

158. Reaktionen des Cumalinsäure-methylesters und Cumalinaldehyds mit ambidenten Nucleophilen

von Vratislav Kvita^{a)}*, Hanspeter Sauter^{b)} und Brian Tuck^{a)}¹⁾

Zentrale Forschungslaboratorien^{a)} und Zentrale Funktion Forschung Physik^{b)} der Ciba-Geigy AG,
CH-4002 Basel

(6. VI. 88)

Reactions of Methyl Coumalate and Coumalaldehyde with Ambident Nucleophiles

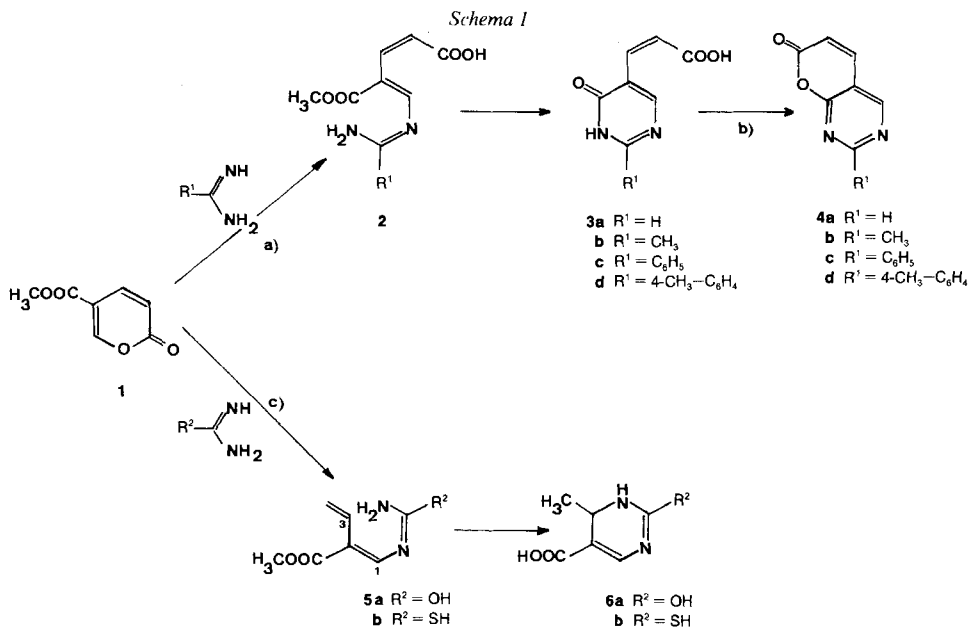
Methyl coumalate and coumalaldehyde show great diversity in their reactions with ambident nucleophiles both depending upon the 2*H*-pyran-2-one derivative and the nature of the ambident nucleophile used. The products are either pyridine or pyrimidine derivatives.

1. Einleitung. – Unter allen Reaktionen von α -Pyronen (= 2*H*-Pyran-2-on) ist die *Diels-Alder*-Reaktion am besten bekannt [1]. Dagegen wurde den elektrophilen Reaktionen, die ebenso alt sind wie der α -Pyron-Ring selbst (*von Pechmann* 1891) [2], nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Mit der Verwendung von aromatischen Aminen wurden diese Reaktionen erstmals von uns [3] systematisch untersucht. Reaktionen von α -Pyronen mit ambidenten Nucleophilen wurden bisher nur an einigen wenigen Beispielen beschrieben [4].

In der vorliegenden Arbeit sind Ergebnisse präsentiert, die bei der Reaktion von Cumalinsäure-methylester (= Methyl-2-oxo-2*H*-pyran-5-carboxylat) und Cumalinaldehyd (= 2-Oxo-2*H*-pyran-5-aldehyd) mit nichtcyclischen und cyclischen ambidenten Nucleophilen erhalten wurden und die ausserordentliche synthetische Vielseitigkeit der beiden α -Pyrone demonstrieren.

2. Ergebnisse. – Die Reaktion von Amidinen mit Cumalinsäure-methylester (**1**) wurde ähnlich durchgeführt wie bereits früher [3] für die Reaktion von verschiedenen Anilinen mit **1** beschrieben. Die nach Spaltung des α -Pyron-Ringes von **1** in 6-Stellung entstandene 5-Aminopenta-2,4-diensäure **2** decarboxyliert nicht, sondern es bildet sich ein Pyrimidin-Derivat **3**, bevor es zu einer (*Z* → *E*)-Isomerisierung kommt (*Schema 1*). Die Konfiguration des Acryl-Restes in **3** ist durch ¹H-NMR und Cyclisierung zu **4** sichergestellt. Wegen der schwachen Basizität der Reagenzien tritt die Reaktion von **1** mit Harnstoff oder Thioharnstoff unter den oben angegebenen Bedingungen nicht ein. Erst in AcOH unter Rückfluss öffnet sich der α -Pyron-Ring, und das Zwischenprodukt vom Typ **2** decarboxyliert sich spontan zum 1-Aminobutadien-Derivat **5** (*Schema 1*). Dadurch wird die Elektrophilie an C(3) so erhöht, dass das zweite N-Atom des Harnstoff-Derivates Ringschluss zum Pyrimidin-Derivat **6** eingeht.

