

167. Arbeiten über Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureester mit einem heterocyclischen Substituenten

10. und letzte Mitteilung [1]

Aza-Analogie II: Derivate von Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on, einem Aza-Analogen von Benzoxazol-2(3*H*)-on

von Kurt Rufenacht und Haukur Kristinsson

in Zusammenarbeit mit Günter Mattern

Ciba-Geigy AG, Division Agrarchemie, CH-4002 Basel, Schweiz

(10. XII. 75)

Investigations on phosphoric acid and thiophosphoric acid esters with a heterocyclic substituent, 10th and last communication. Aza-analogy II: Derivatives of oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one, an aza-analogue of benzoxazol-2(3*H*)-one. – *Summary.* Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**4**), one of the possible aza-analogues of benzoxazol-2(3*H*)-one (**3**), is readily prepared starting from furfural (**8**), using the *Clauson-Kaas transformation* (oxydative transformation of furans to pyridines with simultaneous incorporation of a nitrogen atom) and proceeding either (1) *via* furfurylamine (**9**), 3-hydroxy-pyridine (**10**), 2-nitro- and 2-amino-3-hydroxy-pyridine (**11**) followed by ring closure with phosgene or, on shorter routes, directly (2) *via* 2-amino-3-hydroxy-pyridine (**11**) or (3) *via* α -methylamino-(fur-2-yl)-acetic acid amide (**12**) and 3-hydroxypicolinic acid amide (**13**) followed by a *Hofmann degradation*. Halogenation and nitration of **4** lead to the 6-substituted derivatives **15–17**.

A series of thiophosphoric and thiophosphonic acid esters **22–24** with high insecticidal, acaricidal and anthelmintic activities and with extremely low mammalian toxicities up to > 5000 mg/kg (rat *p.o.*) has been disclosed *via* the N-hydroxymethyl and N-chloromethyl-derivatives **21** of the oxazolopyridin-ones **4**, **15**, **16** and **17** and the thione **14**. These esters are aza-analogues of the known benzoxazolone-insecticide type **1** and present really divergent properties.

The vinyl compounds **25** are easily accessible from the oxazolopyridin-ones with vinyl acetate. Addition of halogen to form the 3-(1,2-dihaloethyl)-derivatives **26**, however, occasionally is troublesome: 3-(2-halovinyl)-derivatives **27** formed as inherent by-products by dehydrohalogenation handicap further reactions. Some thiophosphoric acid esters **28** and **29** derived from the vinyl compounds **25** and the dihaloethyl compounds **26** resp. are active pesticides too, but their mammalian toxicity ranges from 20–200 mg/kg (rat *p.o.*), values generally regular in the phosphoric ester field.

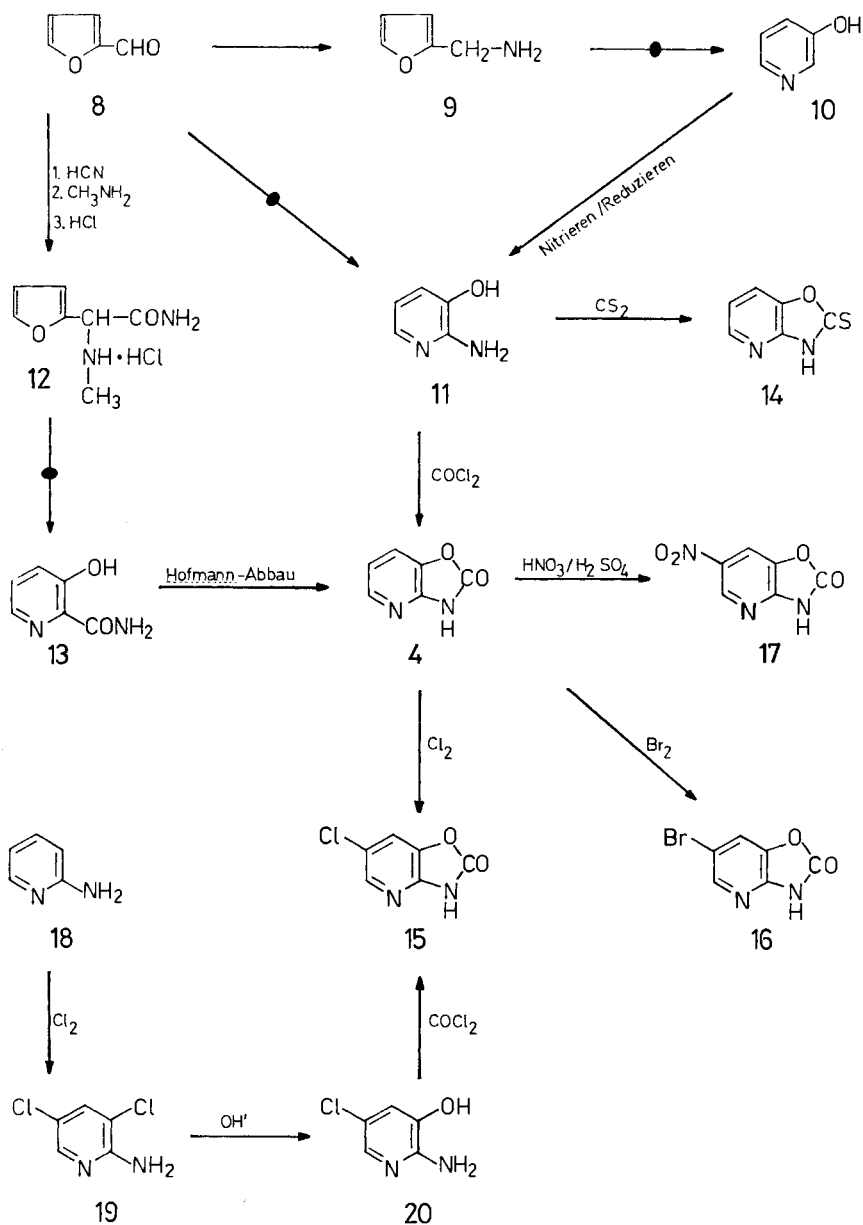
The one-step condensation of a heterocyclic NH-compound, formaldehyde and a thiophosphoric compound (*Stäubli procedure*) is not applicable to the preparation of the esters **22** because the acidity of the oxazolopyridin-ones (*e.g.* **4** and **15**) is too high to fulfill the basic requirements of this procedure. An alternative procedure running *via* the *Mannich* compounds **31** and **32** fails due to salt formation between *Mannich* base and thiophosphoric acid.

Ring-homologues such as the benzoxazinone derivatives **37** and the pyrido-oxazinone derivatives **40** are not pesticidal.

The isomeric oxazolo[4,5-*c*]pyridin-2(3*H*)-one (**5**) and oxazolo[5,4-*b*]pyridin-2(3*H*)-one (**7**) could not be prepared.

Schema 3

(Der *Clauson-Kaas*-Übergang ist jeweils mit \bullet markiert)



Auf kürzerem Weg wird **11** direkt aus Furfural beim *Clauson-Kaas*-Übergang in Gegenwart von 2 mol Sulfaminsäure über ein gut isolierbares Zwischenprodukt erhalten [4] [9]. Schliesslich bildet das aus Furfural durch *Strecker*-Synthese mit Blausäure und Methylamin erhältliche α -Methylamino-(fur-2-yl)-acetamid (**12**) beim *Clauson-Kaas*-Übergang über eine N-Methylpyridinium-Verbindung 3-Hydroxypicolinsäureamid (**13**) [5].

2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**11**) wird mit Phosgen leicht²⁾ zu Oxazolo[4,5-*b*]-pyridin-2(3*H*)-on (**4**) cyclisiert; mit Schwefelkohlenstoff bildet sich das entsprechende Thion **14** [8]. 3-Hydroxypicolinsäureamid (**13**) geht beim *Hofmann*-Abbau ohne besondere Massnahmen direkt in **4** über³⁾, wobei sich die intermediär gebildete Carbaminsäure zum Oxazolonring schliesst, statt decarboxyliert zu werden, was bereits beim *Hofmann*-Abbau von Salicylsäureamid beobachtet wurde [11].

Das Oxazolopyridin-on **4** ist zu **15** bzw. **16** halogenierbar. Die Nitrierung zu **17** verläuft mit nur mässiger Ausbeute. Das Thion **14** ist nicht analog substituierbar; es spaltet bei allen Substitutionsversuchen Schwefel ab.

6-Chlor-oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on (**15**) kann auch aus 2-Aminopyridin (**18**) gewonnen werden: Das bei der Chlorierung in konzentrierter Salzsäure entstehende 2-Amino-3,5-dichlor-pyridin (**19**) [12] lässt sich selektiv zu 2-Amino-3-hydroxy-5-chlor-pyridin (**20**) verseifen⁴⁾; daraus bildet Phosgen **15**.

Thiophosphorsäure- und Thiophosphorsäureester-Derivate (Schema 1). Die Oxazolopyridin-one **4**, **15–17** und das Thion **14** ergeben mit Formaldehyd die entsprechenden 3-Hydroxymethyl-Verbindungen **21** ($Z = \text{OH}$), und diese liefern mit Thionylchlorid die 3-Chlormethyl-Verbindungen **21** ($Z = \text{Cl}$). Daraus erhält man mit O,O-Dialkylmonothio- und -dithiophosphorsäuren, mit O,S-Dialkyl-dithiophosphorsäuren und mit O-Alkyl-dithiophosphorsäuren die Ester **22–24** (Schema 4, Tab. 2–4). Diese zeichnen sich durch gute bis ausgezeichnete insektizide, akarizide und anthelminthische Wirkung und eine fast durchwegs aussergewöhnlich günstige Warmblütertoxizität aus; die hervorragendsten Vertreter sind in Tab. 1 zusammengestellt.

3-Vinylverbindungen und Derivate (Schema 5). In der Phthalimid-, Benzoxazolon- und Benztriazinon-Reihe sind direkte Anlagerung von Dithiophosphorsäure an N-Vinylverbindungen [13] [14] sowie Halogenanlagerung an N-Vinylverbindungen und Weiterumsetzung der gebildeten N-(1,2-Dihalogenäthyl)-Derivate mit Thiophosphorsäuren [14] [15] bekannt; im ersten Fall werden leicht reine, im zweiten meist unreine Produkte erhalten, wobei ungewöhnliche Reaktionsbedingungen nötig sind (zwei Reaktionsphasen mit verschiedenen Reaktionstemperaturen und verschiedenen Lösungsmittelgemischen).

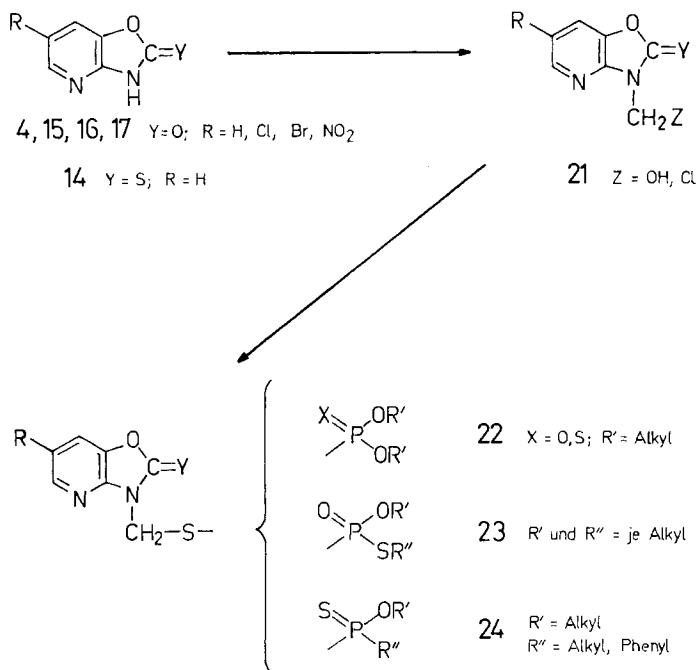
Bei den Oxazolopyridinonen **4** und **15–17** verläuft nun bereits die *Chlor*-Anlagerung an die mit Vinylacetat unter Hg-Katalyse nach *Höpf*f [16] gewonnenen

2) *Fraser & Tittensor* setzten 2-Amino-3-hydroxy-pyridin mit 2 mol Chlorkohlensäureester um und unterwarfen das Zwischenprodukt einer Pyrolyse [10].

3) Vorarbeiten zu diesem *Hofmann*-Abbau sind bereits vor längerer Zeit in unserer Division Pharma geleistet worden (Arbeitskreis Dr. E. Renk).

4) Diese Verseifung ist Gegenstand einer Patentanmeldung der *Ciba-Geigy AG.* und einer separaten Veröffentlichung von G. Matlern.

Schema 4



Tab. 1. Warmblütertoxizität (Ratte) und Pestizidwirkung von Thiophosphorsäure- und Thiophosphon-säure-estern 22–24.

| | R | X | Y | R' | R'' | Akute Tox. <i>p.o.</i> Ratte DL ₅₀ mg/kg | Hauptpestizidwirkung |
|-----------|----|---|---|-------------------------------|-------------------------------|---|--|
| 22 | H | S | O | C ₂ H ₅ | | > 5000 | Zecken- und Mottenschutzmittel ^{a)} |
| | Cl | S | O | CH ₃ | | > 5000 | Hygiene- und Obstbauinsektizid |
| | Cl | O | O | CH ₃ | | 1180 | Hygiene- und Obstbauinsektizid ^{b)} |
| | H | S | S | C ₂ H ₅ | | 240 | Anthelminthikum |
| 23 | Cl | O | | C ₂ H ₅ | C ₃ H ₇ | 1000 | Blattinsektizid |
| 24 | H | S | O | CH ₃ | CH ₃ | 1750 | Insektizid |
| | H | S | O | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 470 | Insektizid, Akarizid |
| | Cl | S | O | CH ₃ | CH ₃ | 3080 | Akarizid |
| | Cl | S | O | C ₂ H ₅ | CH ₃ | > 5000 | Akarizid |
| | Cl | S | O | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 1750 | Hygieneinsektizid |
| | Cl | S | O | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | > 5000 | Hygieneinsektizid |

a) Code-Nummer GS 38 781.

b) Code-Nummern GS 40 616 und CGA 18 809; vorgeschlagener Trivialname: Azamethiphos.

Tab. 2. Thiol- und Thiothionphosphorsäure-triester 22 (Schema 4)

| R | X | Y | R' | Ausb. Smp. umkrist. % aus MeOH | Summenformel | Mol.-Gew. | Analysen | | | Gef. % | | | | |
|-----------------|---|---|--|--------------------------------|---|-----------|----------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Ber. % | P | S | Cl/Br/N | P | S | Cl/Br/N | |
| H | S | O | CH ₃ | 57 | C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₄ PS ₂ | 306,31 | 9,15 | 10,11 | 20,94 | 9,32 | 10,08 | 20,91 | | |
| H | S | O | C ₂ H ₅ | 86 | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₄ PS ₂ | 334,36 | 8,38 | 9,28 | 19,18 | 8,48 | 9,19 | 19,25 | | |
| H | O | O | CH ₃ | 23 | C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₅ PS | 290,24 | 9,65 | 10,69 | 11,05 | 9,60 | 10,70 | 11,18 | | |
| H | O | O | C ₂ H ₅ | 66 | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₅ PS | 318,30 | 8,80 | 9,73 | 10,08 | 9,10 | 9,58 | 10,22 | | |
| H | S | O | 1-C ₃ H ₇ | 74 | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₄ PS ₂ | 362,42 | 7,73 | 8,56 | 17,70 | 7,85 | 8,53 | 17,90 | | |
| H | S | O | C ₂ H ₄ OCH ₃ | 80 | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₅ PS ₂ | 394,42 | 7,10 | 7,87 | 16,26 | 6,9 | 7,7 | 16,2 | | |
| H | S | O | CH ₂ CH=CH ₂ | 54 | C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₄ PS ₂ | 358,38 | 7,82 | 8,66 | 17,89 | 7,81 | 8,52 | 17,84 | | |
| H | S | O | C ₂ H ₄ Cl | 42 | C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 403,26 | 6,95 | 7,69 | 15,90 | 17,38 | 6,92 | 7,81 | 15,71 | |
| Cl | S | O | CH ₃ | 74 | C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 340,76 | 10,41 | 8,23 | 9,11 | 18,82 | 10,63 | 8,28 | 8,89 | 18,53 |
| Cl | S | O | C ₂ H ₅ | 73 | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 368,81 | 9,62 | 7,60 | 8,42 | 17,39 | 9,97 | 7,64 | 8,31 | 17,34 |
| Cl | O | O | CH ₃ | 61 | C ₉ H ₁₀ ClN ₂ O ₅ PS | 324,69 | 10,92 | 8,63 | 9,56 | 9,88 | 11,05 | 8,52 | 9,62 | 9,78 |
| Cl | O | O | C ₂ H ₅ | 70 | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₅ PS | 352,75 | 10,05 | 7,95 | 8,80 | 9,09 | 10,30 | 8,03 | 8,70 | 9,23 |
| Cl | S | O | 1-C ₃ H ₇ | 58 | C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 396,86 | 8,93 | 7,06 | 7,82 | 16,15 | 9,29 | 7,18 | 7,77 | 16,27 |
| Cl | S | O | C ₂ H ₄ OCH ₃ | 64 | C ₁₃ H ₁₆ ClN ₂ O ₆ PS ₂ | 428,86 | 8,27 | 6,53 | 7,23 | 14,95 | 9,1 | 6,8 | 6,9 | 14,6 |
| Cl | S | O | CH ₂ CH=CH ₂ | 50 | C ₁₃ H ₁₄ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 392,83 | 9,03 | 7,13 | 7,90 | 16,33 | 9,34 | 7,13 | 7,75 | 16,20 |
| Cl | S | O | C ₂ H ₄ Cl | 31 | C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₄ PS ₂ | 437,71 | 24,30 | 6,40 | 7,09 | 14,69 | 24,28 | 6,20 | 6,96 | 14,72 |
| Br | S | O | CH ₃ | 61 | C ₉ H ₁₀ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 385,22 | 20,75 | 7,27 | 8,05 | 16,64 | 20,91 | 7,38 | 7,91 | 16,43 |
| Br | S | O | C ₂ H ₅ | 75 | C ₁₁ H ₁₄ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 413,27 | 19,33 | 6,78 | 7,51 | 15,52 | 19,58 | 6,87 | 7,36 | 15,48 |
| Br | O | O | CH ₃ | 62 | C ₉ H ₁₀ BrN ₂ O ₅ PS | 369,15 | 21,65 | 7,59 | 8,41 | 8,69 | 22,27 | 7,72 | 8,08 | 8,48 |
| Br | O | O | C ₂ H ₅ | 58 | C ₁₁ H ₁₄ BrN ₂ O ₅ PS | 397,21 | 20,12 | 7,06 | 7,82 | 8,09 | 20,49 | 7,19 | 7,67 | 8,03 |
| Br | S | O | 1-C ₃ H ₇ | 71 | C ₁₃ H ₁₈ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 441,32 | 18,11 | 6,35 | 7,03 | 14,53 | 18,65 | 6,31 | 7,02 | 14,56 |
| Br | S | O | C ₂ H ₄ OCH ₃ | 69 | C ₁₃ H ₁₈ BrN ₂ O ₆ PS ₂ | 473,32 | 16,88 | 5,91 | 6,56 | 13,55 | 17,05 | 5,99 | 6,28 | 13,30 |
| Br | S | O | CH ₂ CH=CH ₂ | 58 | C ₁₃ H ₁₄ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 437,29 | 18,28 | 6,41 | 7,10 | 14,66 | 19,06 | 6,56 | 6,85 | 14,31 |
| Br | S | O | C ₂ H ₄ Cl | 32 | C ₁₁ H ₁₂ BrClN ₂ O ₄ PS ₂ | 482,17 | 16,58 | 5,81 | 6,44 | 13,30 | 16,65 | 5,78 | 6,34 | 13,24 |
| | | | | | | | Cl | 14,70 | | Cl | 14,75 | | | |
| NO ₂ | S | O | CH ₃ | 29 | C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₆ PS ₂ | 351,31 | 11,96 | 8,84 | 18,25 | 12,04 | 8,84 | 18,27 | | |
| NO ₂ | S | O | C ₂ H ₅ | 82 | C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₆ PS ₂ | 379,36 | 11,08 | 8,18 | 16,91 | 11,11 | 8,10 | 17,11 | | |
| H | S | S | CH ₃ | 67 | C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₃ PS ₃ | 322,38 | 8,69 | 9,63 | 29,84 | 8,47 | 9,42 | 30,31 | | |
| H | S | S | C ₂ H ₅ | 71 | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₃ PS ₃ | 350,43 | 7,99 | 8,65 | 27,45 | 7,91 | 8,59 | 27,78 | | |

Tab. 3. Dithiolphosphorsäure-triester **23** (Schema 4)

| R | R' | R'' | Ausb. roh ^{a)} % | Summenformel | Mol.- Gew. | Analysen | | | | | | | | |
|----|-------------------------------|--|------------------------------|---|---------------|----------|------|------|-------|--------|------|------|-------|-------|
| | | | | | | Ber. % | | | | Gef. % | | | | |
| | | | | | | Cl | N | P | S | Cl | N | P | S | |
| H | CH ₃ | n-C ₃ H ₇ | 64 | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₄ PS ₂ | 334,36 | | 8,38 | 9,28 | 19,17 | | 8,04 | 9,36 | 19,54 | |
| H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 75 | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₄ PS ₂ | 334,36 | | 8,38 | 9,28 | 19,17 | | 8,34 | 9,23 | 18,99 | |
| H | C ₂ H ₅ | n-C ₃ H ₇ | 73 | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₄ PS ₂ | 348,39 | | 8,04 | 8,91 | 18,41 | | 7,96 | 8,90 | 18,15 | |
| H | C ₂ H ₅ | i-C ₃ H ₇ | 66 | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₄ PS ₂ | 348,39 | | 8,04 | 8,91 | 18,41 | | 8,08 | 8,83 | 18,13 | |
| H | C ₂ H ₅ | CH ₂ CH=CH ₂ | 76 | C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₄ PS ₂ | 346,37 | | 8,09 | 8,96 | 18,52 | | 8,06 | 9,02 | 18,40 | |
| H | C ₂ H ₅ | n-C ₄ H ₉ | 62 | C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ PS ₂ | 362,42 | | 7,73 | 8,56 | 17,70 | | 7,66 | 8,58 | 17,30 | |
| H | C ₂ H ₅ | i-C ₄ H ₉ | 76 | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₄ PS ₂ | 362,42 | | 7,73 | 8,56 | 17,70 | | 7,7 | 8,7 | 17,6 | |
| H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₄ OCH ₃ | 75 | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₅ PS ₂ | 364,39 | | 7,69 | 8,52 | 17,60 | | 7,5 | 8,6 | 17,6 | |
| H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₄ OC ₂ H ₅ | 78 | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₅ PS ₂ | 378,42 | | 7,40 | 8,20 | 16,95 | | 7,33 | 8,34 | 16,69 | |
| C1 | CH ₃ | CH ₃ | 66 | C ₉ H ₁₀ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 340,76 | 10,41 | 8,23 | 9,11 | 18,82 | 10,7 | 7,8 | 8,8 | 18,7 | |
| C1 | CH ₃ | n-C ₃ H ₇ | 57 | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 368,81 | | 9,62 | 7,60 | 8,42 | 17,39 | 9,78 | 7,31 | 8,50 | 17,39 |
| C1 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 51 | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 368,81 | | 9,62 | 7,60 | 8,42 | 17,39 | 10,0 | 7,9 | 8,1 | 16,8 |
| C1 | C ₂ H ₅ | n-C ₃ H ₇ | 67 | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 382,83 | | 9,26 | 7,31 | 8,10 | 16,75 | 9,6 | 7,4 | 7,9 | 16,7 |
| C1 | C ₂ H ₅ | i-C ₃ H ₇ | 74 | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 382,83 | | 9,26 | 7,31 | 8,10 | 16,75 | 9,5 | 7,5 | 7,8 | 16,6 |
| C1 | C ₂ H ₅ | CH ₂ CH=CH ₂ | 72 | C ₁₂ H ₁₄ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 380,82 | | 9,31 | 7,36 | 8,16 | 16,84 | 9,59 | 7,64 | 8,09 | 16,43 |
| C1 | C ₂ H ₅ | n-C ₄ H ₉ | 72 | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 396,86 | | 8,93 | 7,06 | 7,83 | 16,16 | 9,37 | 6,82 | 7,70 | 16,52 |
| C1 | C ₂ H ₅ | i-C ₄ H ₉ | 59 | C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 396,86 | | 8,93 | 7,06 | 7,83 | 16,16 | 9,18 | 7,17 | 7,74 | 16,02 |
| C1 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₄ OCH ₃ | 68 ^{b)} | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₅ PS ₂ | 398,84 | | 8,89 | 7,03 | 7,79 | 16,08 | 9,03 | 7,24 | 7,52 | 15,86 |
| C1 | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₄ OC ₂ H ₅ | 74 | C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ O ₅ PS ₂ | 412,86 | | 8,60 | 6,79 | 7,52 | 15,53 | 8,91 | 6,84 | 7,40 | 15,40 |

a) Ölige Rohprodukte.

b) Kristallisiert; Smp. 67–71°.

3-Vinyl-Verbindungen **25**, im Gegensatz zur problemlosen *Brom*-Anlagerung zu **26** (Hal = Br), nicht immer leicht: Ausser den 3-(1,2-Dichloräthyl)-Derivaten **26** (Hal = Cl) bilden sich Nebenprodukte mit geringerem Chlorgehalt, die sich durch Umkristallisieren nicht entfernen lassen und die im DC. mit der Hauptverbindung laufen. Aber auch reine 3-(1,2-Dihalogenäthyl)-Derivate **26** liefern mit Dithiophosphorsäuren Gemische, aus denen nur die gut kristallisierbaren Thioldithiophosphorsäureester rein zu gewinnen sind.

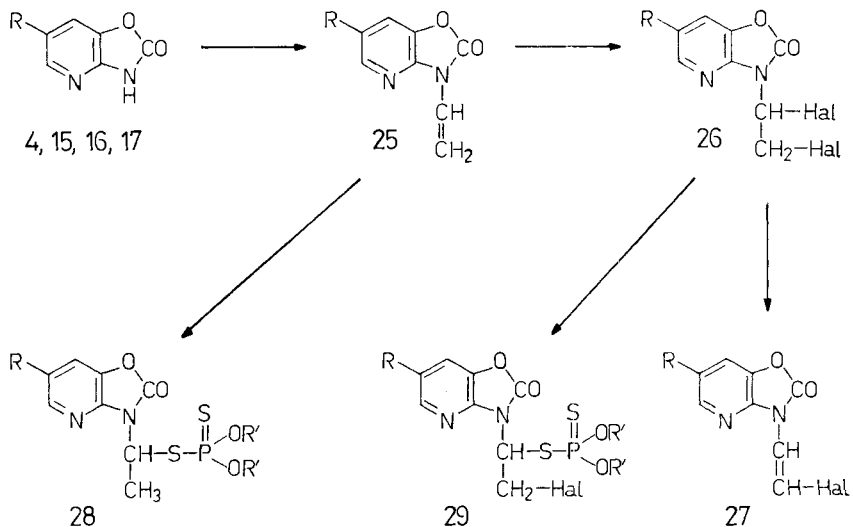
Aus einem Umsetzungsversuch von unreinem 3-(1,2-Dichloräthyl)-oxazolo-[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on (**26**, R = H, Hal = Cl) mit Ammonium-O,O-dimethyldithiophosphat konnte als einziger kristallisierter Anteil ein solches Nebenprodukt isoliert werden, und zwar das HCl-Abspaltungsprodukt 3-(2-Chlorvinyl)-oxazolo-[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on (**27**, R = H, Hal = Cl) (s. auch NMR.-Spektren Tab. 7). Diese HCl-Abspaltung kann offenbar bereits während der Chloranlagerung an die Vinylverbindung eintreten; es ist nun aber auch denkbar, dass reine 3-(1,2-Dihalogenäthyl)-Derivate in Gegenwart von Dithiophosphorsäuren, also unter den Bedingungen der Folgereaktion, teilweise Halogenwasserstoff abspalten und nachträglich gleiche Nebenprodukte bilden.

Die aus den 3-Vinyl-Verbindungen **25** durch direkte Anlagerung von Dithiophosphorsäuren hergestellten Ester **28** (Tab. 5) und einige aus den 3-(1,2-Dihalogenäthyl)-Derivaten **26** bereitete Ester **29** (Tab. 6) sind teilweise insektizid und akarizid gut wirksam; aber ihre Warmblütertoxizität liegt meist im herkömmlichen Bereich (20–200 mg/kg Ratte *p.o.* akut).

Tab. 4. Thiothionphosphonsäure-diester 24

| R | R' | R'' | Ausb. % | Smp. umkrist. MeOH | Summenformel | Mol.-Gew. | Analysen | | | | | | | |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|--------------------|---|-----------|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | | | | | | | Ber. % | | | | Gef. % | | | |
| | | | | | | | Cl | N | P | S | Cl | N | P | S |
| H | CH ₃ | CH ₃ | 65 | 74-76° | C ₉ H ₁₁ N ₂ O ₃ PS ₂ | 290,31 | 9,65 | 10,66 | 22,09 | | 9,66 | 10,72 | 22,51 | |
| H | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 92 | ölig | C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₃ PS ₂ | 304,33 | 9,21 | 10,18 | 21,08 | | 8,8 | 10,3 | 20,8 | |
| H | n-C ₃ H ₇ | CH ₃ | 92 | ölig | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₃ PS ₂ | 318,36 | 8,80 | 9,75 | 20,14 | | 8,5 | 10,0 | 19,9 | |
| H | i-C ₃ H ₇ | CH ₃ | 91 | ölig | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₃ PS ₂ | 318,36 | 8,80 | 9,75 | 20,14 | | 8,8 | 10,0 | 19,8 | |
| H | i-C ₄ H ₉ | CH ₃ | 65 | 82-83° | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₃ PS ₂ | 332,39 | 8,43 | 9,34 | 19,30 | | 8,42 | 9,35 | 19,42 | |
| H | i-C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | 81 | ölig | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₃ PS ₂ | 346,42 | 8,09 | 8,96 | 18,52 | | 7,9 | 9,3 | 18,3 | |
| H | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 53 | 54-56° | C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₃ PS ₂ | 304,34 | 9,21 | 10,20 | 21,08 | | 9,4 | 10,0 | 20,8 | |
| H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 79 | ölig | C ₁₁ H ₁₅ N ₂ O ₃ PS ₂ | 318,36 | 8,80 | 9,75 | 20,14 | | 9,0 | 9,7 | 19,8 | |
| H | n-C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 83 | ölig | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₃ PS ₂ | 332,39 | 8,43 | 9,34 | 19,30 | | 8,5 | 9,1 | 19,0 | |
| H | i-C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 63 | 52-54° | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₃ PS ₂ | 332,39 | 8,43 | 9,34 | 19,30 | | 8,46 | 9,40 | 19,37 | |
| H | i-C ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | 86 | 65-67° | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₃ PS ₂ | 346,42 | 8,09 | 8,96 | 18,52 | | 8,25 | 8,93 | 18,41 | |
| H | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 41 | 95-97° | C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₃ PS ₂ | 352,38 | 7,95 | 8,81 | 18,20 | | 7,91 | 8,83 | 17,93 | |
| H | C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | 50 | 91-93° | C ₁₅ H ₁₉ N ₂ O ₃ PS ₂ | 366,43 | 7,64 | 8,47 | 17,50 | | 7,61 | 8,66 | 17,29 | |
| Cl | CH ₃ | CH ₃ | 81 | 77-79° | C ₉ H ₁₀ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 324,76 | 10,92 | 8,63 | 9,56 | 19,74 | 11,00 | 8,94 | 9,54 | 19,47 |
| Cl | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 65 | 56-58° | C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 338,79 | 10,47 | 8,27 | 9,16 | 18,93 | 10,50 | 8,30 | 9,12 | 18,83 |
| Cl | n-C ₃ H ₇ | CH ₃ | 92 | ölig | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 352,81 | 10,05 | 7,94 | 8,80 | 18,18 | 10,2 | 7,8 | 8,8 | 17,9 |
| Cl | i-C ₃ H ₇ | CH ₃ | 90 | ölig | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 352,81 | 10,05 | 7,94 | 8,80 | 18,18 | 10,0 | 7,7 | 8,8 | 17,8 |
| Cl | i-C ₄ H ₉ | CH ₃ | 88 | ölig | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 366,84 | 9,67 | 7,63 | 8,46 | 17,48 | 9,7 | 7,3 | 8,4 | 16,9 |
| Cl | i-C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | 86 | ölig | C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 380,86 | 9,31 | 7,35 | 8,15 | 16,83 | 9,7 | 7,5 | 8,5 | 16,7 |
| Cl | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 53 | 55-56° | C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 338,77 | 10,46 | 8,26 | 9,15 | 18,93 | 10,77 | 8,23 | 9,14 | 18,95 |
| Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 75 | 39-42° | C ₁₁ H ₁₄ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 352,81 | 10,05 | 7,94 | 8,77 | 18,18 | 10,22 | 8,04 | 8,66 | 17,96 |
| Cl | n-C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 91 | ölig | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 366,84 | 9,67 | 7,63 | 8,46 | 17,48 | 10,1 | 7,9 | 8,2 | 16,9 |
| Cl | i-C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | 70 | 56-57° | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 366,84 | 9,67 | 7,63 | 8,46 | 17,48 | 9,81 | 7,81 | 8,39 | 17,38 |
| Cl | i-C ₄ H ₉ | C ₂ H ₅ | 88 | ölig | C ₁₃ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 380,86 | 9,31 | 7,35 | 8,15 | 16,83 | 9,5 | 7,4 | 8,0 | 16,2 |
| Cl | CH ₃ | C ₆ H ₅ | 37 | 105-107° | C ₁₄ H ₁₂ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 386,83 | 9,17 | 7,24 | 8,02 | 16,57 | 9,24 | 6,97 | 8,03 | 16,52 |
| Cl | C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ | 53 | 66-68° | C ₁₅ H ₁₄ ClN ₂ O ₃ PS ₂ | 400,86 | 8,84 | 6,99 | 7,74 | 16,00 | 8,83 | 7,31 | 7,65 | 15,80 |
| NO ₂ | CH ₃ | CH ₃ | 75 | 120-136° | C ₉ H ₁₀ N ₃ O ₅ PS ₂ | 335,30 | 12,53 | 9,26 | 19,12 | | 12,63 | 9,16 | 19,02 | |
| NO ₂ | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 57 | 67-77° | C ₁₀ H ₁₂ N ₃ O ₅ PS ₂ | 349,34 | 12,03 | 8,89 | 18,36 | | 12,09 | 8,81 | 18,44 | |

Schema 5



Tab. 5. Thiolthionphosphorsäure-triester **28** (Schema 5)

| R | R' | Ausb. % | Smp. umkrist. aus MeOH | Summenformel | Mol.-Gew. | Analysen | | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------------------|---------|------------------------|---|-----------|----------|-------|------|--------|-------|-------|---|-------|------|-------|
| | | | | | | Ber. % | | | Gef. % | | | | | | |
| | | | | | | Cl/Br | N | P | S | Cl/Br | N | P | S | | |
| H | CH ₃ | 66 | ölig | C ₁₀ H ₁₃ N ₂ O ₄ PS ₂ | 320,38 | | | 8,75 | 9,69 | 20,02 | | | 8,5 | 9,6 | 20,4 |
| H | C ₂ H ₅ | 79 | 40–42° | C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₄ PS ₂ | 348,39 | | | 8,04 | 8,91 | 18,41 | | | 8,17 | 8,90 | 18,63 |
| Cl | CH ₃ | 81 | 103–105° | C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 354,79 | 10,00 | | 7,90 | 8,75 | 18,08 | 10,05 | | 7,90 | 8,79 | 18,12 |
| Cl | C ₂ H ₅ | 80 | 45–47° | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 382,84 | | 9,26 | 7,31 | 8,10 | 16,75 | 9,44 | | 7,41 | 8,43 | 16,79 |
| Br | CH ₃ | 70 | 115–117° ^{a)} | C ₁₀ H ₁₂ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 399,25 | 20,02 | | 7,01 | 7,77 | 16,06 | 20,21 | | 7,01 | 7,55 | 16,16 |
| Br | C ₂ H ₅ | 77 | 68–70° | C ₁₂ H ₁₆ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 427,30 | 18,71 | | 6,56 | 7,26 | 15,01 | 18,86 | | 6,48 | 7,12 | 15,12 |
| NO ₂ | CH ₃ | 67 | 107–110° | C ₁₀ H ₁₂ N ₃ O ₆ PS ₂ | 365,38 | | 11,50 | 8,50 | 17,56 | | | | 11,51 | 8,18 | 17,47 |
| NO ₂ | C ₂ H ₅ | 53 | 103–105° ^{b)} | C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₆ PS ₂ | 393,40 | | 10,68 | 7,90 | 16,30 | | | | 10,65 | 7,93 | 16,45 |

- a) Umkristallisiert aus Äthanol.
 b) Zweites Umkristallisieren aus Cyclohexan.

Tab. 6. Thiolthionphosphorsäure-triester **29** (Schema 5)

| R | R' | Hal | Ausb. % | Smp. ^{a)} | Summenformel | Mol.-Gew. | Analysen | | | | | | | | |
|----|-------------------------------|-----|---------|--------------------|---|-----------|----------|------|------|--------|---------|------|------|-------|--|
| | | | | | | | Ber. % | | | Gef. % | | | | | |
| | | | | | | | Cl/Br | N | P | S | Cl/Br | N | P | S | |
| H | CH ₃ | Cl | 38 | 66–68° | C ₁₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 354,78 | 10,00 | 7,89 | 8,75 | 18,08 | 10,26 | 7,91 | 8,86 | 17,94 | |
| H | C ₂ H ₅ | Cl | 66 | 47–48° | C ₁₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₄ PS ₂ | 382,84 | 9,26 | 7,32 | 8,11 | 16,75 | 9,50 | 7,34 | 8,07 | 16,71 | |
| H | CH ₃ | Br | 72 | 79–81° | C ₁₀ H ₁₂ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 399,25 | 20,02 | 7,02 | 7,78 | 16,06 | 20,13 | 7,06 | 7,84 | 16,00 | |
| H | C ₂ H ₅ | Br | 64 | 32–34° | C ₁₂ H ₁₆ BrN ₂ O ₄ PS ₂ | 427,30 | 18,70 | 6,56 | 7,26 | 15,01 | 19,01 | 6,58 | 7,33 | 14,90 | |
| Cl | CH ₃ | Br | 73 | ölig | C ₁₀ H ₁₁ BrClN ₂ O ₄ PS ₂ | 433,69 | Cl 8,18 | 6,74 | 7,16 | 14,79 | Cl 7,9 | 6,5 | 7,1 | 14,8 | |
| | | | | | | | Br 18,43 | | | | Br 18,8 | | | | |
| Cl | C ₂ H ₅ | Br | 92 | ölig | C ₁₂ H ₁₅ BrClN ₂ O ₄ PS ₂ | 461,75 | Cl 7,68 | 6,07 | 6,72 | 13,89 | Cl 7,7 | 6,1 | 6,7 | 14,2 | |
| | | | | | | | Br 17,31 | | | | Br 16,8 | | | | |
| Br | CH ₃ | Br | 91 | ölig | C ₁₀ H ₁₁ Br ₂ N ₂ O ₄ PS ₂ | 478,15 | 33,44 | 5,86 | 6,49 | 13,41 | 33,3 | 5,6 | 6,2 | 12,9 | |
| Br | C ₂ H ₅ | Br | 98 | ölig | C ₁₂ H ₁₅ Br ₂ N ₂ O ₄ PS ₂ | 506,21 | 31,59 | 5,54 | 6,13 | 12,67 | 31,3 | 5,6 | 6,0 | 12,4 | |

- a) Umkristallisiert aus Methanol.

Spektren. Die IR.-Spektren der Oxazolopyridin-one **4** und **15–17** und ihrer N-Hydroxymethyl- und N-Chlormethyl-Derivate **21** zeigen charakteristische Banden bei 1795–1820 (Lacton), 1620–1645 (Amid) und 1465–1490 cm⁻¹, die der N-Hydroxymethyl-Derivate zusätzlich eine Bande bei 3200–3400 cm⁻¹ (–OH). Das Fehlen einer typischen Phenolbande in den Spektren der Grundkörper und die Übereinstimmung ihrer Spektren mit denen der N-Derivate weisen auf eine Oxazol-Struktur hin⁵⁾. Aus den in Tab. 7 zusammengestellten NMR.-Signalen geht hervor, dass die Kernsubstitution in Stellung 6 erfolgt.

Alternativ-Verfahren. Versuche, das *Stäubli*-Verfahren [14] zur Herstellung der Ester **22** heranzuziehen, sind fehlgeschlagen; die Eintopf-Kondensation der Oxazolopyridin-one **4** und **15** mit Formaldehyd und Thiophosphorverbindungen in starker Mineralsäure liefert keine definierten Produkte. Dies lässt sich dadurch erklären, dass mehrere der für das *Stäubli*-Verfahren notwendigen Voraussetzungen⁶⁾ hier nicht

⁵⁾ Fraser & Tittensor formulierten **4** als 2-Hydroxy-Verbindung [10].

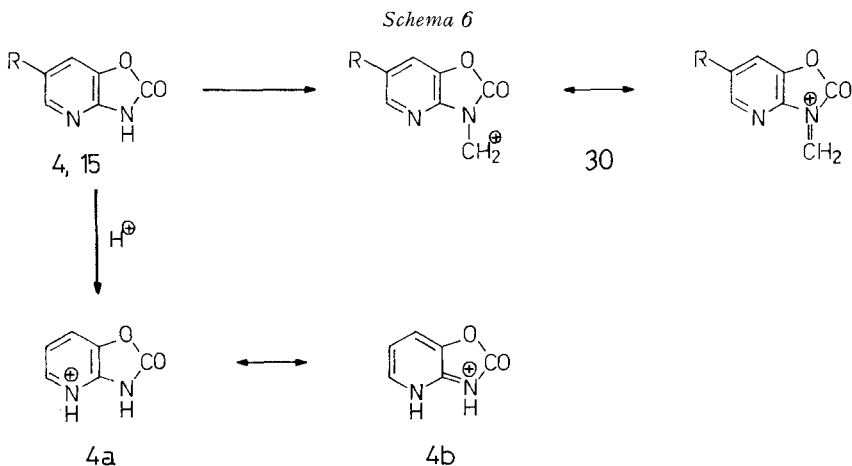
⁶⁾ Siehe [14], S. 1660.

Tab. 7. NMR.-Signale einiger Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one und Derivate in (CD₃)₂SO

| | NH(s,br.) | H-C(5) | H-C(6) | H-C(7) |
|---|-----------|------------------|------------------|--|
| 4 | 12,25 | 8,13(<i>m</i>) | 7,18(<i>m</i>) | 7,69(<i>m</i>) |
| 21 (R = H, Z = Cl) ^{a)} | | 8,25(<i>m</i>) | 7,20(<i>m</i>) | 7,52(<i>m</i>) |
| 25 (R = H) ^{a)} | | 8,20(<i>m</i>) | 7,13(<i>m</i>) | 7,46(<i>m</i>) |
| | | | | 7,05(<i>m</i> , 1H, N-CH=) |
| | | | | 6,32(<i>d</i> , 1H, =CH ₂ <i>cis</i>) |
| | | | | 5,20(<i>d</i> , 1H, =CH ₂ <i>trans</i>) |
| 15 | 12,33 | 8,13(<i>d</i>) | | 7,89(<i>d</i>) |
| 16 | 12,60 | 8,19(<i>d</i>) | | 7,99(<i>d</i>) |
| 17 | 13,00 | 9,07(<i>d</i>) | | 8,52(<i>d</i>) |
| 22^{a)} ^{b)} | | 8,15(<i>d</i>) | | 7,50(<i>d</i>) |
| | | | | 5,12(<i>d</i> , 2H, CH ₂) |
| | | | | 3,90 und 3,62 (je <i>s</i> , 3H, OCH ₃) |
| 27 (R = Cl, Hal = Cl) | | 8,27(<i>d</i>) | | 8,12(<i>d</i>) |
| | | | | 7,43(<i>d</i> , 1H, N-CH=) |
| | | | | 7,12(<i>d</i> , 1H, =CHCl) |

a) in CDCl₃b) R = Cl, X = S, Y = O, R' = CH₃.

erfüllt sind. Die *pK*-Werte der Oxazolopyridin-one **4** und **15** liegen erwartungsgemäss [1] tiefer als die der entsprechenden Benz-oxazolone (Tab. 8). Damit wird erstens der *pK*-Abstand zwischen NH-Heterocyclus und Thiophosphorverbindung als Kondensationspartner für eine genügende Differenzierung ihrer Nucleophilie zu klein. Zweitens benötigt die Bildung des electrophilen Carbenium-Imonium-Ions **30** eine so hohe Mineralsäurekonzentration (bei Schwefelsäure > 90%), dass die Dissoziation der Thiophosphorverbindung und damit ihre Nucleophilfunktion unterdrückt werden. Schliesslich wird das Pyridin-Stickstoffatom durch konzentrierte Mineralsäure protoniert (**4a**), was das Reaktionsvermögen des Oxazolopyridin-ons verändert, z.B. durch Übergang der 3*H*-Form in die 4*H*-Form **4b**; bei einer wasserfreien Variante des *Stäubli*-Verfahrens fallen die Oxazolopyridin-one als Hydrochloride aus der Lösung aus.



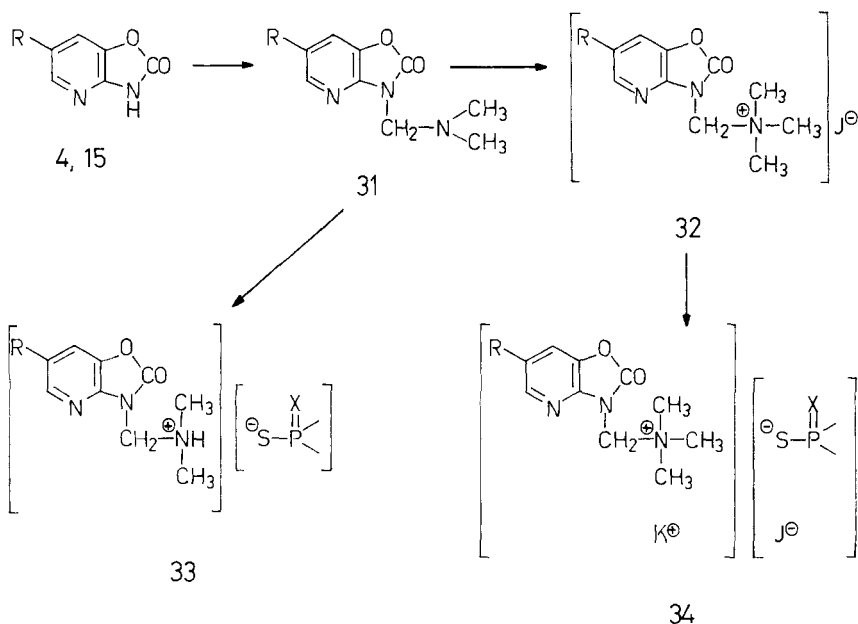
Tab. 8. pK_{MCs}^* -Werte von Benzoxazolonen und Oxazolopyridin-onen

| | Benzoxazol-2(3H)-one | | Oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one | |
|-----------------|----------------------|-------|---------------------------------|------|
| Grundsubstanz | 3 | 10,06 | 4 | 7,87 |
| 6-Chlor-Derivat | | 9,10 | 15 | 6,84 |

Bestimmt in 80 proz. wässrigem Methylcellosolve (Äthylenglykolmonomethyläther)

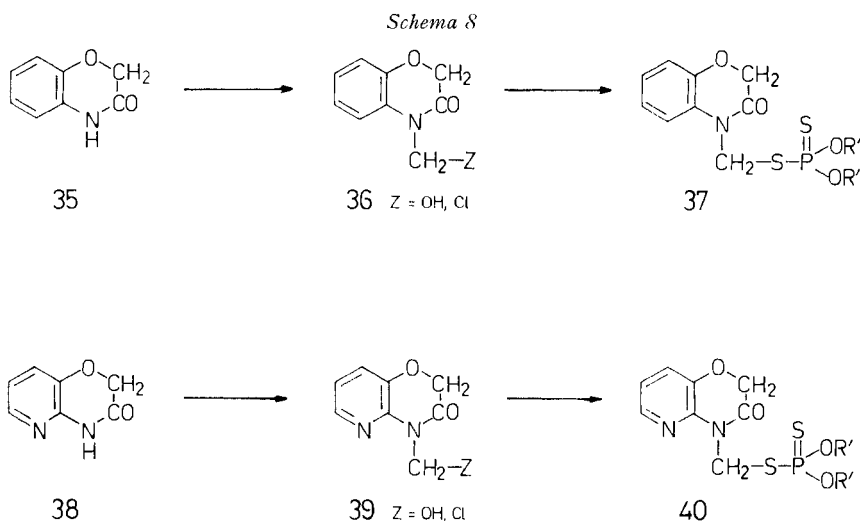
Eine weitere Möglichkeit der Syntheseverkürzung verhiessen die aus den Oxazolopyridin-onen **4** und **15** mit Formaldehyd und Dimethylamin erhaltlichen *Mannich*-Basen **31** (R = H, Cl). Basen dieser Art lassen sich als solche oder in Form ihrer quaternären Salze **32** mit Nucleophilen (Mercaptid- oder Cyanid-Ion) unter Abspaltung von Dimethylamin bzw. Trimethylamin umsetzen [17]. Die hier eingesetzten Thiophosphorverbindungen sind jedoch so sauer, dass sich in siedendem Toluol oder Methanol aus *Mannich*-Base und freier Thiophosphorverbindung ein Salz **33** und aus quaternärem Salz der *Mannich*-Basen und Salz der Thiophosphorverbindung (Wasser, 6 Wochen, Raumtemp.) ein doppeltes Salzpaar **34** bilden, ohne dass eine Weiterumsetzung eintritt.

