

- [18] *W. W. Epstein & F. W. Sweat*, Chem. Reviews 67, 247 (1967); *T. Durst*, Adv. in org. Chemistry, Methods and Results, 6, 285 (1969).
- [19] *I. M. Hunsberger & J. M. Tien*, Chemistry & Ind. 1959, 88.
- [20] *N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand & W. M. Weaver*, J. Amer. chem. Soc. 79, 6562 (1957); *R. T. Major & H. J. Hess*, J. org. Chemistry 23, 1563 (1958).
- [21] *N. Kornblum, W. J. Jones & G. J. Anderson*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4113 (1959); *H. R. Nace & J. J. Monagle*, J. org. Chemistry 24, 1792 (1959).
- [22] *A. P. Johnson & A. Pelter*, J. chem. Soc. 1964, 520.
- [23] *R. N. Iacona, A. T. Rowland & H. R. Nace*, J. org. Chemistry 29, 3495 (1964); *H. R. Nace & R. N. Iacona*, J. org. Chemistry 29, 3498 (1964).
- [24] *F. G. Cocu, G. Wolczunowicz, L. Bors & Th. Posternak*, Helv. 53, 739 (1970).
- [25] *G. H. Alt & D. H. R. Barton*, J. chem. Soc. 1954, 4284.

179. Synthese und Eigenschaften von Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen und Thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen

von **G. Bormann** und **F. Troxler**

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien, SANDOZ AG, Basel

(26. VI. 71)

Summary. From the alkali-catalysed reaction of thiouracil with bromoacetaldehyde diethyl acetal three products are isolated in nearly the same quantity: 2-(2,2-diethoxyethylthio)-uracil (**2**) and two cyclization products: **3**, a thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one, and **4**, a thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-7-one. By warming with acid both **2** and **4** yield **3**. Rearrangement of **4** to **3** proceeds also by heating the hydrochloride. Similar cyclizations leading to thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-ones are also described. Bromine substitutes **3** in position 6. The bromo derivative **6** on treatment with primary or secondary amines affords 7-amino compounds.

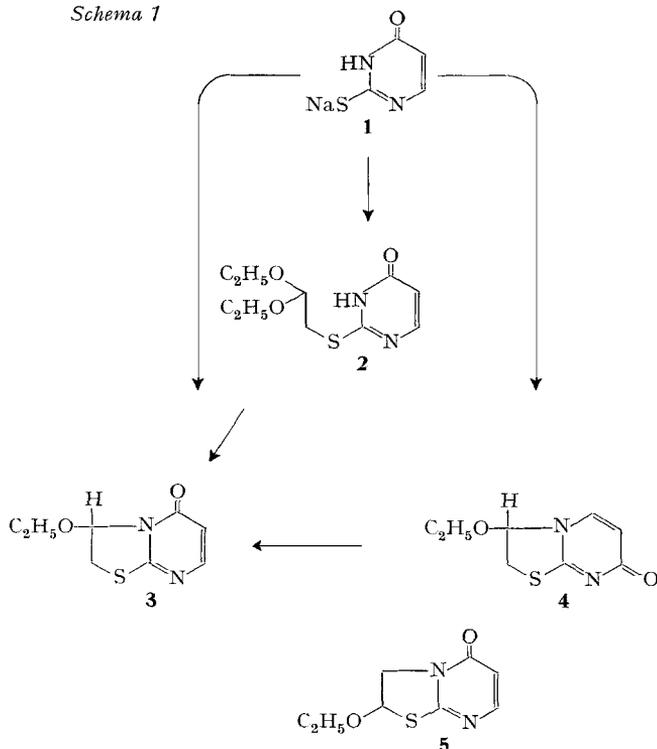
In einer soeben erschienenen Arbeit [1] berichten *Brown & Dyson* über Cyclisierungen von Thiouracilen mit 1,2-Dibromäthan, die zu Gemischen von 5-Oxo- und 7-Oxo-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen führten. Resultate analoger Umsetzungen von Thiouracil mit Bromoacetaldehyd-diäthylacetal, welche die Arbeiten der englischen Autoren ergänzen, sowie ähnliche Reaktionen mit Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen werden im folgenden mitgeteilt.

Erwärmen einer wässrigen Lösung von Thiouracil-Natriumsalz **1** mit Bromoacetaldehyd-diäthylacetal lieferte neben dem erwarteten Acetal **2** zwei Cyclisierungsprodukte in nahezu gleicher Menge, denen auf Grund von Elementaranalysen, Spektren und chemischem Verhalten die Strukturen **3** und **4** von Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinen zugewiesen werden müssen. Beim Kochen mit wässriger oder alkoholischer Salzsäure gingen sowohl **2** wie **4** praktisch quantitativ in **3** über. Die Überführbarkeit von **4** in **3** schliesst wohl die für eines der beiden Cyclisierungsprodukte *a priori* mögliche Struktur **5** aus (Schema 1).

