

Arbeitsvorschriften und Meßwerte · Procedures and Data

Thiatriazole. VIII [1]

Ringtransformation vom 5-Amino-1,2,3,4-thiatriazol zu Pyrimidinen und Tetrazolen

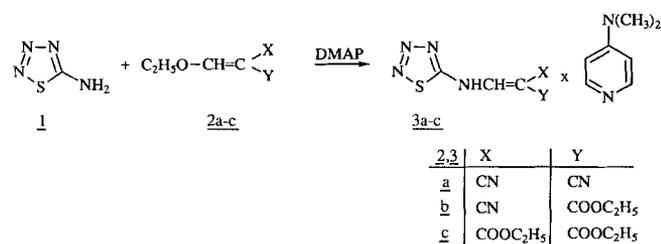
H. Graubaum und E. Zanter

Berlin-Adlershof, Zentrum für Selektive organische Synthese

Eingegangen am 20. März bzw. 21. April 1992

Thiatriazoles. VIII. Ring Transformation Reactions of 5-Amino-1,2,3,4-thiatriazole to Pyrimidines and Tetrazoles

Obwohl das 5-Amino-1,2,3,4-thiatriazol **1** bereits 1896 von Freund [2] beschrieben wurde, ist dessen Synthesepotential bisher wenig bekannt. Wegen der leichten Zugänglichkeit von **1** aus Thiosemicarbazid und salpetriger Säure ist es sehr gut geeignet, neue und bekannte Heterocyclen mit einem geringen Aufwand zu synthetisieren [3].

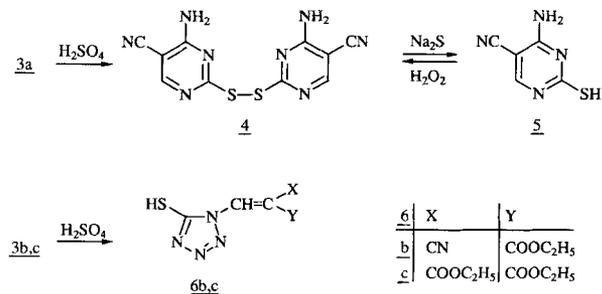


In der vorliegenden Mitteilung sollen die Reaktionen von **1** mit Ethoxymethylmalonsäure-Derivaten **2** – **c** beschrieben werden.

Gibt man bei Raumtemperatur eine molare Menge Ethoxymethylmalonsäurederivat **2 a – c** zu einer Suspension von **1** in Methanol bzw. Aceton bei 20 °C und fügt anschließend 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) hinzu, so fallen nach wenigen Minuten kristalline Feststoffe aus. Die entstandenen N-(1,2,3,4,-Thiatriazol-5-yl)aminomethylmalonsäure-Derivate (**3 a – c**) bilden mit DMAP 1:1 Addukte, wie aus den analytischen Daten ersichtlich ist. Die Struktur des Thiatriazols ergibt sich aus den ¹³C-NMR-Signalen für C₅ bei 187 ppm, vergleichbar mit den entsprechenden Signalen anderer 5-Amino-1,2,3,4-thiatriazole [4]. In Gegenwart anderer Basen, z. B. Triethylamin, Pyridin oder Lutidin konnten keine stabilen Addukte isoliert werden, in diesen Fällen zerfällt das Thiatriazol in Stickstoff, Schwefel und undefinierbare Bestandteile.

Die Verbindungen **3 a – c** sind bei 20 °C als Feststoffe mehrere Tage stabil. In Lösung zersetzen sie sich unter Stickstoff- und Schwefeleliminierung innerhalb weniger Stunden.

Bei Zugabe von Schwefelsäure beobachtet man bei **3 a** ebenfalls Stickstoffentwicklung, die Reaktion führt jedoch zu einem definierten Produkt, welches als Sulfat des Bis(4-Amino-5-cyano-pyrimidin-2-yl)disulfids **4** identifiziert wurde. Die Struktur wurde durch unabhängige Synthese bewiesen. Reduziert man **4** mit Natriumsulfid in Wasser, entsteht das aus der Literatur [5] bekannte 4-Amino-5-cyano-2-mercapto-pyrimidin **5**. Dieses läßt sich mit Wasserstoffperoxid bei 20 °C wieder zum Disulfid **4** oxidieren. Die Umsetzungen von **3 b** und **3 c** nahmen einen anderen Verlauf. Wir fanden die isomeren Tetrazolyl-methylenmalonsäure-Derivate **6 b** und **6 c**. Charakteristisch für die Tetrazolstruktur ist das C₅-Signal bei 174 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum. Im Vergleich zu **3 b – c** bedeutet das eine Hochfeldverschiebung von 14 ppm. Eine analoge Differenz beobachtet man auch bei der Isomerisierung von 5-Methylamino-1,2,3,4-thiatriazol (C₅ = 178,3 ppm) zum 5-Mercapto-1-methyl-1,2,3,4-tetrazol (C₅ = 164,1 ppm), die in der Literatur beschrieben ist [6, 7].



