

Günther Dietz, Werner Fiedler und Gottfried Faust

Substituierte Oxo-thiazolo[3.2-a]pyridine aus Cyanzimtsäurederivaten und Cysteamin

Aus der Forschungsabteilung I des VEB Arzneimittelwerk Dresden-Radebeul

(Eingegangen am 22. Juli 1968)

Bei der Umsetzung von α -Cyanzimtsäurederivaten (**1a**, **1b**, **1c**) mit Cysteamin (**2**) bzw. dem Thiazolinessigester **3** entsteht das Oxo-tetrahydro-thiazolo[3.2-a]pyridin **8**, das leicht zum Oxo-dihydro-thiazolo[3.2-a]pyridin **7** dehydriert wird.

Wenn man α -Cyan-zimtsäure-äthylester (**1b**) und Cysteamin (**2**) in alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur reagieren läßt, so erhält man 2-Phenyl-thiazolidin (**4**), das bereits von *Kuhn* und *Drawert*¹⁾ aus Benzaldehyd und **2** hergestellt wurde. Offenbar wird dabei als zweites Reaktionsprodukt Cyanessigsäure-äthylester (**5**) gebildet.

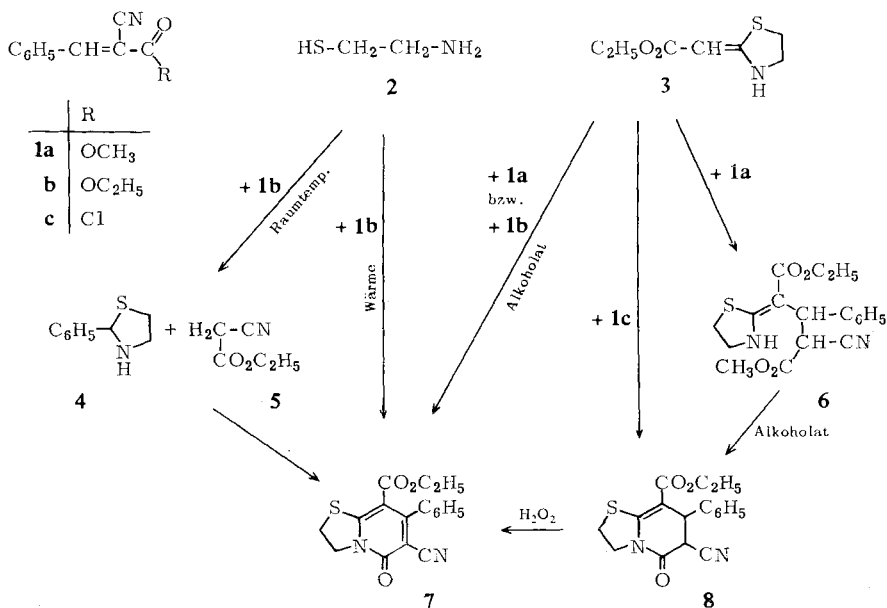
Läßt man dagegen die Reaktion in der Hitze ablaufen, so beobachtet man Ammoniakentwicklung, und es kristallisiert nach einiger Zeit eine Substanz **7** aus. Nach der Elementaranalyse könnte man sich die Bildung von **7** rein formal als Addition von zwei Molekülen **5** an ein Molekül **4** unter Abspaltung je eines Moleküls Ammoniak und Äthanol vorstellen, so daß sich als Bruttoformel $C_{17}H_{16}N_2O_3S$ ergeben würde. Tatsächlich wird bei der Umsetzung von **4** und **5** im Molverhältnis 1 : 2 in siedendem Äthanol **7** erhalten. Wie jedoch im Laufe der Strukturklärung gefunden wurde, erfolgt gleichzeitig Dehydrierung. Verbindung **7** besitzt daher in sehr guter Übereinstimmung mit den Werten der Elementaranalyse die Bruttozusammensetzung $C_{17}H_{14}N_2O_3S$. Um die Entwicklung von Ammoniak zu erklären, muß man annehmen, daß die oben formulierte Reaktion zu einem Gleichgewicht führt, bei dem **2** und **5** nebeneinander vorliegen und sich unter Abspaltung von Ammoniak zu Thiazolanyl-(2)-essigester (**3**) vereinigen können.