Sowohl **3** wie **4** bilden überraschenderweise stabile Hydrochloride. Die Identität der UV.-Spektren der Salze mit denjenigen der entsprechenden Basen deutet darauf hin, dass die Salzbildung nicht von Umlagerungen oder Ringöffnung begleitet ist. Das Hydrochlorid von **4** lagert sich beim Erhitzen über den Schmelzpunkt quantitativ in dasjenige von **3** um. UV.-Maxima siehe Tabelle,

Die NMR.-Spektren von **3** und **4** weisen Spinkopplungssysteme gleichen Typs auf und unterscheiden sich lediglich in der chemischen Verschiebung einzelner Signale. Das am gleichen C-Atom wie die Äthoxygruppe sitzende Proton erscheint im Spektrum von **3** um 0,35 ppm bei tieferem Feld als in demjenigen von **4**. Der Entschirmungseffekt bei **3** dürfte auf die Nachbarschaft der Carbonylgruppe zurückzuführen sein.

Schema 1

Eigenschaften von **3** und **4**

	Bruttoformel (MG.)	Smp. (korr.)	UV.-Maxima (in CH ₃ OH)	NMR.- Spektrum ¹⁾ H in 3 (ppm)	IR.-Spektrum CO-Schwingung
3 Base	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (198,2)	81–82° (mc)	230 nm (3,8) 293 nm (3,9)	δ = 6,2	1685 cm ⁻¹ (CH ₂ Cl ₂) 1670 cm ⁻¹ (Nujol)
Hydrochlorid		174–176° (m)	230 nm (3,8) 293 nm (3,9)		
4 Base	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (198,2)	103–105° (mc)	230 nm (4,5) (265) nm (3,9)	δ = 5,85	1630 cm ⁻¹ (CH ₂ Cl ₂) 1615, 1630 cm ⁻¹ (N)
Hydrochlorid		92–95° (e)	230 nm (4,4)		

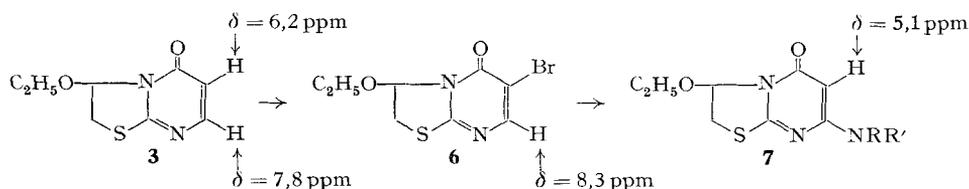
¹⁾ Aufgenommen auf einem 60-MHz-Kernresonanz-Spektrometer. Bezugssignal: δ = 0: Tetramethylsilan.

Die IR.-Spektren von **3** und **4** unterscheiden sich markant durch verschiedene Lage der Carbonyl-Bande. Der Vergleich der für **3** und **4** gefundenen Werte (s. Tabelle) mit Literaturangaben für verwandte Verbindungen [2] stützt die vorgenommenen Strukturzuordnungen.

Diese UV.- und IR.-Spektren stimmen sehr gut mit den von *Brown & Dyson* [1] für 5-Oxo- und 7-Oxo-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine mitgeteilten Charakteristika überein.

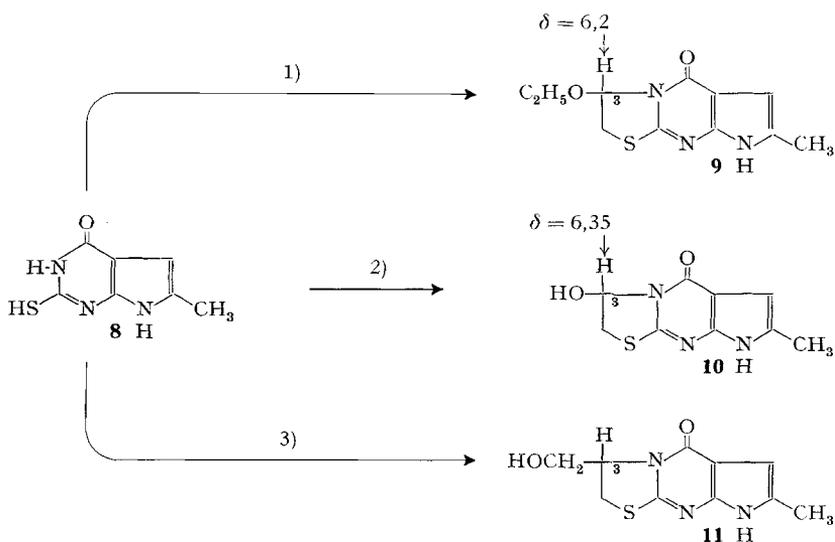
Den Angaben von *Brown & Dyson* analog verliefen auch bei uns Bromierung von **3** zu **6** und Aminierung der Brom-Verbindung **6** zu **7**: Der Vergleich der chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen in den NMR.-Spektren zeigt eindeutig, dass in **6** das Bromatom in 6-Stellung sitzen muss, dass dagegen die Verbindungen **7** die Aminogruppe in Stellung 7 tragen (Schema 2).

