

## Synthesen von Heterocyclen, 34. Mitt.:

### Über kondensierte N-Heterocyclen

Von

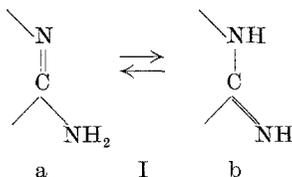
E. Ziegler und E. Nölken

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 19. September 1961)

Verbindungen, die in  $\alpha$ -Stellung zum Ring-N-Atom die  $\text{NH}_2$ -Gruppe tragen, neigen zur Ausbildung einer Ketimidform I b. Deshalb reagieren sie (z. B. 2-Amino-pyrimidin, 2-Amino-thiazol, 2-Amino-benzthiazol, 4-Amino-uracil u. a. m.) mit Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester leicht zu kondensierten N-Heterocyclen.

4-Hydroxy-carbostyryl<sup>1</sup> kann u. a. aus Anilin und Benzylmalonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester (Bzm.-Ester) über sein 3-Benzylderivat synthetisiert werden. Analog verläuft diese Reaktion mit N-substituierten Anilinen sowie mit N-Heterocyclen<sup>2, 3</sup> vom Typ des Carbazols, Phenothiazins, Iminodibenzyls u. a. m.



Von speziellem Interesse ist das 2-Amino-pyridin, das nach A. E. Tschütschibabin<sup>4</sup> beim Erhitzen mit Malonsäure-diäthylester zum

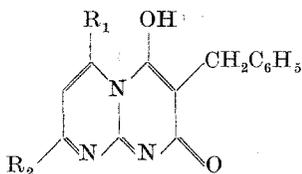
<sup>1</sup> E. Ziegler und H. Junek, Mh. Chem. **90**, 762 (1959).

<sup>2</sup> E. Ziegler, H. Junek und U. Roßmann, Mh. Chem. **92**, 809 (1961).

<sup>3</sup> E. Ziegler, H. Junek, E. Nölken, K. Gelfert und R. Salvador, Mh. Chem. **92**, 814 (1961).

<sup>4</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1168 (1924).

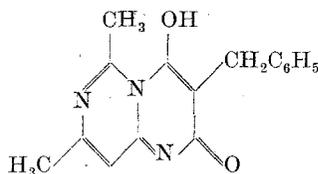
Malonyl- $\alpha$ -amino-pyridin kondensiert. Es kann aber auch auf dem oben skizzierten Weg über die Benzylverbindung mit Hilfe des Bzm.-Esters aufgebaut werden. Seine leichte Bildung ist auf die  $\alpha$ -Stellung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe zum Ringstickstoff zurückzuführen, wodurch die Ausbildung der



II:  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

III:  $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{H}$

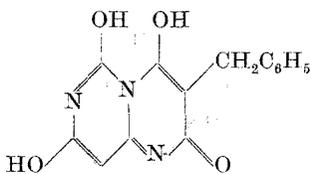
IV:  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$



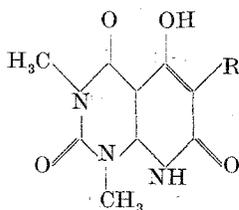
V

reaktiven Ketimidform I b ermöglicht wird. Auf Grund dieser Überlegungen haben wir einige Verbindungen dieser Art auf ihr Verhalten gegenüber Bzm.-Ester untersucht.

2-Amino-pyrimidin reagiert bei  $160^\circ$  mit Bzm.-Ester quantitativ zum 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin II. Aus 4-Methyl- bzw. 4,6-Dimethyl-2-aminopyrimidin entstehen die entsprechenden Pyrimidino-pyrimidine III bzw. IV (97 bzw. 70% d. Th.). 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (Cyanmethin) führt zum Ringisomeren von IV, dem 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-5,7-dimethyl-2*H*-pyrimido[3,4-*a*]pyrimidin V (80% d. Th.). Das Pyrimido-pyrimidin VI erhält man analog zu 97% d. Th. aus Aminouracil. Eine Kondensation des 1,3-Dimethyl-4-aminouracils gelingt auf diese Art nicht, wohl kann dagegen eine solche mit Benzylmalonsäure und  $\text{POCl}_3$  bei  $100^\circ$  zu VII (15% d. Th.) durchgeführt werden. Eine analoge Reaktion mit Malonsäure ist ebenfalls möglich, die Ausbeute an VIII (17% d. Th.) ist aber auch gering. Diaminotriazin gibt



VI

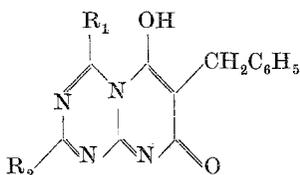
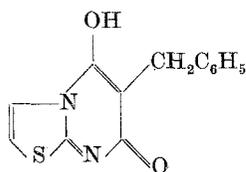


