

3. Analytik

MS: Varian CH5 (Varian-MAT/Bremen) bei 70 eV. *dc-Polarographie*: Polarograph OP4 Radiometer, Kopenhagen, Ag/AgCl-Benzuzugselektrode. Das Quecksilber (Sonderqualität III) wurde von der Degussa, Frankfurt a.M., bezogen. Die Temperierung der Polarographiergefäße erfolgte mit dem Ultrathermostaten der Firma MGW Lauda. Die pH-Werte wurden mittels einer Glaselektrode und dem Knick-pH-Meter Typ pH 23 gemessen. Zum Entlüften der Meßlösungen wurde Stickstoff (99,995 Proz.) der Firma Messer-Griesheim, Frankfurt a.M., verwendet. Alle Pufferlösungen wurden frisch bereitet. GC: Packard Modell 419 mit FID und Schreiber Kipp & Zonen BD9, Papiervorschub 10 mm/min, Säulenlänge 1 m, OV 255 3% auf Chromosorb® WAW-DMCS, N₂ 2 kp/cm², Säulentemp. 225°.

Literatur

- 1 H. Oelschläger und K. Bunge, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 410 (1974).
- 2 Dissertation R. Spohn, Frankfurt a.M. 1979.
- 3 H. Gilman und J.W. Diehl, J. Org. Chem. 24, 1914 (1959).
- 4 S.P. Agarwal und M.J. Blake, J. Pharm. Pharmacol. 21, 556 (1969).
- 5 V. Meyer und G. Ambühl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 8, 751 (1875).
- 6 F. Feigl und D. Goldstein, Z. Anal. Chem. 158, 427 (1957).
- 7 N. Seiler, H. Schneider und K.-D. Sonnenberg, Z. Anal. Chem. 252, 127 (1970).
- 8 H. Wieland und F. Rahn, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 1770 (1921).

[Ph 289]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 359–364 (1981)

Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidone-(6) aus 2-Acetoacetyl-amino-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolen¹⁾

Heinz Paul*, Adolf Sitte und Rolf Wessel

Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin, Hessische Straße 1–2, DDR-1040 Berlin
Eingegangen am 27. Juni 1980

Die 2-Acetoacetyl-amino-6-methyl- (und -aryl) imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole **1**, **2a–f** lassen sich durch Erhitzen in Polyphosphorsäure (PPA) zu den tricyclischen biscarbazikondensierten 2,8-Dimethyl- bzw. 2-Aryl-8-methyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidonen-(6) **3**, **4a–f** cyclisieren. Außer **4c**, das gegen Vaccinia Viren schwach wirksam ist, zeigen die Verbindungen keine antiviralen Wirkungen.

Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-ones by Cyclisation of 2-(Acetoacetyl-amino)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles

The 2-acetoacetyl-amino-6-methyl- (or -aryl) imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles **1**, **2a–f** cyclise on heating in polyphosphoric acid (PPA) to yield the tricyclic 2,8-dimethyl- or 2-aryl-8-methyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-ones **3**, **4a–f**. Only **4c** inhibits the growth of vaccinia viruses. The other compounds have no antiviral activity.

Die Abneigung des 2,5-Diaminothiadiazols-(1,3,4), direkt beidseitige Ringschlüsse über die semicyclischen Amidinsysteme zuzulassen, findet Parallelen in der Literatur²⁻⁵⁾. Auch von uns wurde mehrfach erwähnt, daß derartige Versuche am 2,5-Diaminothiadiazol-(1,3,4) anfänglich scheiterten^{6,7)}. Während bei einfachen oder benzokondensierten 2-Amino-N-heterocyclen in der Umsetzung mit Acetessigsäureester oder Diketen eine Acetoacetylierung oder ein Ringschluß noch konkurrieren können, scheinen Cyclisierungen an den semicyclischen Amidinsystemen von Amino-hetero-bicyclen mit einem gemeinsamen Stickstoffatom (karbazikondensierte Verbindungen) offenbar nicht ohne weiteres zu erfolgen. Auch unkondensierte N-Acetoacetylaminoheterocyclen lassen sich nur durch energische Ringschlußmethoden oder in Gegenwart von PPA cyclisieren z.B.⁸⁻¹⁴⁾. Erfolge mit PPA erzielte an einem derartigen System wohl zuerst *Gisbier*¹¹⁾. Es gelang dann *Sitte*¹³⁾, diese Methode erfolgreich am 2-Acetoacetylaminoheterocyclen 6-methyl- (und 6-phenyl-) imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazol anzuwenden. Dann verfeinerte *Wessel*¹⁴⁾ diese Cyclisierungen, die zu den gewünschten bis-karbazikondensierten Verbindungen führen, wie gezeigt wird.

