

Über die Reaktion von Pyridylthioharnstoffen mit einigen Acetylen-Verbindungen

Heterocyclen, 103. Mitt.

Von

B. Stanovnik und M. Tisler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana,
Jugoslawien

(Eingegangen am 12. Februar 1973)

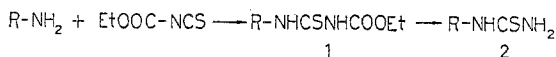
*Heterocycles, CIII: Reaction of Pyridylthioureas with Some
Acetylenic Compounds*

Pyridylthioureas were prepared by hydrolysis and decarboxylation of the corresponding N-ethoxycarbonyl-N'-pyridylthioureas. Pyridylthioureas reacted with esters of acetylene dicarboxylic acid to form derivatives of thiazolinone (6).

Es ist bekannt, daß Thioharnstoffe mit Verbindungen mit aktivierten Dreifachbindungen Additionsprodukte bilden. Für die entstandenen Produkte wurden verschiedene Strukturen vorgeschlagen, und zwar wurden die Produkte als Derivate des 1,3-Thiazin-4-ons (3)¹⁻⁴, des Imidazolidins (5)⁵ oder Thiazolidins (6, 7)^{6, 7} formuliert. Da theoretisch in der heterocyclischen Reihe noch andere Strukturen (4, 8, 9) möglich sind, schien es uns wünschenswert, die Reaktion mit Pyridylthioharnstoffen eingehend zu untersuchen.

In der Literatur sind nur wenige Pyridylthioharnstoffe beschrieben, und diese wurden unter Verwendung der in der aliphatischen und aromatischen Reihe viel benutzten Methode, d. i. die Reaktion einesamins mit CS₂ bereitet^{8, 9}. Diese Methode hat sich für die Herstellung verschiedener substituierter Pyridylthioharnstoffe als ungeeignet erwiesen, da die Produkte nur in geringen Ausbeuten zu erhalten waren; oft kam es ausschließlich zur Bildung von disubstituierten Thioharnstoffen, was auf eine intermediäre Bildung von entsprechenden Isothiocyanaten zurückzuführen ist. Gut zugänglich sind aber die Pyridylthioharnstoffe aus N-Äthoxycarbonyl-N'-pyridylthioharnstoffen¹⁰, die durch Kondensation von Aminopyridinen mit Äthoxycarbonyl-isothiocyanat entstehen. N-Äthoxycarbonyl-N'-pyridylthioharnstoffe lassen sich leicht nach Verseifung und Decarboxylierung in die entsprechende Pyridylthioharnstoffe (2) überführen (Tab. 1). In einigen Fällen wurden auch in geringer Menge die früher beschriebenen Pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazine¹⁰ isoliert.

Pyridylthioharnstoffe reagieren leicht mit Estern der Acetylen-dicarbonsäure, und die Analyse zeigt, daß es sich um Additionsprodukte

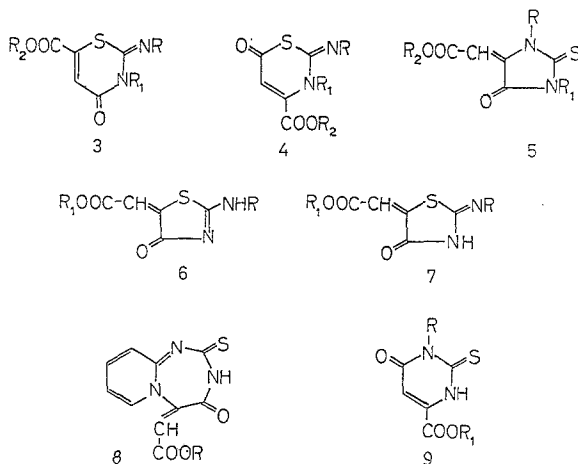


handelt. Die Bildung von cyclischen Verbindungen kann man auf verschiedene Weisen interpretieren, und die Produkte kann man unter anderem den Formeln 3—9 entsprechend formulieren. Aus den chemischen

