

SYNTHESE UND STRUKTURAUFKLÄRUNG NEUER THIAZOLO[3,2-a]-PYRIDINVERBINDUNGEN

U. OLTHOFF, R. HÜTTENRAUCH und K. MATTHEY

Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm Jena, DDR

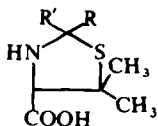
(Received in Germany 12 November 1970; Received in the UK for publication 18 December 1970)

Zusammenfassung—Die Synthese von 2,3-Dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3,7-dicarbonsäuren bzw. -3-carbonsäuren aus α -Amino- β -mercaptocarbonsäuren und Citronensäure wird beschrieben. Die Struktur der Verbindungen ging aus ihrem Abbau, dem spektroskopischen Verhalten und anderen Eigenschaften hervor.

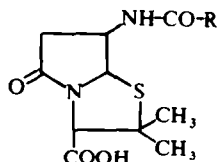
Abstract—The synthesis of 2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridone-(5)-3,7-dicarboxylic acids and -3-carboxylic acids by reaction of α -amino- β -mercaptocarboxylic acids with citric acid is described. The structure of the compounds was confirmed by their decomposition, the spectroscopic behaviour and other properties.

D-PENICILLAMIN reagiert mit Citronensäure unter Bildung neuer heterocyclischer Verbindungen.¹ Da Penicillamin in allen Penicillinen vorkommt, selbst als Wirkstoff Verwendung findet und die Wechselwirkung mit Citronensäure sowohl in einigen Puffersystemen als auch im Organismus möglich ist, haben wir die Struktur dieser Reaktionsprodukte untersucht.

Aus der Literatur geht hervor, dass Penicillamin zum Aufbau verschiedener heterocyclischer Derivate geeignet ist.² Mit Oxoverbindungen entstehen Thiazolidine (I), ein γ -Lactamring (II) tritt bei der Umsetzung mit γ -Lactonen auf,^{2,3,4} Penicillinanalogue mit δ -Lactamring (III und IV) werden bei der Reaktion mit Methyl-5-oxo-4-phthalimidopentanoat gebildet^{5,6}, und die Reaktion mit α -Amino-acrylsäurederivaten führt zu 1,4-Thiazepinen (V).⁷ Ähnliche Reaktivität besitzt Cystein.^{3,4,8,9}

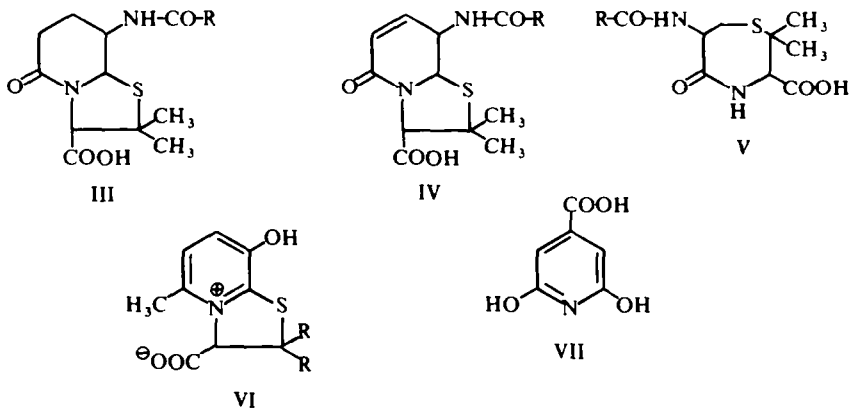


I



II

Auch in den penicillaminhaltigen Naturstoffen ist die Aminosäure am Aufbau heterocyclischer Ringsysteme beteiligt. Neben den Penicillinen sind in dieser Hinsicht die aus Leberhydrolysaten isolierten¹⁰ Dihydro-thiazolo[3,2-a]pyridinium-carboxylate (VI) zu nennen. Für das Verhalten der Citronensäure besitzt die Bildung von Citrazinsäure (VII) Interesse. Die Verbindung entsteht bei der Umsetzung mit Ammoniak, Harnstoff und anderen NH_3 -abspaltenden Stoffen.¹³ Sie wird auf



Grund ihrer intensiven blauen Fluoreszenz zum Nachweis¹¹ und zur Gehaltsbestimmung¹² der Citronensäure herangezogen.