Diese Reaktion wurde schon von *Kuhn* und *Drawert*¹⁾ aufgefunden.

Wenn man nun **3** mit **1b** in Äthanol erhitzt, so entsteht erwartungsgemäß wiederum **7**, wobei formal ein Molekül Äthanol abgespalten wird.

Die Reaktion kann stark beschleunigt und die Ausbeute bis auf 70% gesteigert werden, wenn man geringe Mengen Natriumalkoholat zufügt und zwei Mol **1b** auf ein Mol **3** ansetzt.

¹⁾ R. Kuhn und F. Drawert, Liebigs Ann. Chem. **590**, 55 (1954).



Um zu erfahren, von welcher Estergruppe der Alkohol abgespalten wird, wurde statt **1b** α -Cyan-zimtsäure-methylester (**1a**) in Methanol bei Gegenwart von etwas Natriummethylat mit **3** umgesetzt. Als Reaktionsprodukt konnte trotz des großen Überschusses von Methanol ebenfalls wieder die Substanz **7** erhalten werden, so daß die Estergruppe von **1a** reagiert haben mußte.

Beim Vereinigen von **3** und **1a** in Äthanol ohne Zusatz von Alkoholat erhielten wir dagegen ein Additionsprodukt **6** mit der Bruttozusammensetzung C₁₈H₂₀N₂O₄S, das durch anschließendes Erhitzen in äthanolischer Lösung unter Zusatz von etwas Natriumäthylat in die Substanz **8** mit der Bruttozusammensetzung C₁₇H₁₆N₂O₃S umgewandelt werden konnte, wobei formal ein Molekül Methanol austritt. Dieselbe Verbindung **8** konnte auch aus **3** und α -Cyan-zimtsäurechlorid (**1c**) in ätherischer Lösung gewonnen werden.

1. Untersuchung der Substanz **6**, C₁₈H₂₀N₂O₄S

Nach der Elementaranalyse der Verbindung **6** hat nur eine Addition von **1a** an **3** stattgefunden. Da die Nitrilbande von **1a** (ν_{CN} 2223/cm) im IR-Spektrum des Additionsproduktes **6** nach höheren Wellenzahlen verschoben ist (ν_{CN} 2245/cm) und eine viel geringere Intensität besitzt als im Spektrum des Ausgangsproduktes **1a** und außerdem eine NH-Valenzschwingung bei 3300/cm auftritt, muß eine Michael-Addition am β -Kohlenstoffatom des Enamins **3** erfolgt sein²⁾.

²⁾ Vgl. H. G. O. Becker, J. prakt. Chem. **12**, 300 (1961), bzw. H. Person und A. Foucaud, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci., Sér. C **265**, 1007 (1967).

Diese Auffassung wird auch durch die Lage der Doppelbindungsbanden bei 1750, 1660 und 1565/cm bestätigt, von denen die erste der Carbonylfrequenz der Methoxycarbonylgruppe, die zweite wegen Konjugation mit der Enamingruppierung der CO-Frequenz des Äthoxycarbonylsubstituenten³⁾ und die dritte der C=C-Bindung zugeordnet werden kann.

2. Untersuchung der Substanz 8, C₁₇H₁₆N₂O₃S

Die Verbindung **8** entsteht beim Erhitzen von **6** in Äthanol, wobei nach der Elementaranalyse ein Mol CH₃OH abgespalten wird. Da im IR-Spektrum von **8** sowohl die NH-Valenzschwingung als auch die CO-Frequenz der Methoxycarbonylgruppe fehlen, darf man eine Cyclisierung unter Amidbildung annehmen. Die Banden bei 1680 und 1705/cm sind der Amid-CO- und der Ester-CO-Schwingung zuzuordnen. Die schwache Nitrilbande liegt gegenüber der im Spektrum von **6** wenig verändert bei 2252/cm, die C=C-Doppelbindungsbande dagegen etwas erhöht bei 1590/cm.

Die sehr unterschiedlichen UV-Spektren von **8** (Abbild. 1 und 2) in neutralem und alkalischem Medium sind auf Enolisierung zurückzuführen, die auch bei den Dimerisierungsprodukten der α -Cyan-zimtsäureamide⁴⁾ beobachtet wurde.

Ein 6-Ring, wie er im Thiazolo[3.2-*a*]pyridin **8** vorliegt, wurde schon früher von anderen Autoren gefunden⁵⁾.

3. Untersuchung der Substanz 7

Diese Substanz wurde zunächst wegen ähnlicher Herstellung und Bruttozusammensetzung als isomer mit **8** angesehen. Da wegen der intensiven Nitrilbande bei 2225/cm die C=C-Doppelbindung zur Nitrilgruppe konjugiert liegen muß, ist die niedrige Ester-CO-Schwingung bei 1685/cm unverständlich, während die Amid-CO-Bande bei 1660/cm die für sekundäre α -Cyan-zimtsäureamide typische Lage aufweist. Das NMR-Spektrum von **7** zeigt wohl die für CO₂C₂H₅, C₆H₅ und —CH₂—CH₂— charakteristischen Signale, dagegen fehlen sie für CH, so daß die Substanz **7** als das Dehydrierungsprodukt von **8** aufgefaßt werden muß.

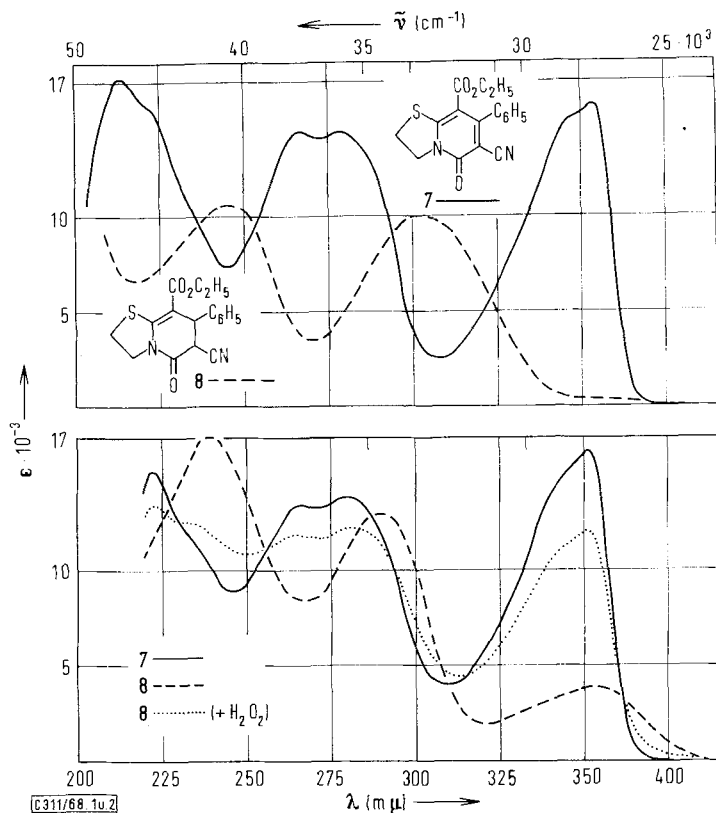
Eine Bestätigung liefert das Massenspektrum von **7** mit dem höchsten Massenpeak 326, während im sonst sehr ähnlichen Massenspektrum von **8** noch der Massenpeak 328 auftritt.

5-Oxo-7-methyl-2,3-dihydro-5*H*-thiazolo[3.2-*a*]pyridin mit analoger Konstitution wie **7** erhielten *Kuhn* und *Drawert*¹⁾ bei der Umsetzung von 2-Methyl-thiazolin mit Diketen in Eisessig neben der isomeren 7-Oxo-5-methyl-Verbindung. Der Vergleich der UV-Spektren von **8** und **7** (Abbild. 1 und 2) weist auf eine erweiterte Konjugation in **7** hin, die offenbar eine tautomere Umlagerung im alkalischen Medium nicht mehr gestattet, wie es Konstitutionsformel **7** zum Ausdruck bringt.

