Aminocrotonsäureester oder Diketen<sup>3 a, b)</sup>. Von **2** sind einige Dihydro-Derivate bekannt<sup>4)</sup>. Kürzlich

\*) Anfrage nach Sonderdrucken bei H. R., B-1160 Brüssel, Clos des Mésanges, 41, Belgien.

1) III. Mitteil.: H. Reimlinger, Chem. Ber. **103**, 3278 (1970).

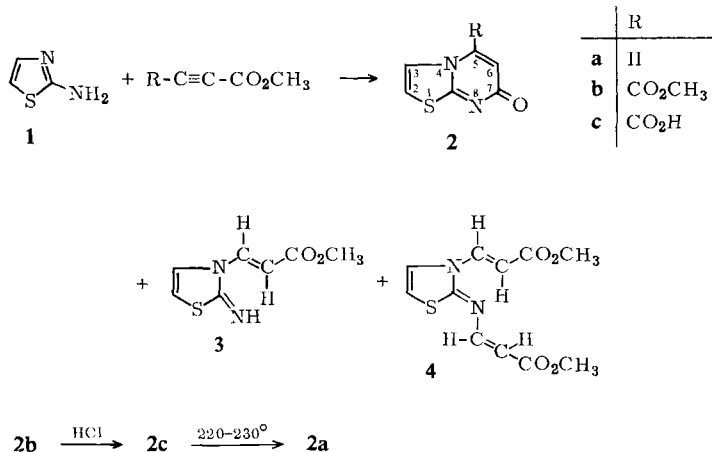
2) H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. **103**, 3252 (1970), I. Mitteil.

3) <sup>3 a)</sup> H. Antaki und V. Petrov, J. chem. Soc. [London] **1951**, 551; M. Ohta, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **71**, 1428 (1951), C. A. **46**, 8099 (1952); M. Ohta und K. Tanaka, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **74**, 966 (1954), C. A. **49**, 10931 (1955); T. Kato, H. Yamanaka und H. Moriya, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **84**, 1201 (1964), C. A. **62**, 7750 (1965); <sup>3 b)</sup> C. F. H. Allen, H. R. Beilfuß, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. Van Allan, J. org. Chemistry **24**, 779 (1959).

4) C. D. Hurd und S. Hayao, J. Amer. chem. Soc. **77**, 117 (1955); G. Shaw und R. N. Warrenner, J. chem. Soc. [London] **1959**, 50; Mo. Sélim, Ma. Sélim und G. Martin, Bull. Soc. chim. France **1968**, 3272.

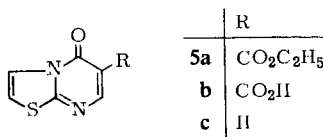
wurde die Synthese des 3-Methyl- und 3-Phenyl-Derivates von **2a** mitgeteilt<sup>5)</sup>. Sie geht von 2-Thio-uracil aus, das mit Bromaceton bzw.  $\omega$ -Brom-acetophenon *S*-alkyliert und anschließend mit Schwefelsäure cyclokondensiert wird.

Bei der Umsetzung von **1** (zum A-Typ<sup>2)</sup> gehörig) mit Propiolsäure-methylester in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur isolierten wir nach 4 Tagen mit 40proz. Ausbeute 7-Oxo-7*H*-thiazolo[3.2-*a*]pyrimidin (**2a**) als Niederschlag, aus dem Filtrat zu 5% das 1:1-Addukt **3** und zu ca. 1% das 1:2-Addukt **4**.



Acetylendicarbonsäure-dimethylester reagierte mit **1** bei Raumtemperatur in 3 Tagen zu 47% des Esters **2b**, der zur Säure **2c** verseift und durch Erhitzen auf 220–230° zu **2a** decarboxyliert wurde. Die Bildung von **2b** war überraschend im Hinblick auf die Reaktionsweise des Acetylendicarbonsäure-dimethylesters mit 3(5)-Amino-pyrazol<sup>2)</sup> und 3-Amino-*s*-triazol<sup>6)</sup>, die ausschließlich zum Produkt des E-Typs<sup>2)</sup> bzw. dem Gemisch beider Typen führte.

