Chem. Ber. **108**, 3894–3897 (1975)

Synthesen mit heterocyclischen Aminen, XI [1]

Notiz über die Reaktion des 2-Aminobenzothiazols mit α,β-ungesättigten Estern. Synthese von Oxopyrimido[2,1-*b*]benzothiazolen

Hans Reimlinger *, *Maurits A. Peiren* und *Robert Merényi*

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

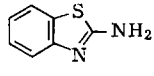
Eingegangen am 17. April 1975

g Als Fortsetzung unserer Untersuchungen über Reaktionen von heterocyclischen Aminen mit α,β-ungesättigten Carbonsäureestern wird im folgenden über die Synthese von Oxopyrimido-[2,1-*b*]benzothiazolen aus 2-Aminobenzothiazol (**1**) und Acetylendicarbonsäureestern berichtet.

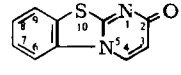
Derivate des 2*H*- und 4*H*-Pyrimido[2,1-*b*]benzothiazols wurden bereits beschrieben. Zu ihrer Bereitung diente ebenfalls **1** als Ausgangsprodukt. Nach bekannten Methoden wurde es mit Kohlensuboxid [2], mit Malonsäureester [3] oder 3-Aminoacrylester [4] umgesetzt. Vor kurzem berichteten *Tsatsas* et al. [5] über eine Synthese des 2-Oxo-3,4-dihydro-Derivates aus **1** und 3-Chlorpropionylchlorid.

Bei der Umsetzung von **1** (zum A-Typ [6] gehörig) mit Propiolsäure-methylester in siedendem Tetrahydrofuran isolierten wir nach 16 h mit 45 proz. Ausbeute das blaßgelbe 2-Oxo-2*H*-pyrimido-[2,1-*b*]benzothiazol (**2**) als Niederschlag und aus dem Filtrat zu 14% das farblose 1 : 1-Addukt **3a**. **2** wurde durch Erhitzen mit Natriummethylat in Methanol zum blaßgelben isomeren 1 : 1-Addukt **4** gespalten. Die Reaktion von **1** mit 3-Äthoxyacrylsäure-äthylester führte nicht zum 4-Oxo-4*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazol [7], sondern blieb beim 1 : 1-Addukt **3b** stehen.

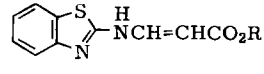
Die NMR-Spektren von **3a**, **b** und **4** stützen die Strukturen und zeigen außerdem die *trans*-Konfiguration ihrer Vinylprotonen (s. exp. Teil).



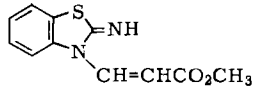
1



2



3a: R = CH_3
b: R = C_2H_5



4

*) Anfrage nach Sonderdrucken bei *H. R.*: Redaktion „Die Makromolekulare Chemie", 65 Mainz, Hegelstraße 45.

1) X. Mitteil.: *H. Reimlinger, M. A. Peiren* und *R. Merényi*, Chem. Ber. **105**, 794 (1972).

2) *L. B. Dashkevich*, Zh. Obshch. Khim. **31**, 3723 (1961) [C. A. **57**, 8556b (1962)].

3) *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Monatsh. Chem. **92**, 1184 (1961) [C. A. **57**, 7258 (1961)].

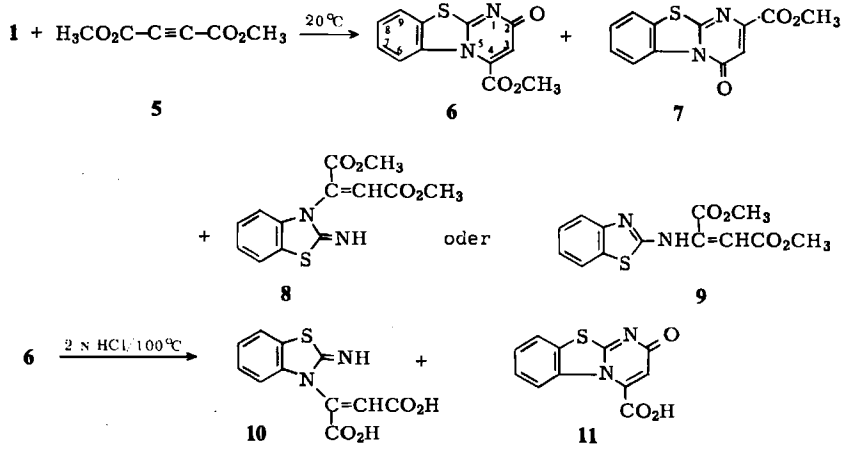
4) *H. Antaki* und *V. Petrow*, J. Chem. Soc. **1951**, 551.

5) *G. Tsatsas* und *E. Costakis*, Chem. Commun. **1967**, 991.

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

7) Sämtliche bislang dargestellten Kondensationsprodukte aus 3-Alkoxyacrylestern und den entsprechenden heterocyclischen Aminen sind ohne Ausnahme kondensierte Pyrimidone vom D-Typ [6] (s. l. c. [1], vorhergehende Mitteil.).

Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**5**) reagierte mit **1** bei Raumtemperatur in 7 Tagen zu 4% des orangefarbenen 2-Oxo-2*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazol-4-carbonsäure-methylesters (**6**), der durch mechanische Selektion der Kristalle von sehr wenig eines gelben kristallinen Produktes unbekannter Struktur abgetrennt werden konnte. Daneben wurden das isomere, farblose **7** zu 2% und ein gelbliches 1 : 1-Addukt der Struktur **8** oder **9** zu 0.5% isoliert. Der Rest bestand aus undefiniertem, nicht kristallinem Material. Die Umsetzung von **1** mit **5** in siedendem Tetrahydrofuran lieferte 6% **6** und 2% **7** neben sehr wenig eines Produktes der Zusammensetzung $C_{18}H_{10}N_4O_2S_2$ und undefinierten, nicht kristallinen Produkten. Aus **1** und **5** wurden nach 16 h in siedendem Äthanol 31% **6** als Niederschlag abgetrennt.



Beim Erhitzen von **6** in 2 N HCl entstanden nach 5 h 11% der Dicarbonsäure **10** und 10% der Carbonsäure **11** neben einer weiteren Monocarbonsäure, vermutlich dem Decarboxylierungsprodukt von **10**. **11** wurde in siedendem Dioxan zu **2** decarboxyliert.

Experimenteller Teil

Die Schmpp. sind unkorrigiert. NMR-Spektren: Varian A 60 (TMS als innerer Standard). – Die Elementaranalysen wurden von Herrn *F. E. Goes* in unserem Institut nach der Ultramikro-Schnellmethode[8] durchgeführt.

Reaktion von 2-Aminobenzothiazol (**1**) *mit Propiolsäure-methylester:* 10.0 g (67 mmol) **1** und 6.0 g (71 mmol) Propiolsäure-methylester in 50 ml Tetrahydrofuran erhitzte man 24 h unter Rückfluß. Bei Raumtemp. filtrierte man ab und kristallisierte aus Äthanol um: 6.2 g (45%) *2-Oxo-2H-pyrimido-[2,1-b]benzothiazol* (**2**); Schmp. 278–279.5°C. – NMR (CF_3CO_2D): τ = 0.8 (d; 4-H), 1.92 (m; 6-, 7-, 8- und 9-H), 2.68 (d; 3-H) im Verhältnis 1 : 4 : 1; $J_{3,4}$ = 7.5 Hz.

$C_{10}H_6N_2OS$ (202.2) Ber. C 59.41 H 2.99 N 13.86 S 15.86
Gef. C 59.32 H 2.90 N 13.65 S 15.68

Das Filtrat dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus viel Wasser um: 2.2 g (14%) *3-(2-Benzothiazolylamino)acrylsäure-methylester* (**3a**), farblose Nadeln vom Schmp. 134–136°C (Cyclohexan). – NMR ([D_6]DMSO): τ = 0.7 (d; NH), 1.98 (m; aromat. H), 2.30 (dd; NCH=), 3.38 (d; O_2CCH=, J = 14 Hz), 6.35 (s; CH_3) im Verhältnis 1 : 4 : 1 : 1 : 3; $J_{NH/CH}$ = 8.5 Hz.

$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234.2) Ber. C 56.41 H 4.30 N 11.96 O 13.66 S 13.67
Gef. C 56.29 H 4.25 N 11.96 O 13.78 S 13.63

[8] *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

Die Chromatographie der Mutterlaugen lieferte undefinierte Schmieren.