¹⁾ Jetzige Adresse: Ciba-Geigy Pigments, Hawkhead Road, GB-Paisley, Renfrewshire PA2 7BG, Scotland.



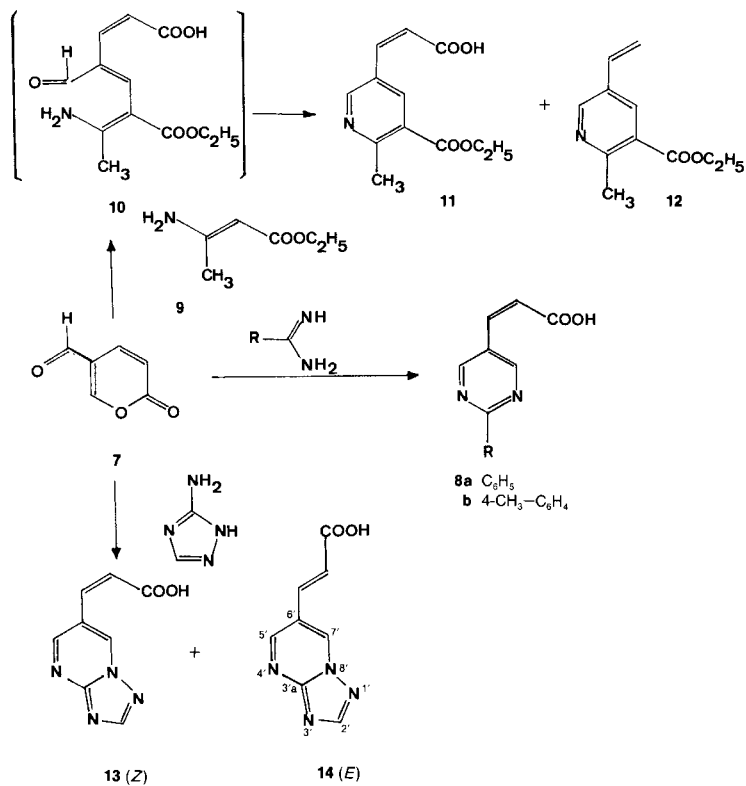
a) MeOH, 25°; b) Ac₂O; c) AcOH, Rückfluss.

Cumalinaldehyd (7) reagiert mit Amidinen analog wie Cumalinsäure-methylester (1) zu entsprechenden Pyrimidinen 8 (Schema 2). Den gleichen Verlauf zeigt auch die Reaktion von 7 mit dem Enamin 9 (Schema 2): das Ringöffnungsprodukt 10 decarboxyliert teilweise, bevor der Pyridin-Ring geschlossen wird. Wie bereits erwähnt [3] erfolgt nach der nucleophilen Öffnung des α -Pyron-Ringes die Decarboxylierung einer 5-Aminopenta-2,4-diensäure in MeOH sehr langsam, in aprotischen Lösungsmitteln (z. B. in DMSO) dagegen sehr schnell. Diese Beobachtung kann im Fall der Reaktion von 7 mit 9 ausgenutzt werden: in MeOH entstehen 47,5% 11 und 9% 12, in DMSO dagegen 27,6% 11 und 30% 12. Das 1,2,4-Triazol-3-amin reagiert mit 7 wie ein einfaches Amidin zu 13 und 14 (Schema 2). Wiederum wird ein Lösungsmiteleinfluss beobachtet: in MeOH bildet sich das (*Z/E*)-Isomereengemisch 13/14 im Verhältnis 3:1, in DMSO dagegen im Verhältnis 1,4:1.