Zum Vergleich bereiteten wir nach *Allen et al.*<sup>3b)</sup> durch saure Verseifung von 5-Oxo-6-äthoxycarbonyl-5*H*-thiazolo[3.2-*a*]pyrimidin (**5a**) die Säure **5b**, die in siedendem Chinolin in Gegenwart von Kupferpulver zu 5-Oxo-5*H*-thiazolo[3.2-*a*]pyrimidin (**5c**) decarboxyliert wurde<sup>3b)</sup>.



Die Strukturen des 1:1- (**3**) und 1:2-Adduktes (**4**) wurden mit Hilfe der NMR-Spektren gesichert (s. Versuchsteil). Die Kopplungskonstanten der Vinylprotonen verraten die *trans*-Konfiguration.

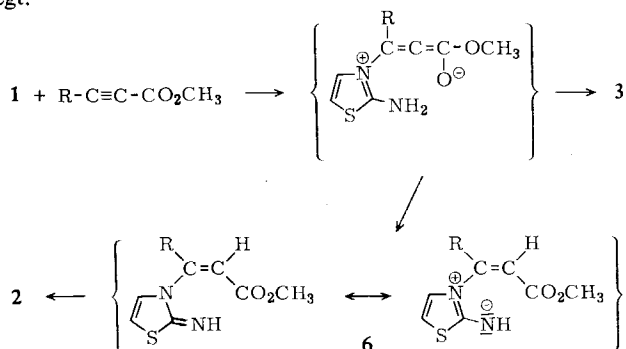
**3** ließ sich in siedendem Butanol nicht in **2a** überführen; es entstanden undefinierte Zersetzungsprodukte. Vermutlich verlaufen unter diesen Bedingungen Polykonden-

<sup>5)</sup> H. F. Andrew und C. K. Bradsher, *J. heterocycl. Chem.* **4**, 577 (1967).

<sup>6)</sup> H. Reimlinger und M. A. Peiren, *Chem. Ber.* **103**, 3266 (1970), II. Mitteil.

sationen rascher als die für eine Cyclokondensation erforderliche *cis-trans*-Isomerisierung. Bislang konnten 1:1-Additionsprodukte am Ringstickstoff, welcher der Aminogruppe benachbart ist, ausschließlich bei heterocyclischen Aminen des A-Typs isoliert werden <sup>7)</sup>.

Wie beim B-Typ <sup>2,6)</sup> können sich auch beim A-Typ die Additionen ohne Verlust der cyclischen Mesomerieenergie vollziehen. Die nachfolgende Prototropie kann zum „stabilen“ 1:1-Addukt **3** führen oder zum Intermediären **6**, das der Cyclokondensation zu **2** unterliegt.



In Tab. 1 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aus den NMR-Spektren einiger isomerer Oxo-thiazolo[3.2-*a*]pyrimidine aufgeführt, in Tab. 2 die Wellenlängen und Extinktionskoeffizienten der UV-Spektren. Soweit man aus der bescheidenen Zahl von Vertretern der 5-Oxo- und 7-Oxo-Isomeren ersehen kann, weisen die NMR-Spektren keine besonderen Merkmale auf, die eine sichere Unterscheidung der beiden Typen zuließen. Die UV-Spektren der beiden Isomeren sind dagegen deutlich verschieden. Während bei den 7-Oxo-Derivaten keine c-Banden <sup>3b)</sup> oder nur solche relativ geringer Intensität auftreten, findet man bei den c-Banden der 5-Oxo-Derivate die höchsten Intensitäten im Spektrum.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den NMR-Spektren der Oxo-thiazolo[3.2-*a*]pyrimidine (in CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D)

-thiazolo[3.2- <i>a</i> ]- pyrimidin	Thiazol-Teil (τ-Werte)		Pyrimidon-Teil (τ-Werte)			<i>J</i> <sub>2,3</sub> (Hz)	<i>J</i> <sub>5,6</sub> (Hz)	<i>J</i> <sub>6,7</sub> (Hz)
	2-H	3-H	5-H	6-H	7-H			
7-Oxo-7 <i>H</i> - (2a)	1.78	2.06	1.04	2.78	—	4.5	7.5	—
7-Oxo-5-methoxy- carbonyl-7 <i>H</i> - (2b)	0.65	2.09	—	2.11	—	4.5	—	—
7-Oxo-3-methyl-7 <i>H</i> - <sup>5)</sup>	2.45	—	1.18	2.69	—	4.5	—	7.5
5-Oxo-5 <i>H</i> - (5c)	1.53	2.21	—	3.22	1.70	4.5	—	7.5
5-Oxo-3,7-di- methyl-5 <i>H</i> - <sup>5)</sup> *)	3.57	—	—	3.95	—	—	—	—
5-Oxo-7-methyl- 3-phenyl-5 <i>H</i> - <sup>5)</sup> *)	3.39	—	—	3.99	—	—	—	—

\*) In Chloroform.

<sup>7)</sup> S. a. G. R. Lappin, J. org. Chemistry **26**, 2350 (1961); I. J. Pachter, ebenda **26**, 4157 (1961); J. G. Wilson und W. Bottomley, J. heterocycl. Chem. **4**, 360 (1967).

Tab. 2. Wellenlängen und Extinktionskoeffizienten der UV-Absorptionsmaxima isomerer Oxo-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine (in Methanol)

-thiazolo[3,2- <i>a</i> ]- pyrimidin	$\lambda_a$ (nm) ( $\epsilon$ )	$\lambda_b$ (nm) ( $\epsilon$ )	$\lambda_c$ (nm) ( $\epsilon$ )
7-Oxo-7 <i>H</i> - (2a)	213 (18300)	230 (12200) *) 271 (13350)	—
7-Oxo-5-methoxy- carbonyl-7 <i>H</i> - (2b)	210 (14800)	242 (14600) 285 (11000)	322 (3900)
5-Oxo-5 <i>H</i> - (5c)	220 (8400)	252 (5600) 260 (5400)	320 (12400)
5-Oxo-6-äthoxycarbonyl-5 <i>H</i> - (5a)	236 (4100)	258 (4600)	340 (18600)

\*) Schulter.

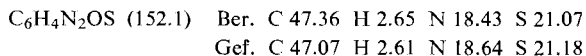
Für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren danken wir Herrn Dipl.-Ing. R. Merényi.

## Beschreibung der Versuche

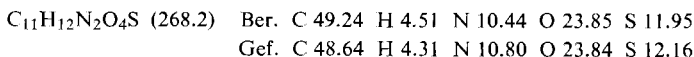
(Mitarbeitet von M. A. Peiren)

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte mit dem Perkin-Elmer-Gerät PE 21. NMR-Spektren wurden mit dem Varian A 60 (TMS als innerer Standard) aufgenommen, die UV-Spektren mit einem Cary 14. Die Elementaranalysen wurden von Herrn F. E. Goes in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode<sup>8)</sup> durchgeführt.

**Reaktion von 2-Amino-thiazol (1) mit Propiolsäure-methylester:** 8.4 g (100 mMol) Propiolsäure-methylester und 8.5 g (85 mMol) **1** in 50 ccm Tetrahydrofuran ließ man 4 Tage bei Raumtemp. stehen, filtrierte ab und kristallisierte aus Dimethylsulfoxid um: 5.2 g (40%) 7-Oxo-7*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin (**2a**), Schmp. 270—272°. — NMR: s. Tab. 1. — IR (KBr): 1634/cm (CO). — UV: s. Tab. 2.