Schema 2



Schema 3 gibt das Ergebnis analoger Umsetzungen in der Reihe der Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine wieder, welche zu Thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidinen, Derivaten eines in der Literatur noch nicht beschriebenen Ringsystems, führen.

Schema 3

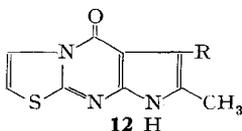


- 1.) a) Bromoacetaldehyd-diäthylacetal/NaOH, b) Salzsäure
- 2.) Chloroacetaldehyd/NaOH
- 3.) Epichlorhydrin/NaOH

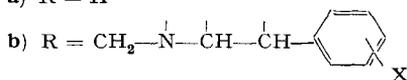
Die Strukturen von **9–11** folgen aus NMR.-Spektren (chemische Verschiebung der Protonen in 3-Stellung von **9** und **10** praktisch identisch mit derjenigen von **3**) und aus der Identität der UV.-Spektren aller drei Verbindungen (λ_{\max} bei 275 nm (4,1 bis 4,25), (300) (4,0–4,2) (in Methanol).

In keinem Fall haben wir die isomeren, dem Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin **4** analogen Cyclisierungsprodukte gefunden.

Durch Pyrolyse liess sich **10** in hoher Ausbeute zu **12a** dehydratisieren. Unter den Mannich-Basen **12b** finden sich hochaktive Inhibitoren der ADP-induzierten Blutplättchen-Aggregation [3].



a) R = H



Experimentelles²⁾. – 1. 2-(2,2-Diäthoxyäthylthio)-uracil (**2**), 3-Äthoxy-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (**3**) und 3-Äthoxy-2,3-dihydro-7H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-7-on (**4**). Eine Lösung von 64,2 g 2-Thiouracil in 525 ml 1N Natronlauge wurde mit 85 ml Bromacetaldehyd-diäthylacetal erhitzt. Das Gemisch wurde anschliessend filtriert, das Filtrat eingedampft und der chloroformlösliche Teil des Rückstandes an 10 Teilen Aluminiumoxid chromatographiert, wobei **3** mit abs. Methylenchlorid und **2** und **4** mit Methylenchlorid + 2% Alkohol ins Filtrat gewaschen wurden. Man trennte **2** und **4** durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther. **2**: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (244,3), Smp. 103–105°. Eigenschaften von **3** und **4** siehe Tabelle.

2. Umlagerung von **4** zu **3**. – a) Man kochte eine Lösung von 500 mg **4** in 10 ml 1N äthanolischer Salzsäure 10 Minuten unter Rückfluss, saugte nach dem Erkalten den Niederschlag von **3**-Hydrochlorid ab und kristallisierte ihn aus Methanol/Äther um. Ausbeute: 80%.

b) 147 mg **4**-Hydrochlorid wurden in einem Ölbad auf 130° erhitzt. Die Substanz schmolz und wurde sogleich wieder fest. Dieses Produkt wurde aus Methanol/Äther kristallisiert und erwies sich als **3**-Hydrochlorid.

3. 3-Äthoxy-6-brom-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (**6**). Zu einer Lösung von 65,2 g **3** in 2 l Tetrachlorkohlenstoff und 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung tropfte man bei Raumtemperatur 18,9 ml Brom. Nach 1 Std. Rühren bei Raumtemperatur trennte man die Schichten und kristallisierte den Rückstand der organischen Phase, **6**, aus Methylenchlorid/Petroläther. Ausbeute: 70%. $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ (277,1), Smp. 119–122°.

4. 3-Äthoxy-2,3-dihydro-7-(4-phenyl-1-piperazinyl)-5H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (**7**). 15 g **6** wurden mit 25 g N-Phenylpiperazin 15 Min. auf 150° Badtemperatur erhitzt. Das durch Chromatographie dieses Produkts mit abs. Methylenchlorid an 50 Teilen Aluminiumoxid erhaltene **7** wurde aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (358,5), Smp. 145–147°.

