

Hans Reimlinger, Maurits A. Peiren und Robert Merényi

Synthesen mit heterocyclischen Aminen, X¹⁾

Reaktionen einiger heterocyclischer Amine mit Propiolsäureester

Aus Union Carbide European Research Associates, B-1180 Brüssel *)

(Eingegangen am 14. Oktober 1971)

Die Reaktionen von Propiolsäure-methylester mit 3-Amino-benzisoxazol (1), 2-Amino-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyridin (5), 3-Amino-indazol (13) und 2-Amino-benzimidazol (16) werden untersucht. Nur mit 1 entstehen beide isomeren kondensierten Pyrimidone (3 und 4), während in allen anderen Fällen nur ein Isomeres isoliert wird (6, 14 oder 15, 17 oder 18).

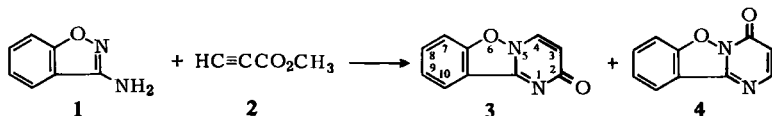
Syntheses with Heterocyclic Amines, X¹⁾

Reactions of some Heterocyclic Amines with Propiolic Ester

The reactions of methyl propiolate with 3-aminobenzisoxazole (1), with 2-amino-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyridine (5), with 3-aminoindazole (13), and with 2-aminobenzimidazole (16) are studied. Only with 1 both isomeric condensed pyrimidones (3 and 4) are formed, whereas in all other cases only one pyrimidone is obtained (6, 14 or 15, 17 or 18).

In den bislang untersuchten Fällen^{1,2)} erfolgte die Addition des Propiolsäure-methylesters (2) an heterocyclische Amine am Ringstickstoff. Die sich anschließende Cyclokondensation führte zum entsprechenden Pyrimidon des D-Typs³⁾. Acetylen-dicarbon säure-dimethylester dagegen lieferte Produkte des D- und E-Typs^{1,2)}. Im folgenden werden die Ergebnisse von Reaktionen heterocyclischer Amine verschiedenen Typs³⁾ mit 2 beschrieben, die zumindest am Beispiel des 3-Amino-benzisoxazols (1) mit Sicherheit zeigen, daß auch die Bildung von isomeren Pyrimidonen des E-Typs möglich ist. Damit konnte für 2 eine *generelle* Regiospezifität der Addition ausgeschlossen werden.

1⁴⁾ vom A-Typ³⁾ lieferte das erste Beispiel für eine Reaktion mit 2, bei der beide isomeren kondensierten Pyrimidone entstehen. Nach 20 Stdn. in siedendem Äthanol wurden die beiden Oxo-pyrimido[1.2-*b*]benzisoxazole 3 und 4 (15 bzw. 8%) isoliert.



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

1) IX. Mitteil.: H. Reimlinger, F. Billiau, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. 105, 108 (1972).

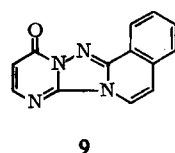
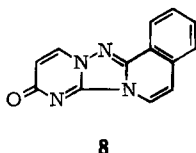
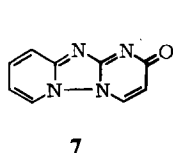
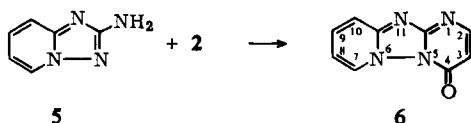
2) H. Reimlinger, W. F. R. Lingier, J. J. M. Vandewalle und R. Merényi, Chem. Ber. 104, 3947 (1971): Kondensierte Isochinoline, V.

3) H. Reimlinger, M. A. Peiren und R. Merényi, Chem. Ber. 103, 3252 (1970).

4) H. Boeshage und E. Schranfstätter, Angew. Chem. 72, 1000 (1960).

Für die Strukturzuordnung der beiden Isomeren sowie der weiter unten aufgeführten kondensierten Pyrimidone bedienen wir uns, jedoch mit Vorbehalt, charakteristischer Unterschiede in den Spektraldaten der isomeren *D*- und *E*-Typen, wie sie z. T. in ähnlichen Systemen in Erscheinung traten¹⁾. So erteilen wir der Verbindung mit dem höheren Schmelzpunkt die Struktur **3**, der Verbindung mit der langwelligen Endabsorption im UV-Spektrum (347 nm) die Struktur **4** (s. Versuchsteil).