Synthesen

Die Umsetzungen wurden von uns mit der D-Form des Penicillamins durchgeführt. Die erhaltenen Verbindungen waren optisch inaktiv. Die vergleichsweise durchgeführten Untersuchungen mit Verbindungen anderer Konfiguration, wie L-Cystein und Benzylpenicillin, ergaben ebenfalls optisch inaktive Reaktionsprodukte. Daher ist anzunehmen, dass die L-Form und das Razemat des Penicillamins die gleiche Reaktion eingehen und die Ergebnisse auf diese Verbindungen übertragbar sind. Die Umsetzung von Penicillamin mit Citronensäure erfolgte bereits in wässriger Lösung. Dabei beschleunigten niedriger pH-Wert (pH 1–2) und Temperaturerhöhung die Reaktion. Die Reaktionsprodukte wurden zunächst durch DC getrennt. Nach der Entwicklung auf Kieselgel-G-Schichten mit saurem Partridge-Gemisch als Laufmittel wurden unter einer UV-Lampe zwei intensiv blau fluoreszierende Substanzen mit den hR_f -Werten 38–44 und 63–69 festgestellt. Die Substanz mit dem niedrigeren hR_f wurde dabei als Hauptprodukt erkannt (Verbindung A).

Die Aufarbeitung der wässrigen Lösung durch CHCl_3 -Extraktion ergab geringe Mengen zweier durch den Schmelzpunkt und das IR-Spektrum unterscheidbarer Substanzen. Neben Verbindung A (Fp. 241–242°) wurde ein Derivat mit dem Schmelzpunkt 198–204° (Verbindung B) isoliert. Im DC besaßen beide Substanzen jedoch den gleichen hR_f -Wert (hR_f 38–44). Die dritte fluoreszierende Substanz (s. o., hR_f 63–69; Verbindung C) konnte durch Extraktion der wässrigen Lösung nicht erhalten werden. Quantitative Untersuchungen des Umsetzungsgrades (in wässrigen Lösungen) ergaben,¹ dass die Konzentration der gebildeten Fluoreszenzprodukte höchstens 0,05% der theoretisch möglichen Menge erreichte und nach einiger Zeit durch Zersetzung wieder abfiel.

In wesentlich verbesserter Ausbeute war Verbindung A darzustellen, indem Penicillamin mit einem Überschuss an Citronensäure (Hydrat) längere Zeit im Vakuum auf 150° erhitzt wurde. Quantitative Fluoreszenzmessungen ergaben, dass unter diesen Bedingungen die Umsetzung nach etwa 2 h ein Maximum erreicht und 80–90% der Theorie beträgt. Die Synthese gelang auch mit dem kürzlich beschriebenen

Citronensäureanhydrid.¹⁴ Diese Variante bot wegen des niedrigeren Schmelzpunktes des Anhydrids (120–123°) für das Schmelzverfahren Vorteile, da mit weniger Nebenreaktionen zu rechnen war.

In ähnlicher Weise gelang es, die Verbindung C gleichfalls durch Zusammenschmelzen von Penicillamin mit Citronensäure zu erhalten. Nach der oben beschriebenen Reaktionsphase (2 h bei 150°) wurde das Gemisch auf 250° erhitzt. Diese Temperatur hielten wir aufrecht, bis keine Gasentwicklung mehr erkennbar war. Bei der Aufarbeitung wurde nur eine Substanz (Verbindung C) isoliert. Im DC besass sie einen hR_f -Wert im Bereich von 63–69 und war mit der in wässrigen Lösungen chromatographisch gefundenen Substanz (s. o.) identisch. Sie entstand auch quantitativ, wenn Verbindung A so lange auf 250° erhitzt wurde, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat.

Unter analogen Bedingungen wurde ein Umsetzungsprodukt aus L-Cystein mit Citronensäure erhalten (Fp. 265–269°).

Verbindung B konnte schliesslich durch Zusammenschmelzen mit entwässelter Citronensäure in guter Ausbeute gewonnen werden. Auch entstand sie beim Umlösen von Verbindung A aus CHCl_3 oder DMSO.

Eigenschaften und Reaktionen

Verbindung A (Fp. 241–242°) kristallisierte in gelben Nadeln. Beim Schmelzen zersetzte sie sich unter starkem Schäumen. Das Zersetzungsprodukt sublimierte in grossen, tiefgelben Nadeln und besass den Schmelzpunkt 251–254°. Verbindung A löste sich relativ gut in Wasser und ergab eine Lösung mit stark saurer Reaktion (ca. 1 mg/ml bei 20°, pH 2.70). Die Löslichkeit war in verd. Mineralsäuren gering, in wässrigen Alkalien dagegen sehr gut. Die wässrigen Lösungen zeigten im pH-Bereich von 2–14 eine mit steigendem pH-Wert sich verstärkende, blaue Fluoreszenz. Stark mineralisaure Lösungen fluoreszierten nicht. Als Molekulargewicht wurde nach BECKMANN in DMSO ein Wert von 236 gefunden. Die Elementaranalyse entsprach der Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$. Das daraus berechnete Molekulargewicht beträgt 269.17. Bei der potentiometrischen Titration mit 0.1 N NaOH wurden bis zu dem ausgeprägten Potentialsprung 2 Äquivalente Alkali verbraucht. Der Jodazidtest auf freie SH- bzw. Disulfidgruppen¹⁵ fiel negativ aus. Gleichfalls negativ verlief ein Test auf NH_2 -Gruppen mit Ninhydrin. Weitere Reaktionen gehen aus Formelschema 2 hervor. Dabei boten insbesondere die Methylierung mit Diazomethan, die Sulfoxidbildung mit H_2O_2 und die Desulfurierung mit Raney-Ni für die Struktur wichtige Anhaltspunkte.

