

Beiträge zum Reaktionsverhalten von Derivaten der Imidodithiokohlensäure. II [1]

7-Hydroxythiazolo[4,5-b]pyridone-(5)

W. WALEK*, K. GÖTZSCHEL

Forschungsbereich für Organische Chemie und Pflanzenschutzmittel des VEB Chemiekombinat Bitterfeld

Contributions to the Reaction Behaviour of Derivatives of Imidodithiocarbonic Acid. II. 7-Hydroxythiazolo[4,5-b]pyrid-5-ones

Abstract. Derivatives of cyanimidocarbonic acid **1** react with ethyl γ -bromoacetoacetate to ethyl thiazolylacetates **2** which are converted into 7-hydroxythiazolo[4,5-b]pyrid-5-ones **3** by acid or base catalyzed cyclisation. These compounds can be alkylated as well as acylated. The 7-hydroxy group is exchangeable for chlorine. Furthermore in position 6 electrophilic sulfonation can take place.

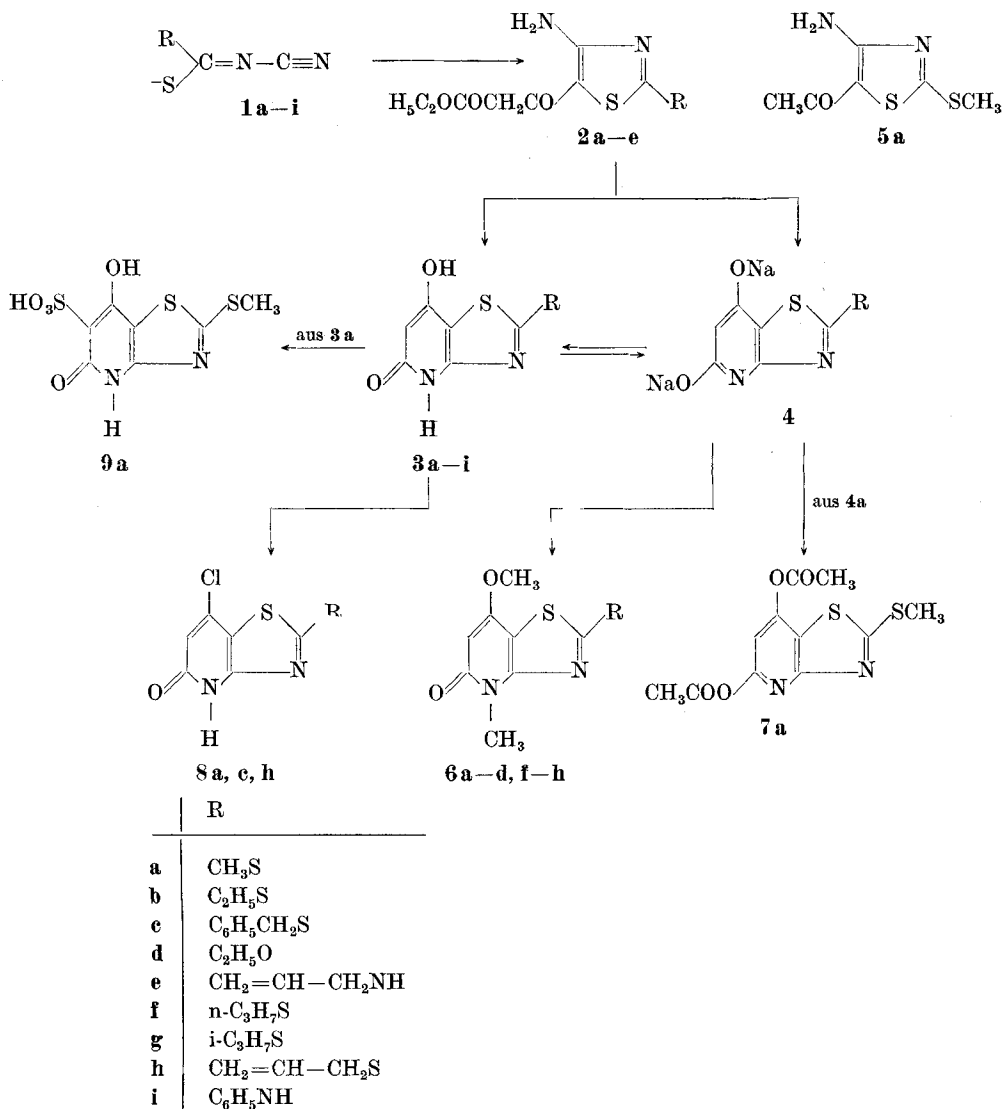
Methylenaktive Halogenverbindungen wie Chloressigester, Chloraceton und Chloracetonitril reagieren mit Mono- und Dialkalisalzen der Cyanimidodithiokohlensäure unter Alkylierung und spontaner bzw. basenkatalysierter THORPE-Cyclisierung zu 2,5-disubstituierten 4-Aminothiazolen [1—3].

