

composés d'addition solides n'a donc pas entraîné une différence de répartition de la radioactivité du chlore au cours de la synthèse cétonique.

L'hypothèse d'un mécanisme impliquant la formation d'ions carboxonium semble donc se confirmer également pour le cas d'un chlorure d'acide aromatique.

Cependant, une preuve définitive de la formation intermédiaire d'ions AlCl_4^- n'est pas encore établie par ces résultats, car un échange direct entre AlCl_3 radioactif et les autres composés chlorés présents n'est pas exclu, la durée de contact étant relativement considérable. Des recherches sont en cours pour tenter de préciser ce dernier point.

Nous remercions vivement la COMMISSION SUISSE POUR LA SCIENCE ATOMIQUE, qui a mis à disposition du laboratoire le dispositif de mesure de l'activité et la boîte à gants utilisée.

SUMMARY

Benzoyl chloride and AlCl_3 give an addition compound with a dative oxygen-aluminium bond. The FRIEDEL-CRAFTS synthesis of benzophenone from benzoyl chloride and benzene in the presence of $\text{Al}^{36}\text{Cl}_3$ is shown by the authors to give rise to a statistical repartition of the radioactive chlorine between the HCl evolved and the addition compound of benzophenone and AlCl_3 .

This result is in accord with the conclusion of a former research by FAIRBROTHER on the synthesis of acetophenone by means of acetyl chloride, whose solid addition compound with AlCl_3 is ionized. In both cases AlCl_4^- ions seem to be formed, but the present observations offer no definite proof of the formation of an ion pair during the synthesis of benzophenone, as long as it has not been shown that no direct exchange of chlorine occurs between the halogenated reaction partners.

Laboratoire de Chimie Physique
Université de Genève

178. Über 6-Thiazolyl-2-pyridone

von I. Steffan und B. Prijs

(4. VII. 61)

In unserem Laboratorium wurden früher eine Reihe von Dipyridyl-ähnlichen Verbindungen, so unter anderem Dithiazolyle¹⁾, Pyridylthiazole²⁾, Pyridyloxazole³⁾ und Thiazolyloxazole⁴⁾ synthetisiert und auf ihre komplexchemischen und biologischen Eigenschaften⁵⁾ hin untersucht.

¹⁾ H. ERLLENMEYER & E. H. SCHMID, *Helv.* **22**, 698 (1939); H. ERLLENMEYER, O. WEBER, P. SCHMIDT, G. KÜNG, CHR. ZINSSTAG & B. PRIJS, *Helv.* **31**, 1142 (1948); H. ERLLENMEYER & H. UEBERWASSER, *Helv.* **22**, 938 (1939).

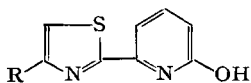
²⁾ R. MENASSÉ, Diss. Basel 1958; R. MENASSÉ, B. PRIJS & H. ERLLENMEYER, *Helv.* **40**, 554 (1957).

³⁾ M. DADKHAH, unveröffentlichte Versuche.

⁴⁾ TH. RINDERSPACHER & B. PRIJS, *Helv.* **43**, 1522 (1960).

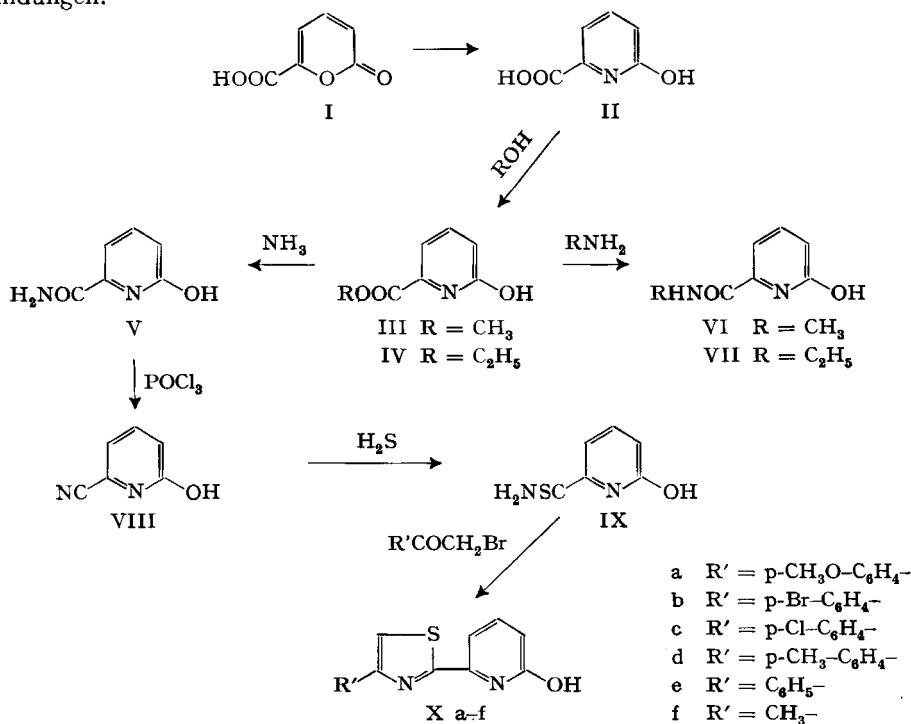
⁵⁾ H. ERLLENMEYER, J. JENNI & B. PRIJS, *J. Med. Pharm. Chemistry* **3**, 561 (1961).

Da die Einführung einer Hydroxygruppe in α -Stellung eines N-Heterocyclus die Basizität des Ringstickstoffs und damit die Komplexbildungseigenschaften wesentlich beeinflusst, schien es uns von Interesse, Thiazolylpyridone der allgemeinen Formel



zu synthetisieren.

Die Stärke der Komplexbildung solcher Verbindungen hängt zum Teil von der Stellung und der Raumerfüllung der Substituenten ab, die die sterische Konfiguration der Salze und deren Löslichkeit weitgehend beeinflussen. Es erschien uns daher ratsam, Grösse und Anzahl der Substituenten auf ein Mindestmass zu beschränken. Aus diesem Grunde synthetisierten wir zunächst im Pyridonteil unsubstituierte Verbindungen.



Dazu setzten wir die nach FRIED & ELDERFIELD⁶⁾ erhaltene 2-Pyron-6-carbonsäure (I) mit wasserfreiem Ammoniumacetat und Eisessig nach der Methode von LEBEN⁷⁾ zur 2-Pyridon-6-carbonsäure (II) um. Veresterung nach FISCHER-SPEIER (mehrständiges Erhitzen unter Rückfluss im HCl-Strom mit einem Überschuss an entsprechendem Alkohol) ergab die noch nicht beschriebenen Ester III⁸⁾ und IV,

⁶⁾ J. FRIED & R. C. ELDERFIELD, J. org. Chemistry 6, 566 (1951).

⁷⁾ J. A. LEBEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 1673 (1896).

⁸⁾ Nach Abschluss unserer Untersuchungen wurde eine andere Herstellungsweise des Methyl-esters III von V. BOEKELHEIDE & W. L. LEHN, J. org. Chemistry 26, 428 (1961), veröffentlicht.

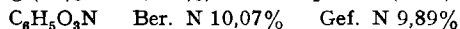
aus welchen durch Umsatz mit NH_3 , Methyl- und Äthylamin die Amide V, bzw. VI und VII in guter Ausbeute gewonnen wurden.

Durch Erhitzen von V mit POCl_3 nach der Methode von BOON *et al.*⁹⁾ erhielt man das Nitril VIII, dessen alkoholische Lösung beim Sättigen mit H_2S unter Zusatz einer katalytischen Menge Triäthylamin das Thioamid IX ergab. Aus diesem entstanden schliesslich beim Umsatz mit Chloraceton sowie mit den entsprechenden ω -Bromacetophenonen in äthanolischer Lösung unter Zusatz von Pyridin die Thiazolyipyridone X a–f.

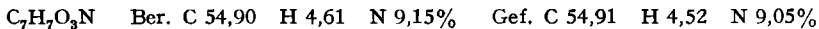
Sämtliche von uns dargestellten Thiazolyipyridone zeigten in wässriger oder alkoholischer Lösung mit wässriger gesättigter FeCl_3 -Lösung einen Farbumschlag von gelb nach rot bzw. rotorange.

Herrn Prof. H. ERLNMEYER danken wir für die Anregung zu dieser Arbeit und für zahlreiche Ratschläge.

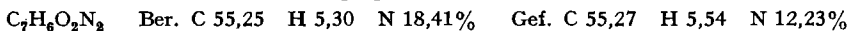
Experimentelles. – *2-Pyridon-6-carbonsäure (II)*. 10 g 2-Pyridon-6-carbonsäure (I)⁴⁾ werden mit 20 g wasserfreiem Ammoniumacetat und 10 ml Eisessig 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Eisessig im Vakuum abdestilliert und der Rückstand unter Eiskühlung mit 2N HCl versetzt. Es scheidet sich ein farbloser, voluminöser Niederschlag ab, der aus Wasser umkristallisiert wird: 4,7 g (51%, Lit.⁴⁾ 40%) vom Zersp. 281° (Lit.⁴⁾ 281°).



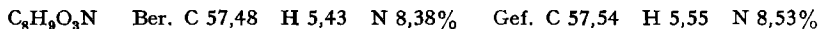
2-Pyridon-6-carbonsäure-methylester (III). Die Lösung von 2 g der Säure II in 50 ml abs. Methanol wird bei 0° mit HCl gesättigt. Anschliessend wird im HCl-Strom 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wird sodann im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform überschichtet. Es wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung alkalisch gemacht und einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Chloroformlösungen erhält man 1,5 g (68%) III; aus Isopropanol Smp. 116° (Lit.⁸⁾ 109–110°).



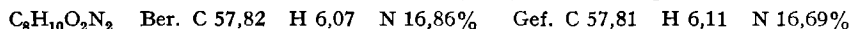
2-Pyridon-6-carbonsäure-methylamid (VI). 1 g 2-Pyridon-6-carbonsäure-methylester (III) wird mit 10 ml 40-proz. wässriger Methylaminlösung 12 Std. geschüttelt. Die gelbe Lösung wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Um das überschüssige Methylamin zu entfernen, übergiesst man den Rückstand mehrmals mit Wasser und dampft jeweils ein. Das zurückbleibende dicke, gelbe Öl scheidet beim Stehen mit einigen Tropfen Isopropanol Kristalle ab; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol Smp. 176°. Rohausbeute 0,7 g (70%).



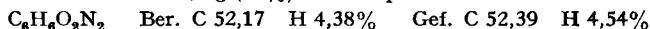
2-Pyridon-6-carbonsäure-äthylester (IV). Die Lösung von 2 g der Säure II in 50 ml bei 0° mit HCl gesättigtem absolutem Äthanol wird im HCl-Strom 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der überschüssige Alkohol wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 2N NaHCO_3 alkalisch gemacht und mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Die Auszüge werden getrocknet und eingedampft: 1,7 g (71%) IV, aus Isopropanol Smp. 164°.



2-Pyridon-6-carbonsäure-äthylamid (VII). Die Lösung von 1 g 2-Pyridon-6-carbonsäure-äthylester (IV) in abs. Äthanol wird unter Kühlung mit Eis-Kochsalz mit Äthylamin versetzt. Man schüttelt 5 Std. bei Zimmertemperatur und dampft dann zur Trockne ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser übergossen und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert: 0,6 g (60%) VII vom Smp. 176°.



2-Pyridon-6-carbonsäureamid (V). 1 g Äthylester IV wird mit 10 ml konz. NH_3 12 Std. stehengelassen. Dann wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert: 0,7 g (87%) vom Smp. 251°.



⁹⁾ W. R. BOON *et al.*, The Chemistry of Penicillin, Princeton 1949, p. 722.

2-Pyridon-6-carbonsäurenitril (VIII). 1 g 2-Pyridon-6-carbonsäureamid (V) wird mit 5 ml POCl_3 auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erhitzt. Das POCl_3 wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand vorsichtig auf Eis gegeben und mit festem NaHCO_3 alkalisch gemacht. Dann wird mit Chloroform mehrere Male ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge ergeben 0,3 g (36%) VIII, welches aus Wasser/Äthanol umkristallisiert wird. Es sublimiert bei 160° ; Smp. 214° .

$\text{C}_8\text{H}_4\text{ON}_2$ Ber. C 60,00 H 3,36 N 23,33% Gef. C 59,85 H 3,44 N 23,88%

2-Pyridon-6-carbonsäure-thioamid (IX). Eine gesättigte Lösung von 0,5 g 2-Pyridon-6-carbonsäurenitril (VIII) in abs. Äthanol versetzt man mit 2 Tropfen Triäthylamin, sättigt bei 0° mit Schwefelwasserstoff und lässt mehrere Std. bei 0° stehen. Es fallen 0,53 g (83%) Thioamid mikrokristallin aus. Nach Umkristallisieren aus 60-proz. Äthanol Zersp. 236° .