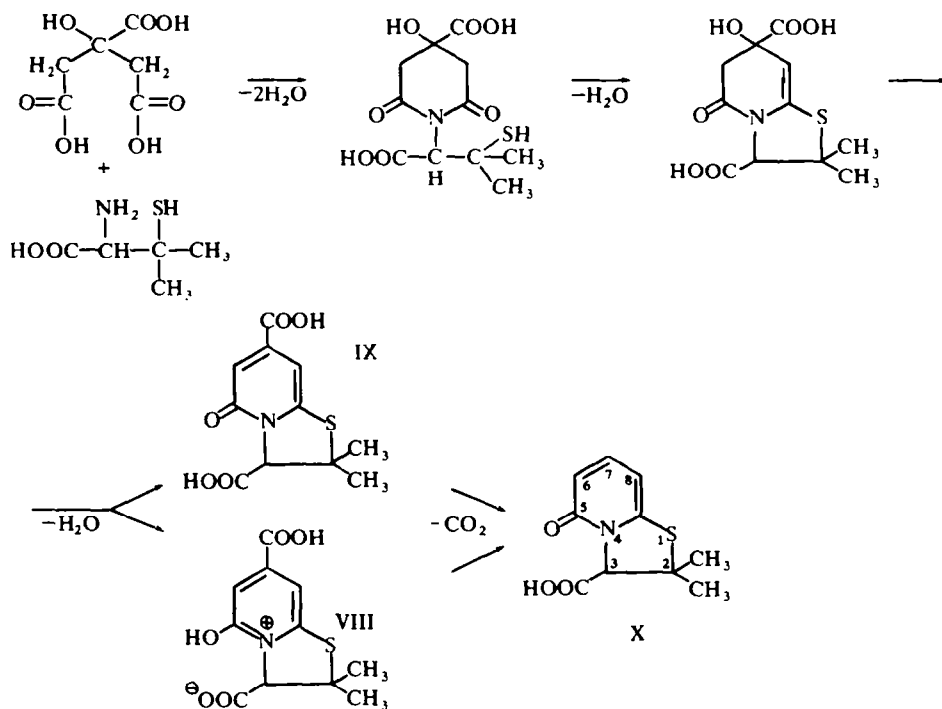
Verbindung B (Fp. 198–204°) kristallisierte aus Wasser in hellgelben Nadeln. Sie zersetzte sich erst oberhalb des Schmelzpunktes und wandelte sich dabei gleichfalls quantitativ in Verbindung C um. Die wässrige Lösung reagierte sauer (2 mg/ml, pH 2–3). In den übrigen Eigenschaften ähnelte die Substanz sehr der Verbindung A (DC, Fluoreszenzverhalten, Alkaliäquivalent, Jodazid- und Ninhydrintest, Analyse). Charakteristische Unterschiede bestanden zwischen den Schmelzpunkten und IR-Spektren. Von beiden Verbindungen (A und B) wurden einige Derivate hergestellt, die sich als identisch erwiesen (Bromierungs- und Decarboxylierungsprodukt) (s. Schema 2).

Verbindung C (Fp. 251–254°) wurde durch Decarboxylierung aus den beiden Verbindungen A und B erhalten. Die gleiche Verbindung trat in wässrigen Lösungen

auf (s. o., hR_f im DC 63–69). Sie liess sich durch Umkristallisation aus Wasser oder durch Vakuumsublimation reinigen. In Wasser war sie nur wenig löslich. Die wässrigen Lösungen reagierten sauer (bei Sättigung pH 3.5). Die wässrigen Lösungen fluoreszierten blau. In wässrigem Alkali war die Löslichkeit sehr gut, und bei der potentiometrischen Titration (in wässrigem Methanol) wurde bis zur Neutralisation ein Äquivalent Alkali verbraucht. Die Elementaranalyse entsprach der Zusammensetzung $C_{10}H_{11}NO_3S$, daraus folgt ein Molekulargewicht von 225.17. Die Jodazid- und Ninhydrinreaktion fielen negativ aus. Weitere Reaktionen werden in Schema 3 aufgeführt.

