

Zur Synthese von Imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)-pyrimidonen-(6)¹

Heinz Paul*, Rolf Wessel und Günter Huschert

Sektion Chemie, Humboldt-Universität zu Berlin, DDR-1040 Berlin,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 4. August 1980. Angenommen 14. September 1980)

*Syntheses of Imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)-pyrimidones-(6)*

2-Amino-6-aryl-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazoles (**1a**—**f**) were condensed with 1,3-ketocarboxylates e.g. ethyl-butyroacetate, ethyl-benzoylacetate, 4-nitrobenzoylacetate or ethyl-cyclopentanone(2)-carboxylate and ethyl-cyclohexanone(2)-carboxylate directly to imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)pyrimidones-(6) (**4a**—**f**, **5a**—**f**, **6d**, **e**, **7a**—**f**, **8a**, **d**).

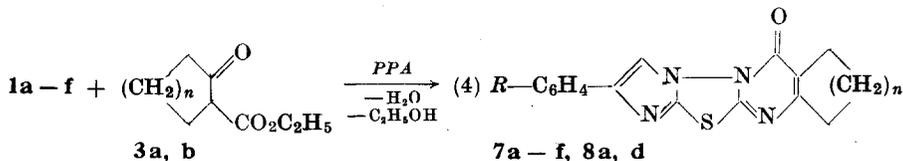
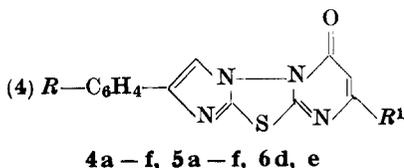
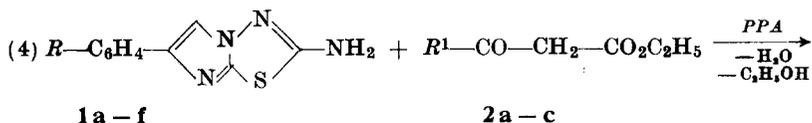
[*Keywords: Imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazoles, 2-amino-6-aryl; Imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)pyrimidones-(6); 1,3-Ketocarboxylates, condensation with-; PPA, cyclisation with-*]

Die tricyclischen biscarbazikondensierten Imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)pyrimidone-(6) waren bisher nur durch Cyclisierung von 2-Acetoacetyl-amino-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolen zugänglich². Eine Ausnahme bildete das 2-(4-Chlorphenyl)-8-methyl-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)pyrimidon-(6), dessen Darstellung durch direkten Umsatz von 2-Amino-6-(4-chlorphenyl)-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazol (**1d**) mit Acetessigsäureethylester in Gegenwart von Polyphosphorsäure (PPA) ohne Zwischenisolierung eines Acetoacetylaminoderivates gelungen war². Wir untersuchten die Ausbaufähigkeit dieser Reaktion mit weiteren etwas stabileren 1,3-Dicarbonylverbindungen, um unter Überspringen der Acylacetylierungsstufe in einem Schritt bei gleichzeitiger Ausbeutesteigerung zu den biscarbazikondensierten Tricyclen zu gelangen und die Möglichkeit der Verallgemeinerung der Methode aufzuzeigen.

Dazu setzten wir die 2-Amino-6-aryl-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazole (**1a**—**f**) mit äquivalenten Mengen *n*-Butyrylessigsäureethylester

(**2a**), Benzoylessigsäureethylester (**2b**), 4-Nitrobenzoylessigsäureethylester (**2c**) und dem Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester (**3a**) sowie Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester (**3b**) in *PPA* um. Die isolierten Produkte hatten Ethanol sowie Wasser abgespalten und zeigten ohne Ausnahme eine Carbonylbande im IR-Spektrum um 1690 cm^{-1} für **4a–f**, 1685 cm^{-1} für **5a–f**, **7a–f** und **8a, d**. Das spricht für die Bildung der erwarteten bis-carbazikondensierten 2-Aryl-(7)8-substituierten-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)pyrimidone-(6) (**4a–f**, **5a–f**, **6d, e**, **7a–f**, **8a, d**).

1, 4–8:	a	b	c	d	e	f
	(4) $R = \text{H}$	CH_3	OCH_3	Cl	Br	NO_2
		2a	2b	2c		
4a–f , 5a–f , 6d, e	$R^1 = \text{C}_3\text{H}_7$		C_6H_5	$(4)\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$		
	$n = 1$			2		
	3a, 7a–f			3b, 8a, d		



Diese biscarbazikondensierten Heterotricyclen weisen ähnliche Bandenlagen der UV-Spektren auf, wie sie für die 2-Aryl-8-methyl-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)pyrimidone-(6)² gefunden wurden. Aus Gründen der