$\text{C}_8\text{H}_4\text{ON}_2\text{S}$ Ber. S 20,80% Gef. S 20,54%

6-(4'-p-Methoxyphenyl-2'-thiazolyl)-2-pyridon (Xa). 0,15 g 2-Pyridon-6-carbonsäure-thioamid (IX) wird mit 0,21 g ω -Brom-p-methoxyacetophenon in 15 ml Äthanol nach Zusatz von 2 Tropfen abs. Pyridin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die klare gelbe Lösung wird im Vakuum eingengt. Es scheiden sich 0,18 g (63,5%) gelbe Kristalle ab, die aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert werden; Smp. 158° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 63,36 H 4,25 N 9,85% Gef. C 63,27 H 4,52 N 9,94%

6-(4'-p-Bromphenyl-2'-thiazolyl)-2-pyridon (Xb). Eine Lösung von 0,1 g Thioamid IX und 0,18 g ω -Brom-p-bromacetophenon in 10 ml Äthanol wird mit 2 Tropfen abs. Pyridin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten scheiden sich 0,2 g (42%) Xb ab. Nach Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle Smp. $225-226^\circ$.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ON}_2\text{BrS}$ Ber. C 50,46 H 2,72 S 9,62% Gef. C 50,76 H 2,79 S 9,72%

6-(4'-p-Chlorphenyl-2'-thiazolyl)-2-pyridon (Xc). 0,077 g IX wird in 10 ml Äthanol gelöst, nacheinander mit 0,099 g ω -Brom-p-chloracetophenon und 2 Tropfen abs. Pyridin versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten scheiden sich 0,1 g (70%) gelbe Kristalle ab; aus Methanol Smp. 221° .

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ON}_2\text{ClS}$ Ber. C 58,23 H 3,14 N 9,70% Gef. C 58,01 H 3,33 N 9,51%

6-(4'-p-Tolyl-2'-thiazolyl)-2-pyridon (Xd). 0,1 g IX und 0,14 g ω -Brom-p-methylacetophenon werden mit 10 ml Äthanol und 2 Tropfen abs. Pyridin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Einengen der hellgelben Lösung scheiden sich 0,17 g (93%) nadelförmige Kristalle ab; sie werden aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert, Smp. 184° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}$ Ber. C 67,14 H 4,51 N 10,44% Gef. C 66,94 H 4,48 N 10,57%

6-(4'-Phenyl-2'-thiazolyl)-2-pyridon (Xe). 0,1 g IX und 0,13 g ω -Bromacetophenon werden in 10 ml Äthanol suspendiert, mit 2 Tropfen Pyridin versetzt und 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Aus der hellgelben Lösung scheiden sich nach dem Einengen 0,16 g (97%) Kristalle ab; aus Äthanol Smp. 218° .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$ Ber. C 66,00 H 3,92 S 12,60% Gef. C 65,85 H 4,1 S 12,8%

6-(4'-Methyl-2'-thiazolyl)-2-pyridon (Xf). 0,3 g IX wird mit 0,18 g Chloraceton in 5 ml Äthanol unter Zusatz von 2 Tropfen abs. Pyridin 10 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Eindampfen der dunkelbraunen Lösung wird der Rückstand mit wenig Äthanol aufgenommen und längere Zeit stehengelassen: 0,18 g (48%) nadelförmige Kristalle; aus Benzol/Petroläther Smp. 124° .

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_2\text{S}$ Ber. C 56,23 H 4,19 S 16,68% Gef. C 56,52 H 4,32 S 16,72%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (DRS. H. GYSEL und W. PADOWETZ), zum Teil dem Mikrolabor des Instituts für organische Chemie (E. THOMMEN).

SUMMARY

6-Thiazolyl-2-pyridones, a new class of chelating agents of the bipyridyl type, have been synthesized from the thioamide of 2-pyridone-6-carboxylic acid; the latter has been obtained starting from the acid *via* the ethyl ester, amide and nitrile.

Institut für anorganische Chemie der Universität Basel