³⁾ *F. Korte* und *K. Trautner*, Chem. Ber. **95**, 295 (1962).

⁴⁾ *G. Dietz*, *W. Fiedler* und *G. Faust*, Chem. Ber. **100**, 3127 (1967).

⁵⁾ Vgl. *E. Knoevenagel* und *A. Fries*, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 761 (1898); *E. Knoevenagel* und *R. Brunswig*, ebenda **35**, 2172 (1902); *I. Guareschi*, Atti Reale Accad. Sci. Torino **41**, 13/5. (1906), C. **1907** I, 332; *N. Palit*, J. Indian chem. Soc. **14**, 219 (1937).



Abbild. 1. UV-Spektren von 7 (—) und 8 (---) in Äthanol.

Abbild. 2. UV-Spektren von 7 (—) und 8 (---) in 0,09 n NaOH (10% Äthanol) sowie von 8 (·····) mit Zusatz von H_2O_2 ⁶⁾ bei Raumtemperatur

Schließlich kann die Substanz 7 auch kein 7-Oxo-7H-thiazolopyridin-Derivat sein, wie aus dem UV-Spektrum von 8 in alkalischem Medium unter Zusatz von H_2O_2 hervorgeht (Abbild. 2), das die Identität des Dehydrierungsproduktes von 8 mit 7 beweist.

Durch eine analoge Dehydrierung gelang Ziegler und Wimmer⁷⁾ die Darstellung von 4-Phenyl-3-cyan-carbostyryl aus dem 3,4-Dihydroderivat.

Für die Aufnahme und Diskussion des NMR- bzw. des Massenspektrums sind wir den Herren Dr. R. Radeaglia, Deutsche Akademie der Wissenschaften, Berlin, und Dr. R. Tümmeler, Forschungsinstitut M. von Ardenne, Dresden, sehr zu Dank verbunden.

⁶⁾ Das UV-Spektrum von 8 (·····) wurde mit dem zehnfachen molaren Überschuß an H_2O_2 nach ca. 5 Minuten aufgenommen, da wegen der Hydrolyseempfindlichkeit von 7 eine quantitative Umsetzung nicht abgewartet werden konnte.

⁷⁾ E. Ziegler und Th. Wimmer, Mh. Chem. **96**, 1252 (1965).

Beschreibung der Versuche

Das Elektronenanlagerungs-Massenspektrum wurde nach dem in l. c.⁴⁾ charakterisierten Verfahren aufgenommen, $T_V = 80^\circ$ und $t_E = 60$ Sek.

1) 2-Phenyl-thiazolidin (**4**): 15.4 g (0.2 Mol) *Cysteamin* (**2**) werden mit einer Lösung von 40.2 g (0.2 Mol) α -Cyan-zimtsäure-äthylester (**1b**) in 130 ccm absol. Äthanol 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen, wobei die Substanz auskristallisiert. Ausb. 14.9 g (45%), Schmp. 105–106°. Aus Äthanol/Wasser Schmp. 108–109°.

$C_9H_{11}NS$ (165.3) Ber. C 65.39 H 6.71 N 8.48 Gef. C 65.40 H 6.60 N 8.50

2) 5-Oxo-7-phenyl-8-äthoxycarbonyl-6-cyan-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyridin (**7**)

a) 15.4 g *Cysteamin* (**2**), 40.2 g α -Cyan-zimtsäure-äthylester (**1b**) und 130 ccm absol. Äthanol werden wie bei 1) 9 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht, wobei sich Ammoniak entwickelt. Die ausgeschiedenen Kristalle (10 g; 45%) werden abgesaugt und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 211–212°.