VII:  $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$

VIII:  $\text{R} = \text{H}$

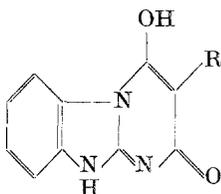
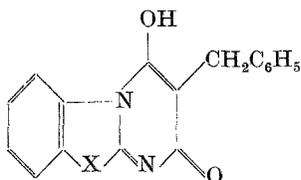
mit Bzm.-Ester nach 5 Min. bei  $200^\circ$  das schon aus der Schmelze kristallisierende Triazinopyrimidin IX, bei dem die Stellung der  $\text{NH}_2$ -Gruppe (6- oder 8-) fraglich ist. Sehr gut verläuft die Reaktion zwischen 2-Aminothiazol und Bzm.-Ester zum 5-Hydroxy-6-benzyl-7-oxo-*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin X (97% d. Th.).

2-Amino-benzimidazol, welches ebenfalls die Voraussetzung für eine solche cyclisierende Kondensation besitzt, gibt mit dem Ester in nahezu quantitativer Menge 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]-benzimidazol XI. Der entsprechende Grundkörper XII entsteht dagegen beim

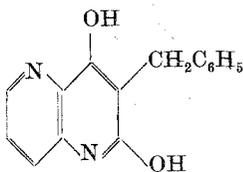
IX: R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>

X

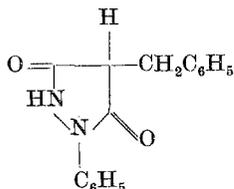
Verschmelzen von 2-Amino-benzimidazol mit Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester. Der analog gebaute Sauerstoff- (XIII) bzw. Schwefelheterocyclus (XIV) kann auf die gleiche Art aus 2-Amino-benz-oxazol bzw. -thiazol aufgebaut werden.

XI: R = CH<sub>2</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
XII: R = HXIII: X = O  
XIV: X = S

Die Reaktivität des Bzm.-Esters zeigt sich auch gegenüber 3-Aminopyridin, mit welchem er 2,4-Dihydroxy-3-benzyl-pyrido[3,2-*b*]pyridin XV (36% d. Th.) gibt. Im Prinzip könnte der Ringschluß auch zum C 4-Atom hin erfolgen, was jedoch auf Grund der reaktionsfähigeren 2-Stellung des



XV



XVI

Pyridins wenig wahrscheinlich ist. Interessanterweise läßt sich Malonsäure-bis-(3-amino-pyridin) mit AlCl<sub>3</sub> nicht zu dem der Verbindung XV entsprechenden Grundkörper cyclisieren.

Eine Ausnahme bildet das Phenylhydrazin, da es mit Bzm.-Ester zu einem fünfgliedrigen Heterocyclus, dem 1-Phenyl-4-benzyl-3,5-dioxopyrazolidin XVI, kondensiert. Als Konstitutionsbeweis kann seine Syn-

these nach der Vorschrift von *A. Michaelis* und *K. Schenk*<sup>5</sup> aus Benzylmalonsäure, Acetyl-phenylhydrazin und POCl<sub>3</sub> angesehen werden.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *I. R. Geigy A. G.*, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

### Experimenteller Teil

#### 1. 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin (II)

0,48 g 2-Amino-pyrimidin werden mit 2,9 g Bzm.-Ester 5 Min. auf 160° erhitzt, wobei bereits aus der Schmelze eine Kristallisation erfolgt. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Aceton verbleiben 1,25 g (98% d. Th.). Die Verbindung II löst sich sowohl in verd. Laugen als auch in konz. HCl und läßt sich bei 270° sublimieren. Aus n-Butanol, Phenylacetat oder Nitrobenzol gelbe Platten vom Schmp. 290°.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 66,39, H 4,38, N 16,59.  
Gef. C 66,49, H 4,41, N 16,74.

#### 2. 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin (III)

Das aus 0,55 g 2-Amino-4-methyl-pyrimidin und 2,9 g Bzm.-Ester nach 20 Min. bei 170° entstehende Rohprodukt wird mit wenig Benzol angerieben und aus Äthanol, Butanol, Dioxan oder Nitrobenzol gereinigt. Gelbe Nadeln vom Schmp. 255° u. Zers. Ausb. 1,3 g (97% d. Th.).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 67,40, H 4,90, N 15,72.  
Gef. C 67,23, H 4,85, N 15,47.