2-Amino-*s*-triazolo[1.5-*a*]pyridin (**5**) (Typ *A*³⁾) lieferte beim Erhitzen mit **2** nach 1 Stde. in siedendem Äthanol zu 31% ein Oxo-pyrido[1'.2':2.3]triazolo[1.5-*a*]pyrimidin (**6** bzw. **7**). Die Verbindung weist im NMR-Spektrum (in CF₃CO₂D) u. a. ein Signal bei τ 3.15 auf, das wir dem Proton in 3-Stellung zuordnen. Dieser τ -Wert



weist auf die Struktur **6** hin und ist in Übereinstimmung mit demjenigen des Protons in Nachbarstellung der Carbonylgruppe von **9** (τ 3.16)²⁾. Für das entsprechende Proton in **7** wären τ -Werte zwischen ca. 2 und 2.5 zu erwarten, wie sie bei **8** und dessen Derivaten gefunden wurden²⁾.

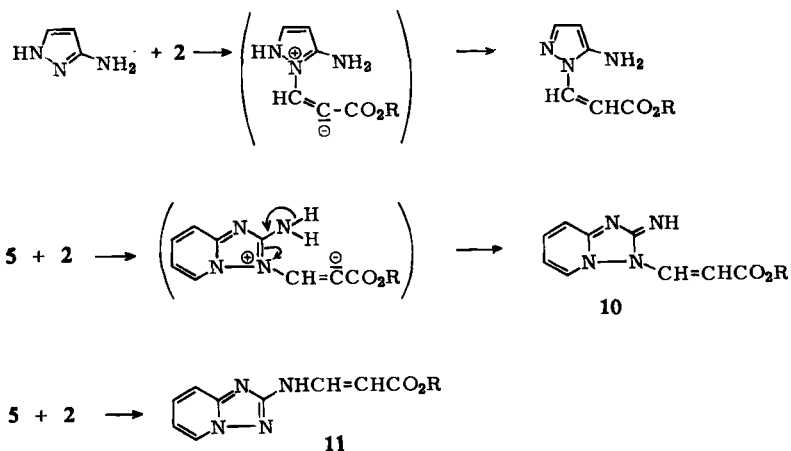
Da bei den untersuchten Derivaten von **8** und **9** in beiden Fällen c-Banden im UV-Spektrum auftreten²⁾, kann das Vorliegen einer langwelligen Bande bei 325 nm ($\epsilon = 2500$) nicht als Kriterium für die Struktur **6** gewertet werden.

Sehr wahrscheinlich erfolgt die Addition von **2** an **5** nicht an einem der beiden Ringstickstoffe, sondern an der Aminogruppe. Eine Addition von **2** an N¹ von **5** könnte nicht zu einem stabilen Endprodukt derselben Zusammensetzung führen.

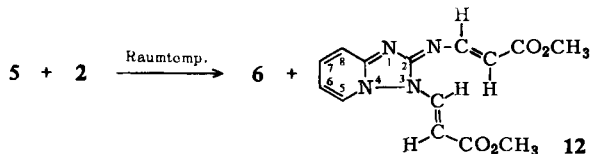
Das Ringsystem von **5** ist charakteristisch verschieden von demjenigen des Pyrazols und Triazols. Während bei den letzteren der Gesamtablauf der Addition ohne Aufgabe der cyclischen Mesomerie vor sich gehen kann, entsteht bei einer Addition von **2** am Ringstickstoff von **5** zwangsläufig ein Dihydro-Derivat **10**, im Gegensatz zur Addition an der Amino-Gruppe zu **11**. Im letzteren Fall entsteht das Dihydro-System erst bei der Cyclokondensation.

Daß in ähnlichen Systemen wie **5** dennoch Addition am Ringstickstoff eines heterocyclischen Amins unter Bildung der Dihydroform stattfinden kann, wurde im Falle des 2-Amino-thiazols gezeigt⁵⁾.

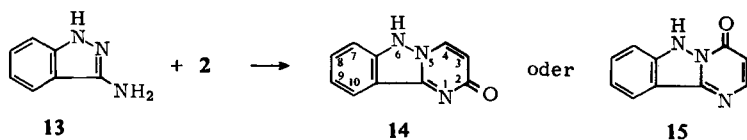
⁵⁾ H. Reimlinger, Chem. Ber. **104**, 2232 (1971).



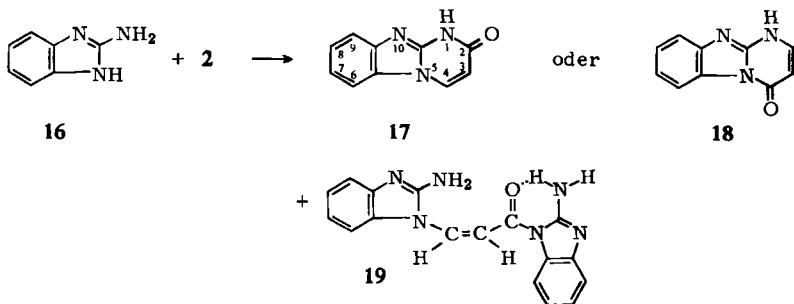
Bei Raumtemperatur verlief die Reaktion von **5** mit **2** sehr langsam. Nach 7 Tagen isolierten wir neben 42% Ausgangsprodukt 11% **6** und 7% eines 1:2-Adduktes, dessen NMR-Spektrum mit der Struktur **12** im Einklang steht.