In gleicher Weise entstehen aus den Salzen der Cyanimidokohlensäurederivate **1** und γ -Halogenacetessigester die bisher nicht beschriebenen Thiazolylcarbonylessigester **2a—e** in mäßigen Ausbeuten. Die postulierte Struktur **2** steht mit den IR-Spektren (s. Versuchsteil) im Einklang. Die Verbindungen **2f—i** konnten nicht in Substanz isoliert werden. Die bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erhaltenen Öle waren weder zur Kristallisation zu bringen noch im Hochvakuum destillierbar¹⁾.

Eine Reinigung und Isolierung dieser Zwischenprodukte erübrigt sich indes, da diese ebenso wie die isolierten Substanzen **2a—e** in einem Eintopfverfahren sofort weiter zu den Thiazolopyridinen **3** cyclisiert werden können. Als Katalysatoren hierfür eignen sich vor allem basische Kondensationsmittel wie Triäthylamin oder Natriumalkoholat in Alkohol aber auch wäßriges Alkali.

Bei der Verwendung von 2 Mol Alkali pro Mol **2** entstehen die leicht wasserlöslichen Dialkalisalze **4**, die durch Säuren in die freien Hydroxyverbindungen **3** überführt werden. Der Ringschluß von **2** zu **3** verläuft auch säurekatalysiert. So bilden sich beim Erhitzen von **2a** mit 20proz. Salzsäure 80% **3a**; eine Ketonspaltung zum 2-Methylmercapto-4-amino-5-acetylthiazol **5a** wurde nicht beobachtet. Die Hydroxythiazolopyridone, die vorwiegend in der formulierten tautomeren α -Pyridonform vorliegen dürften (vgl. dazu [4]), sind in den meisten organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Pyridin, Dimethylsulfoxid und heißer Essigsäure unlöslich. Sie erweichen bei Temperaturen oberhalb 280—320°C unter Dunkelfärbung und teilweiser Zersetzung. Ihre IR-Spektren

¹⁾ **2f** lieferte beim Versuch der Destillation im Feinvakuum ($1,5 \times 10^{-4}$ Torr, 125°C Badtemperatur) im Verlauf von 1 Stunde einen Niederschlag von **3f**.



zeigen sehr breite, wenig strukturierte Absorptionsbanden zwischen 2500–3200 cm⁻¹, die NH-Streckschwingungen der tautomeren Imid-Amid-Strukturen und Wasserstoffbrückenbindungen zuzuordnen sind. Außerdem treten neben der CO-Valenzschwingungsbande (s. Versuchsteil) die Absorptionen der Pyridin-Ringschwingungen bei 1580 bis 1600 cm⁻¹ als starke Banden auf.

Zur Charakterisierung von **3** eignen sich die entsprechenden 4-Methyl-7-methoxyderivate **6**, die aus den sorgfältig getrockneten Salzen **4** mit Dimethylsulfat zugänglich sind. Mit Ausnahme von **6 e** und **6 i**, deren Synthese nicht gelang, stellen diese Substanzen gut kristallisierende Verbindungen mit definierten Schmelzpunkten dar. Die postulierte Struktur wird am Beispiel von **6 a** durch die charakteristische CO-Absorptionsbande im IR-Spektrum, die chemischen Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum (siehe Versuchsteil) und durch das Massenspektrum gestützt. Bei der Massenzahl 185 (M⁺ - 57) findet sich ein Massebruchstück (relative Intensität 16%), das auf die Abspaltung von CH₃NCO

hindeutet. Dieser Peak tritt in den Verbindungen **3** und **8** nicht auf und kann nur aus Struktur **6a** erklärt werden. Bei der Acylierung von **4a** mit Acetylchlorid in Benzol entsteht dagegen eine Verbindung, der wir aufgrund des IR-Spektrums die Struktur des 5,7-Bisacetates **7a** zuschreiben. Im Bereich der α -Pyridonabsorption von 1600 bis 1700 cm^{-1} ist keine Bande zu beobachten. **7a** ist hydrolyseempfindlich und spaltet beim Stehen an der Luft langsam Essigsäure ab.