Schema 7



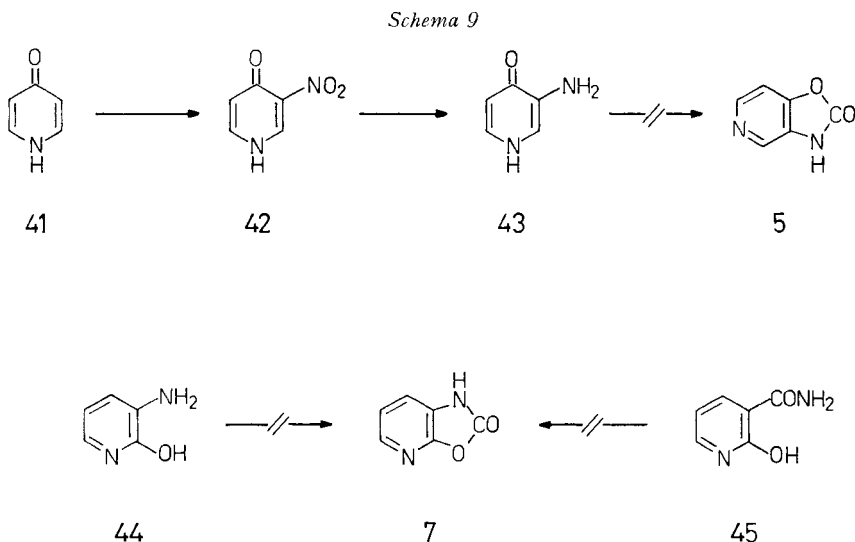
Ringhomologe. Die schon früher an anderen Ringsystemen gemachte Feststellung [18], dass Ringhomologe mit eingeschobener CH₂-Gruppe bei verminderter Heteroaromatizität und Acidität über relativ unbeständige N-Hydroxymethyl- und N-Chlormethyl-Derivate biologisch wenig wirksame Thiophosphorsäureester liefern,

wird sowohl durch die aus 2*H*-Benz-1,4-oxazin-3(4*H*)-on (**35**) *via* **36** hergestellten Ester **37**, als auch durch die aus 2*H*-Pyrido[3,2-*b*]1,4-oxazin-3(4*H*)-on (**38**) *via* **39** bereiteten aza-analogen Ester **40** bestätigt (Schema 8).



Andere Oxazolopyridin-one. Versuche, die strukturisomeren Oxazolopyridin-one **5** und **7** herzustellen, sind missglückt (Schema 9).

Die mehrfach beschriebene Nitrierung von 4-Pyridon (**41**) [19] [20] verläuft entgegen den Literaturangaben uneinheitlich und liefert nur wenig 3-Nitro-4-pyridon (**42**) neben höher nitrierten Derivaten. Das aus **42** durch katalytische Hydrierung gewonnene 3-Amino-4-pyridon (**43**) [20] konnte nicht rein isoliert werden, und das



Rohprodukt lieferte mit Phosgen in Pyridin kein definiertes Produkt, was sich mit ähnlichen Befunden von *Fraser & Tittensor* [10] deckt.

2-Hydroxy-3-amino-pyridin (**44**) [21] gibt mit Phosgen statt **7** ein schwerlösliches, unschmelzbares, violettes, amorphes Pulver. Auch der *Hofmann*-Abbau von 2-Hydroxynicotinsäureamid (**45**) [22] führt nicht zu **7**.

Auf einen Herstellungsversuch von **6** (*Schema 2*) wurde verzichtet, da die nach den obigen Erfahrungen geringe Aussicht, ein Pyridinderivat mit geeignetem Substituenten in 3,4-Stellung zum Oxazolring schliessen zu können, einen aufwendigen Syntheseweg (z.B. aus Cinchomeronsäureimid über 3-Amino- und 3-Hydroxyisonicotinsäureamid) nicht rechtfertigte.

Schlussfolgerung. Mit den chemisch gut zugänglichen, pestizid stark und vielfältig wirksamen und hinsichtlich Warmblütertoxizität sehr günstigen Thiophosphorsäure- und Thiophosphonsäure-estern **22–24**, die sich von Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on (**4**) ableiten, ist die in der Pestizidchemie erste und bisher einzige grössere Gruppe von Aza-Analogen gefunden worden, die sich von ihren Modellvorbildern, Derivaten des Benzoxazolons, wesentlich unterscheiden⁷⁾.

Mikroanalysen, *pK*-Werte (Dr. R. Kübler) und Spektren stammen aus unsern Abteilungen für Elementaranalyse (Dr. H. Wagner) und Spektroskopie (Dr. H. Fritz). Für experimentelle Hilfe danken wir den Herren H. Brunner, B. Walliser und W. Zwahlen. Unser besonderer Dank kommt Herrn Prof. N. Clauson-Kaas für wertvolle Hinweise und klärende Diskussionen zu.

Experimenteller Teil

Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. O,O-Dialkyl-dithiophosphorsäuren, O,O-Dialkyl-monothiophosphorsäuren und O-Alkyl-benzoldithiophosphorsäuren s. [14]; O-Alkyl-alkandithiophosphorsäuren nach [24]; O,S-Dialkyl-dithiophosphorsäuren s. [25].

Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer; RT. = Raumtemperatur; DC. = Dünnschichtchromatogramm.

1. Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-one. – 1.1. *Oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on (4).* Aus 2-Amino-3-hydroxy-pyridin. In die Lösung von 330 g (3 mol) 2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**11**) in 1200 ml trockenem Pyridin wurden bei 30–50° unter leichter Kühlung 330 g (3,33 mol) Phosgen geleitet. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurden 1200 ml Wasser zugetropft, anfänglich unter Kühlung bei 0–10° (Zersetzung von überschüssigem Phosgen). Nach Eindampfen im RV. bei 50° auf ca. 600 ml wurde mit 1800 ml Wasser verrührt, abfiltriert und i.V. bei 50° getrocknet: 390 g (95,5% d.Th.), Smp. 209–211°; Lit. [10]: Smp. 211–212°.

Aus 3-Hydroxypicolinsäureamid. In die Lösung von 32 g (0,8 mol) Natriumhydroxid in 300 ml Wasser wurden bei –5 bis 5° 15 g (0,21 mol) Chlor geleitet. Bei 0–5° wurden 28 g (0,202 mol) rohes 3-Hydroxypicolinsäureamid (**13**) [5] eingetragen. Nach Rühren 1/2 Std. bei RT. und 1/2 Std. bei 80° wurde bei 0–10° mit 24 g (0,4 mol) Eisessig ausgefällt, abfiltriert und getrocknet: 20,5 g (74,5%), Smp. 209–211°; im DC. ist eine schwache Verunreinigung sichtbar.

1.2. 6-Chlor-oxazolo[4,5-*b*]pyridin-2(3*H*)-on (**15**). In die Lösung von 272 g (2 mol) Oxazolo-pyridin-on **4** in 2 l Dimethylformamid wurden bei 20–25° innerhalb von 2–3 Std. 148 g (2,1 mol) Chlor geleitet. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurde in 12 l Eiswasser gegossen, abfiltriert und i.V. bei 50° getrocknet: 305 g (89,5%), Smp. 187–188° Nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser Smp. 188–189°.

| | | | | |
|------------------|--------------|--------|----------|----------|
| $C_6H_3ClN_2O_2$ | Ber. C 42,25 | H 1,77 | Cl 20,79 | N 16,42% |
| (170,56) | Gef. „ 42,07 | „ 1,92 | „ 20,74 | „ 16,34% |

⁷⁾ Die Thiophosphorverbindungen **22**, **23**, **24**, **28** und **29** sind Gegenstand einer Reihe von Patentanmeldungen der *Ciba-Geigy AG* [23].

1.3. *6-Brom-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (16)*. Analog obiger Chlorierung wurden mit 352 g (2,2 mol) Brom 383 g (89%) **16** erhalten; Smp. 230–232°. Nach Umkristallisieren aus Methylcellosolve/Wasser Smp. 232–333°.

| | | | | |
|------------------|---------------|---------|----------|-----------|
| $C_6H_3BrN_2O_2$ | Ber. C 33,52 | H 1,41 | Br 37,16 | N 13,03% |
| (215,01) | Gef. ,, 33,58 | ,, 1,58 | ,, 37,16 | ,, 13,06% |

1.4. *6-Nitro-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (17)*⁸⁾. In 1200 ml konzentrierte Schwefelsäure wurden bei –5 bis 5° 408 g (3 mol) Oxazolopyridin-on **4** eingetragen, dann bei 0–10° 600 ml rauchende Salpetersäure zugetropft. Nach 6 Tagen Stehen bei RT. wurde auf 4,5 kg Eis gegossen, abfiltriert und aus 5 l Äthanol/Wasser 1:1 umkristallisiert: 223 g (41%), Smp. 200–220° (Zers. ab 180°).

| | | | |
|----------------|---------------|---------|-----------|
| $C_6H_3N_3O_4$ | Ber. C 39,79 | H 1,67 | N 23,20% |
| (181,11) | Gef. ,, 39,85 | ,, 1,65 | ,, 23,26% |

2. 3-Hydroxymethyl-Verbindungen 21 (Z = OH). – 2.1. *3-Hydroxymethyl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (21, R = H, Y = O, Z = OH)*. Die Suspension von 272 g (2 mol) Oxazolopyridin-on **4** in 250 ml (3,3 mol) 37proz. wässriger Formaldehydlösung und 1500 ml Wasser wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. und $\frac{1}{2}$ Std. bei 60° gerührt, wobei sie sich verdickte. Nach Kühlen, Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen i.V. bei 40°: 320 g (96,5%), Zers. ab ca. 130°.

| | | | |
|----------------|---------------|---------|-----------|
| $C_7H_6N_2O_3$ | Ber. C 50,61 | H 3,64 | N 16,86% |
| (166,14) | Gef. ,, 50,39 | ,, 3,62 | ,, 16,72% |

2.2. *3-Hydroxymethyl-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (21, R = Cl, Y = O, Z = OH)* wurde analog aus 340 g (2 mol) 6-Chlor-oxazolopyridin-on (**15**) mit 370 ml (5 mol) 37proz. wässriger Formaldehydlösung und 2 l Wasser $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. und 2 Std. bei 50–60° erhalten; Ausb. 395 g (98,5%), Smp. 130–135° (Zers.)

| | | | | |
|------------------|---------------|---------|----------|-----------|
| $C_7H_5ClN_2O_3$ | Ber. C 41,92 | H 2,51 | Cl 17,67 | N 13,97% |
| (200,58) | Gef. ,, 41,78 | ,, 2,53 | ,, 17,45 | ,, 13,76% |