Nach anfänglichen Schwierigkeiten bei den Cyclisierungen benutzten wir eine PPA, die durch Lösen von Phosphorpentoxid in sirupöser Phosphorsäure frisch zubereitet wird und etwa einen P₂O₅-Gehalt von 84 % aufweist.

Es wurde bereits von *Israelstam*¹²⁾ und anderen Autoren^{15,16)} gezeigt, daß bei Cyclisierungen von N-Acetoacetylaminoheterocyclen stets ein Pyrimidonring ancondensiert wird, dessen Carbonylgruppe sich nachbarständig zum Ringstickstoff des Ausgangsheterocyclen befindet.

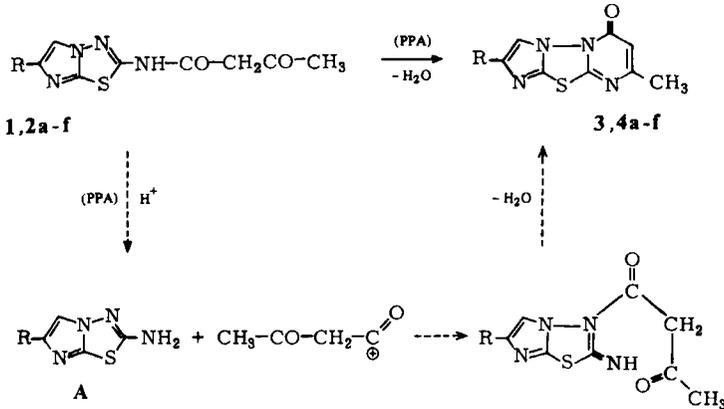
Das 2-Acetoacetylaminoheterocyclen 6-methylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazol (**1**) wie auch das 6-Phenylderivat **2a**, die leicht aus den entsprechenden 2-Amino-6-methyl(aryl)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolen⁷⁾ durch Reaktion mit Acetessigsäureestern oder Diketen zu erhalten sind, geben die charakteristischen roten bzw. violetten Eisen(III)-chloridreaktionen der 1,3-Dicarbonylverbindungen. Die nach der Behandlung in PPA daraus erhaltenen Verbindungen **3** und **4a** weisen diese Reaktionen nicht mehr auf, haben Wasser abgespalten und zeigen ein deutlich verschiedenes IR-Spektrum gegenüber den Ausgangsstoffen **1** und **2a** mit nur einer Carbonamidbande bei 1695 cm⁻¹ (**3**) bzw. 1690 cm⁻¹ (**4a**). Für das 2-Acetoacetylaminoderivat **2a** werden zwei Carbonylbanden bei 1680 und 1740 cm⁻¹ gefunden. Wechselnde Mengen an meist schwerlöslichen Nebenprodukten lassen sich gut abtrennen. **3** und **4a** sind leicht in Säuren löslich. Mit Perchlorsäure entsteht aus **3** ein Perchlorat, mit Pikrinsäure ein Pikrat. Das Massenspektrum von **3** (Mol-Masse 220,25) bei 19 eV liefert einen Molpeak bei 220 mit Nebenpeaks bei 221 und 222, die auf C- und S-Isotope zurückzuführen sind. Damit ist bewiesen, daß ein Ringschluß zum bisher nicht beschriebenen Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidinsystem erfolgt ist. Die UV-Spektren von **3** und **4a** sind gleichartig und weisen eine Verschiebung der λ_{max}-Werte von 20 nm von **3** (302 nm) zu **4a** (322 nm) auf.

Versuche, durch Reaktion von 2-Amino-6-methylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazol mit Acetessigsäureethylester in Gegenwart von PPA unter Umgehung des Acetoacetylderivates direkt den Tricyclus **3** zu erhalten, schlugen jedoch zunächst fehl.