Mit POCl_3 in Gegenwart von Dimethylanilin tauscht **3** die Hydroxygruppe gegen Chlor zu den Chlorderivaten **8a, c, h** aus. **8a** bildet sich auch in geringer Menge (2% Ausbeute) bei der Einwirkung von PCl_3 und Dimethylanilin auf **3a**. Der Austausch der in **3** potentiell vorhandenen zweiten Hydroxygruppe in 5-Stellung gelingt dagegen mit POCl_3 nicht; auch nicht, wenn man pro Mol **3** 2 Mol Dimethylanilin und einen großen Überschuß an POCl_3 verwendet. Als Strukturbeweis für die Verbindungen **8** können die Spektren von **8a** herangezogen werden: Neben dem IR- und ^1H -NMR-Spektrum (s. Versuchsteil), die mit der postulierten Struktur im Einklang stehen, zeigt das Massenspektrum bei der Massenzahl 189 ($M^+ - 43$) ein Massebruchstück (relative Intensität 15%), das auf die Abspaltung von HNCO hinweist.

Beim Erhitzen von **3a** mit überschüssiger Chlorsulfonsäure wird die C-6-Position am Pyridinring sulfoniert. Im ^1H -NMR-Spektrum des Natriumsalzes der gebildeten Sulfonsäure **9a** fehlt das Signal für das an dieser Stelle in **3a** vorhandene Kernproton bei 6,1 ppm (vgl. Versuchsteil).

Beschreibung der Versuche

Die Salze **1** wurden nach bekannten Literaturvorschriften [2, 5, 6] hergestellt.

4-Aminothiazolyl-(5)-carbonylessigsäureäthylester **2a—e** (Allgemeine Arbeitsvorschrift, vgl. Tab. 1)

Zu einer Lösung bzw. Suspension von 0,1 Mol des entsprechenden Salzes **1** in 100 ml Aceton tropft man unter Rühren 20,9 g (0,1 Mol) rohen γ -Bromacetessigester [7]. Es wird 30 Min. unter Rückfluß gerührt und anschließend vom ausgeschiedenen Bromid abfiltriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein dunkles Öl, das mit etwa 20 ml Essigester verrührt und durch Aufbewahren im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht wird. Den entstandenen Kristallbrei saugt man scharf ab, wäscht mit wenig Essigester nach und kristallisiert um.

7-Hydroxythiazolo[4,5-b]pyridone-(5) **3a—i** (Allgemeine Arbeitsvorschriften, vgl. Tab. 2)

a) Man löst 0,1 Mol **2** durch Erwärmen in 100 ml Äthanol, gibt unter Rühren 5 ml Triäthylamin hinzu und rührt 3—6 Std. unter Rückfluß. Das ausgefallene Thiazolopyridin wird abgesaugt, mit Alkohol ausgewaschen und an der Luft getrocknet.

b) Zu einer Lösung von 0,1 Mol **1** in 100 ml Äthanol tropft man unter Rühren 20,9 g (0,1 Mol) rohen γ -Bromacetessigester. Es wird zunächst 30 Min. und nach Zugabe von 5 ml Triäthylamin weitere 3—6 Std. unter Rückfluß gerührt. Dann wird abgesaugt und der Filterkuchen mit reichlich Alkohol und Wasser ausgewaschen.

Dinatriumsalze **4** der 7-Hydroxythiazolo[4,5-b]pyridone-(5) (Allgemeine Arbeitsvorschriften)

a) In einer Lösung von 4,6 g (0,2 g-Atome) Natrium in 200 ml Methanol oder von 8 g (0,2 Mol) NaOH in 100 ml Wasser werden 0,1 Mol **3** bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach dem restlosen Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die pulverförmigen Dinatriumsalze **4**.

b) Man verfährt wie vorstehend beschrieben, setzt aber anstelle der Thiazolopyridine **3** 0,1 Mol der β -Ketoester **2** ein.