2.3. *3-Hydroxymethyl-6-brom-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (21, R = Br, Y = O, Z = OH)* wurde analog aus 173 g (0,8 mol) 6-Brom-oxazolopyridin-on (**16**) mit 95 ml (1,25 mol) 37proz. wässriger Formaldehydlösung und 900 ml Wasser $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. und $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss erhalten; Ausb. 184 g (93,5%), Zers. ab ca. 120°.

| | | | | |
|------------------|---------------|---------|----------|-----------|
| $C_7H_5BrN_2O_3$ | Ber. C 34,31 | H 2,06 | Br 32,61 | N 11,43% |
| (245,03) | Gef. ,, 34,31 | ,, 2,06 | ,, 32,66 | ,, 11,49% |

2.4. *3-Hydroxymethyl-6-nitro-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (21, R = NO₂, Y = O, Z = OH)*, wurde analog aus 90 g (0,5 mol) 6-Nitro-oxazolo-pyridin-on (**17**) mit 110 ml (1,45 mol) 37proz. wässriger Formaldehydlösung und 550 ml Wasser, $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. und 2 Std. bei 60° erhalten; Ausb. 102 g (97%), Zers. ca. 140–150°.

| | | | |
|----------------|---------------|---------|-----------|
| $C_7H_5N_3O_5$ | Ber. C 39,83 | H 2,39 | N 19,91% |
| (211,13) | Gef. ,, 39,77 | ,, 2,50 | ,, 19,62% |

2.5. *3-Hydroxymethyl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-thion (21, R = H, Y = S, Z = OH)*. Analog aus 152 g (1 mol) Oxazolopyridin-thion **14** [8], 130 ml (1,75 mol) 37proz. wässriger Formaldehydlösung, 600 ml Wasser, $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. und 2 Std. bei 60°; erhalten 177 g (97%), Zers. ab ca. 125°.

| | | | | |
|-----------------|---------------|---------|----------|-----------|
| $C_7H_6N_2O_2S$ | Ber. C 46,15 | H 3,32 | N 15,38 | S 17,60% |
| (182,20) | Gef. ,, 46,00 | ,, 3,28 | ,, 15,46 | ,, 17,37% |

3. 3-Chlormethyl-Verbindungen 21 (Z = Cl). – 3.1. *3-Chlormethyl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on 21, R = H, Y = O, Z = Cl)*. Zur Suspension von 166 g (1 mol) 3-Hydroxymethyl-oxazolopyridin-on (**21, R = H, Y = O, Z = OH**) in 1600 ml Chloroform wurden rasch ohne Kühlung 166 g (1,39 mol) Thionylchlorid getropft, wobei die Temp. gegen 30° anstieg. Nach $\frac{1}{2}$ Std. Rühren bei RT. wurde 3 Std. auf 60° erwärmt (fast klare Lösung), klar filtriert und im RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petroläther verrührt, abfiltriert und getrocknet: 165 g (89,5%), Smp.

⁸⁾ Eine Arbeitsvorschrift im 0,3-mol-Maßstab verdanken wir Herrn Dr. F. Ostermayer.

104–107° (Sintern ab 97°), mit Spuren einer höher schmelzenden Verunreinigung. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Smp. 106–107°.

| | | | | |
|------------------|--------------|--------|----------|----------|
| $C_7H_5ClN_2O_2$ | Ber. C 45,56 | H 2,73 | Cl 19,22 | N 15,18% |
| (184,59) | Gef. „ 45,44 | „ 2,77 | „ 19,00 | „ 15,41% |

3.2. *3-Chlormethyl-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on* (**21**, R = Cl, Y = O, Z = Cl) wurde analog aus 200,5 g (1 mol) 3-Hydroxymethyl-6-chlor-oxazolopyridin-on (**21**, R = Cl, Y = O, Z = OH) in 2 l Chloroform erhalten; Ausb. 210 g (96%), Smp. 98–106° (Sintern ab 90°), mit Spuren einer höher schmelzenden Verunreinigung. Eine aus Essigester/Petroläther umkristallisierte Probe schmilzt bei 105–107°.

| | | | | |
|--------------------|--------------|--------|----------|----------|
| $C_7H_4Cl_2N_2O_2$ | Ber. C 38,39 | H 1,84 | Cl 32,37 | N 12,79% |
| (219,03) | Gef. „ 38,47 | „ 1,82 | „ 31,98 | „ 12,83% |

3.3. *3-Chlormethyl-6-brom-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on* (**21**, R = Br, Y = O, Z = Cl) wurde analog aus 184 g (0,75 mol) 3-Hydroxymethyl-6-brom-oxazolo-pyridinon (**21**, R = Br, Y = O, Z = OH) mit 133 g (1,115 mol) Thionylchlorid in 1500 ml Chloroform erhalten; Ausb. 191 g (97%), Smp. 124–129° (Sintern ab 120°) mit Spuren einer höher schmelzenden Verunreinigung. Eine aus Essigester/Petroläther umkristallisierte Probe schmilzt bei 129–131° (Sintern ab 127°).

| | | | | | |
|--------------------|--------------|--------|----------|----------|----------|
| $C_7H_4BrClN_2O_2$ | Ber. C 31,91 | H 1,53 | Br 30,33 | Cl 13,46 | N 10,63% |
| (263,48) | Gef. „ 31,92 | „ 1,53 | „ 30,24 | „ 13,39 | „ 10,88% |

3.4. *3-Chlormethyl-6-nitro-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on* (**21**, R = NO₂, Y = O, Z = Cl) wurde analog aus 106 g (0,5 mol) 3-Hydroxymethyl-6-nitro-oxazolo-pyridinon (**21**, R = NO₂, Y = O, Z = OH) mit 100 g (0,84 mol) Thionylchlorid in 750 ml Chloroform unter Zusatz von 5 ml Dimethylformamid erhalten (exotherme Reaktion bei 50–60°). Öliger Eindampfrückstand in 150 ml Essigester gelöst, nach Zusatz von 75 ml Petroläther Lösung von Schmier abdekantiert, durch Tierkohlefiltration geklärt, mit 150 ml Petroläther versetzt: 83 g (72%), Smp. 107–109° (Sintern ab 103°). Nach Umkristallisieren Smp. 109–111°.

| | | | | |
|------------------|--------------|--------|----------|----------|
| $C_7H_4ClN_2O_4$ | Ber. C 36,62 | H 1,76 | Cl 15,44 | N 18,30% |
| (229,58) | Gef. „ 36,68 | „ 1,74 | „ 15,41 | „ 18,38% |

3.3. *3-Chlormethyl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-thion* (**21**, R = H, Y = S, Z = Cl). Analog aus 182 g (1 mol) 3-Hydroxymethyl-oxazolopyridin-thion (**21**, R = H, Y = S, Z = OH), 166 g (1,39 mol) Thionylchlorid, 1500 ml Chloroform; erhalten 190 g (95%), Smp. 120–123° mit Spuren einer höher schmelzenden Verunreinigung. Nach Umkristallisation aus Essigester/Petroläther Smp. 130–131°.

| | | | | | |
|-----------------|--------------|--------|----------|---------|----------|
| $C_7H_5ClN_2OS$ | Ber. C 41,90 | H 2,51 | Cl 17,67 | N 13,96 | S 15,98% |
| (200,64) | Gef. „ 41,65 | „ 2,47 | „ 17,62 | „ 14,00 | „ 16,14% |

4. Thiophosphorsäure-O, O-dialkyl-S-[(oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on- oder -thion-3-yl)-methyl]-ester (22). – 4.1. *Dithiophosphorsäure-O, O-diäthyl-S-[(oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester* (**22**, R = H, X = S, Y = O, R' = C₂H₅), Beispiel der Umsetzung in Aceton: 432 g (1,93 mol) Kalium-O, O-diäthyl-dithiophosphat wurden mit einer Lösung von 298 g (1,61 mol) 3-Chlormethyl-oxazolo-pyridin-on (**21**, R = H, Y = O, Z = Cl) in 1800 ml Aceton über-gossen. Nach 4 Std. Rühren bei 35° wurde im RV. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Verrühren mit 2 l Wasser, wurde abfiltriert und aus 1 l Methanol umkristallisiert: 463 g (86%), Smp. 86–88°; Analyse s. Tab. 2.

4.2. *Thiophosphorsäure-O, O-dimethyl-S-[(6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester* (**22**, R = Cl, X = O, Y = O, R' = CH₃), Beispiel der Umsetzung in Methanol: Die Suspension von 548 g (2,5 mol) 3-Chlormethyl-6-chlor-oxazolopyridin-on (**21**, R = Cl, Y = O, Z = Cl) und 480 g (3 mol) Ammonium-O, O-dimethyl-thiophosphat in 1200 ml Methanol wurde im vorgeheizten Ölbad möglichst rasch erhitzt und 5 Min. gekocht. Nach Eindampfen im RV. wurde mit 1,8 l Wasser verrührt, abfiltriert und aus 1,2 l Methanol/0,3 l Wasser umkristallisiert: 497 g (61%), Smp. 87–89°; Analyse, Rein-Smp. und weitere Ester **22** s. Tab. 2.

5. Dithiophosphorsäure-O-äthyl-S-propyl-S-[(oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester (23, R = H, R' = C₂H₅, R'' = C₃H₇). – Die Suspension von 37 g (0,2 mol)

3-Chlormethyl-oxazolo-pyridin-on (**21**, R = H, Y = O, Z = Cl) und 58 g (0,244 mol) Kalium-O-äthyl-S-propyl-dithiophosphat in 125 ml Methanol wurde im vorgeheizten Ölbad möglichst rasch erhitzt und 8 Min. gekocht. Nach Eindampfen im RV. wurde mit 150 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung verrührt, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in einer Kurzwegdestillationsapparatur bei 70°/0,05 Torr von flüchtigen Anteilen befreit und mit Tierkohle über Hyflo filtriert: 51 g (73%) hellbraunes, zähflüssiges Öl; Analyse und weitere Ester **23** s. Tab. 3.

6. Methandithiophosphonsäure-O-methyl-S-[(6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on-3-yl)-methyl]-ester (24), R = Cl, R' = CH₃, R'' = CH₃. – Zur Lösung von 77 g (1,13 mol) 85proz. Kaliumhydroxid in 600 ml Methanol wurden bei 15–30° 160 g (1,13 mol) O-Methylmethandithiophosphonsäure getropft. Nach Zugabe von 219 g (1 mol) 3-Chlormethyl-6-chlor-oxazolopyridin-on (**21**, R = Cl, Y = O, Z = Cl) wurde im vorgeheizten Ölbad rasch erhitzt und 5 Min. gekocht. Nach Zusatz von 600 ml Wasser wurde das Methanol im RV. abgedampft, der auskristallisierte Ester abfiltriert und aus 1350 ml Methanol umkristallisiert: 265 g (81%), Smp. 77–79°; Analyse und weitere Ester **24** s. Tab. 4.