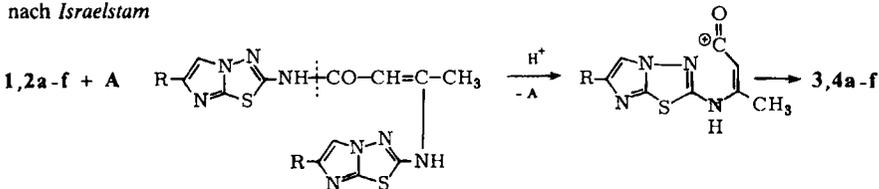
Nach den erfolgreichen Versuchen mit **1** und **2a** setzten wir weitere 2-Acetoacetylaminoheterocyclen 6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole in PPA um und erhielten die erwarteten

Tricyclen **4b-f**¹⁴⁾. Sie weisen ebenfalls nur eine Carbonylbande um 1690 cm^{-1} auf, und die UV-Spektren zeigen eine ähnliche Lage der langwelligen Maxima (in Methanol).

4	a	b	c	d	e	f
R (p)	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	Br	NO ₂
λ_{max}	(255) 322	(258) 323	(263) 327	(266) 321	(270) 318	-343



Reaktionsablauf
nach *Israelstam*



R = CH ₃	C ₆ H ₅	(4)CH ₃ -C ₆ H ₄	(4)CH ₃ O-C ₆ H ₄	(4)Cl-C ₆ H ₄	(4)Br-C ₆ H ₄	(4)O ₂ N-C ₆ H ₄
1,3	2a,4a	2b,4b	2c,4c	2d,4d	2e,4e	2f,4f

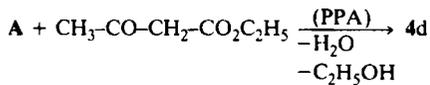
Der Mechanismus dieser Cyclisierungsreaktion ist von uns nicht genauer untersucht worden. Die Acetoacetylaminoverbindungen **1, 2a-f** könnten in PPA analog zu Versuchen von *Israelstam*¹²⁾ durch Protolyse der Säureamidbindung und Reaktion des freien heterocyclischen Amins **A** mit einem weiteren Molekül des Acetoacetylaminoderivates zu einem N^{β} -substituierten β -Aminocrotonsäureamid reagieren, das seinerseits an der Säureamidbindung gespalten wird. Als Zwischenprodukt tritt ein β -Aminocrotonation auf, das leicht cyclisiert. Dies steht im Einklang mit den Ausbeuten, die bei **4a-f** unter 50 % liegen. Bei **3** wird diese Ausbeute allerdings mit 66 % überstiegen.

Es könnte demnach auch das bei der Spaltung von **1, 2a-f** gebildete Acetoacetylkation mit dem freien Amin zum isomeren am endocyclischen Stickstoff substituierten 2-Imino-3-acetoacetyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolin reagieren, das anschließend sofort cyclisiert; dies entspricht einer

Umlagerungsreaktion. Der leichte Ringschluß des vergleichbaren endocyclisch acylierten 5-Amino-2-imino-3-acetoacetyl-1,3,4-thiadiazolins beim Erwärmen im geeigneten Medium (Wasser, Toluol) ist von uns beschrieben worden⁶⁾.

Von *Shur und Israelstam*¹²⁾ wurde die Spaltung von N^β-substituierten β-Aminocrotonsäureamiden an der Säureamidbindung und folgende Cyclisierung nachgewiesen. Eine Formulierung mit hydrolytischer Spaltung der Säureamidbindung, wie sie von diesen Autoren angedeutet wird, dürfte in PPA jedoch nicht in Frage kommen.

Bei weiteren Versuchen, die 2-Acetoacetylaminoverbindungen **2a-f** zu umgehen, zeigte es sich, daß **4d** auch durch den direkten Umsatz des heterocyclischen Amins mit Acetessigsäureethylester in PPA bei einer geringen Ausbeutesteigerung erhalten werden kann.



A : R = (4)Cl-C₆H₄

Da 2-Amino-6-phenyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazol im Plaque-Diffusionshemmtest gegen Mingo-Viren sowie New-castle-disease-Viren, ebenso wie das 2-Acetoacetyl-amino-6-(4-methylphenyl)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazol gegen Mingo-Viren eine Wirksamkeit entfalten, wurden die neuen tricyclischen Verbindungen **3** und **4a-f** auf ihre antiviralen Eigenschaften untersucht¹⁷⁾. Es zeigte sich, daß nur **4c** gegenüber Vaccinia-Viren im Plaque-Diffusionshemmtest eine schwache Wirksamkeit entfaltet, während die anderen Verbindungen nicht die geforderte Mindestaktivität aufweisen.

Ein ähnliches Ergebnis erhielten auch *Tartler und Weuffen*¹⁸⁾ bei der Untersuchung der fungistatischen Eigenschaften von 6-Phenyl-imidazo[2,1-b]thiazolen, die nach Einführen der Methoxygruppe in die 4-Stellung des Phenylringes eine größere Wirksamkeit zeigen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktmikroskop nach Boetius.

