

ÜBER 1,3,4-OXADIAZOLO [3.2-a] PYRIMIDONE

P. HENKLEIN,^a G. WESTPHAL* und R. KRAFT^a

Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin

(Received in Germany 19 March 1973; Received in UK for publication 1 May 1973)

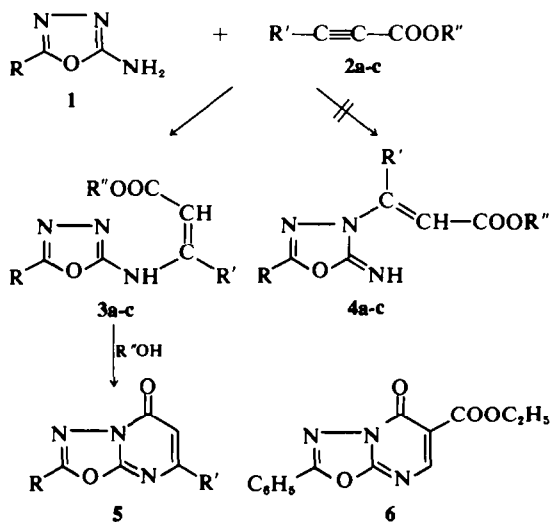
Abstract—5-Oxo-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidines **5a-c** have been prepared by reaction of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles with acetylenemono- and acetylenedicarboxylates. The IR, ¹H-NMR- and mass spectra are discussed.

ALLGEMEINER TEIL

Umsetzungen von Aminoheterocyclen mit α , β -ungesättigten Carbonsäureestern waren in letzter Zeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.¹⁻⁴ Dabei standen solche Aminoverbindungen im Vordergrund, die wie 2-Amino-1,3,4-oxadiazole **1** als semicyclisches Amidinsystem mehrere potentielle Zentren für nucleophile Additionen an α , β -ungesättigten Carbonsäureestern besitzen.

Während **1** mit Acrylsäure oder Acrylsäureäthylester keine nachweisbaren Reaktionen eingeht, entstehen in Analogie zu Arbeiten von Gehlen und Simon,⁵ deren Ergebnisse wir bestätigen und vervollständigen konnten,⁶ mit Derivaten der Acrylsäure wie Äthoxymethylenmalonsäureäthylester und Äthoxymethylencyanessigsäureäthylester via β -Aminoacrylsäureester 6-substituierte 5-Oxo-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine⁶ (vgl. **6**). Bei der Reaktion von **1** mit Acetylen-carbonsäureestern **2 a-c** entstehen in Position 7 substituierte 5-Oxo-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine **5 a-c**. Die Zwischenprodukte **3 a-c** konnten nur in einigen Fällen isoliert werden, wenn wie in **II b** R' und R'' COOCH₃ bzw. CH₃ sind. Die ebenfalls möglichen Zwischenstufen **4 a-c** treten nach IR-spektroskopischen Untersuchungen nicht auf, da die für Δ^2 -Imino-oxadiazoline typische Schwingung für isolierte C=N-Bindungen^{7,8} fehlt.

Die Struktur der 5-Oxo-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine **5 a-c** kann daneben durch NMR- und Massenspektren belegt werden. Während 2-Phenyl-5-oxo-7-äthoxy-carbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a]-pyrimidin (Typ **5 c**) im NMR-Spektrum ein Signal für das Methinproton bei $\tau = 3.28$ ppm zeigt, weist das vergleichbare des 2-Phenyl-5-oxo-6-äthoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazolo-[3.2-a] pyrimidins **6^b** ein solches bei $\tau = 1.27$ ppm auf. Das Massenspektrum des 2-Phenyl-5-oxo-7-äthoxy-carbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a]-pyrimidins (vgl. Tabelle 1 und Zerfallsmechanismus) zeigt neben dem als Basispeak auftretendem Molekülion

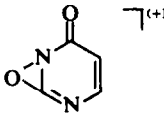
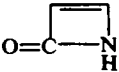


Verb.	Subst.	a	b	c
2	R'	H	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅
	R''	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
5	R'	H	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅

das für die Esterstruktur typische Fragment des Acyliumions *m/e* 240, das CO verliert und in das Kation *m/e* 212 übergeht, sowie das durch C₂H₄-Abspaltung entstehende McLafferty-Bruchstück *m/e* 257. Die Bildung des sehr intensiven Fragmentes *m/e* 213 direkt aus dem Molekülion ist durch das Auftreten des entsprechenden den metastabilen Übergangssignales (213²: 185 = 159.2) als gesichert anzusehen. Davon ausgehend erfolgen für das heterocyclische Grundgerüst charakteristische Eliminierungen von Neutralteilchen unter Ringverengung, die zu wenig intensiven Ionen der *m/e*-Werte 187, 185, 173 und 171 führen. Der Verlust von Benzonnitril liefert das Kation *m/e* 110, das seinerseits zu dem sehr intensiven Fragment *m/e* 70 und zu *m/e* 68 weiterzerfallen kann. Die im Spektrum erscheinenden intensiven Spitzen bei *m/e* 103 und 105 sind auf die Entste-

^a*Anschritt: Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin-Buch, Zentralinstitut für Molekularbiologie.

Tabelle 1. Hochaufgelöstes Massenspektrum von 2-Phenyl-5-oxo-7-äthoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a]-pyrimidin

m/e	rel. Häufigkeit (%)	gefunden berechnet	Summenformel	Fragment
285	100	285·0728 285·0749	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄	M ⁺
257	0·4	257·0438 257·0436	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₄	M ⁺ —C ₂ H ₄
240	0·9	240·0403 240·0409	C ₁₂ H ₆ N ₃ O ₃	M ⁺ —OC ₂ H ₅
213	40	213·0539 213·0538	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂	M ⁺ —COOC ₂ H ₄
212	2·5	212·0448 212·0460	C ₁₁ H ₆ N ₃ O ₂	M ⁺ —COOC ₂ H ₅
187	1·2	187·0378 187·0382	C ₉ H ₅ N ₃ O ₂	213—C ₂ H ₂
185	0·6	185·0588 185·0589	C ₁₀ H ₇ N ₃ O	213—CO
180	0·3	180·0402 180·0409	C ₇ H ₆ N ₃ O ₃	M ⁺ —C ₆ H ₅ CO
173	0·4	173·0346 173·0351	C ₉ H ₅ N ₂ O ₂	213—CH ₂ =CN
171	0·2	171·0554 171·0558	C ₁₀ H ₇ N ₂ O	213
145	1	145·0405 145·0402	C ₈ H ₅ N ₂ O	171—C ₂ H ₂
110	2·4	110·0116 110·0116	C ₄ H ₂ N ₂ O ₂	
69	88	69·9927 69·9929	C ₂ NO ₂	O=C ⁺ —N=C=O
68	2	68·0136 68·0136	C ₃ H ₂ NO	

hung von Benzonitril- bzw. Benzoylkationen aus dem Oxadiazolanteil⁹ des heterocyclischen Ringgerüsts zurückzuführen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind korrigiert; IR-Spektren (in KBr): UR 10 vom VEB Carl Zeiss Jena, NMR-Spektren (in DMSO): KRH 100, Werkstätten der Deutschen Akademie der Wissenschaften; Massenspektren: MS 9 der Firma AEI Manchester.

5-Oxo-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine 5a

0·01 Mol 2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazol 1 und 0·01 Mol Propiolsäureäthylester 2a werden in 20 ml absol. *o*-Dichlorbenzol 2-3 S'dn. unter Rückfluss gekocht. Unter Gelbfärbung tritt baldige Lösung ein. Der nach dem Abkühlen anfallende Niederschlag kann durch Zugabe von absol. Petroläther vervollständigt werden. Die Rohprodukte werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 85–95% d.Th. Schmelzpunkte und Analysen vgl. Tabelle 2.