2-Imino-3-benzothiazolinacrylsäure-methylester (**4**): Man löste 0.48 g (21 mmol) Natrium in 100 ml Methanol, fügte 4.0 g (20 mmol) **2** zu und erhitzte 4 h unter Rückfluß. Danach konzentrierte man die Lösung i. Vak., fügte 20 ml Wasser zu, filtrierte, säuerte das Filtrat an und filtrierte den Niederschlag ab. Diesen kristallisierte man aus Äthanol um, löste in Dioxan und fällte mit Wasser: 1.5 g (32%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 234–236.5°C. – NMR ([D_6]DMSO): τ = 1.90 (d; Vinyl), 2.01 (m; aromat. H), 4.35 (d; Vinyl, J = 14 Hz), 6.25 (s; CH_3) im Verhältnis 1 : 4 : 1 : 3.

$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234.2) Ber. C 56.41 H 4.30 N 11.96 Gef. C 56.18 H 4.45 N 11.74

Die Mutterlaugen wurden eingedampft, der Rückstand wurde mit Methanol angerieben, abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 0.30 g (7.5%) **2**, identifiziert durch IR-Vergleich.

3-(2-Benzothiazolylamino)acrylsäure-äthylester (**3b**): 15.0 g (0.10 mol) **1** und 14.4 g (0.1 mol) 3-Äthoxyacrylsäure-äthylester erhitzte man im Ölbad unter Stickstoff 20 h auf 130°C, zog den flüchtigen Anteil i. Vak. ab, fügte Äther zu und filtrierte ab. Die beim langsamen Verdampfen der Ätherlösung erhaltenen Kristalle wurden mit heißem Wasser extrahiert. Aus der wäßrigen Lösung wurden 2.0 g **1** isoliert. Den unlöslichen Teil kristallisierte man aus Acetonitril um: 1.0 g (4%), Schmp. 184–186°C. – NMR ([D_6]DMSO): τ = 0.8 (d; NH), 2.03 (m; aromat. H), 2.28 (dd; NCH=), 3.20 (d; O_2CCH=, J = 13.5 Hz), 5.46 (q; CH_2), 8.49 (t; CH_3) im Verhältnis 1 : 4 : 1 : 1 : 2 : 3.

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248.2) Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29 Gef. C 58.38 H 4.92 N 11.67

Reaktion von **1** *mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester*

a) *Bei Raumtemp.:* 10.0 g (67 mmol) **1** und 10.0 g (71 mmol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 50 ml Tetrahydrofuran ließ man 7 Tage bei Raumtemp. stehen, verdampfte die Lösung i. Vak. und löste den Rückstand in Benzol. Durch langsames Verdampfen des Benzols erhielt man ein Gemisch aus orangefarbenen Kristallen und einem gelben, amorphen Pulver. Die Kristalle wurden mechanisch ausgelesen und aus Äthanol umkristallisiert: 0.80 g (4%) *2-Oxo-2H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazol-4-carbonsäure-methylester* (**6**), Zers.-P. 192–195°C. – NMR ([D_6]DMSO): τ = 2.0 (m; 9-H), 2.55 (m; 6-, 7- und 8-H), 3.33 (s; 3-H), 5.92 (s; CH_3) im Verhältnis 1 : 3 : 1 : 3.

$C_{12}H_8N_2O_3S$ (260.2) Ber. C 55.37 H 3.10 N 10.76 O 18.44 S 12.32
Gef. C 55.23 H 3.01 N 10.55 O 18.35 S 12.08

Das gelbe Pulver kristallisierte man aus Dimethylsulfoxid/Wasser um: 0.20 g eines unbekannten Produktes vom Schmp. 212–215°C.

$(C_{38}H_{30}N_8O_7S_4)_n$ $(838.9)_n$ Ber. C 54.40 H 3.60 N 13.36 S 15.29
Gef. C 54.61 H 3.57 N 13.31 S 15.51

Das Benzolfiltrat wurde an Silicagel chromatographiert. 1. Fraktion: Man eluierte mit Benzol, dampfte das Solvens ab und extrahierte den Rückstand mit heißem Äthanol. Den unlöslichen Teil löste man mehrmals in Dioxan und fällte mit Petroläther: 0.10 g (0.5%) *2-(2-Imino-3-benzothiazolinyl)malein-* bzw. *-fumarsäure-dimethylester* (**8**) oder *2-(2-Benzothiazolylamino)malein-* bzw. *-fumarsäure-dimethylester* (**9**), Schmp. 212–215°C.