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$ (326.4) Ber. C 62.56 H 4.33 N 8.58 S 9.83
Gef. C 62.63 H 4.32 N 8.53 S 9.85

b) 16.5 g (0.1 Mol) 2-Phenyl-thiazolidin (**4**) werden in 70 ccm absol. Äthanol suspendiert und mit 22.6 g (0.2 Mol) Cyanessigsäure-äthylester (**5**) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.2 g (26%), Schmp. 209–211°. Aus dem äthanol. Filtrat des Ansatzes wurde ein weiß-graues Produkt mit Schmp. 158–161° erhalten. Beim Umkristallisieren aus absol. Äthanol färbt sich das Produkt lindgrün und der Schmp. steigt auf 176–178°. Die Konstitution dieser Verbindung wurde noch nicht aufgeklärt.

c) 8.6 g (0.05 Mol) Δ^2 -Thiazolinylnyl-(2)-essigsäure-äthylester (**3**) werden in 55 ccm absol. Äthanol mit 10.1 g (0.05 Mol) α -Cyan-zimtsäure-äthylester (**1b**) 17 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die ausgefallenen Kristalle (3.1 g; 19%, bezogen auf **3**; Schmp. 192–196°) werden abgesaugt, mit wenig Äthanol ausgekocht und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 208–210°.

d) 17.3 g (0.1 Mol) Thiazolinylnyl-essigester **3** werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und 40.2 g (0.2 Mol) α -Cyan-zimtsäure-äthylester (**1b**) portionsweise eingetragen. Anschließend wird eine aus 0.2 g Natrium und 10 ccm absol. Äthanol bereitete Natriumalkoholat-Lösung zugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. werden die Kristalle abgesaugt. Ausb. 23.7 g (73%, bezogen auf **3**). Schmp. 209–211°.

Bei Einsatz von 0.1 Mol **1b** auf 0.1 Mol **3** sinkt die Ausb. auf 39%, bei Verwendung von 0.05 Mol **1b** auf 15%, bezogen auf **3**.

Anstelle von **1b** kann auch die äquiv. Menge **1a** verwendet werden.

3) 2-[2-Phenyl-3-methoxycarbonyl-1-äthoxycarbonyl-3-cyan-propyliden]-thiazolidin (**6**): Zu 10.0 g (0.058 Mol) Δ^2 -Thiazolinylnyl-(2)-essigsäure-äthylester (**3**) in 35 ccm absol. Äthanol gibt man portionsweise 10.8 g (0.058 Mol) α -Cyan-zimtsäure-methylester (**1a**). Bereits nach wenigen Min. beginnt die Substanz auszukristallisieren. Das Reaktionsgemisch läßt man 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen, saugt ab und kristallisiert zweimal aus Aceton um. Ausb. 16.2 g (78%). Schmp. 121–123°.

$C_{18}H_{20}N_2O_4S$ (360.4) Ber. C 59.98 H 5.59 N 7.77 S 9.90
Gef. C 59.85 H 5.62 N 7.84 S 9.80

4) 5-Oxo-7-phenyl-8-äthoxycarbonyl-6-cyan-2.3.6.7-tetrahydro-5H-thiazolo[3.2-a]pyridin (8)

a) 1.7 g Δ^2 -Thiazolinylnyl-(2)-essigsäure-äthylester (3) in 10 ccm Äther werden mit einer Lösung von 1.9 g α -Cyan-zimtsäurechlorid (1c) in 10 ccm Äther versetzt, wobei sofort das Reaktionsprodukt ausfällt. Es wird mit 30 ccm Äther verdünnt, abgesaugt und aus Tetrachlorkohlenstoff und absol. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 189—191°.

$C_{17}H_{16}N_2O_3S$ (328.4) Ber. C 62.17 H 4.91 N 8.53 S 9.77

Gef. C 61.81 H 5.04 N 8.50 S 9.75

b) 1.3 g 6 werden unter Erwärmen in 45 ccm absol. Äthanol gelöst. Man gibt Natrium-äthylat-Lösung zu und kocht 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 188 bis 190.5°. Misch-Schmp. mit der nach a) hergestellten Substanz 188.5—191.5°.

5) α -Cyan-zimtsäurechlorid (1c): 13.5 g α -Cyan-zimtsäure werden in 60 g Thionylchlorid etwa 1 Stde. bis zur völligen Auflösung unter Rückfluß gekocht. Das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. abgezogen und der kristalline Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 10.9 g (73%). Schmp. 64—66°.

$C_{10}H_6ClNO$ (191.6) Ber. C 62.68 H 3.16 N 7.31 Gef. C 62.97 H 3.29 N 7.31

[311/68]