

Synthese von 3-Hydroxy-1-oxo-4-alkyl-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2,1—*b*]thiazolen¹

Von

N. Hawlitzky und R. Haller

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

(Eingegangen am 21. Juli 1970)

Synthesis of 3-Hydroxy-1-oxo-4-alkyl-1H-benzo[d]pyrido[2.1—b]thiazoles

Ring closure of γ -[benzothiazolyl-(2)]-acetoacetates affords benzopyridothiazoles. In the reaction of these substituted acetoacetic acid esters with alkyl halides in the presence of bases, the formation of benzopyridothiazoles is observed; these heterocyclic compounds are alkyl-substituted at C-4. IR- and ¹H-NMR-spectral data of the benzopyridothiazoles and some of their derivatives are given.

γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäurealkylester können zu Benzopyridothiazolen cyclisiert werden. Bei Umsetzung solcher substituierter Acetessigester mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen erfolgt Cyclisierung zu Benzopyridothiazolen, die an C-4 alkylsubstituiert sind. IR- und ¹H-NMR-Daten dieser Heterocyclen und einiger ihrer Derivate werden mitgeteilt.

Acetondicarbonsäureester und o-Aminothiophenol ergeben in siedendem Xylol in einer charakteristischen Cyclisierungsreaktion² 3-Hydroxy-1-oxo-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2.1—*b*]thiazol (**1**). Bei raschem Abbruch dieser Reaktion ließ sich in geringer Ausbeute γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäureäthylester (**2**) isolieren; **2**, ebenso der entsprechende Methyl-ester **3**³, kann anschließend zu **1** cyclisiert werden. **2** (bzw. **3**) erhält man außerdem durch Veresterung von γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure (**4**), die nach *Babitschew*⁴ aus o-Aminothiophenol und 2.4.6-Trioxotetrahydropyran dargestellt wurde.

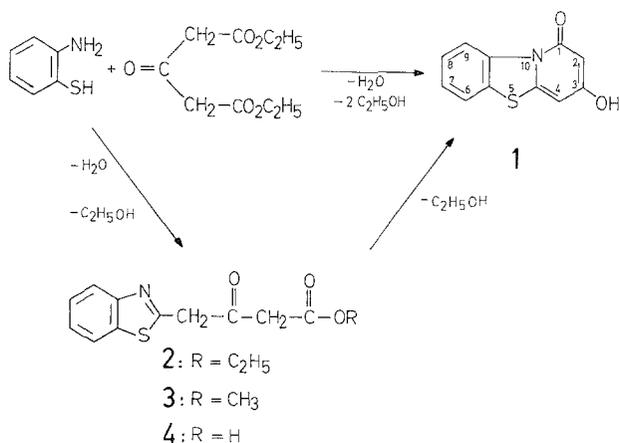
Bei Versuchen, die γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäureester (**2**, **3**) mit Alkylhalogeniden in der Seitenkette zu alkylieren, trat sogleich

¹ Aus der Dissertation N. Hawlitzky, Freiburg im Breisgau, 1970.

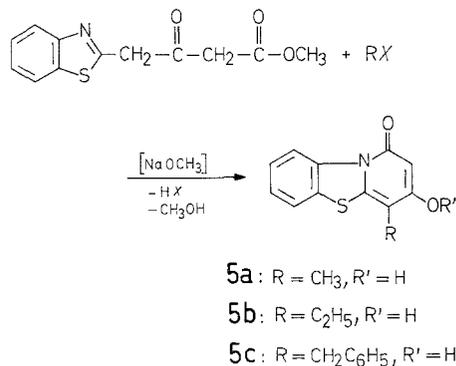
² N. Hawlitzky, R. Haller und K. W. Merz, Arch. Pharmaz. **301**, 17 (1968).

³ H. Achenbach, R. Haller und N. Hawlitzky, Chem. Ber. **103**, 677 (1970).