Polyphosphorsäure (PPA)

In 140 g sirupöse Phosphorsäure (1,70 g/ml) werden unter Rühren nach und nach 190 g P₂O₅ eingetragen, wobei es sich unter Erwärmung zu einer sehr viskosen Flüssigkeit löst. Man läßt absitzen und gießt in eine gut verschließbare Flasche.

2-Acetoacetyl-amino-6-methyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazol (**1**) wurde nach *Paul und Sitte*¹⁾ dargestellt.

2-Acetoacetyl-amino-6-aryl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole **2a-f**

a) 1 g der 2-Amino-6-aryl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole⁷⁾ wird mit 6–8 ml Diketen zum Sieden erhitzt. Nach heftiger Reaktion wird der Inhalt des Kolbens fest. (Bei **2f** wird einige min zum Sieden erhitzt, da keine spontane Reaktion abläuft.) Überschüssiges Diketen wird durch Aufkochen mit wenig Wasser zerstört, das Rohprodukt mit wenig Ethanol und Ether gewaschen und aus n-Propanol oder besser aus Acetessigsäureethylester umkristallisiert; farblose Nadeln, die eine violette Eisen(III)-chloridreaktion zeigen.

b) 1 g der 2-Amino-6-aryl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole wird 5–15 min in 3–8 ml Acetessigsäureethylester unter Rückfluß gekocht (**2f** 3 h). Nach Abkühlen wird wie unter a) aufgearbeitet. Bei Verwendung von Acetessigsäure-tert.-butylester entstehen **2a-f** in besonders reiner Form.

2,8-Dimethyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidon-(6) (3)

1,2 g **1** werden in 30 g PPA 4,5 h bei 85° gerührt. Nach Abkühlung wird vorsichtig unter Rühren mit 30 ml Eiswasser versetzt und weiter auf etwa 200 ml verdünnt und mit 22 g wasserfreiem Natriumcarbonat abgestumpft. Der ausgefallene farblose Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Ethanol (etwa 100 ml/g) zu 730 mg (66 %) **3** umgelöst; Schmp. 242–243°, mäßig löslich in Ethanol, gut in DMF, DMSO oder Pyridin. C₉H₈N₄OS (220,25) Ber. C 49,1 H 3,67 N 25,4 S 14,6 Gef. C 49,2 H 3,64 N 25,6 S 14,9.

3-Perchlorat: aus 250 mg **3** 200 mg farblose Nadeln (55 %), Schmp. 232–242° (Zers.). C₉H₉Cl N₄O₅S (320,72) Ber. N 17,5 S 10,0 Gef. N 17,1 S 10,1.

3-Pikrat: Aus 220 mg **3** 430 mg (95 %) gelbe Nadeln; aus Ethanol Schmp. 203–205°. C₁₅H₁₁N₇O₈S (449,36) Ber. C 40,1 H 2,46 N 21,8 S 7,1 Gef. C 40,2 H 3,00 N 22,4 S 7,4.

Tab. 1: 2-Acetoacetyl-amino-6-aryl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole **2a–f**

Nr.	Ausb. % *	Schmp. ° Zers.	Ber.: Gef.:	C	H	N	S		
2a	90,5 (84)	236–240 (238–242)	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S (300,34)	56,0	4,03	18,7	10,7		
				55,9	4,09	18,8	10,3		
2b	99 (85)	237–240 (237–239)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S (314,36)	57,3	4,49	17,8	10,2		
				57,5	4,58	17,7	10,2		
2c	91 (80)	233–236 (230–235)	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S (330,36)	54,5	4,27	17,0	9,7		
				54,0	4,14	17,3	9,3		
2d	88 (81)	252–255 (251–254)	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ S (334,79)	50,2	3,31	16,7	9,6	Cl	10,6
				50,2	3,31	16,6	9,6	Cl	10,4
2e	90 (81)	252–255 (249–252)	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ O ₂ S (379,25)	44,3	2,93	14,8	8,5	Br	21,1
				44,7	3,06	15,0	8,5	Br	21,0
2f	88 (66)	Zers. ab 250	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O ₄ S (345,34)	48,7	3,21	20,3	9,3		
				48,6	3,22	20,4	9,4		

* In Klammern angegebene Werte wurden nach Methode b) erhalten.