Tabelle 1 4-Aminothiazolyl-(5)-carbonylessigsäureäthylester 2

	F. (°C) (Lsgm.)	Ausbeute % (d. Th.)	Summenformel (Molmasse)	Analysen: Ber./Gef.		IR (KBr) [cm ⁻¹]	
				N	S	ν_{CO}^a	ν_{NH}
2a	92—94 (Cyclohexan)	46 ^c	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂ (260,32)	10,76 10,6	24,63 24,8	1635 1730	3190, 3290, ^b 3380
2b	71,5—74 (Cyclohexan)	30	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂ (274,35)	10,21 10,5	23,37 23,4	1625 1730	3180, 3280, 3405
2c	97—99 (Cyclohexan)	53,5	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂ (336,43)	8,33 8,9	19,06 19,2	1620 1735	3185, 3285, 3405
2d	106—108 (Cyclohexan)	33	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (258,29)	10,84 11,2	12,41 12,6	1630 1745	3175, 3260, 3415
2e	154—156 (Essigester)	34	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ S (269,32)	15,60 15,9	11,90 12,0	1630 1740	3150, 3265, 3400

^a) Die CO-Absorptionsbande der zum Thiazolring α -ständigen Ketogruppe ist auf Grund der Wasserstoffbrücke zur NH₂-Gruppe signifikant nach niederen Wellenzahlen verschoben und durch Kopplung mit der CN-Ringschwingung verbreitert.

^b) ¹H-NMR Spektrum (Aceton-d₆, Standard HMDS, δ -Werte):

CH₃CH₂ 1,18 t; CH₃CH₂ 4,08 q; CH₃S 2,64 s; COCH₂CO 3,51 s [ppm].

^c) In einer japanischen Patentschrift [9] wurde kürzlich die Herstellung von **2a** in 73proz. Ausbeute beschrieben.

Tabelle 2 7-Hydroxythiazolo[4,5-b]pyridone-(5) 3

	Ausbeute (% d. Th.)	Methode	Summenformel (Molmasse)	Analysen: Ber./Gef.		IR(KBr) [cm ⁻¹] ν_{CO}
				N	S	
3a	88 30	a b	C ₇ H ₆ N ₂ O ₂ S ₂ (214,26) ^a)	13,07 12,8	29,93 29,6	1630 ^b)
3b	92 30	a b	C ₈ H ₈ N ₂ O ₂ S ₂ (228,28)	12,27 12,7	28,09 27,8	1630
3c	96 52	a b	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂ (290,35)	9,65 8,9	22,08 21,8	1630
3d	90	a	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ S (212,22)	13,20 13,2	15,11 15,1	1630
3e	88	a	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S (223,25)	18,82 18,6	14,36 14,0	1630
3f	41,5	b	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂ (242,31)	11,56 11,4	26,46 25,9	1635
3g	35	b	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂ (242,31)	11,56 11,3	26,46 26,4	1635
3h	34,5	b	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S ₂ (240,29)	11,66 11,4	26,68 26,1	1630
3i	42	b	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂ S (259,28)	16,21 16,0	12,37 11,8	1625

^a) Gefundene Molmasse 214 (massenspektroskopisch)

^b) ¹H-NMR-Spektrum (Pyridin-d₅, Standard HMDS, δ -Werte): CH₃S 2,51 s; H⁶ 6,1 s [ppm]

2-Methylmercapto-7-hydroxythiazolo[4,5-b]pyridon-(5) **3a**

5,2 g (0,02 Mol) **2a** werden 6 Std. in 40 ml 20 proz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 3,4 g (80% d.Th.). Das Produkt ist mit dem in der Tab. 2 angegebenen identisch.

4-Methyl-7-methoxythiazolo[4,5-b]pyridone-(5) **6a—d, 6f—h**

(Allgemeine Arbeitsvorschrift, vgl. Tab. 3)

Zu einer Suspension von 0,08 Mol sorgfältig getrocknetem und gepulvertem **4** in 120 ml trockenem Benzol werden 30,2 g (0,24 Mol) Dimethylsulfat hinzugegeben. Man rührt 3 Std. unter Rückfluß, tropft nach dem Abkühlen 25 ml konz. Ammoniak und eine Lösung von 1,3 g NaOH in 75 ml Wasser hinzu und destilliert anschließend unter Rühren das Benzol ab. Die nach Versetzen des Rückstandes mit 100 ml Wasser erhaltenen teerartigen Produkte werden mehrmals mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt erhält man nach Abziehen des Lösungsmittels die rohen **6**, die durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Tabelle 3 4-Methyl-7-methoxythiazolo[4,5-b]pyridone-(5) **6**