5. 3-Äthoxy-2,3-dihydro-7-methyl-5H,8H-thiazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-on (**9**). Eine Lösung von 98 g (1 Äquival.) 3,4-Dihydro-2-mercapto-6-methyl-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-on (**8**) [4] in 600 ml 1N Natronlauge (1,1 Äquival.) wurde mit 93 ml Bromacetaldehyd-diäthylacetal (1,1 Äquival.) 7 Std. gekocht. Nach einigen Stunden fiel 2-(2,2-Diäthoxyäthylthio)-4-hydroxy-6-methyl-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin aus (71,5%). Es wurde in 2,35 l 1N äthanolischer Salzsäure suspendiert und 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Schon nach wenigen Minuten erhielt man eine klare Lösung, aus der **9** entweder schon in der Wärme oder nach dem Abkühlen auskristallisierte. Ausbeute: 81%. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (251,3), Smp. 242–244°.

²⁾ Alle Strukturen sind mit den Resultaten der Elementaranalysen vereinbar. Die für die Strukturzuordnungen wesentlichen spektralen Daten finden sich im Text.

6. *2,3-Dihydro-3-hydroxy-7-methyl-5H,8H-thiazolo[3,2-a]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-on* (**10**). Eine Lösung von 18 g **8** [4] in 110 ml 1 N Natronlauge wurde bei etwa 80° mit 28 ml 30-proz. wässriger Chloracetaldehydlösung versetzt und noch 15 Min. bei 80° gerührt, wobei **10** auskristallisierte. Ausbeute: 94%. $C_9H_9N_3O_2S$ (223,3), Smp. 283–286°.

7. *2,3-Dihydro-3-hydroxymethyl-7-methyl-5H,8H-thiazolo[3,2-a]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-on* (**11**). 36,2 g **8** [4] und 12 g NaOH wurden unter leichtem Erwärmen in 1,3 l Wasser gelöst und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 21,3 g Epichlorhydrin versetzt. Nach kurzer Zeit begann Kristallisation von **11**. Ausbeute: ca. 50%. $C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (237,3), Smp. 293–295°.

8. *7-Methyl-5H,8H-thiazolo[3,2-a]pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-on* (**12a**). In einer Sublimierapparatur wurden 16 g **10** mit 32 g Kaliumhydrogensulfat unter 15 Torr auf 300–340° erhitzt, wobei **12a** aus dem Gemisch sublimierte. $C_9H_7N_3OS$ (205,2), Smp. > 320°.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. R. Brown & W. R. Dyson, J. chem. Soc. C 1971, 1527.
 [2] H. F. Andrew & C. K. Bradsher, J. heterocycl. Chemistry 4, 577 (1967).
 [3] SANDOZ AG, Belg. Pat. 755404.
 [4] J. Davoll, J. chem. Soc. 1960, 131.

180. Evidence for a Synfacial Nucleophilic Displacement with Allylic Rearrangement. Mechanistic Conclusions

Preliminary Communication¹⁾

by C. W. Jefford, A. Sweeney, D. T. Hill²⁾ and F. Delay

Département de Chimie Organique, Université de Genève, 1211 Genève 4

(27. VI. 71)

Summary. Reduction of *exo*-2-methyl-3,4-dichlorobicyclo[3.2.1]oct-2-ene and the *exo*-2-phenyl-3,4-dibromo analogue with lithium aluminium hydride proceeds mainly with allylic rearrangement. Moreover, hydride enters and bromide leaves synfacially. The stereochemistry of the process is discussed in the light of the favourable energy of a quasi-cyclic transition state in which reagent and halide are complexed.

It has recently been suggested that the concerted S_N2' mechanism may be mythical as there appear to be no unambiguous examples [1]. Certainly, controversy and ambiguity have characterised the history of this mechanism since its formulation [2] [3]. A difficulty inherent in the analysis of bimolecular allylic substitutions is that multiple processes may be involved. Consequently, clearcut examples of such reactions which can be precisely designated as S_{Ni}' , S_{N2}' etc. are rare.

In this preliminary paper we report firstly evidence for a synfacial nucleophilic displacement by hydride on an allylic bromide proceeding with allylic rearrangement, which is accompanied by a small amount of direct displacement at the allylic carbon. Secondly, we comment on the faciality of the rearrangement with respect to the apparent dilemma of attributing the S_{N2}' or S_{Ni}' designation.

The substrate chosen, the bicyclo[3.2.1]octenyl halide system, is well-suited for the study of cyclohexenyl reactivity [4]. In particular, *exo*-2-methyl-3,4-dichlorobi-

¹⁾ The full paper will be submitted to Helv.

²⁾ Present address: Department of Chemistry, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa.