

Hans Achenbach, Rolf Haller und Norbert Hawlitzky

## Synthese von benzylsubstituierten 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2.1-*b*]thiazolen und ihre massenspektrometrische Strukturfestlegung

Aus dem Chemischen Laboratorium und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 30. September 1969)



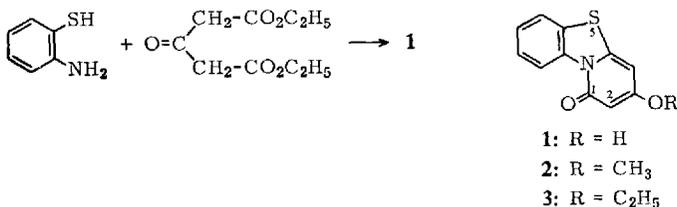
Durch Kondensation von *o*-Amino-thiophenol mit  $\alpha$ -Benzyl-acetondicarbonsäure-diäthylester entsteht das in 2-Stellung benzylsubstituierte 3-Hydroxy-1-oxo-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2.1-*b*]thiazol **4**, bei Behandlung von  $\gamma$ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure-methylester mit Benzylchlorid unter dem Einfluß von Basen jedoch die isomere Verbindung **5**. — Massenspektrometrische Untersuchungen ermöglichten eine eindeutige Festlegung der Stellung der Benzylgruppen.

### Synthesis of Benzyl-substituted 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazoles and Elucidation of their Structures by Mass Spectrometry

The 3-hydroxy-1-oxo-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazole **4** carrying the benzyl group in the 2-position originates from condensation of *o*-aminobenzenethiol with diethyl  $\alpha$ -benzylacetone dicarboxylate, whereas reaction of methyl  $\gamma$ -(2-benzothiazolyl)acetoacetate with benzyl chloride in the presence of bases yields the isomeric compound **5** with a 4-benzyl group. — The positions of the benzyl groups could be determined by means of mass spectrometry.



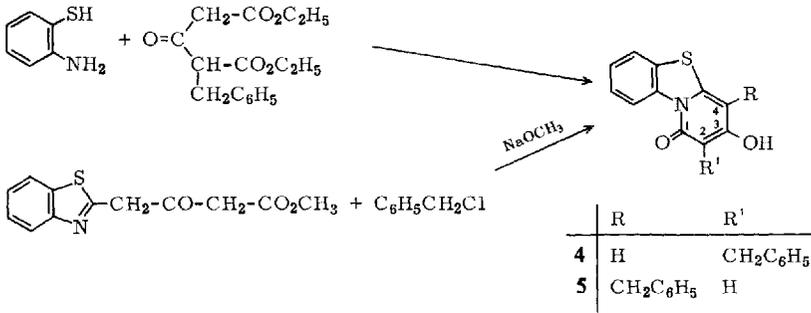
Die Kondensation von *o*-Amino-thiophenol mit Acetondicarbonsäure-diäthylester in siedendem Xylol führt zur Bildung von 3-Hydroxy-1-oxo-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2.1-*b*]thiazol (**1**)<sup>1)</sup>, das durch Behandlung mit Alkylierungsmitteln in das entsprechende *O*-Methylderivat **2**<sup>1)</sup> bzw. *O*-Äthylderivat **3** übergeführt werden kann:



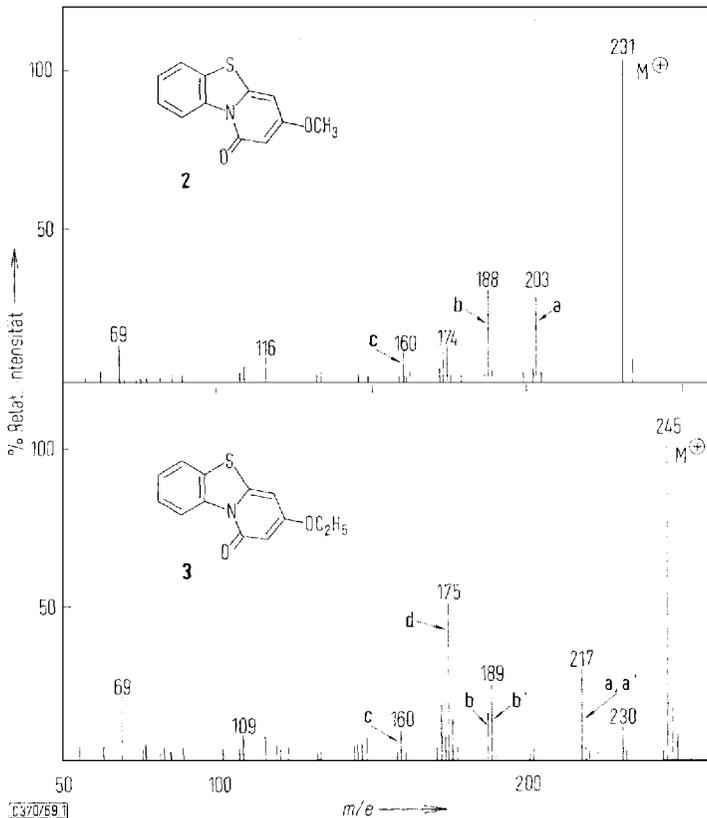
Eine am Ring benzylsubstituierte Verbindung **4** wird isoliert, wenn diese Kondensation mit  $\alpha$ -Benzyl-acetondicarbonsäureester<sup>2)</sup> durchgeführt wird.

<sup>1)</sup> N. Hawlitzky, R. Haller und K. W. Merz, Arch. Pharmaz. **301**, 17 (1968).

<sup>2)</sup> M. Düschmann und H. v. Pechmann, Liebigs Ann. Chem. **261**, 175 (1891).



Eine isomere benzylsubstituierte Verbindung **5** erhält man hingegen bei der Umsetzung von  $\gamma$ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure-methylester<sup>3)</sup> mit Natriummethylat und Benzylchlorid in absolutem Methanol.

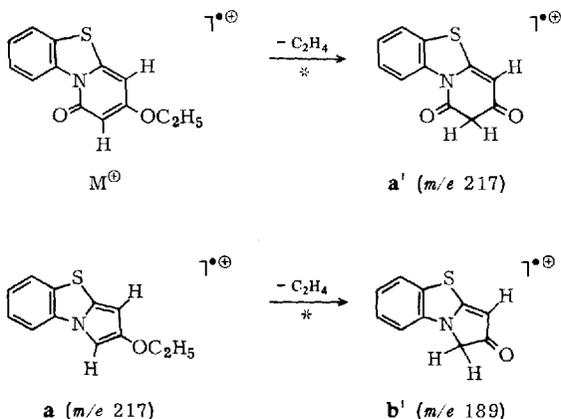


Abbild. 1. Massenspektren von 3-Methoxy- (**2**) und 3-Äthoxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido-[2.1-b]thiazol (**3**)

<sup>3)</sup> F. S. Babitschew, L. N. Mokrowa und L. W. Rysheva, J. allg. Chem. (russ.) **32** (94), 506 (1962), C. 1964, 1-0883.



Transfer auf das Äther-Sauerstoffatom oder auch über eine McLafferty-Umlagerung. Dabei entsteht in metastabilen Übergängen aus  $M^{\oplus}$  das Fragment  $a'$  und aus  $a$  das Fragment  $b'$ <sup>5)</sup>:



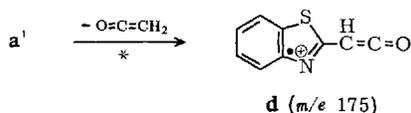
Die Fragmente  $a$  und  $a'$  erscheinen bei der gleichen nominalen Masse 217. Durch hochauflösende Massenspektrometrie konnte gezeigt werden, daß dieses Signal ein Dublett ist. Durch „peak matching“ wurden die exakten Massen ermittelt (Tab. 1).

Tab. 1. Exakte Massen der Fragment-Ionen bei  $m/e$  217

Verbindung	nominale Masse	exakte Masse		Zusammensetzung
		gefunden	berechnet	
3	217	217.0567 (~15%) 217.0205 (~85%)	217.0562 217.0198	$C_{12}H_{11}NOS$ $C_{11}H_7NO_2S$

Die gefundenen elementaren Zusammensetzungen sind in Übereinstimmung mit den Strukturen  $a$  bzw.  $a'$ .

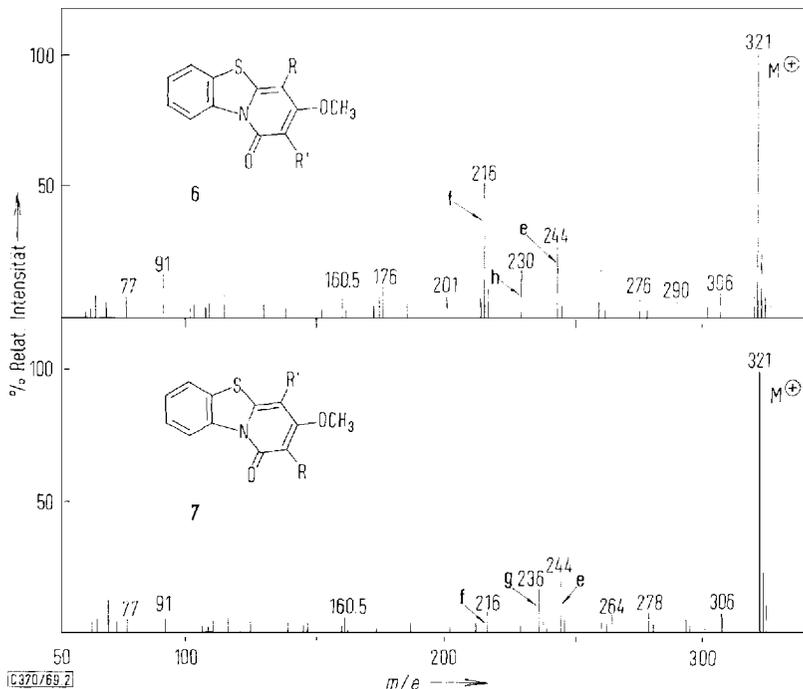
Über eine Keten-Eliminierung aus  $a'$  läßt sich die Bildung des ausgeprägten Bruchstückes der Masse 175 erklären (metastabiles Signal bei  $m/e$  141.3). Dieses Bruchstück tritt erwartungsgemäß nur im Massenspektrum von 3 auf; ihm kann Struktur  $d$  zugeordnet werden:



Durch die Einführung eines Benzylsubstituenten in den Oxopyridin-Ring ändert sich das Fragmentierungsverhalten, wie die Massenspektren von **6** und **7** erkennen lassen (Abbild. 2). Außerdem zeigen die Spektren der beiden isomeren Verbindungen **6** und **7** charakteristische Unterschiede, die herangezogen werden können, um die Strukturen der Syntheseprodukte festzulegen.

<sup>5)</sup> R. G. Gillis, G. J. Long, A. G. Moritz und J. L. Occolowitz, *Organic Mass Spectrometry* 1, 527 (1968).

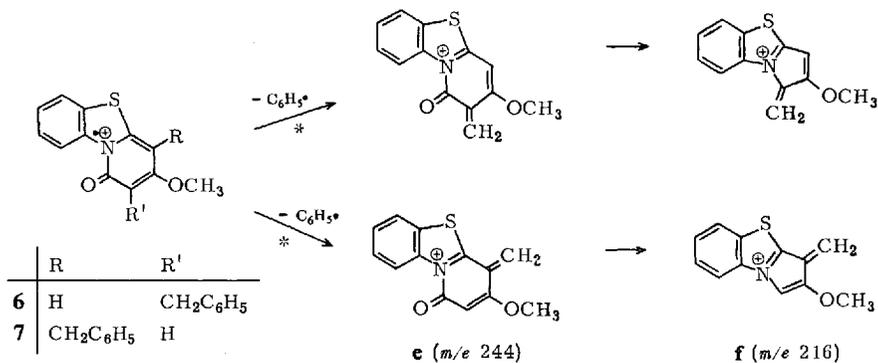
Die relative Stabilität der Molekül-Ionen wird durch Einführung des Benzylsubstituenten kaum beeinflusst.



Abbild. 2. Massenspektren von 6 und 7 (R = H, R' = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

Eine Abspaltung von 28 ME (CO) aus dem Molekül-Ion tritt jetzt nur noch sehr schwach auf.

Bevorzugter Zerfallsschritt ist der Verlust des Benzolringes zu den Bruchstücken e (metastabiles Signal bei m/e 185.9) und weiter zu den Ionen f:



Für e und f können auch die durch Ringerweiterung möglichen 7- bzw. 6-Ringstrukturen diskutiert werden.

Wichtige Unterschiede, die für die Strukturzuordnung der Isomeren von Bedeutung sind, lassen sich in folgenden Details der Spektren erkennen:

1) Im Massenspektrum von **7** beobachtet man ein typisches Bruchstück bei  $m/e$  236. Im Spektrum von **6** fehlt dieses Fragment; hier tritt — im Gegensatz zu **7** — ein Ion bei  $m/e$  230 auf.

2) Die Intensität des Fragmentes **f** ( $m/e$  216) ist im Massenspektrum von **6** wesentlich höher als in **7**.

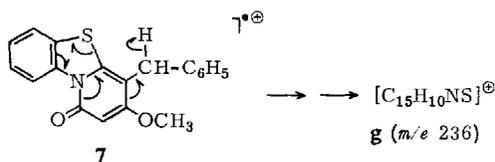
Durch hochauflösende Massenspektrometrie wurde die elementare Zusammensetzung dieser charakteristischen Ionen ermittelt (Tab. 2).

Tab. 2. Exakte Massen charakteristischer Fragment-Ionen in den Massenspektren von **6** und **7**

Verbindung	nominale Masse	exakte Masse gefunden	exakte Masse berechnet	Zusammensetzung
<b>6</b>	230	230.0278	230.0275	$C_{12}H_8NO_2S$
<b>7</b>	236	236.0535	236.0533	$C_{15}H_{10}NS$

Besonders wichtig ist das Fragment  $m/e$  236. Bei der Bildung dieses Bruchstückes sind aus **7** die Elemente  $C_4H_5O_2$  verlorengegangen. Dieser Verlust umfaßt beide Sauerstoffatome — also das Amidcarbonyl und die Methoxygruppe — und außerdem noch zwei weitere Kohlenstoff- und Wasserstoffatome, die ebenfalls nur aus dem Oxopyridin-Ring stammen können.

Für dieses Fragment **g** ( $m/e$  236) wurde die Zusammensetzung  $[C_{15}H_{10}NS]^{\oplus}$  ermittelt. Die Bildung von **g** kann über Zwischenstufen verlaufen und setzt für **7** die angegebene Formel — Benzylsubstitution am C-4 — voraus:

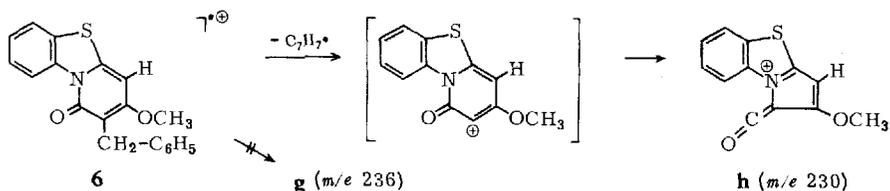


Dabei findet die Tatsache Berücksichtigung, daß Amidbindungen im Massenspektrometer relativ leicht spaltbar sind.

Eine Entstehung von **g** aus der isomeren Struktur **6** würde eine doppelte Ringverengung unter CO-Eliminierung (aus Amidcarbonyl und Methoxygruppe) erfordern. Entsprechende Fragmente (z. B.  $M - 28$  ME) treten aber im Massenspektrum von **6** nur sehr schwach auf, so daß dieser Weg auszuschließen ist und Fragment **g** aus **6** nicht gebildet werden kann.

Wie die hochaufgelösten Messungen zeigen, liegt dem Ion  $m/e$  230, das nur im Spektrum von **6** beobachtet wird, der Verlust der Benzylgruppe zugrunde.

Dieser Fragmentierungsschritt kann unter Berücksichtigung der Stellung des Benzylsubstituenten (am C-2) folgendermaßen formuliert werden:



Aus diesen Ergebnissen folgt, daß auch in den entsprechenden hydroxylierten Ausgangsverbindungen die Struktur mit Benzylsubstitution am C-2 bei **4** und die Struktur mit Benzylsubstitution am C-4 bei **5** vorliegen muß.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit einem CH<sub>4</sub>-Massenspektrometer der Firma Varian-MAT aufgenommen. Ionenquelle: TO4; Ionisierungsenergie: 70 eV; Einlaßsystem: direkt (Ofeneinsatz). Die elementare Zusammensetzung von Fragment-Ionen wurde ermittelt durch „peak matching“ mit einem hochauflösenden Massenspektrometer vom Typ SMI-B der Firma Varian-MAT. Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman-IR 5 A-Spektrophotometer aufgenommen (KBr-Preßlinge). Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren erhielten wir mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100; Lösungsmittel: Hexadeuterodimethylsulfoxid; innerer Standard: Tetramethylsilan.