2-Aryl-8-methyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidone-(6) 4a–f

5 mmol **2a–f** werden mit 30 g PPA 5–6 h bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen wird die gelbliche bis rotbraune Lösung in 200 ml Eiswasser mit 22 g wasserfreier Soda abgestumpft. Den ausgefallenen Niederschlag wäscht man mit Wasser und trocknet über P₂O₅. Nach Umkristallisieren aus Ethanol (**4a**), Acetessigsäureethylester (**4d–e**) bzw. DMF (**4b,c** und **f**) erhält man farblose Nadeln (**4a–e**) bzw. gelbbraune Kristalle (**4f**).

2-(4-Chlorphenyl)-8-methyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]pyrimidon-(6) (4d)

1,25 g (5 mmol) **2d** und 1 g (7,5 mmol) Acetessigsäureethylester werden in 30 g PPA 6 h bei 80° gerührt. Die gelbe Lösung wird in 200 ml Wasser gegossen, wobei ein zitronengelber Niederschlag ausfällt. Nach dem Abstumpfen mit 22 g wasserfreier Soda wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Aus Acetessigsäureethylester 750 mg (47 %) farblose Nadeln; Schmp. 265–268°.

Tab. 2: 2-Aryl-8-methyl-imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]pyrimidone-(6) 4a-f

Nr.	Ausb. %	Schmp. °	Ber.: Gef.:	C	H	N	S		
4a	46	211–212	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ OS (282,33)	59,6	3,57	19,9	11,4		
				59,5	4,11	20,2	11,2		
4b	44	239–240	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ OS (296,35)	60,8	4,08	18,9	10,8		
				61,1	4,19	18,9	10,8		
4c	42	209–211	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ S (312,35)	57,7	3,87	17,9	10,3	OCH ₃	9,9
				57,9	3,90	18,2	9,8	OCH ₃	9,6
4d	39	265–268	C ₁₄ H ₉ ClN ₄ OS (316,77)	53,1	2,86	17,7	10,1	Cl	11,2
				53,0	3,62	17,8	10,0	Cl	11,3
4e	42	267–270	C ₁₄ H ₉ BrN ₄ OS (361,23)	46,6	2,51	15,5	8,9	Br	22,1
				46,6	2,62	15,3	8,6	Br	22,3
4f	18	297–299	C ₁₄ H ₉ N ₅ O ₃ S (327,33)	51,4	2,77	21,4	9,8		
				51,4	2,99	21,2	9,6		

Literatur

10. Mitt. über Heterocyclen; 9. Mitt.: H. Paul und A. Sitte, Z. Chem. 17, 176 (1977).
- 2 P. Papini, S. Checchi und M. Ridi, Gazz. Chim. Ital. 87, 931 (1957); C. 1958, 13494.
- 3 W. Kunze, D.B.P. 947971; C. 1957, 208.
- 4 W. Kunze, D.B.P. 951993; C. 1957, 5654.
- 5 W. Zerweck und W. Kunze, D.B.P. 951992; C. 1957, 2560.
- 6 H. Paul und A. Sitte, Monatsh. Chem. 102, 550 (1971).
- 7 H. Paul, A. Sitte und R. Wessel, Monatsh. Chem. 108, 668 (1977).
- 8 G. Schrader und W. Zerweck, DRP 603623; C. 106, 308 (1935).
- 9 M. Otha und K. Tanaka, J. Pharm. Soc. Japan 74, 966 (1954); C.A. 49, 10931 (1955).
- 10 M. Otha, J. Pharm. Soc. Japan 71, 1428 (1951); C.A. 46, 8099 (1952).
- 11 J. Gisbier, Dipl.-Arb., S. 26, Humboldt-Univ. Berlin 1963.
- 12 M. Shur und S.S. Israelstam, J. Org. Chem. 33, 3015 (1968).
- 13 Dissert. A. Sitte, Humboldt-Univ. Berlin 1967.
- 14 Dissert. R. Wessel, Humboldt-Univ. Berlin 1970.
- 15 H. Antaki und V. Petrow, J. Chem. Soc. 1951, 551.
- 16 R. Adams und I.J. Pachter, J. Am. Chem. Soc. 74, 5491 (1952).
- 17 Für die Durchführung der Plaque-Diffusionshemmteste danken wir Frau Dr. Marion Tonew, Akademie der Wissenschaften der DDR-Zentralinstitut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie, Jena, sowie Herrn Dr. K. Waschke, Humboldt-Univ. Berlin.
- 18 G. Tartler und W. Weuffen, Pharmazie 21, 425 (1966).