	F. (°C) (Lsgm.)	Ausbeute (% d.Th.)	Summenformel (Molmasse)	Analysen: Ber./Gef.		IR(KBr) [cm ⁻¹] ν _{CO}
				N	S	
6a	178,5—180,5 (Cyclohexan)	31	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂ (242,31) ^{a)}	11,56 11,4	26,46 26,6	1640 ^{b)}
6b	141—141,5 (Cyclohexan)	39	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (256,33)	10,93 10,8	25,01 24,7	1635
6c	147 (Cyclohexan)	44	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (318,41)	8,80 8,0	20,14 19,3	1630
6d	184—186 (Äthanol/Wasser)	38	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ S (240,27)	11,66 11,1	13,34 13,0	1630
6f	109,5—110,5 (Cyclohexan)	31,5	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (270,36)	10,36 10,0	23,72 23,5	1650
6g	132—133,5 (Cyclohexan)	70	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂ (270,36)	10,36 10,3	23,72 24,2	1645
6h	143—145 (Cyclohexan)	37	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂ (268,34)	10,44 10,6	23,90 23,4	1630

^{a)} Gefundene Molmasse 242 (massenspektroskopisch)

^{b)} ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃), Standard HMDS, δ-Werte): NCH₃ und OCH₃ 3, 69 s und 3,81 s; H⁶ 5,81 s; CH₃ 2,68 s [ppm]. Die chemischen Verschiebungen sind denen einer strukturell verwandten Verbindung sehr ähnlich [8].

2-Methylmercaptothiazolo[4,5-b]pyridin-5,7-bisacetat **7a**

25,8 g (0,1 Mol) sorgfältig getrocknetes und gepulvertes **4a** werden in 200 ml trockenem Benzol suspendiert. Man tropft unter Rühren 23,3 g (0,3 Mol) Acetylchlorid hinzu, rührt 30 Min. bei Raumtemperatur und eine Std. unter Rückfluß und filtriert vom ausgeschiedenen NaCl ab. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird umkristallisiert. Ausbeute 21 g (70,5% d.Th.), F. 130—132°C (Cyclohexan).

C₁₁H₁₀N₂O₄S₂ (298,33) Ber. N 9,39 S 21,49

Gef. N 9,1 S 21,4

IR (KBr): CO 1770 cm⁻¹ (breit)

2-Methylmercapto-7-chlorthiazolo[4,5-b]pyridon-(5) **8a**

21,4 g (0,1 Mol) **3a**, 150 ml Phosphoroxychlorid und 12,1 g (0,1 Mol) Dimethylanilin werden 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abziehen des überschüssigen Phosphoroxychlorids rührt man in 200 g zerstoßenes Eis ein, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert das getrocknete Rohprodukt um. Ausbeute 14,2 g (61% d.Th.), F. 255–258°C (bestimmt in einer zugeschmolzenen Kapillare) (Chlorbenzol).

$C_7H_5ClN_2OS$ (232,71) Ber. Cl 15,24 N 12,04 S 27,55
Gef. Cl 15,6 N 12,2 S 27,4

IR (KBr): CO 1650; NH 2500–3050 cm^{-1}

Gefundene Molmasse 232 (massenspektroskopisch) 1H -NMR-Spektrum (Pyridin- d_5 , Standard HMDS, δ -Werte): CH_3S 2,56 s; H^6 6,62 s [ppm]

2-Allylmercapto-7-chlorthiazolo[4,5-b]pyridon-(5) **8h**

12,0 g (0,05 Mol) **3h** werden wie vorstehend beschrieben mit 75 ml Phosphoroxychlorid und 6 g (0,05 Mol) Dimethylanilin zur Umsetzung gebracht. Nach dem Abkühlen trägt man das breiige Reaktionsgemisch in 500 g zerstoßenes Eis ein. Es wird so lange gerührt, bis alles Phosphoroxychlorid zersetzt ist und der zunächst gebildete schmierige Niederschlag fest wird. Er wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mehrmals mit Benzol ausgekocht. Aus dem Extrakt erhält man durch Einengen das Rohprodukt, das durch Umkristallisieren gereinigt wird. Ausbeute 6,5 g (50% d.Th.), F. 155,5–157°C (bestimmt in einer zugeschmolzenen Kapillare) (Cyclohexan).

