

2) Hydrolyse der Acylamino-pyridone 4: 2-Amino-1-methyl-6-pyridon (5)

Jeweils 100 mg der Acylamino-pyridone 4a–4d werden in 50 ml 10proz. Schwefelsäure 1/2 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit festem Kaliumkarbonat bis zur Sättigung versetzt und mit Chloroform/Methanol 10 + 1 erschöpfend extrahiert. Der nach dem Trocknen (MgSO₄) und Abdest. des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand wird in heißem Wasser gelöst und über Aktivkohle filtriert. Das Filtrat dampft man i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Benzol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 166–168° (Lit.¹²) 163–165°; Lit.¹³) 166–169°). Rf 0,15 bzw. 0,22 (FM I bzw. II). IR (KBr): 1650/cm breit ($\nu_{C=O}$, Lactam). NMR (DMSO-d₆): 3,30 s (N-CH₃); 5,5 m (H-3 und H-5); 7,10 dd (H-4; J_{3,4} = 7,5 Hz; J_{4,5} = 9 Hz); 6,4 s (austauschbar, NH₂).

C₆H₈N₂O (124,1) Ber.: C 58,05 H 6,50 N 22,57; Gef.: C 57,98 H 6,54 N 22,68; Mol.-M. 124 (ms).

Anschrift: Dr. H. Weber, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2 + 4

[Ph 676]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 26–29 (1977)

Horst Böhme und Karl-Heinrich Weisel

β -Substituierte Enamine, 11. Mitt.¹⁾

Kondensationsprodukte aus γ -Chloracetessigester und primären aromatischen oder heteroaromatischen Aminen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/L.
(Eingegangen am 17. Februar 1976)

γ -Chlor-acetessigester (1a) und Anilin reagieren über das α -Chlormethyl-enamin (2a) zu 4-Anilino-5H-furan-2-on (4). Heterocyclen mit primären Aminogruppen in 2-Stellung wie 2-Amino-pyridin (6), 2-Amino-thiazol (9), 2-Amino-benzimidazol (10) oder 2-Amino-benzothiazol (11) kondensieren mit 1a zu anellierten Chlormethyl-pyrimidonen 8, 12, 13 und 14.

β -Substituted Enamines, XI¹⁾

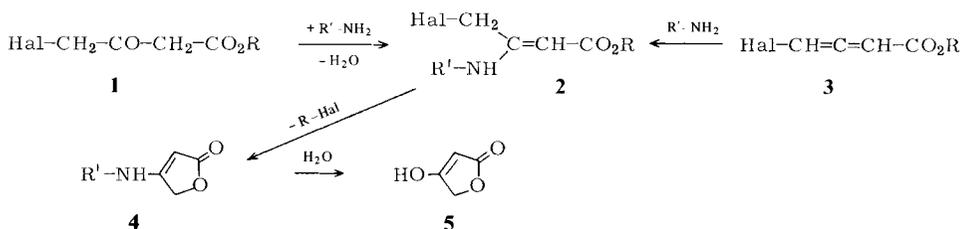
Condensation Products from Reactions of γ -Chloroacetoacetic Ester with Primary Aromatic and Heteroaromatic Amines

γ -Chloroacetoacetic ester (1a) reacts with aniline via an α -(chloromethyl)enamine 2a to yield 4-anilino-5H-furan-2-one (4). It undergoes condensation reactions with heterocycles having primary aminogroups in position 2, e. g. 2-aminopyridine (6), 2-aminothiazole (9), 2-aminobenzimidazole (10), 2-aminobenzothiazole (11). Products are the fused chloromethylpyrimidones 8, 12, 13 and 14.

1 10. Mitt.: H. Böhme und K.-H. Weisel, Chem. Ber. 109, 2908 (1976).

In einer amerikanischen Patentschrift²⁾ wurde kürzlich beschrieben, daß beim Erhitzen von γ -Chlor-acetessigester (**1a**) und Anilin in Benzol 4-Anilino-5H-furan-2-on (**4a**)³⁾ entsteht, das sich durch Hydrolyse in Tetronsäure (**5**) überführen läßt. Diese Reaktion interessierte uns, weil ihre erste Phase vermutlich die Kondensation zum β -substituierten Enamin **2a** ist, das unter Abspaltung von Äthylchlorid in **4a** übergeht. In Übereinstimmung mit dieser Annahme steht auch, daß, wie kürzlich sowjetische Autoren⁴⁾ gezeigt haben, das analoge, aus 4-Brom-2,3-butadiensäure-methylester (**3b**) mit Benzylamin zugängliche α -Brommethyl-enamin **2b** beim Stehenlassen oder Erhitzen zum 4-Benzylamino-5H-furan-2-on (**4b**) cyclisiert.