Tabelle 1. Pyridylthioharnstoffe, R-NHCSNH₂

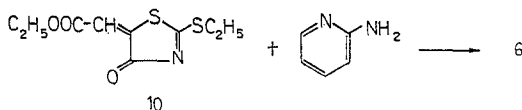
R	Schmp.	Umkristallisation aus
2-Pyridyl	146—148°	n-Propanol
3-Methyl-2-pyridyl	157—158°	Äthanol/Wasser
4-Methyl-2-pyridyl	221—222°	Äthanol
6-Methyl-2-pyridyl	193—194°	Benzol/n-Hexan
4,6-Dimethyl-2-pyridyl	262—263°	Äthanol/Wasser
3-Pyridyl	164—165°	Äthanol

Verschiebungen des Pyridinringes geht hervor, daß die Struktur 8 auszuschließen ist, und auf Grund einer negativen Jod-Azid-Reaktion¹¹ sind Strukturen mit exocyclischem Schwefel-Atom, wie 5 und 9, nicht zutreffend.



Auf Grund folgender Reaktion war es möglich, zwischen den Strukturen 3, 4 und 6 zu unterscheiden: Dithiocarbamidsäure-äthylester und

Acetylendicarbonsäure-diäthylester wurden in das bekannte 5-Äthoxycarbonylmethylen-2-äthylthio-4-thiazolidon (**10**) übergeführt; diese Verbindung ergab nach Erhitzen mit einer alkoholischen Lösung von 2-Aminopyridin ein Produkt, das sich mit der Verbindung **6** als identisch erwies.



Für die Verbindung **6** ist auch eine tautomere Form, **7**, denkbar, jedoch konnte Struktur **6** spektroskopisch gestützt werden. Die bei 1689 cm^{-1} auftretende intensive Bande kann als Ringcarbonylbände gedeutet werden; ihre Lage ist nicht typisch für γ -Lactame¹², aber dieselbe wie bei Verbindung **10**. Auch die chemischen Verschiebungen für die NH-Gruppen bei Verbindung **6** und 2-Cyanamino-pyridin liegen in demselben Bereich.

Addition von anderen Acetylenverbindungen, wie z. B. Phenylacetylen, Propargylbromid oder Propiolsäure, an Pyridylthioharnstoff fand unter denselben Reaktionsbedingungen nicht statt. Auch Propiolsäure-äthylester reagierte in Acetonitrillösung nicht, in äthanolischer Lösung kam es aber zur Bildung von 2-Cyanamino-pyridin. Offensichtlich trat auch hier zuerst eine Addition an das Schwefelatom ein, anschließend erfolgte aber Spaltung und Bildung der Cyanamino-Verbindung.

Endlich sei noch erwähnt, daß bei Pyridyl-2'-thioharnstoff keine Acetylierung mit Isopropenyl-acetat stattfindet und daß auch mit Chlorameisensäureester in Gegenwart von Triäthylamin keine Reaktion beobachtet werden konnte. In Gegenwart von Pyridin wurde jedoch 2-Äthoxycarbonylamino-pyridin gebildet.

Bei allen untersuchten Pyridylthioharnstoffen läßt sich im Massenspektrum eine typische Fragmentierung erkennen; bei allen Verbindungen sind die Ionen $M-17$, $M-33$ und $M-59$, vereinbar mit einem NH_3 , SH- und HSCN-Fragment, zu erkennen. Der schrittweise Abbau von N-Äthoxycarbonyl-N'-pyridylthioharnstoffen deutet auf eine Abspaltung des COOEt-Fragments ($MZ\ 73$) hin, und in den Massenspektren erscheinen Signale, die den entsprechenden Pyridylisothiocyanaten entsprechen. Für die cyclischen Verbindungen des Typ **6** läßt sich die Abspaltung von COOR-Fragmenten sowie des CHCS-Fragments ($MZ\ 57$) erkennen; in den Spektren findet man Peaks der entsprechenden Cyanaminopyridine.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt. Die IR-Spektren wurden auf einem Infracord Modell 137 Spektrophotometer, die NMR-Spektren mit Hilfe eines Jeol JNM-C-60HL-Apparates aufgenommen (*TMS* als interner Standard). Die Massenspektren wurden auf einem Hitachi-Perkin Elmer RMU-6L-Apparat aufgenommen.

Allgemeines Verfahren zur Herstellung von Pyridylthioharnstoffen

0,5 g der entsprechenden Äthoxycarbonyl-Verbindung (**1**) wurden in 3 ml *n*-NaOH-Lösung 15 Min. (im Falle des β -Pyridylderivates 1 Stde.) zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und umkristallisiert; Ausb. 54—78%. Aus dem Filtrat konnte nach Ansäuern in einigen Fällen in geringer Menge das entsprechende Pyrido[1,2-*a*]-1,3,5-triazin¹⁰ isoliert werden. Die dargestellten Verbindungen sind in Tab. 1 genannt. Die Analysen und aufgenommenen Massenspektren entsprechen den angeführten Bruttoformeln.

N-Äthoxycarbonyl-*N'*-(6-methyl-2-pyridyl)-thioharnstoff

(**1**, R = 6-MeC₅H₃N-2-)

Eine heiße Lösung von 2-Amino-6-methylpyridin (1,62 g) in 10 ml CHCl₃ wurde mit 1,96 g Äthoxycarbonyl-isothiocyanat¹³ 15 Min. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermind. Druck eingedampft, der Rückstand nach Erstarren aus Äthanol unter Zusatz von etwas Wasser umkristallisiert. Schmp. 116—118°. Massenspektrum: $M^+ = 239$.

C₁₀H₁₃N₃O₂S (239,2). Ber. C 50,20, H 5,48, N 17,57.
Gef. C 50,37, H 5,32, N 17,88.

N-Äthoxycarbonyl-*N'*-(3-pyridyl)-thioharnstoff (**1**, R = 3-C₅H₄N)

Schmp. 170—172° (aus Äthanol). Massenspektrum: $M^+ = 225$.

Andere *N*-Äthoxycarbonyl-*N'*-pyridylthioharnstoffe wurden früher beschrieben¹⁰.

5-Äthoxycarbonylmethylen-2-(2-pyridylamino)-4-thiazolinon

(**6**, R = 2-Pyridyl, R₁ = Et)

a) Eine heiße Lösung von Pyridyl-2-thioharnstoff (0,77 g) in 10 ml Methanol wurde mit 0,85 g Acetylendicarbonsäure-diäthylester 5 Min. zum Sieden erhitzt. Zur Analyse wurde aus viel Acetonitril umkristallisiert, Schmp. 260—262°.

IR-Spektrum (KBr): 1706 (COOEt) und 1689 cm⁻¹ (—CO—). Massenspektrum: $M^+ = 277$. NMR-Spektrum (in DMSO-d₆, 130°): $\tau = 2,80$ (m, H-3 und H-5), 2,20 (m, H-4), 1,55 (m, H-6), 3,37 (s, —CH=), 5,75 (q, CH₂CH₃), 8,70 (t, CH₂CH₃), 6,2 (breit, NH); $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,5$ Hz.

C₁₂H₁₁N₃O₃S (277,3). Ber. N 15,16. Gef. N 15,17.

b) Dithiocarbaminsäure-äthylester wurde mit Acetylendicarbonsäure-diäthylester in 5-Äthoxycarbonylmethylen-2-äthylthio-4-thiazolinon (**10**) nach dem beschriebenen Verfahren¹⁴ übergeführt.

NMR-Spektrum (in CDCl_3 , 31°): $\tau = 3,23$ (s, $-\text{CH}=\text{}$), $5,76$ (q, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), $8,57$ (t, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,5$ Hz; $\tau = 6,63$ (q, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$), $8,68$ (t, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$), $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7,5$ Hz.

IR-Spektrum: 1689 ($-\text{CO}-$) und 1712 cm^{-1} (COOEt).

Eine heiße Lösung von **10** (0,245 g) in 5 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 0,094 g Acetylendicarbonsäure-diäthylester in 3 ml Äthanol versetzt und 45 Min. zum Sieden erhitzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde (Schmp., Mischschmp., IR- und NMR-Spektrum) mit der unter a) beschriebenen Verbindung identifiziert.

Ähnlich wie unter a) beschrieben, wurden noch folgende Verbindungen dargestellt:

5-Methoxycarbonylmethylen-2-(2-pyridylamino)-4-thiazolinon

(**6**, R = 2-pyridyl, $R_1 = \text{Me}$)

Schmp. $258-263^\circ$ (aus Acetonitril). Massenspektrum: $M^+ = 263$.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (263,27). Ber. N 15,97. Gef. N 16,06.