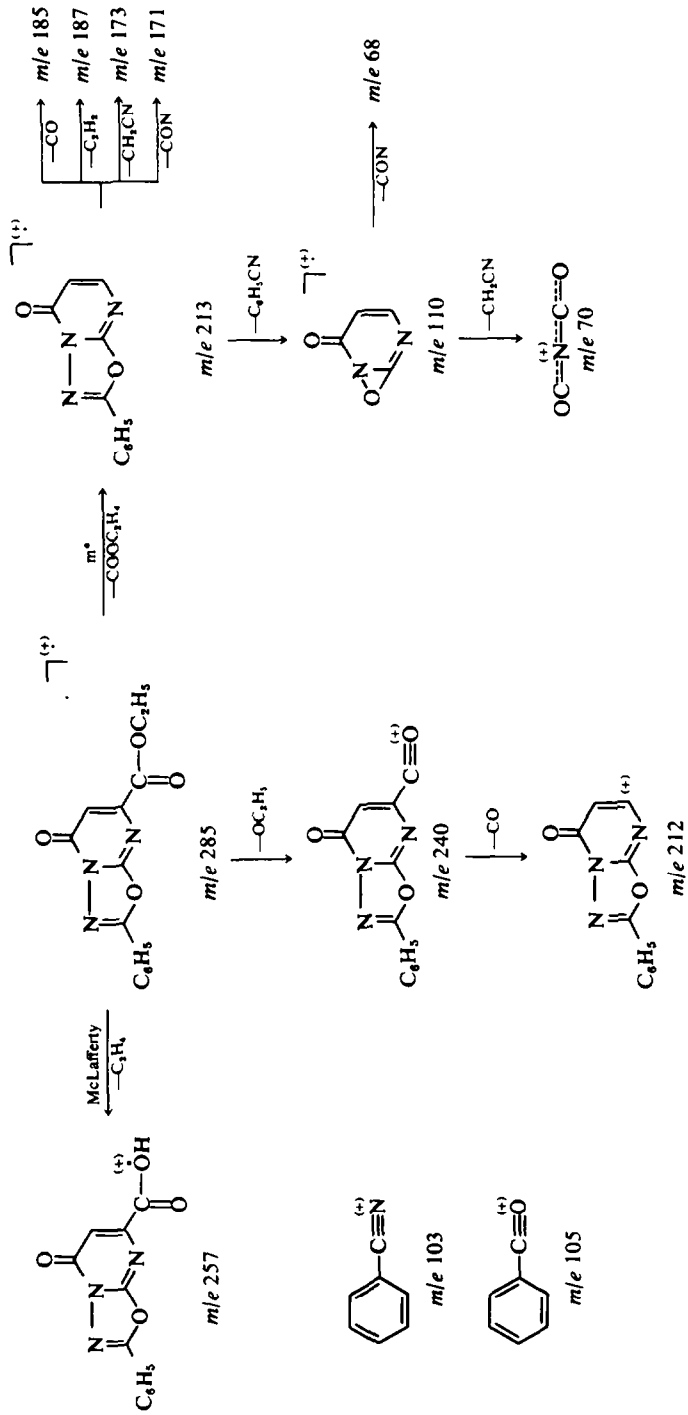


Tabelle 2. 5-Oxo-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine 5a

Substituenten R	R'	F.(°C)	Summenformel	Analysenwerte		
				Ber. C Gef. C	H H	N N
C ₆ H ₅	H	250–251	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂ (213·2)	61·19	3·28	19·71
				61·27	3·17	19·84
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	277–278	C ₁₁ H ₆ ClN ₃ O ₂ (247·6)	53·33	2·40	16·92
				53·27	2·31	17·07
<i>o</i> -HOC ₆ H ₄	H	283–285	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₃ (228·2)	57·64	3·05	18·34
				57·51	3·11	18·31

Tabelle 3. 5-Oxo-7-methoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a]-pyrimidine 5b