Beschreibung der Versuche

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit dem BS-567 (Tesla), die ¹³C-NMR-Spektren mit dem CFT-20 (Varian) und die Massenspektren mit dem HP 5985 B, GC-MS-System aufgenommen. Alle NMR-Spektren wurden in DMSO-d₆ mit HMDS als innerem Standard gemessen.

Tabelle 1 Addukte der N-(1,2,3,4-Thiatriazol-5-yl)aminomethylmalonsäure-Derivate (**3 a – c**)

| | X | Y | (%) | (°C) | (Molmasse Ber./Gef. ^{a)}) | Ber./Gef. | | |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|-----------|--|----------------|--------------|----------------|
| | | | | | | C | H | N |
| 3 a | CN | CN | 90 | 128 – 129 | C ₅ H ₂ N ₆ S ₃ C ₇ H ₁₀ N ₂ (300,4/178) | 47,99 47,95 | 4,03 4,03 | 37,31 37,46 |
| 3 b | CN | COOC ₂ H ₅ | 65 | 101 – 103 | C ₇ H ₇ N ₅ O ₂ S ₃ C ₇ H ₁₀ N ₂ (347,4/225) | 48,40 48,35 | 4,93 4,89 | 28,22 28,26 |
| 3 c | COOC ₂ H ₅ | COOC ₂ H ₅ | 60 | 118 – 120 | C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₃ C ₇ H ₁₀ N ₂ (394,5/272) | 48,72 48,50 | 5,62 5,75 | 21,31 21,52 |

^{a)} Molpeak der Thiatriazol-Teile der Addukte

N-(1,2,3,4-Thiatriazol-5-yl)aminomethylenmalonsäure-Derivate (**3 a – c**)

Zu 2,04 g (20 mmol) 5-Amino-1,2,3,4-thiatriazol **1** in 50 cm³ Methanol werden bei 20 °C 20 mmol Ethoxymethylenmalonsäure-Derivat und 2,44 g (20 mmol) Dimethylamino-pyridin gegeben. Aus der klaren Lösung fallen nach ca. 10 Min. kristalline Produkte aus, die mit Ether gewaschen und im Exikkator getrocknet werden. Die Verbindungen wurden ohne weitere Reinigung für die folgenden Umsetzungen eingesetzt.

Bis(4-Amino-5-cyano-pyrimidin-2-yl)disulfid (**4**)

Zur Suspension von 3,0 g (10 mmol) **3 a** in 20 cm³ Ethanol wird unter Rühren 2 g (20 mmol) Schwefelsäure (96 %) getropft. **3 a** löst sich unter Stickstoffentwicklung auf, und es fällt ein hellbrauner Niederschlag aus, der abgesaugt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung behandelt und im Exikkator getrocknet wird.

4: Fp. 270 – 272 °C (DMF/Wasser), Ausb.: 1,05 g (69 % d. Th.)

¹³C-NMR (δ in ppm): 171,1 (C₂) 162,1 (C₄), 161,6 (C₆), 115,2 (CN), 87,5 (C₃).

| | | | | |
|--|------|---------|--------|---------|
| C ₁₀ H ₈ N ₈ S ₂ | Ber. | C 39,72 | H 2,00 | N 37,06 |
| (302,4/302) | Gef. | C 39,55 | H 2,02 | N 37,24 |

4-Amino-5-cyano-2-mercapto-pyrimidin **5** durch Reduktion von **4**

Zur Suspension von 0,9 g (3 mmol) **4** in 15 cm³ Wasser werden 550 mg (7 mmol) Natriumsulfid hinzugefügt und die Suspension bis zur klaren Lösung (2 – 6 Std.) auf 90 – 100 °C erhitzt. Nach Filtration wird die Lösung im Eisbad abgekühlt, mit Eisessig angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt ist identisch mit der Verbindung, die nach [5] dargestellt wurde.

5: Fp. 320 °C, Aus.: 0,63 h (69 % d. Th.)

¹³C-NMR (δ in ppm): 180,2 (C₂) 159,0 (C₄), 150,7 (C₆), 114,5 (CN), 81,3 (C₃).

| | | | | |
|--|------|---------|--------|---------|
| C ₅ H ₄ N ₄ S | Ber. | C 39,46 | H 2,65 | N 36,81 |
| (152,2/152) | Gef. | C 39,37 | H 2,88 | N 36,63 |

Unabhängige Synthese von **4**

380 mg (2,5 mmol) 4-Amino-5-cyano-2-mercapto-pyrimidin **5** [5] werden in 10 cm³ Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von ca. 10 mg Eisensulfat und 3 mol (0,3 cm³) Wasserstoffperoxid (30 %) wird noch 3 Std. gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

Ausb.: 200 mg (52,9 % d. Th.)