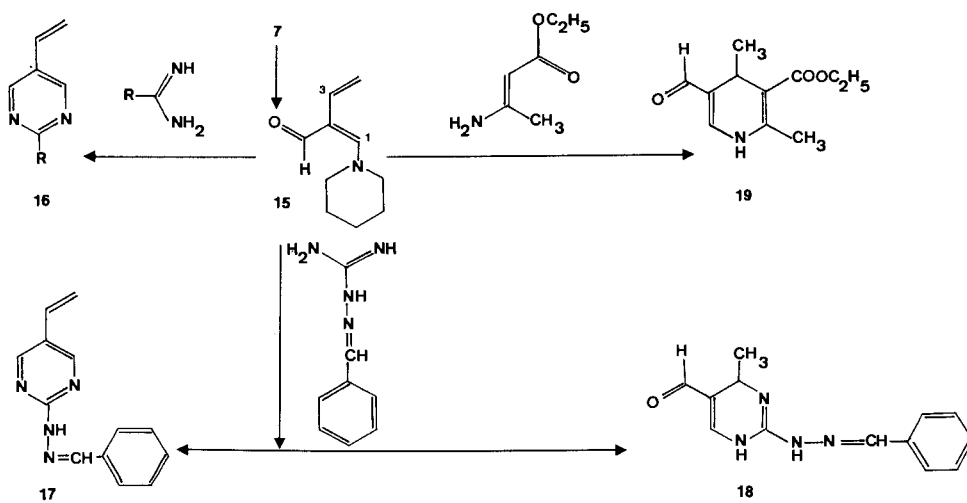
Nach Öffnen des α -Pyron-Ringes von Cumalinaldehyd (7) mit einem aliphatischen sekundären Amin, z. B. Piperidin, unter gleichzeitiger Decarboxylierung (s. [4]) entsteht ein 1-Amino-2-formylbutadien 15, das sich ebenfalls, wie beschrieben [5], mit einem Amidin z. T. in sehr guten Ausbeuten zu einem 5-Vinylpyridin 16 umsetzen lässt (Schema 3). In diesem Zusammenhang sei hier nur erwähnt, dass 15 mit 1-(Benzylidena-mino)guanidin ausser dem zu erwartenden Vinylpyrimidin 17 auch noch das Pyrimidin 18 liefert, dessen Bildung bei der Reaktion mit einfachen Amidinen bzw. Guanidin nicht beobachtet wird. Eine ähnliche Reaktion von 15 mit 3-Aminocrotonsäure-ethylester ergibt das Ethyl-2,4-dimethyl-5-formyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (19). Dieser Reaktionstyp wurde in einem anderen Zusammenhang von uns schon beschrieben [6].

Ganz anders verläuft die Reaktion von 15 mit 1,2,4-Triazol-3-amin und Thiazol-2-amin (Schema 4): Hier kommt die starke Elektrophilie an C(3) von 15 zum Ausdruck;

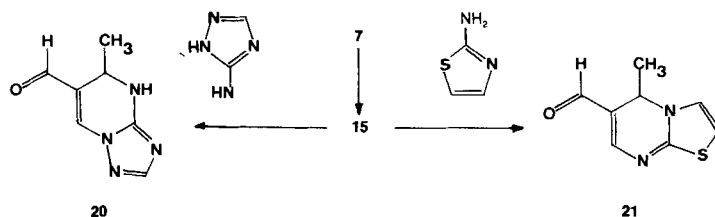
Scheme 2



Scheme 3

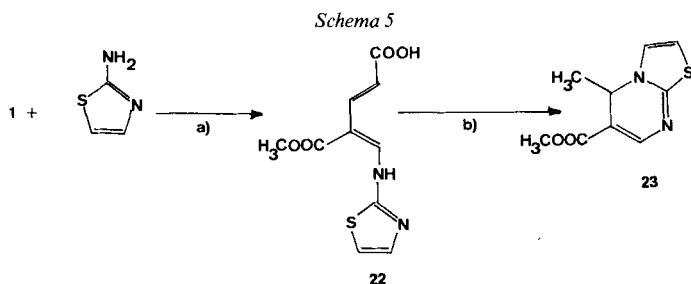


Schema 4



die beiden Heterocyclen reagieren in Stellung 1 und 3 von **15** unter Bildung der bicyclischen Heterocyclen **20** und **21**.

Der Cumalinsäure-methylester (**1**) reagiert mit Thiazol-2-amin unter Öffnung des α -Pyrone-Rings zu **22** (Schema 5). Diese verliert beim Erhitzen auf 80° in DMSO CO₂ und cyclisiert sich zu **23**.



a) MeOH, 25°; b) DMSO.

3. Diskussion der Ergebnisse. – Es wurde gezeigt, dass die Vielseitigkeit des Cumalinsäure-methylesters (**1**) und Cumalinaldehyds (**7**) in Reaktionen mit ambivalenten Nucleophilen ein Ergebnis mehrerer Faktoren ist. In erster Linie ist es die starke Elektrophilie der unbesetzten 6-Stellung des α -Pyrone-Ringes, die noch verstärkt wird durch elektronenanziehende Gruppen in 5-Stellung. Eine wichtige Rolle spielt ausserdem die leichte Decarboxylierung der 5-Aminopenta-2,4-diensäure nach der Öffnung des α -Pyrone-Ringes. Dies ermöglicht einen leichten Zugang zu einer Reihe von interessanten Substanztypen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp. wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli* durchgeführt und sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden auf einem AM 360-Spektrometer (Fa. *Bruker*) bei RT. in den angegebenen Lsgm. aufgenommen.

3-(3,4-Dihydro-4-oxo-5-pyrimidyl)-2-propensäure (3a). Zu einer Lsg. von 0,69 g (0,03 mol) Na in 20 ml MeOH werden 2,46 g (0,03 mol) Formamidin-hydrochlorid gegeben. Nach 5 min Rühren wird die Suspension mit 3,08 g (0,02 mol) Methyl-2-oxo-2H-pyran-5-carboxylat (**1**) versetzt und 1 h bei 25° gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml H₂O und 30 ml CHCl₃ aufgenommen, die org. Phase noch 2mal mit 20 ml H₂O extrahiert, der vereinte wässr. Extrakt mit konz. HCl-Lsg. auf pH 4 eingestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit H₂O gewaschen und aus H₂O/AcOH 1:1 umkristallisiert: 1,27 g (38,4%) **3a**. Schmp. 240°. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 5,98 (d, J = 13, 1 H); 6,81 (d, J = 13, 1 H); 8,18 (s, 1 H); 8,40 (s, 1 H). Anal. ber. für C₇H₅N₂O₃ (165,13): C 50,61, H 3,64, N 16,86; gef.: C 50,60, H 3,80, N 16,70.