Zur Isolierung des vermuteten Zwischenproduktes **2a** versetzten wir das Gemisch von je 0,1 Mol γ -Chlor-acetessigester (**1a**) und Anilin unter Rühren mit 2 Tropfen Schwefelsäure, wobei unter leichter Erwärmung Trübung eintrat. Nach zweitägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur filtrierten wir das ausgeschiedene kristalline Furanon **4a** ab und erhielten ein gelbes Öl, dessen ¹H-NMR-Spektrum auf das Vorliegen des α -Chlormethyl-enamins **2a** hinwies; charakteristisch war insbesondere ein Singulett bei $\tau = 5,0$, das dem Proton der Methingruppe zuzuschreiben ist. Beim leichten Erwärmen oder auch längerem Stehenlassen bei Raumtemp. ging das gelbe Öl in das kristalline Furanon **4a** über.



a: Hal = Cl; R = C₂H₅; R' = C₆H₅

b: Hal = Br; R = CH₃; R' = C₆H₅-CH₂

Versuchten wir anschließend γ -Chlor-acetessigester (**1a**) in ähnlicher Weise mit Heterocyclen umzusetzen, die eine primäre Aminogruppe in α -Stellung zu einem Ringstickstoff enthalten, so konnten wir keine einheitlichen Produkte isolieren.

Aufgrund früherer Erfahrungen⁵⁾ führten wir die Kondensation sodann in Polyphosphorsäure durch. Aus 2-Amino-pyridin (**6**) und **1a** erhielten wir nunmehr durch Ringschluß des intermediär gebildeten Enamins **7** das bereits beschriebene⁶⁾ Pyrido-

2 Lonza Ltd. (Erf. K. J. Boosen) U. S. 3 758 515 (11. Sept. 1973) [C. A. 79, 126297b (1973)].

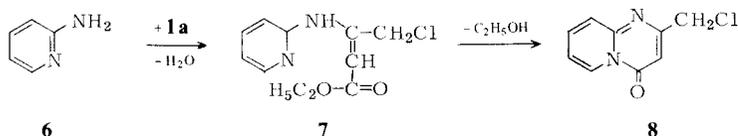
3 L. Wolff und W. Schimpff, Justus Liebigs Ann. Chem. 315, 151 (1901).

4 M. V. Mavrov und V. F. Kucherov, Ref. Zh. Khim 1973, Abstr. Nr. 3 Zh 141; C. A. 79, 17999m (1973).

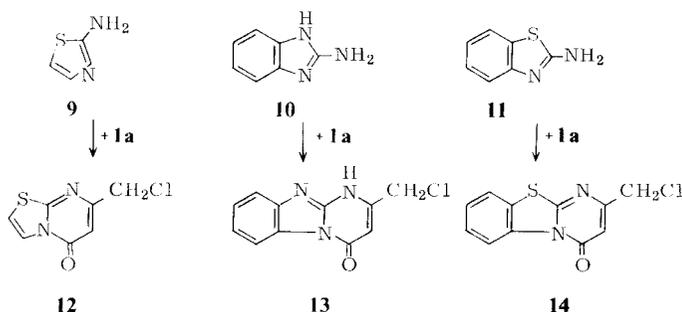
5 H. Böhme und K.-H. Weisel, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 966 (1976).

6 M. Shur und S. S. Israelstam, J. Org. Chem. 33, 3015 (1968).

pyrimidon **8**. Unter diesen Bedingungen wird somit der Pyrimidon- dem Furanon-Ringschluß gegenüber bevorzugt und die Chlormethylgruppe bleibt erhalten.



In ähnlicher Weise reagierten auch 2-Amino-thiazol (**9**), 2-Amino-benzimidazol (**10**) und 2-Amino-benzothiazol (**11**) unter Bildung des Thiazolo-pyrimidons (**12**), des Pyrimido-benzimidazolons **13** bzw. des Pyrimido-benzothiazolons **14**. Bemerkenswert ist der hohe Schmelzpunkt (300°) von **13**, der wie bei einem früher beschriebenen isomeren Pyrimido-benzimidazol⁵⁾ auf zwitterionische Grenzformeln hinweist.



2-Chlormethyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (**8**) und 7-Chlormethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (**12**) beeinflussen Cardiazolkrampf und Hexobarbitalnarkose nicht. **8** zeigte auch keine analgetische, antiphlogistische oder blutzuckersenkende Wirkung.