Struktur

Nach den bei der Synthese und Voruntersuchung erhaltenen Befunden nahmen wir den in Schema 1 wiedergegebenen Reaktionsverlauf an:

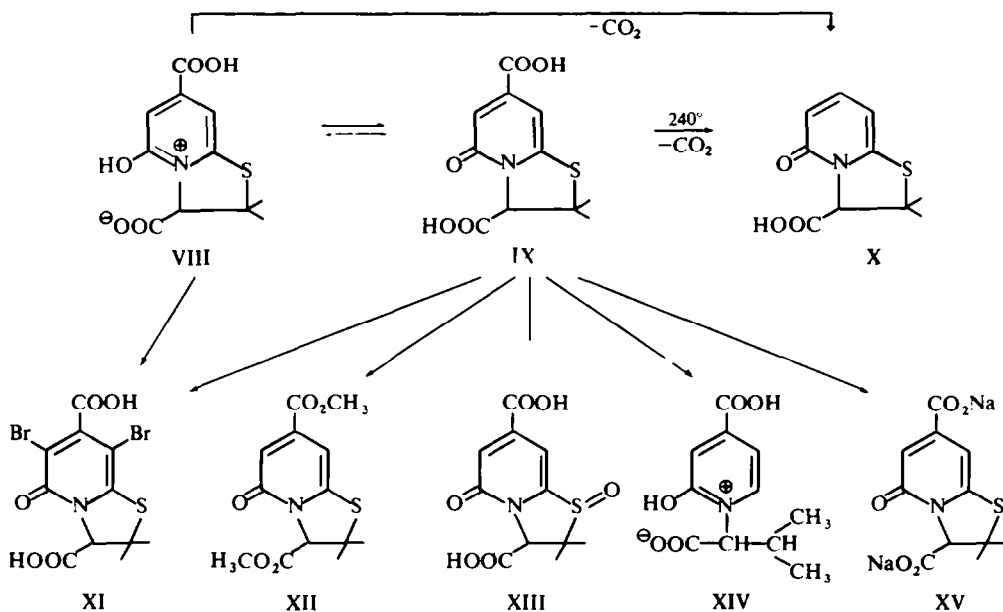


SCHEMA 1

Das Reaktionsschema folgt zunächst dem Prinzip der Citrazinsäurebildung. Für den Thiazolringschluss haben Jones und Young einen ähnlichen Reaktionsablauf diskutiert.⁴

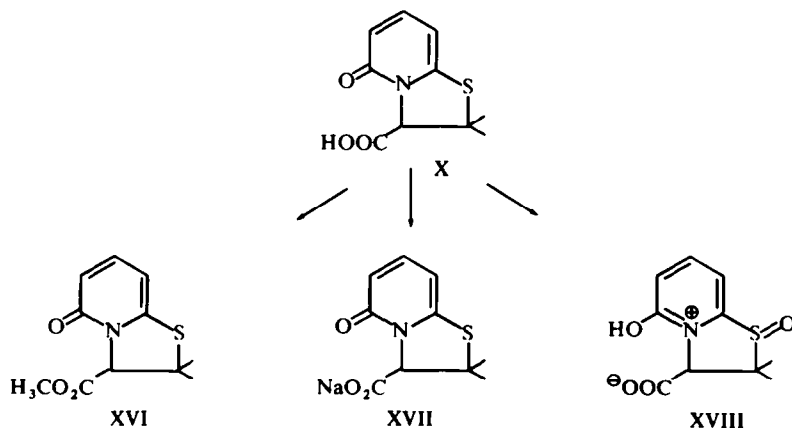
Die Analysenwerte der drei neuen Verbindungen und der Derivate sowie das reaktive Verhalten (Schema 2) standen in Übereinstimmung mit dieser Strukturannahme. Die Bildung der N-(α -Isovaleroyl)-pyridon-(2)-carbonsäure-(4) (XIV) schloss ringförmige Lactamstrukturen (V), wie sie von Leonard und Ning⁷ und kürzlich für Cystein beschrieben wurden,^{8,9} aus. Auch die übrigen Reaktionen, wie die Acidität, der Nachweis der Schwefelbindung als Thioätherstruktur durch die

negative Jodazidreaktion und die Sulfoxidbildung, sowie die negative Reaktion auf eine NH_2 -Gruppe konnten nur durch die vorgeschlagene Struktur der 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridonderivate (VIII, IX und X) erklärt werden.