Das Filtrat dampfte man i. Vak. ein, rührte den Rückstand mit Wasser, dekantierte und kristallisierte aus Methanol/Wasser (1 : 3) um: Die 1. Fraktion kristallisierte spontan beim Abkühlen auf 0°, Ausb. 0.10 g (~1%) 2-[2-Methoxycarbonyl-vinylimino]-3-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-2,3-dihydro-thiazol (**4**), Schmp. 177—183°. — NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\tau$  1.75 (d; Vinyl), 2.22 (d; Thiazolring), 2.28 (d; Vinylimin), 3.00 (d; Thiazolring), 3.47 (d; Vinyl), 4.18 (d; Vinylimin), 6.13 (s; CH<sub>3</sub>) und 6.23 (s; CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:3:3;  $J_{\text{Vinyl}} = 14$  Hz;  $J_{\text{Vinylimin}} = 12.5$  Hz;  $J_{\text{Thiazolring}} = 5$  Hz.



Die 2. Fraktion kristallisierte beim Anreiben der Mutterlauge und wurde zweimal aus Methanol/Wasser (1 : 3) und zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert: 0.78 g (5%) 2-Imino-3-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-2,3-dihydro-thiazol (**3**), Schmp. 86—88°. — NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):

<sup>8)</sup> W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

$\tau$  1.80 (d; Vinyl), 3.26 (d; Thiazolring), 3.92 (d; Thiazolring), 4.20 (d; Vinyl) und 6.21 (s; CH<sub>3</sub>) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 : 3;  $J_{\text{Thiazolring}} = 5.0$  Hz;  $J_{\text{Vinyl}} = 14.5$  Hz.

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (184.2) Ber. C 45.64 H 4.38 N 15.21 O 17.37 S 17.41  
Gef. C 45.73 H 4.47 N 15.27 O 17.63 S 17.50

7-Oxo-5-methoxycarbonyl-7H-thiazolo[3.2-a]pyrimidin (**2b**): 16.0 g (0.11 Mol) Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester und 10.0 g (0.10 Mol) **1** in 60 ccm Tetrahydrofuran ließ man bei Raumtemp. 3 Tage stehen, filtrierte und kristallisierte aus Äthanol um: 9.9 g (47%), Schmp. 172–174°. — NMR: s. Tab. 1. — UV: s. Tab. 2. — IR (KBr): 1735 und 1638/cm (CO).

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (210.1) Ber. C 45.71 H 2.88 N 13.33 O 22.83 S 15.25  
Gef. C 45.51 H 3.08 N 13.09 O 23.07 S 15.18

Beim Eindampfen des Filtrats hinterblieb ein öliges Rückstand, der bei der Chromatographie an Aluminiumoxid kein definiertes Produkt lieferte.

#### 2a aus 2b

a) 7-Oxo-5-carboxy-7H-thiazolo[3.2-a]pyrimidin (**2c**): Die Suspension von 1.5 g (7.1 mMol) **2b** in 20 ccm *n* HCl erhitze man 5 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und kristallisierte aus Wasser um: 0.80 g (52%), Zers.-P. 268–272°. Kristallisiert mit 1 Mol Wasser.

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · H<sub>2</sub>O (214.1) Ber. C 39.26 H 2.82 N 13.08 Gef. C 39.68 H 3.08 N 13.43

b) Decarboxylierung von **2c**: 0.20 g (1 mMol) **2c** erhitze man 3 Min. auf 220–230°, löste bei Raumtemp. in Dimethylsulfoxid und fällte mit Äthylacetat: 0.12 g (79%) **2a**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Versuch der Überführung von **3** in **2a**: 0.2 g (1.1 mMol) **3** in 10 ccm *n*-Butanol erhitze man 3 Stdn. unter Rückfluß und verdampfte das Solvens i. Vak. Rückstand: Dunkle, zähflüssige Masse, die weder beim Anreiben noch bei der Chromatographie ein kristallines Produkt lieferte.

[132/71]