3-Amino-indazol (**13**) reagierte mit **2** in siedendem Äthanol zu 37% eines Oxo-pyrimido[1.2-*b*]indazols. Die Unterscheidung zwischen den isomeren Strukturen **14** und **15** bzw. deren Tautomeren konnte nicht mit Hilfe der Spektraldaten getroffen werden. Ihre NMR-Spektren sind mit beiden Strukturen zu vereinbaren.



Auch bei der Reaktion von **2** mit 2-Amino-benzimidazol (**16**) vom C-Typ³⁾ wurde nur eines der beiden Oxo-pyrimido[1.2-*a*]benzimidazole **17** bzw. **18** zu 29% erhalten.



Daneben entstand ein Kondensationsprodukt, dessen NMR-Spektrum mit der Struktur **19** zu vereinbaren ist. Überraschend im NMR-Spektrum von **19** war der Wert der Kopplungskonstanten der Vinylprotonen (8 Hz), der auf eine *cis*-Konfiguration hinweist.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden von Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode⁶⁾ durchgeführt. Die NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian A 60 (TMS als innerer Standard), die UV-Spektren mit einem Cary 14-Gerät aufgezeichnet.

2-Oxo-2H-pyrimido[1.2-b]benzisoaxazol (3) und 4-Oxo-4H-pyrimido[1.2-b]benzisoaxazol (4): 1.00 g (8.3 mMol) *3-Amino-benzisoaxazol*¹⁴⁾ (**1**) und 0.75 g (8.6 mMol) *Propiolsäure-methylester (2)* in 10 ccm absol. Äthanol erhitzte man 20 Stdn. unter Rückfluß, dampfte das Solvens i. Vak. ein, behandelte den Rückstand mit Äthylacetat und kristallisierte den unlöslichen Teil aus *n*-Propanol um: 0.10 g (15%) **3**, Schmp. 256–258°.

UV (Methanol): 211 nm ($\epsilon = 23000$), 243 (22000), 251 (17000), 271 (11000), 282 (10400) und 295 (6000; Schulter).

NMR (CF₃CO₂D): τ 0.75 (d; 4-H), 1.9 (m; 7-H), 2.1 (m; 8-H, 9-H und 10-H) und 2.58 (d; 3-H); $J_{3,4} = 7.5$ Hz; kein austauschbares Proton.

C₁₀H₆N₂O₂ (186.2) Ber. C 64.51 H 3.25 N 15.05 Gef. C 64.54 H 3.41 N 14.81

Zum Filtrat der Umkristallisation fügte man Petroläther und kristallisierte den Niederschlag aus Isopropylalkohol um: 0.05 g (8%) **4**, Schmp. 185–190°.

UV (Methanol): 212 nm ($\epsilon = 17400$; Schulter), 242 (13400), 268 (7200), 290 (16800) und 347 (140).

C₁₀H₆N₂O₂ (186.2) Ber. C 64.51 H 3.25 N 15.05 Gef. C 64.20 H 3.49 N 15.62

4-Oxo-4H-pyrido[1'.2':2.3]-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (6): 5.0 g (35 mMol) *2-Amino-s-triazolo[1.5-a]pyridin (5)* und 3.3 g (39 mMol) **2** in 20 ccm absol. Äthanol erhitzte man 1 Stde. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. und kristallisierte aus Äthanol um: 2.0 g (31%) **6**, Zers.-P. ca. 300°.

UV (Methanol): 216 nm ($\epsilon = 20000$), 253 (29000; Schulter), 259 (32250), 268 (22450; Schulter) und 325 (2500).

NMR (CF₃CO₂D): τ 0.8–1.6 (m; 2-H, 7-H, 8-H und 9-H), 2.05 (m; 10-H) und 3.15 (d; 3-H); $J_{2,3} = 8$ Hz.

C₉H₆N₄O (186.2) Ber. C 58.06 H 3.25 N 30.10 Gef. C 57.91 H 3.58 N 30.66

Reaktion von 5 mit 2 bei Raumtemp.: 1.20 g (9 mMol) **5** und 1.35 g (18 mMol) **2** in 10 ccm Tetrahydrofuran ließ man 7 Tage bei Raumtemp. stehen, filtrierte und kristallisierte aus Wasser/1.2-Dimethoxy-äthan um: 50 mg *2-[2-Methoxycarbonyl-vinylimino]-3-[2-methoxycarbonyl-vinyl]-2.3-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyridin (12)* (7%, ber. auf umgesetztes **5**), Schmp. 200–203°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.1 (m; 5-H), 1.6–2.2 (m; 6-H, 7-H, 8-H, N–CH und N–CH), 3.08 (d; Vinyl-H), 3.77 (d; Vinyl-H), 5.93 (s; CH₃) und 6.03 (s; CH₃); $J_{\text{Vinyl}} = 14.5$ Hz und $J_{\text{Vinyl}} = 13$ Hz.

C₁₄H₁₄N₄O₄ (302.3) Ber. C 55.62 H 4.67 N 18.54 Gef. C 55.31 H 4.92 N 17.73

⁶⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).

Zu den Mutterlaugen der Kristallisation fügte man Acetonitril und 1,2-Dimethoxy-äthan, filtrierte den Niederschlag und kristallisierte aus 1,2-Dimethoxy-äthan um: 75 mg **6** (11%, ber. auf umgesetztes **5**); identifiziert durch IR-Vergleich. Das 1. Filtrat dampfte man ein und kristallisierte aus Benzol um: 0.5 g (42%) **5**; identifiziert durch IR-Vergleich.

Reaktion von 2 mit 3-Amino-indazol (13): 5.32 g (40 mMol) **13** und 3.50 g (40 mMol) **2** in 20 ccm absol. Äthanol erhitzte man 90 Min. unter Rückfluß, filtrierte heiß und kristallisierte aus Eisessig um: 2.7 g (37%) *2-Oxo-2,6-dihydro-* oder *4-Oxo-4,6-dihydro-pyrimido[1,2-b]-indazol (14 oder 15)*, Zers.-P. 335–339°.

UV (Methanol): 202 nm ($\epsilon = 27600$), 248 (9200), 257 (9400), 291 (21600) und 302 (15800).

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.16 (d; 4-H oder 2-H), 2.00 (m; 7-H, 8-H, 9-H und 10-H) und 3.00 (d; 3-H); $J_{3,4}$ bzw. $J_{2,3} = 7.5$ Hz; 1 Proton wurde ausgetauscht.

C₁₀H₇N₃O (185.2) Ber. C 64.86 H 3.81 N 22.69 Gef. C 65.08 H 3.89 N 22.88

Reaktion von 2 mit 2-Amino-benzimidazol (16)

a) *In siedendem Äthanol*: 5.32 g (40 mMol) **16** und 3.50 g (40 mMol) **2** in 20 ccm absol. Äthanol erhitzte man 15 Min. unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. ab und extrahierte den Rückstand 1 Stde. kontinuierlich mit 200 ccm siedendem n-Butanol. Den in der Hitze unlöslichen Teil kristallisierte man aus Eisessig um. Die kubischen Kristalle wurden mechanisch von Kristallnadeln abgetrennt und nochmals aus Eisessig umkristallisiert: 2.1 g (29%) *2-Oxo-1,2-dihydro-* oder *4-Oxo-1,4-dihydro-pyrimido[1,2-a]benzimidazol (17 oder 18)*, Zers.-P. 338–340°.

UV (Methanol): 211 nm ($\epsilon = 25500$), 236 (32000), 250 (18000; Schulter), 262 (8500) und 298 (11500).

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.17 (d; 4-H oder 2-H), 2.03 (m; 6-H, 7-H, 8-H und 9-H) und 3.06 (d; 3-H); $J_{3,4}$ bzw. $J_{2,3} = 7.5$ Hz; 1 Proton wurde ausgetauscht.

C₁₀H₇N₃O (185.2) Ber. C 64.86 H 3.81 N 22.69 Gef. C 64.89 H 3.90 N 22.90

Die Kristallnadeln kristallisierte man aus Eisessig um: 0.5 g (8%) *2-Amino-1-[3-(2-amino-benzimidazolyl-(1))-acryloyl]-benzimidazol (19)*, Schmp. 251–254°.

NMR (CF₃CO₂D): τ 1.1 (d; NCH=), 2.1 (m; Protonen am Benzolkern), 2.58 (m; Protonen am Benzolkern) und 3.00 (d; CHCO); $J_{\text{vinyl}} = 8$ Hz; 4 Protonen wurden ausgetauscht.

C₁₇H₁₄N₆O (318.3) Ber. C 64.14 H 4.43 N 26.40 Gef. C 63.96 H 4.34 N 26.87

b) *Bei Raumtemp.*: 5.32 g (40 mMol) **16** und 3.50 g (40 mMol) **2** in 20 ccm Tetrahydrofuran ließ man 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtrierte ab und kristallisierte aus Eisessig um. Ausb. 6.4 g (100%) **19**; identifiziert durch IR-Vergleich.

[407/71]