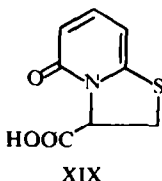
SCHEMA 2

Die Zuordnung der Strukturen VIII und IX zu den Verbindungen erfolgte auf Grund der IR-Spektren. Über die Decarboxylierungsstelle in X (C-3 oder C-7) wurde durch das IR- und das NMR-Spektrum (s. u.) entschieden. Ausserdem sprach die bekannte leichte Decarboxylierbarkeit von Pyridoncarbonsäuren für eine am C-3 verbleibende Carboxylgruppe.



SCHEMA 3

Auf Grund dieser Ergebnisse ist die Struktur VIII der Verbindung B, die Struktur IX der Verbindung A und die Struktur X der Verbindung C zuzuordnen. Dem aus Cystein erhaltenen Produkt kann analog die Struktur XIX zugeschrieben werden:



Wie wir nach Abschluss der Untersuchungen feststellten, ist die Struktur der von uns aus Penicillamin und Citronensäure erhaltenen Verbindungen VIII, IX und X den von Undheim und Mitarbeitern beschriebenen Thiazolo[3.2-a]pyridiniumverbindungen (VI) ähnlich.^{10, 17, 18-19, 20} Weitere Synthesen dieses heterocyclischen Ringsystems wurden von Kato und Mitarbeitern^{21, 22} über S-Acyl-2-merkapto-pyridine durchgeführt. Das Ringsystem entsteht gleichfalls bei der Addition von Ketenen an Thiazole (² S. 957-991; ²³), bei der Umsetzung von Natrium-2-merkapto-pyridin mit Halogeniden ²⁴ und bei weiteren Synthesen.²⁵

Spektren

Fluoreszenzspektren: IX ergab in wässriger Lösung ($c = 0.1-1.0\gamma/ml$) bei einer Fluoreszenzanregung mit 230-405 nm ein scharfes Fluoreszenzmaximum bei 430 nm. Im Messbereich änderte sich die Fluoreszenzintensität proportional mit der Konzentration von IX und konnte zu quantitativen Messungen herangezogen werden. Durch Zusatz schwacher Säuren (pH 1-2) wurde das Maximum nach 450 nm verschoben und nahm in der Intensität deutlich ab. In mineral-saurer Lösung wurde die Fluoreszenz durch den Übergang in VIII vollständig gelöscht. Umgekehrt ergab VIII in wässriger Lösung nach Umlagerung das gleiche Fluoreszenzmaximum wie IX. Ähnliche lösungsmittelabhängige Umlagerungen von Pyridon-Betainen beschrieben Adams und Jones.²⁶

IR-Spektren: Die im Bereich von $1500-1800\text{ cm}^{-1}$ gemessenen Absorptionen werden unter Tabelle 1 angeführt.

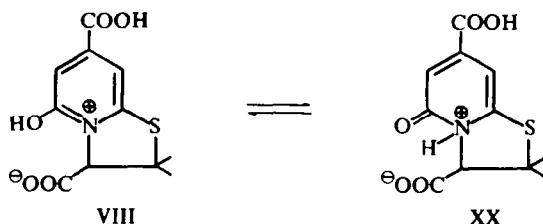
TABELLE 1

(VIII)	1528 (s).	1571 (s).	--	1655 (s).	1720 (s).	--
(IX)	1520/30 (s).	--	--	1635 (m).	1690 (s).	1725 (s)
(X)	1530 (s).	--	1614 (m)	1640 (s).	--	1722 (s)
(XIX)	1520 (s).	--	--	1632 (s).	--	1708 (s)
Zuordnung:	COO [⊖]			C--5 C=O.	C--7 COOH.	C--3 COOH
	$\begin{array}{c} \\ \text{(C=N-C?)} \\ \oplus \end{array}$					

Im D-Penicillamin absorbierte die Carboxylatgruppe bei $1560-1615\text{ cm}^{-1}$ und die Carboxylgruppe bei 1725 cm^{-1} .² Entsprechend wurde die gefundene Bande bei