$C_9H_7ClN_2OS_2$ (258,75) Ber. Cl 13,70 N 10,83 S 24,78
Gef. Cl 13,9 N 10,7 S 24,8

IR (KBr): CO 1650; NH 2500–3000 cm^{-1}

2-Benzylmercapto-7-chlorthiazolo[4,5-b]pyridon-(5) **8e**

Wie vorstehend beschrieben aus 21,8 g (0,075 Mol) **3e**, 110 ml Phosphoroxychlorid und 9,2 g (0,075 Mol) Dimethylanilin. Zur Aufarbeitung zieht man überschüssiges Phosphoroxychlorid ab und gibt den Rückstand auf 200 g Eis. Nach dem Festwerden des Niederschlages wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Die erhaltene Masse wird mit etwa 800 ml Benzol ausgekocht; aus dem Extrakt kristallisiert das Produkt beim Abkühlen aus. Ausbeute 11,5 g (49,5% d.Th.), F. 215–217°C (bestimmt in einer zugeschmolzenen Kapillare) (Benzol).

$C_{13}H_9ClN_2OS_2$ (303,80) Ber. Cl 11,48 N 9,07 S 20,76
Gef. Cl 12,2 N 9,05 S 20,6

IR(KBr): CO 1645; NH 2500–3000 cm^{-1}

2-Methylmercapto-7-hydroxythiazolo[4,5-b]pyridon-(5)-6-sulfonsäure (Natriumsalz) **9a**

21,4 g (0,1 Mol) **3a** werden unter Rühren in 47 g (0,4 Mol) Chlorsulfonsäure eingetragen. Man rührt 3 Std. auf dem siedenden Wasserbad, läßt etwas abkühlen und verdünnt durch tropfenweises Einrühren von 30 ml konz. Schwefelsäure. Nach dem Austragen auf Eis wird möglichst rasch und scharf abgesaugt. Der Filterkuchen quillt nach einiger Zeit gelartig auf. Er wird mit Wasser angefeuchtet, bis zur schwach sauren Reaktion mit Natronlauge verrührt und bis zur Auflösung mit siedendem Wasser versetzt. Das Natriumsalz von **9a** kristallisiert beim Abkühlen aus. Ausbeute 18 g (57% d.Th.), F. <360°C (Wasser).

$C_7H_5NaN_2O_5S_3$ (316,30) Ber. C 26,58 N 8,86 S 30,41 Na 7,27
Gef. C 26,0 N 8,9 S 29,8 Na 6,9

IR(KBr): CO 1640 cm^{-1}

1H -NMR-Spektrum (DMSO- d_6), Standard HMDS, δ -Wert): CH_3S 3,0 s [ppm]

Literaturverzeichnis

- [1] I. Mitt.: W. WALEK, M. PALLAS u. M. AUGUSTIN, *Tetrahedron* **32**, 623 (1976).
- [2] K. GEWALD, P. BLAUSCHMIDT u. R. MAYER, *J. prakt. Chem.* **307**, 97 (1967).
- [3] D. WOBIG, *Liebigs Ann. Chem.* **764**, 125 (1972); *ibid.* **1976**, 1166; *ibid.* **1977**, 400.
- [4] A. R. KATRITZKY: *Advances in heterocyclic chemistry*, Vol. 1, Academic Press New York, London 1963, S. 356ff.
- [5] R. J. TIMMONS u. L. S. WITTENBROOK, *J. Org. Chem.* **32**, 1566 (1967).
- [6] K. HARTKE u. B. SEIBT, *Tetrahedron Lett.* **53**, 5523 (1968).
- [7] A. BÜRGER u. G. E. ULLYOT, *J. Org. Chem.* **12**, 346 (1947).
- [8] G. D. SLYNKO, *Ukazatel literaturnykh dannych po spektroskopii jadernogo magnitogo resonansa. JAMR-¹H*, 1. Ausgabe, Nowosibirsk 1976, S. 257.
- [9] *Jap. Kokai* 7783588, ref. in *C.A.* **88**, 37785 c (1978).

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Mai 1978.

Anschr. d. Verf.: Dr. W. WALEK, Dr. K. GÖTZSCHEL, Forschungsbereich für Organische Chemie und Pflanzenschutzmittel des VEB Chemiekombinat Bitterfeld, DDR-44 Bitterfeld