#### 3. 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-6,8-dimethyl-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin (IV)

In diesem Falle werden 0,6 g 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin mit 2,9 g Bzm.-Ester 20 Min. auf 150° erhitzt. Nach Anreiben mit Benzol verbleiben 1 g (70% d. Th.) an IV. Aus Äthanol gelbe Prismen, aus Butanol, Dioxan bzw. Nitrobenzol feine Nadeln vom Schmp. 216° und Zers.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 68,31, H 5,38, N 14,94.  
Gef. C 68,42, H 5,30, N 15,07.

#### 4. 2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-5,7-dimethyl-2H-pyrimido[3,4-a]pyrimidin (V)

0,6 g 4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin und 2,9 g Bzm.-Ester geben nach 20 Min. bei 200° 0,7 g (50% d. Th.) an V. Nach Anreiben des Rohproduktes mit Benzol-Cyclohexan (1:1) kristallisiert man aus Benzol, Dioxan oder Trichloräthylbenzol. Lange, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 229°.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 68,31, H 5,38, N 14,94.  
Gef. C 68,18, H 5,41, N 15,03.

#### 5. 2-Oxo-3-benzyl-4,5,7-trihydroxy-2H-pyrimido[3,4-a]pyrimidin (VI)

0,4 g 4-Aminouracil geben nach 5 Min. bei 260–270° mit 1,84 g Bzm.-Ester 0,87 g (97% d. Th.) an Verbindung VI. Aus Nitrobenzol oder m-Kresol Nadeln vom Schmp. über 350° u. Zers.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 58,94, H 3,89, N 14,73.  
Gef. C 58,96, H 3,84, N 14,49.

<sup>5</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3568 (1907).

6. *1,3-Dimethyl-5-hydroxy-6-benzyl-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin (VII)*

2,35 g 1,3-Dimethyl-4-aminouracil, 3,5 g Benzylmalonsäure und 1,4 ml POCl<sub>3</sub> werden durch 15 Min. auf 100° erhitzt. Aus Toluol Nadeln vom Schmp. 236—237°.

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 61,33, H 4,82, N 13,42.  
Gef. C 61,62, H 5,09, N 13,30.

7. *1,3-Dimethyl-5-hydroxy-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin (VIII)*

Ein Gemisch von 3,1 g 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil, 2,5 g Malonsäure und 2,8 ml POCl<sub>3</sub> wird 15 Min. auf 100° erwärmt, mit H<sub>2</sub>O zersetzt und der laugenlösliche Anteil isoliert. Aus Eisessig—H<sub>2</sub>O (3:1) Nadeln vom Schmp. 270°. Ausb. 0,75 g.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 48,49, H 4,03, N 18,82.  
Gef. C 48,55, H 4,05, N 18,79.

Das *Acetat* kristallisiert aus Äthanol in Plättchen vom Schmp. 163°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 49,80, H 4,15, N 15,83.  
Gef. C 49,77, H 4,31, N 15,93.

8. *2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-5-(oder-7)-amino-2H-pyrimido[1,2-a]sym. triazin (IX)*

0,55 g Diamino-triazin und 5,8 g Bzm.-Ester werden 5 Min. auf 200° erhitzt. Nach Anreiben mit Benzol kann IX aus Eisessig bzw. Nitrobenzol gereinigt werden. Hellgelbe Nadelbüschel vom Schmp. 318° u. Zers.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 57,98, H 4,12, N 26,01.  
Gef. C 58,26, H 4,17, N 25,63.

9. *5-Hydroxy-6-benzyl-7-oxo-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin (X)*

0,5 g 2-Amino-thiazol und 2,9 g Bzm.-Ester erhitzt man etwa 7 Min. auf 240°, wäscht das Rohprodukt mit Aceton und kristallisiert X aus Äthanol oder Xylol (Platten) bzw. Dioxan (Nadeln). Schmp. 241°.

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Ber. C 60,46, H 3,90, N 10,85, S 12,42.  
Gef. C 60,70, H 3,86, N 10,75, S 12,17.

Das leicht herstellbare *Monoacetat* kristallisiert aus Cyclohexan in langen Nadeln und schmilzt bei 106°.

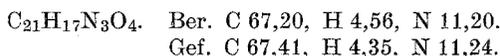
C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Ber. C 59,98, H 4,03, N 9,33, S 10,68.  
Gef. C 60,16, H 4,02, N 9,46, S 10,55.