1708–1725 cm^{-1} der C-3-Carboxylgruppe zugeschrieben. VIII ergab auf Grund der Zwitterionstruktur besonders charakteristische Absorptionen, z. B. die Carboxylatbande bei 1571 cm^{-1} . Daneben wurde in VIII die C-7-Carboxylabsorption von 1690 cm^{-1} (bei IX) auf 1720 cm^{-1} erhöht. Diese Verschiebung steht im Einklang mit der Erhöhung bei analogen Zwitterionstrukturen.¹⁶ Weiterhin zeigte nur VIII eine Bande bei 3480 cm^{-1} , die der phenolischen OH-Gruppe zuzuordnen war. Hydroxypyridine und Citrazinsäure absorbieren um 3500 cm^{-1} . Die Zuordnung der α -Pyridoncarbonylgruppe im Bereich 1632–1655 cm^{-1} erfolgte in Übereinstimmung mit zahlreichen Literaturangaben.²⁷ Bei VIII liess das Auftreten einer Absorption in diesem Bereich darauf schliessen, dass die Substanz möglicherweise im tautomeren Gemisch mit XX vorliegt. In quartären Pyridoniumverbindungen absorbiert die Pyridoncarbonylgruppe bei 1650–1660 cm^{-1} .²⁶ Nach Undheim und Nordal¹⁶ ergibt jedoch auch die C-3-Carboxylgruppe in VI eine charakteristische Bande bei 1640 cm^{-1} . Diese Zuordnung ist mit Struktur VIII ebenso vereinbar.

Die 1571- cm^{-1} -Bande könnte dann der $\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\text{C}$ -Struktur zugeschrieben werden.



NMR-Spektren: NMR-Spektren wurden von IX und X in DMSO aufgenommen. Die Signale der Methylprotonen von IX lagen bei (alle Angaben für δ) 1.78 und 1.87 ppm, von X mit nur einem Signal bei 1.75 ppm. In verschiedenen Thiazolidinen wurden die entsprechenden Signale bei 1.40–1.60 ppm gefunden.^{28, 29} Das C-3-Proton ergab in X ein Signal bei 4.38 ppm. Todd und Mitarbeiter⁶ beschrieben für III und IV 4.30–4.62 ppm, Wagner u. a.²⁹ 4.41 ppm und Clayton³⁰ 4.92 ppm. In quartären Thiazolo[3.2-a]pyridiniumverbindungen wie VI fanden Undheim und Mitarbeiter¹⁶ das diesbezügliche Signal bei 6.16–6.32 ppm. Die Lage bei auffällig tiefem Feld soll durch das benachbarte quartäre N-Atom bedingt sein.

IX wies im Verhältnis 1:2 zwei weitere Signale bei 5.21 ppm und 6.84 ppm auf. Das letztere Signal wurde auf die zwei Protonen im Pyridonring (H-6 und H-8) zurückgeführt (nach³¹ in Pyridinen bei 6.98 ppm). Das tiefer liegende Signal besass nur halbe Intensität und konnte daher dem OH-Proton in VIII zugeschrieben werden. Demnach lagert sich IX in DMSO in VIII um. Diese Umlagerung wurde auch präparativ nachgewiesen. X zeigte neben den Methylprotonen und dem C-3-Proton noch ein Signal bei 6.72 ppm als Multiplett. Das durch Kopplung entstehende Multiplett konnte den H-6-, H-7- und H-8-Protonen zugeordnet werden (Protonensignale in N-Alkylpyridonen s.^{27, 32}).

Herrn Dr. Zschunke, Sektion Physik der Karl-Marx-Universität Leipzig, danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren.

EXPERIMENTELLES

Die Aufnahme der Spektren erfolgte bei Fluoreszenzspektren mit einer Kombination der Geräte VSU 1 VEB Carl Zeiss Jena (Monochromator mit Fluoreszenzansatz) und DK-2 A Beckman, bei IR-Spektren mit UR 10 VEB Carl Zeiss Jena als Nujol-Suspension und bei NMR-Spektren mit Varian HA-100 in DMSO mit HMDS als innerem Standard (extern). Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit einem Heitzisch-Mikroskop nach Boetius bestimmt. Für die DC fanden Verwendung als Sorbens Kieselgel G. als Fließmittel *n*-Butanol-Eisessig-Wasser 40 + 10 + 50 (organische Phase), für die Detektion UV-Licht 254 nm oder Ninhydrin-Reagens. Die Laufstrecke betrug 15 cm.

2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3,7-dicarbonensäure. (IX). Penicillamin bzw. Penicillamin · HCl wurden mit 4 Gewichtsteilen Citronensäure ($\cdot H_2O$) im Mörser gut verrieben und im Ölbad bei 150° (mit Anhydrid bei 120°) im Vakuum 2 h erhitzt. Die honiggelbe, klare Schmelze konnte direkt aus heissem Wasser oder nach Lösen in verd. NaOH und Ansäuern mit konz. HCl umkristallisiert werden, Fp. 241–242°. ($C_{11}H_{11}NO_3S$ (269.17). Ber.: C, 49.05; H, 4.12; N, 5.21; S, 11.91. Gef.: C, 48.05; H, 4.24; N, 5.33; S, 11.54%).