⁴ F. S. Babitschew, L. N. Mokröwa und L. W. Rysheva, J. obschtsch. Chem. [UdSSR] **32** (94), 506 (1962); Chem. Zbl. **1964**, 1-0883.



Ringschluß zu Verbindungen des Typs **5 a—c** ein. Die erwarteten Zwischenprodukte, alkylsubstituierte Acetessigester, konnten bisher nicht gefaßt werden.



Die bei dieser Reaktion isolierten Benzopyridothiazole **5 a—c** waren durchwegs an C-4 alkyliert. Sie sind also mit den Verbindungen *isomer*, die bei der Umsetzung von *o*-Aminothiophenol mit α -Alkyl-aceton-dicarbonsäureestern oder bei der C-Alkylierung des Natriumsalzes von **1** mit Alkylhalogeniden erhalten werden⁵.

Die phenolische Hydroxylgruppe an C-3 ließ sich leicht methylieren oder acetylieren (s. Tab. 1 b, 2). Das O-Äthylderivat von **5 b** (**5j**) wurde als Nebenprodukt bei der Ringschlußreaktion zu **5 b** neben der an C-4 alkylierten Verbindung erhalten.

Wie die an C-2 und C-4 unsubstituierte Verbindung **1** geben auch **5 a—c** verschiedene Substitutionsreaktionen am Pyridonring, die als

Hinweise auf die Stellung des Alkylsubstituenten zu werten sind: Z. B. geben **1** bzw. **5 a—c** mit salpetriger Säure 2-Nitroso-Derivate¹, und die Reaktion mit Aldehyden führt zu 1.1-Bis-[benzopyridothiazolyl-(2)]-alkanen¹. Diese Reaktionen werden von den isomeren, an C-2 alkylsubstituierten Benzopyridothiazolen nicht gegeben⁵. Eine eindeutige Festlegung der Stellung des Alkylsubstituenten war am Beispiel von **5 c** an Hand der Massenspektren möglich³.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der 3-Hydroxy-1-oxo-4-alkyl-1H-benzo[d]pyrido[2.1-b]thiazole (Tab. 1a) und einiger O-Methyl- bzw. O-Acetyl-Derivate (Tab. 1b)

Tabelle 1a

	5 a	5 b	5 c
R	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
R'	H	H	H
OH		— 1.10	
H(2)	4.29	4.29	4.22
H(6)	2.26	2.18	2.24
H(7, 8)	2.68	2.62	2.64
H(9)	1.00	0.98	0.94
CH ₂	—	7.52	6.16
CH ₃	8.02	8.91	—

Tabelle 1b

	5 d	5 e	5 f	5 g
R	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
R'	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COCH ₃
H(2)	4.17	4.17	4.09	3.82
H(6)	2.21	2.24	2.19	2.16
H(7, 8)	2.62	2.64	2.64	2.60
H(9)	0.98	0.98	0.98	0.92
CH ₂	—	7.54	6.22	7.52
CH ₃	8.02	8.91	—	8.89
COCH ₃	—	—	—	7.71
OCH ₃	6.17	6.17	6.18	—

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), gegen TMS als inneren Standard. Lösungsmittel: Hexadeuterodimethylsulfoxid. Die Spektren von **5 b** und **5 f** wurden bei + 25°, von **5 g** bei + 60°, die übrigen bei + 70° aufgenommen.

In den ¹H-NMR-Spektren der Benzopyridothiazole **5 a—c** (Tab. 1) tritt das Signal des einzelnen Protons an C-2 als scharfes Singulett auf. Eine tautomere β -Diketon-Struktur scheidet somit aus. Durchweg

⁵ R. Haller und N. Hawlitzky, Arch. Pharmaz., im Druck.

wird in den Spektren von **5 a—c** oder den entsprechenden Derivaten (Tab. 1) das Signal von H(2) bei deutlich höherem Feld beobachtet als in den Spektren der isomeren, an C-2 alkylierten Verbindungen⁵ das Signal von H(4). Das Spektrum der Protonen des Phenylrings H(6)—H(9) ist bei **5 a—c** den Spektren von **1** bzw. der an C-2 alkylierten Verbindungen⁵ erwartungsgemäß sehr ähnlich; dementsprechend erfolgte die in Tab. 1 angegebene Zuordnung. Auffallend ist auch in den Spektren dieser Verbindungen die für das Signal von H(9) festzustellende starke paramagnetische Verschiebung (Tab. 1a, 1b), die auf den Anisotropieeffekt der benachbarten cyclischen Säureamidstruktur zurückgeführt werden kann.