3-(3,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-5-pyrimidyl)-2-propensäure (3b). Analog der Vorschrift für **3a** werden aus 1,73 g (0,075 mol) Na, 7,09 g (0,075 mol) Acetamidin-hydrochlorid und 7,71 g (0,05 mol) **1** 3,63 g (40,3%) **3b** erhalten.

Schmp. 243° (aus AcOH/H₂O 1:1). ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 2,32 (s, 3 H); 5,94 (d, J = 12, 1 H); 6,80 (d, J = 12, 1 H); 8,40 (s, 1 H). Anal. ber. für C₉H₇N₂O₃ (179,15): C 53,34, H 4,48, N 15,55; gef.: C 53,30, H 4,50, N 15,50.

3-(3,4-Dihydro-4-oxo-2-phenyl-5-pyrimidyl)-2-propensäure (3c). Ein Gemisch von 38,52 g (0,25 mol) **1** und 64,95 g (0,7 mol) Benzamidin (Base; 90–95%) in 280 ml MeOH wird 1 h bei 25° gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird in 1500 ml HCOOH gelöst und in 7500 ml H₂O eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet: 31,2 g (51,5%) **3c**. Schmp. 227–228°. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 6,02 (d, J = 13, 1 H); 6,91 (d, J = 13, 1 H); 7,40–8,27 (m, 5 H); 8,67 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₁₀N₂O₃ (242,23): C 64,46, H 4,16, N 11,57; gef.: C 64,70, H 4,30, N 11,50.

3-[3,4-Dihydro-4-oxo-2-(p-tolyl)-5-pyrimidyl]-2-propensäure (3d). In eine Lsg. von 1,14 g (0,02 mol) NaOMe (95%) in 15 ml MeOH werden unter Rühren zuerst 3,41 g (0,02 mol) 4-Methylbenzamidin-hydrochlorid eingetragen und dann eine Lsg. von 1,54 g (0,01 ml) **1** in 10 ml MeOH. Nach 1 h Rühren bei 25° wird die Suspension abgesaugt und mit MeOH gewaschen. Der Rückstand wird in 120 ml HCOOH gelöst und in 600 ml H₂O eingerührt und der Niederschlag abgesaugt und bei 80°/100 Torr getrocknet: 1,65 g (64,4%) **3d**. Schmp. 279°. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 2,40 (s, 3 H); 6,00 (d, J = 13, 1 H); 6,91 (d, J = 13, 1 H); 7,33 (d, J = 8, 2 H); 8,07 (d, J = 8, 2 H); 8,66 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₄H₁₁N₂O₃ (256,20): C 65,62, H 4,72, N 10,93; gef.: C 65,32, H 4,72, N 10,66.

7H-Pyranof[2,3-d]pyrimidin-7-on (4a). Ein Gemisch von 2,49 g (0,015 mol) **3a** und 40 ml Ac₂O wird 3 h zum Rückfluss erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wird unter Zugabe von Tierkohle aus Toluol umkristallisiert. Das abgesaugte Produkt wird bei 70°/100 Torr getrocknet: 1,51 g (67,9%) **4a**. Schmp. 163–164°. IR (Nujol): 1780s, 1640m. ¹H-NMR (CDCl₃, (CD₃)₂SO): 6,58 (d, J = 10, 1 H); 7,90 (d, J = 10, 1 H); 9,02 (s, 1 H); 9,07 (s, 1 H). Anal. ber. für C₇H₄N₂O₂ (134,11): C 56,76, H 2,72, N 18,91; gef.: C 56,80, H 2,90, N 18,90.

2-Methyl-7H-pyranof[2,3-d]pyrimidin-7-on (4b). Analog der Vorschrift für **4a** aus 36 g (0,2 mol) **3b** und 400 ml Ac₂O (ohne Tierkohle): 28,11 g (86,7%) **4b**. Schmp. 169–171°. IR (Nujol): 1740s, 1630m, 1620s. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,8 (s, 3 H); 6,48 (d, J = 10, 1 H); 7,72 (d, J = 10, 1 H); 8,81 (s, 1 H). Anal. ber. für C₈H₆N₂O₂ (162,15): C 59,26, H 3,73, N 17,28; gef.: C 59,4, H 3,8, N 17,2.

2-Phenyl-7H-pyranof[2,3-d]pyrimidin-7-on (4c). Ein Gemisch von 19,38 g (0,08 mol) **3c** und 200 ml Ac₂O wird 30 min zum Rückfluss erhitzt und abgekühlt. Das Produkt kristallisiert aus. Durch Einengen der Mutterlaugen kann noch ein Anteil gewonnen werden. Das vereinigte Kristallisat wird aus AcOH umkristallisiert: 13,28 g (74%) **4c**. Schmp. 227°. IR (Nujol): 1760s, 1620m. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 6,65 (d, J = 10, 1 H); 7,40–7,70 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 10, 1 H); 8,36–8,57 (m, 2 H); 9,27 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₈N₂O₂ (224,21): C 69,63, H 3,60, N 12,50; gef.: C 69,70, H 3,70, N 12,60.

2-(p-Tolyl)-7H-pyranof[2,3-d]pyrimidin-7-on (4d). Ein Gemisch von 47,85 g (0,186 mol) **3d** in 1000 ml Ac₂O wird 3 h zum Rückfluss erhitzt und abgekühlt. Nach 12 h wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt, aus DMF umkristallisiert und mit H₂O nachgewaschen: 13,51 g (30,24%) **4d**. Schmp. 288°. IR (Nujol): 1760s, 1630s. ¹H-NMR (CF₃COOH): 2,55 (s, 3 H); 6,85 (d, J = 10, 1 H); 7,54 (d, J = 8, 2 H); 8,12 (d, J = 10, 1 H); 8,29 (d, J = 8, 2 H). Anal. ber. für C₁₄H₁₀N₂O₂ (238,23): C 70,58, H 4,23, N 11,76; gef.: C 70,50, H 4,4, N 11,80.

1,2,3,4-Tetrahydro-4-methyl-2-oxopyrimidin-5-carbonsäure (6a). Das Gemisch von 4,62 g (0,03 mol) **1** und 3,60 g (0,06 mol) Harnstoff wird in 50 ml AcOH 6 h zum Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml 2N NaOH 2 min auf 100° erwärmt. Unlösliche Anteile werden filtriert, das Filtrat mit konz. HCl-Lsg. auf pH 4 gestellt und auf 0° abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen, getrocknet und das Rohprodukt aus AcOH/H₂O 1:1 umkristallisiert: 1,18 g (25,2%) **6a**. Schmp. 244°. IR (Nujol): 1720s, 1680s. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 1,2 (d, J = 6, 3 H); 4,14 (dq, J = 6, 3, 1 H); 7,05 (d, J = 6, 1 H); 7,08 (s, 1 H); 8,81 (d, J = 6, 1 H). Anal. ber. für C₆H₈N₂O₃ (156,13): C 46,15, H 5,16, N 17,44; gef.: C 45,98, H 5,16, N 17,20.

1,2,3,4-Tetrahydro-4-methyl-2-thioxopyrimidin-5-carbonsäure (6b). Analog der Vorschrift für **6a** aus 1,54 g (0,01 mol) **1** und 1,46 g (0,02 mol) Thioharnstoff in 20 ml AcOH. Das Rohprodukt wird aus MeOH umkristallisiert: 0,3 g (16,12%) **6b**. Schmp. 242–243°. IR (KBr): 1700s, 1580m. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 1,23 (d, J = 6, 3 H); 3,65 (s, 3 H); 4,17 (dq, J = 6, 3, 1 H); 6,94 (d, J = 6, 1 H); 9,15 (br., 1 H); 10,03 (br., 1 H). Anal. ber. für C₇H₁₀N₂O₂S (186,15): C 45,16, H 5,41, N 15,05, S 17,19; gef.: C 45,41, H 5,30, N 15,21, S 16,89.

3-(2-Phenyl-5-pyrimidyl)-2-propensäure (8a). Eine Lsg. von 8,69 g (0,07 mol) 2-Oxo-2H-pyran-5-aldehyd (**7**) in 50 ml MeOH wird mit einer Lsg. von 18,19 g (0,14 mol) Benzamidin (90–95%) in 50 ml MeOH vermischt und 1 h bei 25° gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit MeOH gewaschen und aus Toluol umkristallisiert: 6,7 g (42,3%) **8a**. Schmp. 158°. Aus den Mutterlaugen lassen sich noch 7% weniger reine Substanz gewinnen. IR (Nujol): 1750s, 1640m. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 6,19 (d, J = 13, 1 H); 7,05 (d, J = 13, 1 H); 7,44–7,64 (m, 3 H); 8,31–8,58 (m, 2 H); 9,11 (s, 2 H). Anal. ber. für C₁₃H₁₀N₂O₂ (226,24): C 69,02, H 4,46, N 12,38; gef.: C 69,10, H 4,50, N 12,50.

3-[2-(p-Tolyl)-5-pyrimidyl]-2-propensäure (8b). Eine Lsg. von 51,2 g (0,3 mol) 4-Methylbenzamidin-hydrochlorid, 60,67 g (0,6 mol) Et₃N und 18,61 g (0,15 mol) **7** in 300 ml MeOH wird 1 h bei 25° gerührt und

eingedampft. Der Rückstand wird mit 150 ml HCOOH 30 min gerührt und die Lsg. in 300 ml H₂O eingerührt. Die entstandene Suspension wird 2 h auf 0° gekühlt, abgesaugt, mit wenig H₂O gewaschen und bei 40° getrocknet: 22,73 (63,1%) **8b**. Schmp. 179°. IR (Nujol): 1730s, 1650m. ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 2,38 (s, 3 H); 6,14 (d, J = 13, 1 H); 7,02 (d, J = 13, 1 H); 7,32 (d, J = 8, 2 H); 8,31 (d, J = 8, 2 H); 9,05 (s, 2 H). Anal. ber. für C₁₄H₁₂N₂O₂ (240,25): C 69,98, H 5,03, N 11,65; gef.: C 70,20, H 5,10, N 11,40.

3-[5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-pyridinyl]-2-propensäure (**11**) und Ethyl-2-methyl-5-vinyl-3-pyridincarboxylat (**12**). *Methode 1, in MeOH*. Eine Lsg. von 3,72 g (0,03 mol) **7** in 10 ml MeOH wird mit einer Lsg. von 3,87 g (0,03 mol) 3-Aminocrotonsäure-ethylester in 15 ml MeOH versetzt und 12 h bei 25° stehen gelassen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit MeOH nachgewaschen. Die Mutterlaugen werden eingeeengt und mit Eis abgekühlt. Es kristallisiert noch ein zweiter Anteil aus. Gesamtausbeute 2,72 g (38,58%) **11**. Schmp. 150–151°. ¹H-NMR (CDCl₃/(CD₃)₂SO): 1,44 (t, J = 7, 3 H); 2,83 (s, 3 H); 4,37 (q, J = 7, 2 H); 6,09 (d, J = 12, 1 H); 8,51 (d, J = 2, 1 H); 8,78 (d, J = 2, 1 H). Anal. ber. für C₁₂H₁₃NO₄ (235,23): C 61,27, H 5,53, N 5,95; gef.: C 61,10, H 5,53, N 5,95.

Die Mutterlaugen werden eingedampft und der Rückstand 2mal mit je 50 ml Cyclohexan extrahiert. Die Extrakte werden abgekühlt, filtriert und 2mal mit 5% MeOH/H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft: 0,52 g (9,07%) öliges **12**.

Methode 2, in DMSO. Eine Lsg. von 3,72 g (0,03 mol) **7** in 15 ml DMSO wird mit einer Lsg. von 3,87 g (0,03 mol) 3-Aminocrotonsäure-ethylester vermischt und 4 h auf 60° erhitzt (CO₂-Entwicklung). Das Gemisch wird mit 150 ml H₂O verdünnt und mit 4mal 50 ml CHCl₃ extrahiert. Der vereinte Extrakt wird mit H₂O gewaschen und eingedampft, der Rückstand mit 4mal 80 ml Hexan extrahiert und der unlösliche Anteil aus MeOH umkristallisiert: 1,95 g (27,65%) **11**. Schmp. 150–151°.

Die Hexan-Extrakte werden mit 2mal 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 1,73 g (30%) öliges **12**. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,4 (t, J = 7, 3 H); 2,8 (s, 3 H); 4,37 (q, J = 7, 2 H); 5,35 (d, J = 11, 1 H); 5,80 (d, J = 18, 1 H); 6,68 (dd, J = 11, 18, 1 H); 8,17 (d, J = 2, 1 H); 8,58 (d, J = 2, 1 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₃NO₂ (191,22): C 69,09, H 6,86, N 7,33; gef.: C 68,81, H 6,81, N 7,30.

(Z)- und (E)-3-([1,2,4]Triazol[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-2-propensäure (**13** bzw. **14**). *In DMSO*. Die Lsg. von 2,48 g (0,02 mol) **7** in 3 ml DMSO und 1,68 g (0,02 mol) 1,2,4-Triazol-3-amin in 3 ml DMSO werden vermischt und 3 Tage bei 25° stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit 10 ml MeOH nachgewaschen und bei 80° getrocknet: 1,24 g (32,6%) **14**. Schmp. 280°. Die Mutterlaugen werden im Wasserstrahlpumpenvakuum bei 90° eingeeengt und mit H₂O verdünnt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt: 1,74 g (45,78%) **13**, das aus DMF umkristallisiert wird. Schmp. 213–214°.

In MeOH. Die Lsg. von 2,48 g (0,02 mol) **7** in 15 ml MeOH wird mit einer Lsg. von 1,68 g (0,02 mol) 1,2,4-Triazol-3-amin vermischt und 3 Tage bei 25° stehen gelassen. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt: 2,28 g (60%). Die Mutterlauge wird eingeeengt und der feste Rückstand mit 3 ml MeOH gewaschen: 0,77 g (20%). Beide Fraktionen enthalten beide Isomeren. Reines **13** kann durch Kristallisation aus MeCN isoliert werden, Schmp. 213–214°.

(E)-Isomer **14**: ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 6,89 (d, J = 15, 1 H); 7,70 (d, J = 15, 1 H); 8,72 (s, 1 H); 9,33 (d, J = 2,5, 1 H); 9,79 (d, J = 2,5, 1 H); 12,67 (m, 1 H). ¹³C-NMR ((CD₃)₂SO): 167,0 (dd, J = 7,0, 2,4, C(1)); 156,7 (d, J = 208,9, C(2)); 154,7 (d, J = 187,0, 5,6, C(5)); 154,5 (ddd, J = 14,6, 10,0, 3,6, C(3'a)); 136,6 (dt, J = 192,0, 5,8, C(7)); 136,6 (d, m, C(3)); 122,0 (dd, J = 163,4, 3,4, C(2)); 118,9 (d, m, C(6')). Anal. ber. für C₈H₆N₄O₂ (190,08): C 50,52, H 3,15, N 29,47; gef.: C 50,42, H 3,18, N 29,40.

(Z)-Isomer **13**: ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 6,22 (d, J = 12, 1 H); 7,12 (d, J = 12, 1 H); 8,71 (s, 1 H); 9,08 (d, J = 1, 1 H); 9,80 (d, J = 1, 1 H). Anal. ber. für C₈H₆N₄O₂ (190,08): C 50,52, H 3,15, N 29,47; gef.: C 50,23, H 3,47, N 29,16.

2-(N'-Benzylidenhydrazino)-5-vinylpyrimidin (**17**) und 2-(N'-Benzylidenhydrazino)-1,4-dihydro-4-methylpyrimidin-5-carbaldehyd (**18**). Eine Lsg. von 5,21 g (0,042 mol) **7** in 35 ml MeCN wird mit 3,61 g (0,042 mol) Piperidin versetzt. Die Decarboxylierung ist nach 2 h beendet. Dann wird eine Suspension von 6,82 g (0,042 mol) 1-(Benzylidenamino)guanidin in 35 ml MeOH eingetragen und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nachher wird das Gemisch abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird über eine Silicagel-Kolonne chromatographiert (CHCl₃/Aceton 1:1). Die 1. Fraktion kristallisiert nach Befeuchtung mit Et₂O durch: 1,24 g (13,19%) **17**. Die 2. Fraktion wird aus EtOH umkristallisiert: 3,40 g (33,46%) **18**.

17: Schmp. 154–157°. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,26 (d, J = 12, 1 H); 5,69 (d, J = 18, 1 H); 6,56 (q, J = 18, 12, 1 H); 7,30–7,83 (m, 5 H); 7,92 (s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 8,94 (br., 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₁₂N₄ (224,27): C 69,62, H 5,40, N 24,99; gef.: C 69,37, H 5,35, N 24,62.

18: Schmp. 213–215°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,29 (d, J = 7, 3 H); 5,41 (q, J = 7, 1 H); 7,28 (s, 1 H); 7,35–7,80 (m, 5 H); 7,99 (s, 1 H); 9,22 (s, 1 H). Anal. ber. für C₁₃H₁₄N₄O (242,27): C 64,46, H 5,78, N 23,14; gef.: C 64,56, H 5,72, N 23,16.

Ethyl-5-formyl-1,4-dihydro-2,4-dimethylpyridin-3-carboxylat (19). Eine Lsg. von 18,60 g (0,15 mol) **7** in 120 ml MeCN wird unter Eiskühlung mit 12,75 g (0,15 mol) Piperidin versetzt und 2 h bei 25° gerührt (CO₂-Entwicklung). Das Lsgm. wird im Vakuum bei 45° abdestilliert. Der ölige Rückstand in 120 ml EtOH wird zuerst mit 18 ml (0,3 mol) AcOH und dann mit 19,35 g (0,15 mol) 3-Aminocrotonsäure-ethylester in 120 ml EtOH versetzt. Das Gemisch wird 48 h bei 25° gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird in 500 ml Et₂O gelöst, zuerst mit H₂O, dann mit ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das rohe Material wird über eine Silicagel-Kolonne chromatographiert (CHCl₃/Aceton 7:3). Das zuerst ölige Produkt wird mit gleichem Volumen Et₂O vermischt und der Kristallbrei abgesaugt und mit Et₂O gewaschen: 13,31 g (42,46%) **19**. Schmp. 93–94°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,07 (*d*, *J* = 6, 3 H); 1,32 (*t*, *J* = 7, 3 H); 2,31 (*s*, 3 H); 3,9 (*q*, *J* = 6, 1 H); 4,18 (*q*, *J* = 7, 2 H); 6,93 (*d*, *J* = 6, 1 H); 7,85 (*d*, *J* = 6, 1 H); 9,24 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₁H₁₅NO₃ (209,24): C 63,13, H 7,22, N 6,69; gef.: C 63,11, H 7,25, N 6,69.

4,5-Dihydro-5-methyl[1,2,4]triazol[1,5-a]pyrimidin-6-carbaldehyd (20). Eine Lsg. von 7,44 g (0,06 mol) **7** und 5,10 g (0,06 mol) Piperidin in 48 ml MeCN wird 2 h gerührt und dann mit 24 ml (0,36 mol) AcOH und 5,04 g (0,06 mol) 1,2,4-Triazol-3-amin versetzt. Nach 12 h Rühren wird das Gemisch in einen Überschuss von 15% wässr. Na₂CO₃-Lsg. gegossen. Der entstandene dicke Brei wird 2mal mit CHCl₃ und dann noch mit MeOH intensiv verrührt und abgesaugt. Die vereinten Extrakte werden eingedampft und der Rückstand über 250 g Silicagel mit CHCl₃/MeOH 9:1 chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird aus 100 ml Toluol (mit Tierkohle) kristallisiert. 3,51 g (35,68%) **20**. Schmp. 197° (Zers.). ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 1,24 (*d*, *J* = 6, 3 H); 4,60 (*q*, *J* = 6, 1 H); 7,68 (*s*, 1 H); 8,26 (*s*, 2 H); 9,46 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₇H₈N₄O (164,14): C 51,21, H 4,87, N 33,79; gef.: C 51,17, H 4,98, N 33,18.

5-Methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-carbaldehyd (21). Eine Lsg. von 7,44 g (0,06 mol) **7** und 5,1 g (0,06 mol) Piperidin in 48 ml MeCN wird 3 h gerührt, mit einer Lsg. von 6 g (0,06 mol) Thiazol-2-amin in 24 ml AcOH versetzt und 15 h bei 25° gerührt. Das Gemisch wird dann in eine Lsg. von 25 g Na₂CO₃ in 150 ml H₂O gegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert (2mal 50 ml). Die org. Extrakte werden mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und über Silicagel chromatographiert (CH₂Cl₂/Me₂CO 7:1): 3,54 g (32,77%) **21**. Schmp. 102°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,43 (*d*, *J* = 5, 2 H); 5,4 (*q*, *J* = 5, 1 H); 6,54 (*d*, *J* = 5, 1 H); 6,82 (*d*, *J* = 5, 1 H); 7,20 (*s*, 1 H); 9,20 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₉H₈N₂OS (180,23): C 53,32, H 4,48, N 15,55, S 17,79; gef.: C 53,52, H 4,67, N 15,52, S 17,50.

5-Methyl-1-hydrogen-4-[(thiazol-2-yl)aminomethyliden]-2-pentendioat (22). Eine Lsg. von 24,64 g (0,16 mol) **1** in 16 ml MeCN wird mit einer Suspension von 16 g (0,16 mol) Thiazol-2-amin versetzt. Aus der grüngelben Lsg. kristallisiert in kurzem **22** aus: 36,49 g (89,8%). ¹H-NMR ((CD₃)₂SO): 3,71 (*s*, 3 H); 6,58 (*d*, *J* = 18, 1 H); 7,15 (*d*, *J* = 4, 1 H); 7,36 (*d*, *J* = 4, 1 H); 7,66 (*d*, *J* = 18, 1 H); 8,49 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₁₀H₁₀N₂O₅ (254,26): C 47,24, H 3,97, N 11,02, S 12,61; gef.: C 47,48, H 3,91, N 10,93, S 12,42.

Methyl-5-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-carboxylat (23). Eine Lsg. von 36,49 g (0,1436 mol) **22** in 120 ml DMSO wird 8 h bei 80° gerührt, das DMSO im Wasserstrahlpumpenvakuum abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit H₂O gewaschen und das Lsgm. abgedampft. Der ölige Rückstand wird in 100 ml MeOH gelöst, von Pyridon, das als Nebenprodukt entstanden ist, abfiltriert (0,36 g) und die Lsg. eingedampft. Das Rohprodukt wird über 1300 g Silicagel mit CHCl₃/MeOH 19:1 chromatographiert: 15,62 (46,5%) **23**. Schmp. 57°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,47 (*d*, *J* = 7, 3 H); 3,72 (*s*, 3 H); 5,32 (*q*, *J* = 7, 1 H); 6,37 (*d*, *J* = 5, 1 H); 6,67 (*d*, *J* = 5, 1 H); 7,5 (*s*, 1 H). Anal. ber. für C₉H₁₀N₂O₂S (210,25): C 51,42, H 4,80, N 13,33, S 15,25; gef.: C 50,52, H 4,85, N 13,28, S 15,12.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. S. Onishchenko, 'Diene Synthesis', Israel Program of Scientific Translations, Jerusalem, 1964; H. Wollweber, 'Diels-Alder-Reaktion', G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972; N. P. Shusharina, N. D. Dmitrieva, E. A. Luk'yanets, R. Ya. Levina, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 175; A. R. Katritzky, C. W. Rees, 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 3, p. 688.
- [2] H. v. Pechmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *273*, 164.
- [3] V. Kvita, H. Sauter, G. Rihs, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1569.
- [4] P. Lemaitre, G. Bastian, M. Hubert-Habart, R. Royer, *Eur. J. Med.* **1976**, *11*, 381; E. Kranz, J. Kurz, W. Donner, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 388.
- [5] V. Kvita, *Synthesis* **1986**, 786; V. Kvita, J. Kaschig, to *Ciba-Geigy AG*, EP-A 0069053 1983 (CA: **1983**, *98*, 161, 297).
- [6] V. Kvita, H. Sauter, *Angew. Chem.* **1987**, *26*, 790.