2,2-Dimethyl-5-hydroxy-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridinium-3-carboxylat-7-carbonsäure, VIII. 18,6 g D-Penicillamin · HCl wurden mit 48 g entwässerter Citronensäure bzw. Citronensäureanhydrid 2.5 h bei 160° im Vakuum erhitzt. Nach Lösen in 100 ml 15% NaOH und Ansäuern mit HCl wurden 3.35 g Substanz erhalten, Fp. 185–190°. Zweimalige Umkristallisation aus wenig Wasser ergab grosse, hellgelbe Nadeln, Fp. 198–204°. Die Substanz wurde auch durch Umkristallisation von IX aus $CHCl_3$ oder DMSO erhalten. ($C_{11}H_{11}NO_5S$ (269.17). Ber.: C, 49.05; H, 4.12; N, 5.21; S, 11.91. Gef.: C, 48.32; H, 5.10; N, 5.21; S, 11.34%).

2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3-carbonsäure. X. Der Reaktionsansatz von VIII wurde nach 2.5 h bei 160° im Silikonölbad auf 240–250° erhitzt, bis kein Schäumen mehr sichtbar war. Die beim Abkühlen erstarrende braune Schmelze wurde durch Umlösen aus NaOH/HCl oder durch Umkristallisation aus Wasser oder verd. Äthanol gereinigt: gelbbraune Kristallnadeln, Fp. 251–254°. Nach Vakuumsublimation tiefgelbe Kristalle. ($C_{10}H_{11}NO_3S$ (225.17). Ber.: C, 53.30; H, 4.93; N, 6.23; S, 14.26. Gef.: C, 53.63; H, 5.32; N, 6.18; S, 13.93%).

Dibrom-2,2-dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3,7-dicarbonensäure, XI. IX wurde in $CHCl_3$ gelöst und mit einem Überschuss Brom in $CHCl_3$ versetzt. Die beginnende Kristallisation konnte durch Zusatz von Äther vermehrt werden. Nach zweimaliger Umkristallisation aus verd. HCl Fp. 240–245° (Zers.); im DC hR_f 23. ($C_{11}H_9Br_2NO_3S$ (426.99). Ber.: C, 30.92; H, 2.12; Br, 37.43; N, 3.29; S, 7.50. Gef.: C, 31.13; H, 2.18; Br, 38.40; N, 3.75; S, 7.36%). Aus VIII wurde ein nach DC, IR, Fp. und Analyse identisches Dibromid erhalten. Die Substitutionsstellen der Bromatome in XI wurden entsprechend der Reaktionsweise von Citrazinsäure angenommen.

2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3,7-dicarbonensäure-dimethylester, XII. IX in äthanolischer Lösung reagierte mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung unter heftiger Gasentwicklung. Nach Umkristallisation aus verd. Äthanol gelbe Kristalle, Fp. 125–127°. ($C_{13}H_{15}NO_3S$ (297.20). Ber.: C, 52.45; H, 5.08; N, 4.71; S, 10.80. Gef.: C, 52.85; H, 4.99; N, 4.99; S, 11.07%). IR: 1730 cm^{-1} und 1760 cm^{-1} (Estercarbonyl), 1670 cm^{-1} (Pyridon).

2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3-carbonsäure-methylester, XVII. Die Reaktion von X wurde wie bei XII durchgeführt und verlief weniger heftig. Aus wässr. Äthanol wurden gelbliche Kristalle erhalten, Fp. 77–79°. ($C_{11}H_{13}NO_3S$ (239.18). Ber.: C, 55.20; H, 5.48; N, 5.86; S, 13.41. Gef.: C, 56.77; H, 5.84; N, 6.74; S, 12.46%). IR: 1730 cm^{-1} (Estercarbonyl), 1675 cm^{-1} (Pyridon).

Sulfoxid von 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3,7-dicarbonensäure, XIII. 220 mg IX in 20 ml 85% Ameisensäure wurden mit 0.5 ml 30% H_2O_2 20 h bei Raumtemperatur belassen, danach zur Trockne eingedampft, in Wasser gelöst und angesäuert. Gelbliche Kristalle wurden erhalten, Fp. 221–224°. ($C_{11}H_{11}NO_6S$ (285.16). Ber.: C, 46.30; H, 3.88; N, 4.92; Gef.: C, 46.27; H, 3.58; N, 5.67%). IR: neue Bande bei 1045 cm^{-1} (Sulfoxid); 1530, 1570, 1640, 1724 und 1760 cm^{-1} .