In den IR-Spektren der Benzopyridothiazole **5 a—c** sind wie bei **1** oder den 2- und 2.4-alkylierten Verbindungen⁵ im Bereich von 2100 bis 3200 cm⁻¹ starke, breite Absorptionsbanden (ν O—H) festzustellen; in kristallinem Zustand bestehen folglich intensive, intermolekulare Wasserstoffbrücken. In den Spektren der O-Alkyl- und O-Acetyl-Derivate fehlen solche Banden. Die ν C=O(Amid)-Bande wird in den Spektren (in KBr) von **5 a—c** bei 1650 cm⁻¹ festgestellt, in den Spektren der O-Methyl- (**5 d—f**) wie der O-Acetyl-Derivate (**5 g—i**) im Bereich von 1661—1664 cm⁻¹. Bei allen untersuchten, an C-4 alkylierten Benzopyridothiazolen und ihren Derivaten werden diese Banden bei einer um ~ 20 cm⁻¹ höheren Frequenz beobachtet als bei den isomeren, an C-2 alkylierten Verbindungen. Diese Beobachtung kann — neben der chemischen Verschiebung des Methinprotons im ¹H-NMR-Spektrum — zu einer orientierenden Unterscheidung isomerer Benzopyridothiazole herangezogen werden.

Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren wurde uns durch Herrn Dr. H. Friebohn, Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft, Freiburg im Br., ermöglicht; wir sind ihm dafür zu großem Dank verpflichtet. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA 100 aufgenommen, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer PE 125. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heitzschmikroskop (Fa. Reichert/Wien) bestimmt.

*3-Hydroxy-1-oxo-1H-benzo[*d*]pyrido[2,1-*b*]thiazol (1)*

a) 1 g γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure-methyl (**3**)³ oder -äthylester (**2**) wird in 70 ml Xylol suspendiert und 20 Min. zum Sieden erhitzt. Kristallines **1**, Ausb. von $\sim 90\%$, Schmp. 295—297°.

b) 1 g **3** wird geschmolzen und im Ölbad 30 Min. auf 160—180° erhitzt. Der kristalline Rückstand (Schmp. 295—297°) wird aus Dimethylformamid (*DMF*)/Wasser umkristallisiert; Ausb. 75% d. Th.

Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind mit dem bei direkter Kondensation von Acetondicarbonsäureestern und o-Aminothiophenol erhaltenen Benzopyridothiazol **1** identisch (IR-Spektren, *DC*, Mischschmp.).

γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäureäthylester (**2**)

a) 4.7 g (20 mMol) γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigsäure (**4**)⁴ werden in einer Mischung von 100 ml absol. Äthanol und 5 ml konz. H₂SO₄ gelöst und 7 Stdn. zum Sieden erhitzt; bei Wasserzusatz scheiden sich glänzende, goldfarbene Kristallplättchen ab. Schmp. 119—120° (aus Äthanol/Wasser); Ausb. 3.7 g (70% d. Th.).

C₁₃H₁₃NO₃S. Ber. C 59.30, H 4.98, N 5.32.

Gef. C 59.11, H 5.12, N 5.34.

b) 20.2 g (100 mMol) Acetondicarbonsäurediäthylester in 30 ml Xylol werden rasch in eine sied. Lösung von 12.5 g (100 mMol) o-Aminothiophenol in 50 ml Xylol getropft. Nach 15 Min. Sieden am Wasserabscheider wird die Reaktion abgebrochen; der aus der gekühlten Lösung gebildete Niederschlag wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1 g (5% d. Th.) **2**. Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind identisch.