Fp. 270 – 272 °C

Das Produkt ist identisch mit dem Produkt **4** aus **3 a** und Schwefelsäure.

(5-Mercapto-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)methylencyanessigsäure-ethylester (**6**) und (5-Mercapto-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)methylmalonsäurediethylester (**6 c**)

Zu 10 mmol des entsprechenden Thiatriazols **3 b – c** in 20 cm³ Ethanol tropft man unter Rühren 2 g (20 mmol) Schwefelsäure (96 %). Die Ausgangsprodukte lösen sich, und es fallen nach wenigen Minuten weiße Feststoffe aus, die abgesaugt und im Exikkator getrocknet werden.

6 b: Fp. 140 – 141 °C, Ausb.: 1,0 g (45 % d. Th.)

| | | | | |
|---|------|---------|--------|---------|
| C ₇ H ₇ N ₅ O ₂ S | Ber. | C 37,32 | H 3,13 | N 31,10 |
| (225,2/225) | Gef. | C 37,50 | H 3,31 | N 31,07 |

¹H-NMR (δ in ppm): 12,2 (1H, s, NH), 8,61 (1H, s, CH = C), 4,17 (2H, q, CH₂CH₃), 1,20 (3H, t, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (δ in ppm): 173,5 (C = S), 162,4 (C = O), 149,9 (CH = C), 113,0 (CN), 83,6 (CH = C), 61,5 (OCH₂), 14,0 (CH₃).

6 c: Fp. 133 – 134 °C, Ausb.: 1,31 g (48 % d. Th.)

| | | | | |
|--|------|---------|--------|---------|
| C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₄ S | Ber. | C 39,69 | H 4,44 | N 20,58 |
| (272,3/272) | Gef. | C 39,72 | H 4,35 | N 20,57 |

¹H-NMR (δ in ppm): 11,9 (1H, s, NH), 8,55 (1H, s, CH = C), 4,28 (4H, q, CH₂CH₃), 1,24 (6H, t, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (δ in ppm): 173,8 (C = S), 164,8, 163,9 (C = O), 145,3 (CH = C), 102,2 (CH = C), 60,6, 60,5 (OCH₂), 14,0, 14,0 (CH₃).

¹H-NMR (δ in ppm): **3 a** 8,10 (1H, s, CH = C), 8,16 (2H, d, DMAP), 6,90 (2H, d, DMAP), 3,12 (6H, s, DMAP); **3 b** 8,42 (1H, s, CH = C), 8,15 (2H, d, DMAP), 6,93 (2H, d, DMAP), 4,06 (2H, q, CH₂CH₃), 3,06 (6H, s, DMAP), 1,16 (3H, t, CH₂-CH₃); **3 c** 8,23 (1H, s, CH = C), 8,10 (2H, d, DMAP), 6,75 (2H, d, DMAP), 4,10 (4H, q, CH₂CH₃), 3,05 (6H, s, DMAP), 1,20 (6H, t, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (δ in ppm): **3 a** 186,4 (C₃), 168,6 (CH = C), 118,9, 116,6 (CN), 53,6 (CH = C), 156,7, 139,2, 106,9, 39,5 (DMAP).

3 b 187,4 (C₅), 167,2 (CH = C), 166,2 (C = O), 118,4 (CN) 78,5 (CH = C), 59,3 (OCH₂), 14,4 (CH₃), 156,8, 139,2, 106,8, 39,5 (DMAP).

Diese Arbeit wurde vom Fond der chemischen Industrie gefördert

Literatur

- [1] VII. Mitt.: H. Graubaum, B. Costisella, M. Ramm, D. Schulz, J. Prakt. Chem. **332** (1990) 208
- [2] M. Freund, H.P. Schwarz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **29** (1896) 2491
- [3] H. Graubaum, in: Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL), E,8; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1992
- [4] G. L'abbe, S. Toppet, A. Willocx, G. Mathys, J. Heterocycl. Chem. **14** (1977) 1417
- [5] S.G. Cottis, H. Tieckelmann, J. Org. Chem. **26** (1961) 79
- [6] E. Lieber, C.N. Pillai, R.D. Hites, Can. J. Chem. **35** (1957) 832
- [7] J.C. Kauer, A.W. Sheppard, J. Org. Chem. **32** (1967) 3580

Korrespondenzanschrift:

Dr. rer. nat. habil. H. Graubaum
Zentrum für Selektive Organische Synthese
Rudower Chaussee 5
O-1199 Berlin, Bundesrepublik Deutschland