Substituenten R	R'	F.(°C)	Summenformel (Mol-Gewicht)	Analysenwerte		
				Ber. C Gef. C	H H	N N
C ₆ H ₅	COOCH ₃	247–249	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₄ (271·2)	57·56	3·32	15·37
				57·53	3·35	15·40
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	COOCH ₃	259–261	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄ (285·3)	58·94	3·85	14·73
				58·91	3·79	14·79
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	COOCH ₃	241–243	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅ (301·3)	55·81	3·65	13·95
				55·73	3·71	14·01

Tabelle 4. 5-Oxo-7-äthoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a]-pyrimidine 5c

Substituenten R	R'	F.(°C)	Summenformel (Mol-Gewicht)	Analysenwerte		
				Ber. C Gef. C	H H	N N
C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅	209–210	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄ (285·3)	58·94	3·84	14·73
				59·11	3·95	14·81
C ₆ H ₅ CH ₂	COOC ₂ H ₅	166–167	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ (299·3)	50·19	4·38	14·04
				60·23	4·51	14·11
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	174–176	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ (299·3)	60·19	4·38	14·04
				60·12	4·35	14·13
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	172	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ (319·7)	52·86	3·12	13·15
				52·91	3·17	13·07
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	206–208	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₄ (319·7)	52·86	3·12	13·15
				52·77	3·07	13·18
<i>o</i> -HOC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	209	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅ (301·3)	55·81	3·65	13·62
				55·87	3·67	13·55
<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	239–240	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅ (301·3)	55·81	3·65	13·62
				55·77	3·61	13·65
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	COOC ₂ H ₅	207–208	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₅ (315·3)	57·14	4·12	13·33
				57·17	4·09	13·37

β -[5-*p*-Tolyl-1,3,4-oxadiazolyl-(2)]-amino- β -methoxy-carbonylacrylsäuremethylester **3b**

0.01 Mol 2-Amino-5-[*p*-tolyl]-1,3,4-oxadiazol und 0.01 Mol Acetylendicarbonsäuredimethylester werden in 25 ml absol. Benzol 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Das nach dem Abkühlen anfallende Produkt wird abgetrennt. Farblose Kristalle vom F. 138–140°. Ausb. 56% d.Th.; C₁₅H₁₃N₃O₅ (317.3) Ber. N 13.25 Gef. N 13.37.

5-Oxo-7-methoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine **5b**

0.01 molare Mengen 2-Amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazol **1** und Acetylendicarbonsäuredimethylester **2b** werden 3 Stdn. in 25 ml absol. *o*-Dichlorbenzol zum Sieden erhitzt. Man lässt abkühlen, trennt das Rohprodukt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 50–60% d. Th. Schmelzpunkte und Analysendaten vgl. Tabelle 3.

5-Oxo-7-äthoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazolo [3.2-a] pyrimidine **5c**

0.01 Mol 2-Amino-1,3,4-oxadiazol **1** und 0.01 Mol Acetylendicarbonsäurediäthylester **2c** werden in absol. Xylol bzw. *o*-Dichlorbenzol 2-3 Stdn. unter Rückfluss

erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt ein Niederschlag an, der durch Zugabe von absol. Petroläther vermehrt werden kann. Die Rohprodukte werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 80–90% d.Th. Schmelzpunkte und Analysenwerte vgl. Tabelle 4.

LITERATUR

- ¹G. R. Lappin, *J. Org. Chemistry* **23**, 1358 (1958)
- ²C. F. Allen, D. M. Beilfuss und H. R. Barness, *Ibid.* **24**, 779 (1959)
- ³B. Stanovnik und M. Tišler, *Tetrahedron Letters* **33** (1968)
- ⁴H. Reimlinger und M. A. Peiren, *Chem. Ber.* **104**, 2237 (1971)
- ⁵H. Gehlen und B. Simon, *Arch. Pharmazie* **303**, 501 (1970)
- ⁶P. Henklein, Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin 1971
- ⁷H. Najer, J. Menin und J. F. Gindicelli, *C.R. heb. Seances Acad. Sci.* **258**, 4579 (1947)
- ⁸H. Gehlen und K.-H. UTEG, *Arch. Pharmazie* **301**, 911 (1968)
- ⁹Veröffentlichung in Vorbereitung