7. 3-Vinyl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one 25. – 7.1. *3-Vinyl-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (25, R = H)*. In 2800 g Vinylacetat wurden 48 g Quecksilber(II)-acetat, 3,4 ml Schwefelsäure-Monohydrat und 544 g (4 mol) Oxazolopyridin-on **4** eingebracht. Nach 7 Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde mit Tierkohle klarfiltriert, im RV. eingedampft, der Rückstand mit 1 l Eiswasser verrührt, die Fällung abfiltriert und aus 720 ml Methanol umkristallisiert: 460 g (71%), Smp. 56–58°.

| | | | |
|---|--------------|--------|----------|
| C ₈ H ₆ N ₂ O ₂ | Ber. C 59,25 | H 3,73 | N 17,27% |
| (162,15) | Gef. „ 58,94 | „ 3,68 | „ 17,11% |

7.2. *3-Vinyl-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (25, R = Cl)* wurde analog aus 341 g (2 mol) 6-Chlor-oxazolopyridin-on (**15**) in 1400 g Vinylacetat mit 24 g Quecksilberacetat und 1,7 ml Schwefelsäure-Monohydrat während 5 Std. bei 50° erhalten. Nach Umkristallisieren aus 1800 ml Methanol 231 g (59%), Smp. 103–105°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|----------|----------|
| C ₈ H ₅ ClN ₂ O ₂ | Ber. C 48,88 | H 2,56 | Cl 18,03 | N 14,25% |
| (196,59) | Gef. „ 48,64 | „ 2,56 | „ 17,87 | „ 14,19% |

7.3. *3-Vinyl-6-brom-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (25, R = Br)* wurde analog aus 214 g (1 mol) 6-Brom-oxazolopyridin-on (**16**) in 700 g Vinylacetat mit 12 g Quecksilberacetat und 0,9 ml Schwefelsäure-Monohydrat durch Kochen (2–5 Std.) erhalten. Nach Umkristallisieren aus 1,1 l Äthanol 153 g (63,5%), Smp. 111–112°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|----------|----------|
| C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₂ | Ber. C 39,87 | H 2,09 | Br 33,15 | N 11,62% |
| (241,04) | Gef. „ 40,03 | „ 2,11 | „ 33,14 | „ 11,58% |

7.4. *3-Vinyl-6-nitro-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (25, R = NO₂)* wurde analog aus 108 g (0,6 mol) 6-Nitro-oxazolopyridin-on (**17**) in 480 g Vinylacetat mit 7 g Quecksilberacetat und 0,6 ml Schwefelsäure-Monohydrat in 2½ Std. bei 50° erhalten. Nach Umkristallisieren aus 500 ml Äthanol 80 g (64,5%), Smp. 108–110°.

| | | | |
|---|--------------|--------|----------|
| C ₈ H ₅ N ₃ O ₄ | Ber. C 46,38 | H 2,43 | N 20,29% |
| (207,15) | Gef. „ 46,29 | „ 2,50 | „ 20,15% |

8. 3-(1,2-Dihalogenäthyl)-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one 26. – 8.1. *3-(1,2-Dichlor-äthyl)-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (26, R = H, Hal = Cl)*. In die Lösung von 243 g (1,5 mol) 3-Vinyl-oxazolopyridin-on **25** (R = H) und 0,6 g Hydrochinon in 1,5 l Tetrachlorkohlenstoff wurden bei 0–10° 117 g (1,65 mol) Chlor geleitet. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurde klar filtriert und bei RT. im RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 600 ml Petroläther verrührt, abfiltriert und getrocknet: 220 g (63%), Smp. 54–62°. Nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther Smp. 66–67°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|----------|----------|
| C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ | Ber. C 41,23 | H 2,60 | Cl 30,43 | N 12,02% |
| (233,05) | Gef. „ 41,12 | „ 2,64 | „ 30,65 | „ 12,01% |

8.2. 3-(1,2-Dibromäthyl)-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**26**, R = H, Hal = Br). Zur Lösung von 130 g (0,8 mol) 3-Vinyl-oxazolopyridin-on (**25**, R = H) und 0,3 g Hydrochinon in 800 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden bei 0–10° 128 g (0,8 mol) Brom in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff getropft. Nach 1/2 Std. Rühren bei 10° wurde klar filtriert und bei RT. im RV. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 500 ml Petroläther verrührt, abfiltriert und getrocknet: 244 g (95%), Smp. 70–73°. Nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther Smp. 71–73°.

| | | | | |
|--------------------|---------------|---------|----------|----------|
| $C_8H_6Br_2N_2O_2$ | Ber. C 29,85 | H 1,88 | Br 49,64 | N 8,70% |
| (321,96) | Gef. ,, 29,83 | ,, 1,92 | ,, 50,05 | ,, 8,96% |

8.3 3-(1,2-Dichloräthyl)-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**26**, R = Cl, Hal = Cl) wurde aus 196,5 g (1 mol) 3-Vinyl-6-chlor-oxazolopyridin-on (**25**, R = Cl), 0,5 g Hydrochinon und 80 g (1,12 mol) Chlor in 3 l Tetrachlorkohlenstoff analog 8.1. erhalten; Ausb. 199 g (74,5%), Smp. 60–65° mit höher schmelzenden Anteilen. Eine aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther umkristallisierte Probe schmilzt bei 63–73° und enthält noch immer höher schmelzende Anteile. Der zu tiefe Chlorgehalt weist auf das Vorliegen einer chlorärmeren Verunreinigung hin (vgl. Abschnitt 11.).

| | | | | |
|--------------------|--------------|--------|----------|-----------|
| $C_8H_5Cl_3N_2O_2$ | Ber. C 35,92 | H 1,88 | Cl 39,76 | N 10,47% |
| (267,50) | Gef. ,, 36,5 | ,, 1,9 | ,, 38,8 | ,, 10,6 % |

8.4. 3-(1,2-Dibromäthyl)-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**26**, R = Cl, Hal = Br) wurde aus 98 g (0,5 mol) 3-Vinyl-6-chlor-oxazolopyridin-on (**25**, R = Cl), 0,2 g Hydrochinon in 800 ml Tetrachlorkohlenstoff und 80 g (0,5 mol) Brom in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff analog 8.2. erhalten; Ausb. 165 g (93%), Smp. 70–73°. Nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther Smp. 72,5–74°.

| | | | | | |
|----------------------|---------------|---------|----------|---------|----------|
| $C_8H_5Br_2ClN_2O_2$ | Ber. C 26,96 | H 1,42 | Br 44,84 | Cl 9,95 | N 7,86% |
| (356,40) | Gef. ,, 26,99 | ,, 1,42 | ,, 44,95 | ,, 9,88 | ,, 7,95% |

8.5. 3-(1,2-Dichloräthyl)-6-brom-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**26**, R = Br, Hal = Cl) wurde aus 241 g (1 mol) 3-Vinyl-6-brom-oxazolopyridin-on (**25**, R = Br), 0,5 g Hydrochinon und 80 g (1,12 mol) Chlor in 3 l Tetrachlorkohlenstoff analog 8.1. erhalten; Ausb. 259 g (83%), Smp. 73–75° mit höher schmelzenden Anteilen. Eine aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther umkristallisierte Probe schmilzt bei 74–76° und enthält noch immer höher schmelzende Anteile. Der zu tiefe Chlorgehalt weist auf das Vorliegen einer chlorärmeren Verunreinigung hin.

| | | | | | |
|----------------------|--------------|--------|----------|----------|----------|
| $C_8H_5BrCl_2N_2O_2$ | Ber. C 30,80 | H 1,62 | Br 25,61 | Cl 22,73 | N 8,98% |
| (311,95) | Gef. ,, 31,4 | ,, 1,6 | ,, 26,6 | ,, 21,0 | ,, 9,2 % |

8.6. 3-(1,2-Dibromäthyl)-6-brom-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**26**, R = Br, Hal = Br) wurde aus 120 g (0,5 mol) 3-Vinyl-6-brom-oxazolopyridin-on (**25**, R = Br), 0,25 g Hydrochinon in 1500 ml Tetrachlorkohlenstoff und 80 g (0,5 mol) Brom in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff analog 8.2. erhalten; Ausb. 188 g (94%), Smp. 81–84°. Nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther Smp. 84–86°.

| | | | | |
|--------------------|---------------|---------|----------|----------|
| $C_8H_5Br_3N_2O_2$ | Ber. C 23,97 | H 1,26 | Br 59,80 | N 6,99% |
| (400,85) | Gef. ,, 23,96 | ,, 1,27 | ,, 60,40 | ,, 7,00% |

9. Dithiophosphorsäure-O, O-diäthyl-S-[(oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on-3-yl)-äth-1-yl]-ester (**28**, R = H, R' = C₂H₅), Beispiel der direkten Anlagerung von Dithiophosphorsäuren an 3-Vinyl-Verbindungen **25**: 324 g (2 mol) 3-Vinyl-oxazolopyridin-on (**25**, R = H) und 450 g (2,4 mol) O, O-Diäthyl-dithiophosphorsäure wurden in 1,5 l Toluol 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit 1 l Äther wurde mit 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Sole ausgeschüttelt, die Äther/Toluol-Phase getrocknet und eingedampft: 700 g Öl, das auf Anreiben kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus 700 ml Methanol 545 g (79%), Smp. 40–42°; Analyse und weitere Ester **28** s. Tab. 5.

10. Dithiophosphorsäure-O, O-dimethyl-S-[(oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on-3-yl)-2-chloräth-1-yl]-ester (**29**, R = H, Hal = Cl, R' = CH₃), Beispiel der Umsetzung von 3-(1,2-Dihalogenäthyl)-Derivaten (**26**): 35 g (0,15 mol) 3-(1,2-Dichloräthyl)-oxazolopyridin-on (**26**, R = H, Hal = Cl) und 35 g (0,2 mol) Ammonium-O, O-dimethyl-dithiophosphat wurden im

Gemisch von 200 ml Methanol und 75 ml Wasser durch kurzes Erwärmen auf 60° gelöst. Nach 24 Std. Stehen bei RT. hatte sich ein gelbes Öl abgeschieden. Die Mischung wurde kurz zum Sieden erhitzt, im RV. eingedampft, mit Wasser versetzt, ausgeäthert, die Ätherlösung neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (48 g) kristallisierte beim Anreiben. Nach Umkristallisieren aus 90 ml Methanol 20 g (38%), Smp. 66–68°; Analyse und weitere Ester **29** s. Tab. 6.

11. 3-(2-Chlorvinyl)-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (27, R = Cl, Hal = Cl). - Isolierung als Verunreinigung von 3-(1,2-Dichloräthyl)-6-chlor-oxazolopyridin-on (**26**, R = Cl, Hal = Cl). 53 g (0,2 mol) unreines **26** (R = Cl, Hal = Cl) und 37 g (0,21 mol) Ammonium-O,O-dimethyl-dithiophosphat wurden in 250 ml Acetonitril 3 Std. bei 60° gerührt. Nach Eindampfen wurde mit Wasser versetzt, ausgeäthert, die Ätherlösung neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. 43 g gelbes Öl wurden in 45 ml Methanol gelöst. Beim Stehen schieden sich 4,5 g Kristalle ab, Smp. 95–118°. Umkristallisieren aus 50 ml Methanol gab 3 g, Smp. 120–122°.

| | | | | |
|--------------------|---------------|---------|----------|-----------|
| $C_8H_4Cl_2N_2O_2$ | Ber. C 41,59 | H 1,75 | Cl 30,70 | N 12,13% |
| (231,05) | Gef. ,, 41,63 | ,, 1,91 | ,, 30,37 | ,, 12,36% |

Versuche, diese Verbindung gezielt durch Alkalinwirkung auf **26** (R = Cl, Hal = Cl) herzustellen, blieben erfolglos.

12. 3-(Dimethylaminomethyl)-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one 31. - 12.1. 3-(Dimethylaminomethyl)-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**31**, R = H). Zur Suspension von 272 g (2 mol) Oxazolopyridin-on **4** in 600 ml Wasser wurden unter leichter Kühlung bei 20–30° 240 g (2 mol) 40proz. wässrige Dimethylaminlösung (Auflösung durch Salzbildung) und dann 180 g (2,1 mol) 35proz. wässrige Formaldehydlösung getropft. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde gekühlt, die voluminöse Fällung abfiltriert, scharf abgepresst und i.V. bei 40° getrocknet: 278 g (72%), Smp. 77–80°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther Smp. 78–80°.

| | | | |
|-------------------|---------------|---------|-----------|
| $C_9H_{11}N_3O_2$ | Ber. C 55,94 | H 5,75 | N 21,75% |
| (193,21) | Gef. ,, 56,06 | ,, 5,95 | ,, 21,85% |

12.2. 3-(Dimethylaminomethyl)-6-chlor-oxazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-on (**31**, R = Cl). Analog aus 340 g (2 mol) 6-Chlor-oxazolopyridin-on (**15**); erhalten 340 g (75%), Smp. 75–80°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther Smp. 78–80°.

| | | | | |
|---------------------|---------------|---------|----------|-----------|
| $C_9H_{10}ClN_3O_2$ | Ber. C 47,48 | H 4,43 | Cl 15,57 | N 18,46% |
| (227,65) | Gef. ,, 47,64 | ,, 4,41 | ,, 15,84 | ,, 18,51% |

12.3. *Methylierungsprodukte 32.* Zur Lösung von 190 g (1 mol) 3-(Dimethylaminomethyl)-oxazolopyridin-on (**31**, R = H) in 750 ml Benzol wurden rasch 150 g (1,05 mol) Methyljodid getropft. Nach 4 Std. Rühren bei 35° wurde die gebildete Fällung abfiltriert, mit Benzol und Petroläther gewaschen und getrocknet: 226 g (67,5%), Smp. 200–220° (Zers.). Eine aus Wasser/Äthanol/Aceton umkristallisierte Probe schmilzt teilweise bei 218–225° (Zers.). Die Analysenwerte (J zu hoch, C und N zu tief) deuten auf eine teilweise zweite Quaternierung am Pyridin-Stickstoffatom hin.