Der Hoechst AG danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten und die Durchführung pharmakologischer Untersuchungen, der Lonza Ltd. für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

2-Anilino-4-chlor-propen-(1)-carbonsäureäthylester (**2a**)

Unter Rühren wurden 16,5 g γ -Chlor-acetessigsäureäthylester (**1a**) und 9,3 g Anilin gemischt und anschließend 2 Tropfen Schwefelsäure zugefügt, wobei leichte Erwärmung und Trübung eintrat. Das Gemisch blieb unter gelegentlichem Umrühren 2 Tage stehen, anschließend wurde ausgefallenes 4-Phenylamino-5H-furan-2-on (**4a**) abfiltriert. Es hinterblieben 23 g (96 %) **2a** als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 0,0$ (bs, NH), 2,4–3,2 (m, 5 arom. H), 5,00 (s, =CH), 5,80 (q, CH_2), 5,91 (s, CH_2), 8,72 (t, CH_3). Längeres Stehenlassen bei Raumtemp. oder leichtes Erwärmen überführte **2a** in 4-Anilino-5H-furan-2-on (**4a**) vom Schmp. 218° ³⁾.

$C_{10}H_9NO_2$ (175,2) Ber.: C 68,56 H 5,18 N 7,99; Gef.: C 68,74 H 5,18 N 8,01.
IR (KBr): 3265 (NH), 1690 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR [$(CD_3)_2SO$]: $\tau = 0,4$ (bs, NH), 2,4–2,9 (m, 5 arom. H), 4,70 (s, =CH), 5,13 (s, CH_2).

2-Chlormethyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (8)

3,8 g 2-Amino-pyridin (6) wurden in 20 g Polyphosphorsäure verrührt und anschließend 6,6 g 1a zugegeben. Man erwärmte langsam, bis bei etwa 140° die Reaktion einsetzte. Hierbei wurde das viskose Gemisch flüssiger und färbte sich allmählich dunkler. Nach etwa 30 min ließ man abkühlen und versetzte mit Wasser, extrahierte mehrmals mit Chloroform und engte die vereinigten Auszüge nach dem Trocknen ein. Der hinterbleibende Rückstand wurde unter Zusatz von Aktivkohle aus verd. Äthanol umkristallisiert und bei 10^{-2} Torr sublimiert. Farblose Nadeln, Schmp. 170°, Ausb.: 4,5 g (58 %). $C_9H_7ClN_2O$ (194,6) Ber.: C 55,54 H 3,62 Cl 18,21 N 14,39; Gef.: C 55,56 H 3,54 Cl 18,18 N 14,17.
IR (KBr): 1700 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 1,1$ (d, C-6), 2,3–2,8 (m, C-7, C-8, C-9), 3,44 (s, =CH), 5,60 (s, CH_2).

7-Chlormethyl-5H-thiazol[3,2-a]pyrimidin-5-on (12)

Dargestellt analog 8 aus 1a und 2-Amino-thiazol (9). Farblose Nadeln, Schmp. 132°, Ausb.: 33 %. $C_7H_5ClN_2OS$ (200,6) Ber.: C 41,92 H 2,51 Cl 17,69 N 13,96 S 15,98; Gef.: C 41,94 H 2,41 Cl 17,61 N 14,02 S 15,92.
IR (KBr): 1670 cm^{-1} (CO). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\tau = 2,00$ (d, C-3), 2,90 (d, C-2), 3,54 (s, C-6), 4,59 (s, CH_2).

2-Chlormethyl-4H-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-on (13)

Dargestellt analog 8 aus 1a und 2-Amino-benzimidazol (10). Farbloses Pulver, Schmp. 300° (aus verd. Äthanol), Ausb.: 47 %. $C_{11}H_8ClN_3O$ (233,7) Ber.: C 56,54 H 3,45 Cl 15,17 N 17,98; Gef.: C 56,52 H 3,40 Cl 15,23 N 18,00.
IR (KBr): 3200–3000 (Aminsalt), 1682 cm^{-1} (CO).

3-Chlormethyl-5H-pyrimido[2,1-a]benzothiazol-5-on (14)

Dargestellt analog 8 aus 1a und 2-Amino-benzothiazol (11). Farbloses Kristallpulver, Schmp. 158°, Ausb.: 30 %. $C_{11}H_7ClN_2OS$ (250,7) Ber.: C 52,69 H 2,81 Cl 14,14 N 11,17 S 12,78; Gef.: C 52,83 H 2,73 Cl 13,71 N 11,30 S 12,50.