Löslichkeit wurden die UV-Spektren z. T. in *DMSO* aufgenommen; Angaben im exp. Teil. Für **4b** wurde die Abhängigkeit der Lage der Banden in Methanol und *DMSO* bestimmt und eine positive Solvatochromie gefunden:

4b	$R = \text{CH}_3$	CH_3OH	<i>DMSO</i>
	λ (nm)	258, 325	267, 328

*Antaki*³ untersuchte das UV-Spektrum des vergleichbaren 7-Methyl-thiazolo(3,2-*a*)pyrimidons-(5) und fand ebenfalls zwei Maxima; die Bande bei 225 nm ordnete er dem $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ Chromophor des Pyrimidonrings zu, und die zweite Bande bei 315 nm der semicyclischen Amidingruppierung des 2-Imino-2,3-dihydro-thiazolteils. Für unsere Verbindung ist eine gleiche Zuordnung zu treffen. Die bathochrome Verschiebung von λ_{max} für **4b** in *DMSO* gegenüber Methanol stellt sich durch die Stabilisierung des bei Anregung entstehenden polaren Zustandes — besonders des $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ Chromophors — ein. Dabei kommt es zu einer Senkung des Energieunterschiedes zwischen Grund- und Anregungszustand, die sich in der Rotverschiebung ausdrückt.

Shur und *Israelstam*⁴ setzten 2-Aminopyridin in *PPA* mit Benzoylessigsäureethylester (**2b**) zum 2-Phenylpyrido(1,2-*a*)-pyrimidon-(4) um, während **2b** allein mit 2-Amino-*N*-heterocyclen ähnlich wie Acetessigsäureethylester zum Benzoylacetylaminoheterocyclus oder einem Gemisch aus diesem Derivat und einem Ringschlußprodukt reagiert. Zum Beispiel liefert die Umsetzung von 3-Amino-5-phenylpyrazol mit **2b** ein Gemisch von 3-Benzoylacetylamin-5-phenylpyrazol und 2,5-Diphenyl-7*H*-pyrazolo(2,3-*a*)pyrimidon-(7)⁵, dagegen bildet sich aus dem 6-Ethoxy-2-aminobenzthiazol nur das Benzoylacetylaminoderivat⁶.

Die Cycloalkanon-(2)-carbonsäureethylester (**3a, b**) sind u. W. noch nicht zur Synthese biscarbazikondensierter Verbindungen eingesetzt worden. Dagegen wurden carbazikondensierte Systeme z. B. aus 3-Amino-1,2,4-triazol und **3a, b**⁷ oder 2-Aminobenzimidazol und **3a**⁸ bereits erhalten.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unter dem Mikroschmelzpunktapparat von *Boetius* bestimmt worden; IR-Spektren wurden mit einem UR-20 vom VEB Carl Zeiss (Jena), UV-Spektren mit dem DK-2A von Beckmann gemessen.

2-Amino-6-aryl-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazole (**1a—f**) werden nach *Paul, Sitte* und *Wessel*⁹ erhalten.

2-Aryl-8-*n*-propyl-imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-*a*)-pyrimidone-(6) (**4a—f**)

5 mmol des 2-Amino-6-arylimidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazols und 790 mg (5 mmol) *n*-Butyrylessigsäureethylester werden mit 30 g *PPA* 7 h bei 80° (Metallbad) gerührt und nach Abkühlen in ca. 200 cm³ H₂O gegossen und mit 22 g Na₂CO₃ abgestumpft. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit H₂O und trocknet über P₂O₅. Nach dem Umkristallisieren aus *n*-Propanol (**4a**), *n*-Propanol/*DMF* (**4b—e**) bzw. *DMF* (**4f**) erhält man farblose bis gelbe Kristalle.

Tabelle 1. 2-Aryl-8-n-propyl-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-a)pyrimidone-(6) (4a-f)

Nr.	R	Ausb. (%)	Schmp. °C	Summenf.*	UV (λ_{\max} /nm, Methanol)
4a	H	69	147—149	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OS	256, 323
4b	CH ₃	76	168—169	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ OS	258, 325
4c	OCH ₃	76	177—180	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	263, 328
4d	Cl	66	190—193	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ OS	268, 320
4e	Br	65	203—205	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₄ OS	270, 319
4f	NO ₂	31	253—255	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	344

Tabelle 2. 2-Aryl-8-phenyl-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-a)pyrimidino-(6) (5a-f)

Nr.	R	Ausb. (%)	Schmp. °C	Summenf.*	UV (λ_{\max} /nm, DMSO)
5a	H	66	335—337	C ₁₉ H ₁₂ N ₄ OS	270
5b	CH ₃	74	327—329	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ OS	274,5
5c	OCH ₃	54	298—301	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	272
5d	Cl	64	325—327	C ₁₉ H ₁₁ ClN ₄ OS	278
5e	Br	69	326—328	C ₁₉ H ₁₁ BrN ₄ OS	278
5f	NO ₂	31	360	C ₁₉ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	262, 296

Tabelle 3. 2-Aryl-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-a)cyclopenteno(e)pyrimidone-(6) (7a-f)

Nr.	R	Ausb. (%)	Schmp. °C	Summenf.*	UV (λ_{\max} /nm, DMSO)
7a	H	77	222—223	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ OS	265, 324
7b	CH ₃	88	274—275 (Zers.)	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	264, 326
7c	OCH ₃	82	213—214	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	266, 329
7d	Cl	82	305—306 (Zers.)	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₄ OS	276, 324
7e	Br	78	307 (Zers.)	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₄ OS	277,5; 324
7f	NO ₂	68	360	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	—

* C,H,N,S-Analysenwerte stehen in Einklang mit den Summenformeln.

2-Aryl-8-phenyl-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-a)-pyrimidone-(6)
(5a-f)

5 mmol des betreffenden 1a-f und 960 mg (5 mmol) Benzoylessigsäure-ethylester (2b) werden in 30 g PPA 7 h bei 80° gerührt und wie im vorstehenden Versuch bearbeitet. Nach dem Umkristallisieren aus DMF (5c), DMF/DMSO (5a, b, d, e) bzw. DMSO (5f) erhält man farblose bis gelbe Nadeln.

2-Aryl-8-(4-nitrophenyl)-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo-(3,2-a)pyrimidone-(6) (**6d**, **e**)

5 mmol **1d** oder **e** und 1,19 g (5 mmol) *p*-Nitrobenzoylessigsäureethylester (**2c**) werden mit 30 g *PPA* wie oben gezeigt bearbeitet. Umkristallisation aus *DMSO* liefert gelbe Nadeln: **6d**: Schmp. 353—355° (Zers.).

$C_{19}H_{10}ClN_5O_3S$ (432,84). Ber. C 53,84, H 2,38, N 16,53, Cl 8,36.
Gef. C 54,10, H 2,50, N 16,65, Cl 8,30.

6e: Schmp. > 360° (Zers.).

$C_{19}H_{10}BrN_5O_3S$ (468,30). Ber. C 48,73, H 2,15, N 14,96, S 6,85, Br 17,06.
Gef. C 48,77, H 2,70, N 15,20, S 6,61, Br 17,33.

2-Aryl-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-a)cyclopenteno-(e)pyrimidone-(6) (**7a—f**)

5 mmol des betreffenden **1a—f** werden mit 780 mg (5 mmol) Cyclopentanon-(2)-carbonsäureethylester (**3a**) in 30 g *PPA* wie oben beschrieben cyclisiert. Man kristallisiert aus *DMF* (**7a**, **c**), *DMF/DMSO* (**7b**, **d**, **e**) bzw. *DMSO* (**7f**) zu farblosen bis gelblichen Nadeln um.

2-Aryl-imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazolo(3,2-a)cyclohexeno-(e)pyrimidone-(6) (**8a**, **d**)

0,01 mol **1a** bzw. **d** werden in 30 g *PPA* zusammen mit 1,56 g (0,01 mol) Cyclohexanon-(2)-carbonsäureethylester (**3b**) 6 h bei 90° gerührt und wie oben beschrieben aufgearbeitet; Umlösen aus *DMSO*.

2,58 g (80%) gelbe Kristalle **8a** vom Schmp. 203—204°.

$C_{17}H_{14}N_4OS$ (322,38). Ber. C 63,35, H 4,35, N 17,39, S 9,94.
Gef. C 63,44, H 4,65, N 17,58, S 9,99.

Bzw. 2,5 g (70%) gelbe Kristalle **8d** vom Schmp. 249—250°.

$C_{17}H_{13}ClN_4OS$ (356,83). Ber. C 57,20, H 3,62, Cl 9,94, N 15,72, S 8,97.
Gef. C 57,63, H 3,80, Cl 10,28, N 15,88, S 8,53.

Literatur

11. Mitt. über Heterocyclen; 10. Mitt. Paul, H., Sitte, A., Wessel, R., Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 2 Siehe 10. Mitt.
- 3 Antaki, H., J. Org. Chem. **27**, 1371 (1962).
- 4 Shur, M., Israelstam, S. S., J. Org. Chem. **33**, 3015 (1968).
- 5 Checchi, S., C. A. **50**, 10731 (1956).
- 6 Schrader, G., Zerweck, W., DRP 603 623; C. **1935**, 308.
- 7 Cook, J. W., Gentles, R. P., Tucker, S. H., Rec. Trav. Chim. **69**, 343 (1950).
- 8 Cat, de, A., van Dormael, A., Bull. Soc. Chim. Belges **59**, 573 (1950); C. A. **45**, 10247 (1951).
- 9 Paul, H., Sitte, A., Wessel, R., Mh. Chem. **108**, 665 (1977).