| | | | | |
|-----------------------|--------------|--------|---------|-----------|
| $C_{10}H_{14}JN_3O_2$ | Ber. C 35,84 | H 4,21 | J 37,87 | N 12,54% |
| (235,15) | Gef. ,, 33,8 | ,, 4,4 | ,, 42,0 | ,, 11,6 % |

Ein einheitlicheres Methylierungsprodukt **32** (R = Cl) wurde aus **31** (R = Cl) in analoger Weise in 53% Ausbeute erhalten, Smp. 205–210° (Zers.). Nach Umkristallisieren aus Methanol/Benzol Smp. 212–215° (Zers.).

| | | | | | |
|-------------------------|---------------|---------|---------|----------|-----------|
| $C_{10}H_{13}ClJN_3O_2$ | Ber. C 32,50 | H 3,55 | Cl 9,59 | J 34,34 | N 11,37% |
| (369,59) | Gef. ,, 32,42 | ,, 3,52 | ,, 9,63 | ,, 34,41 | ,, 11,38% |

13. 2H-Benz-1,4-oxazin-3(4H)-on-Verbindungen. - 13.1. 2H-Benz-1,4-oxazin-3(4H)-on (**35**); gegenüber [26] verbessertes Verfahren⁹⁾. Zum Gemisch von 109 g (1 mol) o-Aminophenol, 200 g (2,39 mol) Natriumhydrogencarbonat, 660 ml Wasser und 660 ml Methyläthylketon

⁹⁾ Diese Arbeitsvorschrift verdanken wir Herrn Dr. R. Menassé.

wurden bei 5–15° 130 g (1,15 mol) Chloracetylchlorid getropft. Nach 1/2 Std. Rühren bei RT. wurde 1/2 Std. auf 70–75° erwärmt. Nach Abdampfen des Methyläthylketons wurde mit 200 ml Wasser versetzt, abfiltriert und aus 1 l Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert: 109 g (73%), Smp. 170–171°; Lit. [26]: Smp. 171–172°.

13.2. *4-Chlormethyl-2H-benz-1,4-oxazin-3(4H)-on* (**36**, Z = Cl). 149 g (1 mol) Benzoxazinon **35**, 200 g krist. Natriumacetat und 200 ml (2,5 mol) 38proz. wässrige Formaldehydlösung wurden auf 75° erwärmt (klare Lösung). Nach Kühlen auf RT. wurde das ausgeschiedene Öl (**36**, Z = OH) in 800 ml Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung getrocknet und auf –10° gekühlt. Nach Zufließenlassen von 350 g (2,95 mol) Thionylchlorid wurde 1 Std. bei RT. und 2 Std. bei 60° gerührt, im RV. eingedampft, der ölige Rückstand mit 500 ml Petroläther bis zur Kristallisation verrührt, abfiltriert und aus 300 ml Essigester/600 ml Petroläther umkristallisiert: 70 g (35%), Smp. 98–103°; nach nochmaligem Umkristallisieren Smp. 106–106,5°.

| | | | | |
|----------------|--------------|--------|----------|---------|
| $C_9H_8ClNO_2$ | Ber. C 54,70 | H 4,08 | Cl 17,95 | N 7,09% |
| (197,63) | Gef. „ 54,77 | „ 4,22 | „ 17,58 | „ 7,08% |

13.3. *Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(2H-benz-1,4-oxazin-3(4H)-on-4-yl)-methyl]-ester* (**37**, R' = CH₃). 39 g (0,2 mol) 4-Chlormethyl-benzoxazinon (**36**, Z = Cl) und 40 g (0,23 mol) Ammonium-O,O-dimethyl-dithiophosphat wurden in 200 ml Aceton 2 Std. bei 35° gerührt. Nach Eindampfen und Wasserzusatz wurde ausgeäthert, die Ätherlösung neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand bei 40°/0,01 Torr in einer Kurzwegdestillationsapparatur von flüchtigen Anteilen befreit: 48 g (75%) gelbes Öl.

| | | | | | |
|------------------------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| $C_{11}H_{14}NO_4PS_2$ | Ber. C 41,37 | H 4,42 | N 4,39 | P 9,72 | S 20,08% |
| (319,35) | Gef. „ 41,13 | „ 4,55 | „ 4,41 | „ 9,82 | „ 20,03% |

Mit 52 g (0,23 mol) Kalium-O,O-diäthyl-dithiophosphat wurden analog 62 g (89%) homologer *Diäthylester* erhalten.

| | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|--------|----------|-------------|--------|----------|
| $C_{13}H_{18}NO_4PS_2$ (347,40) | Ber. N 4,04 | P 8,93 | S 18,45% | Gef. N 4,19 | P 8,66 | S 18,20% |
|---------------------------------|-------------|--------|----------|-------------|--------|----------|

14. 2H-Pyrido[3,2-b]1,4-oxazin-3(4H)-on-Verbindungen. – 14.1. *2H-Pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on* (**38**); gegenüber [27] verbessertes Verfahren analog 17.1. Aus 110 g (1 mol) 2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**11**) wurden analog 13.1 101 g (67%) **38** erhalten; Smp. 204–205°. Lit.[27]: Smp. 205–206°.

14.2. *4-Chlormethyl-2H-pyrido[3,2-b]1,4-oxazin-3(4H)-on* (**39**, Z = Cl). 90 g (0,6 mol) Pyrido-oxazin-on (**38**), 120 g krist. Natriumacetat und 120 ml (1,5 mol) 37proz. wässrige Formaldehydlösung wurden bis zur Bildung einer klaren Lösung auf 95° erwärmt. Das beim Abkühlen ausgeschiedene Öl (**39**, Z = OH) wurde in 250 ml Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung getrocknet. Nach Kühlen auf –10° wurden 210 g (1,75 mol) Thionylchlorid rasch zugetropft. Dann wurde 2 Std. bei RT. und 2 Std. bei 60° gerührt, klarfiltriert, im RV. bei 30° eingedampft, der Rückstand mit Petroläther verrührt, abfiltriert und getrocknet: 111 g (93%). Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Smp. 119–121°. (Zers.)

| | | | | |
|------------------|--------------|--------|----------|----------|
| $C_8H_7ClN_2O_2$ | Ber. C 48,36 | H 3,56 | Cl 17,85 | N 14,11% |
| (198,62) | Gef. „ 48,22 | „ 3,57 | „ 17,51 | „ 13,82% |

14.3. *Dithiophosphorsäure-O,O-dimethyl-S-[(2H-pyrido[3,2-b]1,4-oxazin-3(4H)-on-4-yl)-methyl]-ester* (**40**, R = CH₃). 40 g (0,2 mol) rohes 4-Chlormethyl-pyrido-oxazinon (**39**, Z = Cl) und 40 g (0,23 mol) Ammonium-O,O-dimethyl-dithiophosphat wurden in 400 ml Aceton 2 Std. bei 35° gerührt. Nach Eindampfen und Zusatz von 400 ml Wasser wurde das ausgeschiedene Öl durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Nach Abfiltrieren und Umkristallisieren aus 50 ml Methanol 32 g (50%), Smp. 83–84°.

| | | | | | |
|--------------------------|--------------|--------|--------|--------|----------|
| $C_{10}H_{13}N_2O_4PS_2$ | Ber. C 37,49 | H 4,09 | N 8,75 | P 9,69 | S 20,02% |
| (320,34) | Gef. „ 37,57 | „ 4,20 | „ 8,66 | „ 9,69 | „ 20,23% |

Mit 52 g (0,23 mol) Kalium-O,O-diäthyl-dithiophosphat wurden analog 28,5 g (41%) homologer *Diäthylester* erhalten; Smp. 36–38°.

| | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|--------|----------|-------------|--------|----------|
| $C_{12}H_{17}N_2O_4PS_2$ (348,39) | Ber. N 8,04 | P 8,91 | S 18,41% | Gef. N 8,09 | P 8,94 | S 18,43% |
|-----------------------------------|-------------|--------|----------|-------------|--------|----------|

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 9. Mitt.: Helv. 58, 1521 (1975).
- [2] B. Brähler, R. Zimmermann & J. Reese, Chemische Werke Albert, Deutsche Auslegeschrift 1 125 929 (1962); J. Métivier, Rhône-Poulenc, Franz. Pat. 1 482 025 (1967).
- [3] Ch. Fest & K.-J. Schmidt, in R. Wegler, «Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel», Band 1, S. 340, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970; Ch. Fest & K.-J. Schmidt, «The Chemistry of Organophosphorus Pesticides», S. 129, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1973; H. Martin & C. R. Worthing, «Pesticide Manual», 4. Aufl., S. 406, British Crop Protection Council, 1974.
- [4] J. Brammer Petersen, J. Lei, N. Clauson-Kaas & K. Norris, «The Chemistry of Endialone», Kongelige Danske Videnskabernes Selskab, Matematisk-fysiske Meddelelser 36, Nr. 5 (1967).
- [5] J. Brammer Petersen, K. Norris, N. Clauson-Kaas & K. Svanholt, Acta chem. scand. 23, 1785 (1969).
- [6] N. Clauson-Kaas, N. Elming & Z. Tyle, Acta chem. scand. 9, 1 (1955); N. Clauson-Kaas & N. Elming, US Pat. 2 806 852 (1957).
- [7] E. Plazek & Z. Rodewald, Roczniki Chem. 16, 502 (1936) [Chem. Zbl. 1937 I, 3634]; R. C. De Selms, J. org. Chemistry 33, 478 (1968).
- [8] T. Takahashi & F. Yoneda, Pharmaceut. Bull. 5, 350 (1957) [Chem. Abstr. 52, 13 722 i (1957)].
- [9] J. V. Brammer Petersen & N. Clauson-Kaas, J. R. Geigy AG, Schweiz. Pat. 466 279 (1969).
- [10] J. Fraser & E. Tittensor, J. chem. Soc. 1957, 4625.
- [11] C. Graebe & S. Rostovzeff, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 2747 (1902).
- [12] J. P. English, J. H. Clark, J. W. Clapp, D. Seeger & R. H. Ebel, J. Amer. chem. Soc. 68, 453 (1946); C. R. Kolder & H. J. den Hertog, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 72, 853 (1953).
- [13] A. A. Oswald, Esso Res. & Eng. Co., US Pat. 3 658 840 (1972).
- [14] K. Rufenacht, Helv. 57, 1658 (1974).
- [15] J. D. Jamison, Hercules Powder Co., Franz. Pat. 1 494 077 (1967); *id.*, Hercules Inc., US Pat. 3 529 059 (1970).
- [16] H. Hopff, U. Wyss & H. Lüssi, Helv. 43, 135 (1960).
- [17] H. Hellmann, Angew. Chemie 69, 463 (1957).
- [18] K. Rufenacht, Helv. 56, 2186 (1973).
- [19] K. Thomas & D. Jerchel, «Die Einführung von Substituenten in den Pyridin-Ring», in W. Foerst, «Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie», Band III, S. 34, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- [20] W. H. Crowe, J. chem. Soc. 127, 2028 (1925).
- [21] A. Koshiro, Chem. pharmaceut. Bull. 7, 725 (1959) [Chem. Abstr. 55, 23492 i (1961)].
- [22] J. D. Crum & C. H. Fuchsman, J. heterocycl. Chemistry 3, 252 (1966).
- [23] H. Kristinsson & K. Rufenacht, CIBA-GEIGY AG, US Pat. 3 808 218 (1974) und 3 886 274 (1975); K. Rufenacht, CIBA-GEIGY AG, Deutsche Offenlegungsschriften 2 349 746, 2 401 935, 2 401 941, 2 401 957 und 2 401 975 (1974).
- [24] K. Szabo & J. Menn, J. agr. Food Chemistry 17, 863 (1969).
- [25] K. Sasse, «Organische Phosphorverbindungen», in «Methoden der Organischen Chemie» (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 12/2, S. 689–690, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1964.
- [26] R. D. Loudon & J. Ogg, J. Chem. Soc. 1955, 739.
- [27] N. Clauson-Kaas, H. Heide & G. Olsen, Acta chem. scand. 23, 2322 (1969).