10. *2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-2H-pyrimido[1,2-a]benzimidazol (XI)*

0,67 g 2-Amino-benzimidazol werden mit 2,88 g Bzm.-Ester 5 Min. auf 260° erhitzt, wobei eine heftige Reaktion unter Abscheidung von XI einsetzt. Nach Anreiben mit Aceton verbleiben 1,33 g (95% d. Th.) an XI. Aus Nitrobenzol farblose Sternchen vom Schmp. 337°. Die Verbindung löst sich in verd. Lauge und sublimiert um 300°.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 70,09, H 4,50, N 14,42.  
Gef. C 69,98, H 4,35, N 14,29.

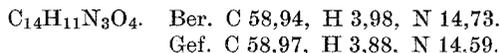
Das auf die übliche Art darstellbare *Diacetat* kristallisiert aus Nitrobenzol in Nadeln vom Schmp. 169,5°.



11. *2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[1,2-a]benzimidazol (XII)*

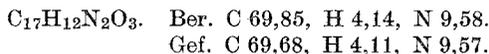
In diesem Falle werden 0,67 g 2-Amino-benzimidazol mit 2,4 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol)-ester 3 Min. auf 125° erhitzt, wobei der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Nach Behandeln mit kaltem Aceton wird XII aus Anilin kristallisiert und schmilzt um 330° u. Zers. Ausb. 1 g (100% d. Th.).

Da XII immer etwas Anilin festhält, wurde sein *Diacetat* analysiert.

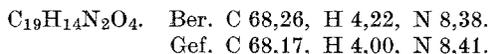


12. *2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzoxazol*

Ein Gemisch von 0,67 g 2-Amino-benzoxazol und 2,9 g Bzm.-Ester wird kurz (etwa 3 Min.) auf 180° erhitzt und die kristalline Schmelze mit Aceton angerieben. Ausb. 1,45 g (100% d. Th.). Aus Nitrobenzol lange Nadeln vom Schmp. 295°.

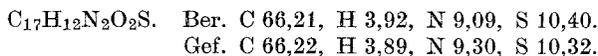


Das aus Essigester in Prismen kristallisierende *Monoacetat* schmilzt bei 153°.



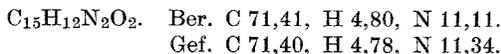
13. *2-Oxo-3-benzyl-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol (XIV)*

0,14 g 2-Amino-benzthiazol werden mit 0,54 g Bzm.-Ester 3 Min. auf 180° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Butanol, Eisessig, Xylol bzw. Nitrobenzol gereinigt. Lange Nadeln vom Schmp. 255°. Ausb. 0,26 g (90% d. Th.).

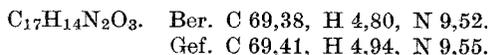


14. *2,4-Dihydroxy-3-benzyl-pyrido[4,3-b]pyridin (XV)*

Man erhitzt 0,47 g 3-Amino-pyridin und 2,9 g Bzm.-Ester durch 2 Stdn. auf 280° und reibt das Rohprodukt mit warmem Nitrobenzol an. Ausb. 0,45 g (36% d. Th.). Aus Butanol, Phenylacetat bzw. Nitrobenzol farblose Platten vom Schmp. 300° u. Zers. In Dioxan—H<sub>2</sub>O violettrote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.



Die Verbindung XV gibt ein *Monoacetat*, das aus Benzol bzw. Eisessig in Nadeln kristallisiert. Schmp. 210°.



15. *Malonsäure-bis-(β-pyridylamid)*

3 g Malonsäure-diäthylester und 3,5 g 3-Amino-pyridin werden 30 Min. zum Sieden erhitzt und nach Abdestillation des Alkohols der Rückstand

mit Nitrobenzol angerieben. Ausb. 3,2 g (67% d. Th.). Aus Nitrobenzol Kristalle vom Schmp. 212°.

$C_{13}H_{12}N_4O_2$ . Ber. C 60,93, H 4,72, N 21,86.  
Gef. C 60,98, H 4,78, N 21,66.

16. *1-Phenyl-4-benzyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XVI)*

a) 0,54 g Phenylhydrazin und 2,88 g Bzm.-Ester geben, 5 Min. auf 190 bis 200° erhitzt, 1,3 g (98% d. Th.) Rohprodukt an XVI. Nach Behandeln mit kaltem Benzol kann XVI aus Benzol oder Chloroform gereinigt werden. Nadeln vom Schmp. 182°.

b) 3,9 g Benzylmalonsäure, 3 g Acetyl-phenylhydrazin und 2,8 g  $POCl_3$  werden 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Zersetzen mit  $H_2O$  wird das Öl isoliert und dieses mit Benzol behandelt. Ausb. 4,2 g (80% d. Th.). Schmp. bzw. Mischschmp. 182°.

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ . Ber. C 72,16, H 5,30, N 10,52.  
Gef. C 71,90, H 5,18, N 10,34.