$C_{13}H_{12}N_2O_4S$ (292.2) Ber. C 53.41 H 4.14 N 9.58 S 10.97
Gef. C 53.33 H 4.24 N 9.34 S 10.66

Aus den Äthanolextrakten kristallisierte ein farbloses Produkt, das mehrmals in Dioxan gelöst und mit Petroläther ausgefällt wurde: 0.40 g (2%) *4-Oxo-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-2-carbonsäure-methylester* (**7**), Schmp. 202–204°C. – NMR ($CDCl_3$): τ = 0.95 (m; 9-H), 2.04 (m; 6-, 7- und 8-H), 2.85 (s; 3-H), 6.00 (s; CH_3) im Verhältnis 1 : 3 : 1 : 3.

$C_{12}H_8N_2O_3S$ (260.2) Ber. C 55.37 H 3.10 N 10.76 O 18.44 S 12.32
Gef. C 55.47 H 3.14 N 10.83 O 18.46 S 12.29

b) *In siedendem Tetrahydrofuran:* Wie a), jedoch 24 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampfte ein, fügte Benzol zu, filtrierte ab, extrahierte den unlöslichen Teil mit heißem Äthanol und kristallisierte den in Äthanol unlöslichen Teil aus Dimethylsulfoxid um: 0.050 g eines unbekannten Produktes vom Schmp. 314–319 °C.

$(C_{18}H_{10}N_4O_2S_2)_n$ (378.4)$_n$ Ber. C 57.15 H 2.66 N 14.81 O 8.46
Gef. C 56.67 H 2.62 N 14.59 O 8.66

Die Benzollösung chromatographierte man wie oben. 1. Fraktion: Man eluierte mit Benzol 0.40 g (2%) **7**, identifiziert durch IR-Vergleich. 2. Fraktion: Man eluierte mit Äthylacetat 1.2 g (6%) **6**, identifiziert durch IR-Vergleich.

c) *In siedendem Äthanol:* 20.0 g (0.13 mol) **1** und 20.0 g (0.14 mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 100 ml Äthanol erhitzte man 16 h unter Rückfluß, filtrierte bei Raumtemp. und kristallisierte aus Äthanol um: 11.0 g (31%) **6**, identifiziert durch IR-Vergleich.

Verseifung und Spaltung von **6**: 11.0 g (42 mmol) **6** in 75 ml 2 N HCl erhitzte man 5 h unter Rückfluß, filtrierte heiß ab und löste den Filterrückstand in Chloroform. Die Chloroform-Lösung chromatographierte man an Silicagel. 1. Fraktion: Man eluierte mit Chloroform, dampfte die Chloroform-Lösung ein, löste in Dioxan und fällte mit Wasser: 1.0 g (10%) *2-Oxo-2H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazol-4-carbonsäure* (**11**), Zers.-P. 208–211 °C.

$C_{11}H_6N_2O_3S$ (246.3) Ber. C 53.65 H 2.46 N 11.38 O 19.49
Gef. C 53.07 H 3.51 N 11.24 O 19.87

2. Fraktion: Man eluierte mit Äthanol, löste den Eindampfrückstand in Wasser und fällte mit konz. Salzsäure: 1.2 g (11%) *2-(2-Imino-3-benzothiazolinyl)malein-* bzw. *-fumarsäure* (**10**), Zers.-P. 249–253 °C.

$C_{11}H_8N_2O_4S$ (264.3) Ber. C 50.00 H 3.05 N 10.60 Gef. C 49.77 H 3.16 N 10.50

Die Reaktionslösung kühlte man auf Raumtemp. ab, filtrierte ab und kristallisierte aus Äthanol um: 1.0 g (11%) einer unbekannten Verbindung vom Zers.-P. 248–250 °C.

$C_{10}H_8N_2O_2S$ (220.2) Ber. C 54.55 H 3.66 N 12.72 Gef. C 54.24 H 3.73 N 12.94

Decarboxylierung von **11**: 2.5 g (10 mmol) **11** in 50 ml Dioxan erhitzte man 30 min unter Rückfluß, verdampfte das Solvens und kristallisierte den Rückstand aus Äthanol um: 1.5 g (75%) **2**, identifiziert durch IR-Vergleich.

[179/75]