5-Methoxycarbonylmethylen-2-(4-methyl-2-pyridylamino)-4-thiazolinon

(**6**, R = 4-Methyl-2-pyridyl, $R_1 = \text{Me}$)

Schmp. (aus Acetonitril): ab 280° (Zers.). Massenspektrum: $M^+ = 277$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (277,3). Ber. N 15,16. Gef. N 14,86.

5-Methoxycarbonylmethylen-2-(6-methyl-2-aminopyridyl)-4-thiazolinon

(**6**, R = 6-Methyl-2-pyridyl, $R_1 = \text{Me}$)

Schmp. $276-281^\circ$ (Zers.) (aus Acetonitril). Massenspektrum: $M^+ = 277$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. N 15,16. Gef. N 14,87.

Reaktion von 2-Pyridyl-thioharnstoff mit Propiolsäure-äthylester

Eine Lösung von 0,51 g **2** (R = 2-Pyridyl) in 10 ml absol. Äthanol und 0,33 g Propiolsäure-äthylester¹⁵ wurde 30 Min. zum Sieden erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stengelassen. Nach Eindampfen im Vak. hinterblieb öliges Produkt, das bald kristallisierte. Schmp. (aus Benzol) $160-162^\circ$.

Massenspektrum: $M^+ = 119$. NMR-Spektrum (in $\text{DMSO}-d_6$): $\tau = 3,03$ (m, H-3), $2,30$ (m, H-4), $3,35$ (m, H-5), $2,20$ (m, H-6), $6,40$ (breit, NH).

Die Verbindung erwies sich als identisch mit der durch Desulfurierung von Pyridyl-2'-thioharnstoff erhaltenen Verbindung¹⁶.

Reaktion von 2-Pyridyl-thioharnstoff mit Chlorameisensäure-äthylester

Eine Lösung von 0,76 g **2** (R = 2-Pyridyl) in 10 ml Pyridin und 1 ml Chlorameisensäure-äthylester wurden zum Sieden 15 Min. erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde etwas Wasser zugefügt und die ausgeschiedenen Kristalle aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 103° (Lit.¹⁷ $104-105^\circ$). Massenspektrum: $M^+ = 166$.

Literatur

- ¹ *H. G. Viehe*, Chemistry of Acetylenes, S. 283. New York: Marcel Dekker. 1969.
- ² *J. W. Lown* und *J. C. N. Ma*, *Canad. J. Chem.* **45**, 939 (1967).
- ³ *E. Winterfeldt* und *J. M. Nolke*, *Chem. Ber.* **100**, 3671 (1967).
- ⁴ *Y. Kishida* und *A. Terada*, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **16**, 1351 (1968); *Chem. Abstr.* **69**, 95849 (1968).
- ⁵ *H. Sasaki*, *H. Sakata* und *Y. Iwanami*, *J. Chem. Soc. Japan*, **85**, 704 (1964); *Chem. Abstr.* **62**, 14678 (1965).
- ⁶ *L. K. Mushkato* und *G. Y. Yangel*, *Ukr. Khim. J.* **21**, 732 (1955); *Chem. Abstr.* **50**, 16751 (1956).
- ⁷ *J. B. Hendrickson*, *R. Rees* und *J. F. Templeton*, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 107 (1964).
- ⁸ *E. B. Knott*, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1644.
- ⁹ *A. E. S. Fairfull* und *D. A. Peak*, *J. Chem. Soc.* **1955**, 796.
- ¹⁰ *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, *Synthesis* **1972**, 308.
- ¹¹ *F. Feigl*, *Qualitative Analysis by Spot Tests*, S. 353. Amsterdam: Elsevier. 1947.
- ¹² *L. J. Bellamy*, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, S. 176. London: Methuen. 1954.
- ¹³ *J. Goerdeler* und *J. Neuffer*, *Chem. Ber.* **104**, 1606 (1971).
- ¹⁴ *R. K. Ralph*, *G. Shaw* und *R. N. Naylor*, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1169.
- ¹⁵ *F. Straus* und *W. Voss*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **59**, 1681 (1926).
- ¹⁶ *R. Charonnat*, *F. Le Perdriel*, *Ann. Pharm. Fr.* **26**, 469 (1968); *Chem. Abstr.* **70**, 37615 (1969).
- ¹⁷ *R. L. Shriner* und *R. G. Child*, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 549 (1952).