*3-Äthoxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2.1-b]thiazol (3)*: 4,6 g *3-Hydroxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2.1-b]thiazol (1)*<sup>1)</sup> werden als Natriumsalz in der Siedehitze in 200 ccm 80proz. Äthanol gelöst, die Lösung nach dem Abkühlen tropfenweise mit 3,5 g *Äthyljodid* versetzt und anschließend 7 Stdn. im Sieden gehalten. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei 4° wird ein kristalliner Niederschlag erhalten, der durch Suspension in 10proz. Natronlauge gereinigt und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert wird; lange Nadeln vom Schmp. 197°, Ausb. 2,3 g (47%).

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (245,3) Ber. C 63,65 H 4,52 N 5,71 Gef. C 63,75 H 4,40 N 5,65

*3-Hydroxy-1-oxo-2-benzyl-1H-benzo[d]pyrido[2.1-b]thiazol (4)*: Zu einer siedenden Lösung von 6,5 g *o-Amino-thiophenol* in 100 ccm Xylol wird eine Lösung von 14,6 g *α-Benzyl-aceton-dicarbonensäure-diäthylester*<sup>2)</sup> in 50 ccm Xylol getropft. Nach 5stdg. Sieden wird auf 60 ccm eingeeengt. Aus Dimethylformamid/Wasser Kristalle vom Schmp. 286° (Zers.), Ausb. 3,9 g (40%).

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (307,4) Ber. C 70,33 H 4,26 N 4,56 Gef. C 70,48 H 4,31 N 4,65

*γ-[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure-methylester*: 3,0 g *γ-[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure*<sup>3)</sup> werden in 100 ccm *methanol*. *Salzsäure* 10 Stdn. bei 4° aufbewahrt. Nach Zugabe von Wasser bilden sich lange, nadelförmige Kristalle. Schmp. 144° (aus Methanol/Wasser), Ausb. 2,7 g (84%).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S (249,3) Ber. C 57,81 H 4,45 N 5,62 Gef. C 57,52 H 4,69 N 5,59

*3-Hydroxy-1-oxo-4-benzyl-1H-benzo[d]pyrido[2.1-b]thiazol (5)*: Eine Lösung von 5,0 g *γ-[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure-methylester* in 50 ccm absol. *Methanol*, dem zuvor 0,5 g *Natrium* zugesetzt waren, wird mit 2,6 g *Benzylchlorid* in 15 ccm absol. *Methanol*

versetzt und 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der feinkristalline Niederschlag gibt aus Dimethylformamid/Wasser Nadeln vom Schmp. 305° (Zers.), Ausb. 3.2 g (52%).

$C_{18}H_{13}NO_2S$  (307.4) Ber. C 70.33 H 4.26 N 4.56 Gef. C 70.40 H 4.44 N 4.65

*3-Methoxy-1-oxo-2-benzyl-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol* (6): 1.0 g **4** wird in 20 ccm 8proz. *Natronlauge* tropfenweise mit 2 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach mehrstdg. Rühren der alkalisch gehaltenen Lösung wird abgesaugt. Aus Dimethylformamid/Wasser Nadeln vom Schmp. 217°, Ausb. 0.8 g.

$C_{19}H_{15}NO_2S$  (321.4) Ber. C 71.00 H 4.70 N 4.36 Gef. C 71.05 H 4.74 N 4.45

*3-Methoxy-1-oxo-4-benzyl-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol* (7): 1.0 g **5** wird in 100 ccm 1proz. *Natronlauge* tropfenweise mit 2 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach 2stdg. Rühren wird der Niederschlag abgesaugt. Aus Dimethylformamid/Wasser Nadeln vom Schmp. 178°, Ausb. quantitativ.

$C_{19}H_{15}NO_2S$  (321.4) Ber. C 71.00 H 4.70 N 4.36 Gef. C 70.99 H 4.86 N 4.51

[370/69]