Zur Darstellung des entsprechenden Methylesters (**3**) vgl.³.

3-Hydroxy-1-oxo-4-methyl-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2.1-*b*]thiazol (**5 a**)

5 g (20 mMol) **3** werden in 50 ml absol. Methanol, dem 0.4 g Na zugesetzt worden waren, gelöst; eine Lösung von 2.9 g (20 mMol) CH₃J in 15 ml absol. Methanol wird zugetropft. Nach 7stdg. Erhitzen wird der Niederschlag mit Methanol ausgewaschen und aus *DMF*/H₂O umkristallisiert. Schmp. 307°; Ausb. 2.2 g (47% d. Th.).

C₁₂H₉NO₂S. Ber. C 62.31, H 3.92, N 6.06.

Gef. C 62.49, H 4.06, N 6.11.

Tabelle 2. 3-Methoxy- und 3-Acetoxy-1-oxo-4-alkyl-1*H*-benzo[*d*]pyrido[2.1-*b*]thiazole

	Substituent an C-4	Summen- formel	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	Analysen (Ber./Gef.)		
					C	H	N
5d	Methyl	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ S	212	75	63.65, 4.52, 5.71 63.73, 4.66, 5.63		
5e	Äthyl	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S	190	95	64.85, 5.05, 5.40 64.79, 5.06, 5.44		
5g	Äthyl	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ S	178	60	62.71, 4.56, 4.88 62.83, 4.55, 4.98		
5h	Methyl	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ S	201	68	61.53, 4.06, 5.13 61.64, 4.17, 4.94		
5i	Benzyl	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃ S	161	69	68.75, 4.33, 4.01 68.80, 4.42, 3.87		

*3-Hydroxy-1-oxo-4-äthyl-1H-benzo[d]pyrido[2.1-*b*]thiazol (5 b)*

Analog **5 a** unter Verwendung von 3.2 g (20 mMol) C₂H₅J in 15 ml Methanol. Der Niederschlag, bestehend aus **5 b** und **5 j**, wird in 2*n*-NaOH suspendiert und dekantiert (Rückstand *R*). Das alkal. Filtrat wird mit verd. H₂SO₄ angesäuert, der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Kristalle (aus DMF/H₂O) Schmp. 278° (Subl. ab ~240°); Ausb. 1.6 g (32%).

C₁₃H₁₁NO₂S. Ber. C 63.65, H 4.52, N 5.71.
Gef. C 63.83, H 4.71, N 5.50.

*3-Äthoxy-1-oxo-4-äthyl-1H-benzo[d]pyrido[2.1-*b*]thiazol (5 j)*

Der Rückstand *R* von der Darstellung von **5 b** wird alkalifrei gewaschen; nach Umkristallisieren aus DMF/H₂O gelbe Nadeln, Schmp. 205°; Ausb. 0.8 g (16%).

C₁₅H₁₅NO₂S. Ber. C 65.92, H 5.53, N 5.13.
Gef. C 65.79, H 5.57, N 5.11.

Zur Darstellung von **5 c** vgl.³

O-Methylierung: 1 g **5 a** bzw. **5 b** wird in NaOH gelöst und unter Rühren bei alkalisch gehaltener Reaktion mit Dimethylsulfat mehrere Stdn. gerührt; die in feinkristalliner Form ausgeschiedenen Verbindungen werden mit Wasser alkalifrei gewaschen. **5 d** wird aus DMF/H₂O, **5 e** aus Methanol/Wasser umkristallisiert (Tab. 2). Zur Darstellung von **5 f** vgl.³

O-Acetylierung: 1 g **5 a**, **b** oder **c** werden mit 50 ml Pyridin/Ac₂O (3 : 1) 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, die Lösungen anschließend im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mehrfach umkristallisiert: **5 h** und **5 i** aus Äthanol/Wasser, **5 g** aus Methanol/Wasser (Tab. 2).