Sulfoxid von 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyridon-(5)-3-carbonsäure, XIX. Mit dem bei XIII angewandten Verfahren wurde bereits nach 2 h die Umsetzung erzielt. Kristallisation aus Wasser, Fp. 199–204°. ($C_{10}H_{11}NO_4S$ (241.17). Ber.: C, 49.80; H, 4.59; N, 5.81; S, 13.31. Gef.: C, 48.02; H, 4.96; N, 6.11; S, 13.14%). IR: Banden bei 1032 (Sulfoxid), 1530, 1590, 1658 und 1720 cm^{-1} ; eine Bande bei 3350 cm^{-1} sprach für die angeführte Zwitterionstruktur.

Desulfurierung von 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]-pyridon-(5)-3,7-dicarbonensäure, XIV. IX wurde nach dem bei¹⁶ beschriebenen Verfahren behandelt. Bei pH 4–5 wurde ein intensiv nach Isovaleriansäure riechendes Öl mit $CHCl_3$ extrahiert und im Vakuum destilliert. Die Identifikation als Isovaleriansäure durch das IR-Spektrum.

Nach Ansäuern auf pH 1–2 und Extraktion mit Äthylacetat wurden Kristalle erhalten, die nach Umkristallisation aus Eisessig-Benzol bei 174–176° schmolzen. Die sauer reagierende, wasserlösliche Substanz verbrauchte bei der Titration 2 Äquivalente Alkali. ($C_{11}H_{13}NO_5$ (239.11). Ber.: C. 55.20; H. 5.48; N. 5.86; Gef.: C. 54.61; H. 6.44; N. 5.62%) IR: 1510, 1595 (COO^{\ominus}), 1715 cm^{-1} ($COOH$).

Hydrobromid von IX. XV. IX wurde in Eisessig gelöst und mit 48% wässr. HBr versetzt. Nach Eindampfen im Vakuum und Aufnehmen in Äthylacetat blasse gelbe Kristalle, Fp. 236–240°. In Wasser und Alkoholen Spaltung in die Komponenten. IR: 1565, 1630, 1680, 1744, 3350 cm^{-1} .

Natriumsalz von X. XVIII. 2 g X in 9 ml n NaOH wurden mit Aceton versetzt, wobei sich das Natriumsalz kristallin abschied. Ohne Fp. bis 300°. In Wasser gut mit neutraler Reaktion löslich. ($C_{10}H_{10}NO_3SNa$ (247.15) Ber.: C. 48.55; H. 4.08; N. 5.68. Gef.: C. 48.14; H. 4.21; N. 5.93%); IR: 1515, 1563, 1598 (COO^{\ominus}), 1664 cm^{-1} (Pyridon).

LITERATUR

- ¹ U. Olthoff, R. Hüttenrauch, K. Matthey, *Pharmazie* **25**, 789 (1970); DDR-WP angem
- ² H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson, *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press 1949, Princeton, New Jersey
- ³ C. J. Cavallito, R. H. Haskell, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1991 (1945)
- ⁴ J. B. Jones, J. M. Young, *J. Med. Chem.* **11**, 1176 (1968)
- ⁵ D. Todd, S. Teich, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1895 (1953)
- ⁶ D. Todd, R. J. Cornell, R. T. Wester, T. Wittstruck, *J. Chem. Soc. (C)* 408 (1969)
- ⁷ J. N. Leonard, R. Y. Ning, *J. Org. Chem.* 3928 (1966)
- ⁸ D. G. Smith, H. Tuppy, *Biochim. Biophys. Acta* **168**, 173 (1968)
- ⁹ A. F. Brabury, D. G. Smith, *7th Intern. Symp. Chem. Natural Products*, Abstracts S.39, publ. "Zinatne", Riga (1970)
- ¹⁰ K. Undheim, V. Nordal, K. Tjoennelund, *Acta Chem. Scand.* **23**, 1704 (1969)
- ¹¹ F. Feigl, V. Anger, O. Frehden, *Mikrochemie* **17**, 35 (1935)
- ¹² E. Leininger, S. Katz, *Analyt. Chem.* **21**, 810 (1949)
- ¹³ A. Steigmann, *J. Soc. Chem. Ind.* **62**, 176 (1943)
- ¹⁴ A. J. Repta, T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.* **58**, 505, 1110 (1969)
- ¹⁵ H. Bauer, H. Moll, R. Pohloudek-Fabini, Th. Beyrich, *Die organische Analyse* 5. Aufl. S. 413, Akademische Verlagsgesellschaft Geest and Portig K.-G., Leipzig (1967)
- ¹⁶ K. Undheim, V. Nordal, *Acta Chem. Scand.* **23**, 317 (1969)
- ¹⁷ K. Undheim, L. Borka, *Ibid.* **23**, 1715 (1969)
- ¹⁸ K. Undheim, V. Nordal, *Ibid.* **23**, 1966, 1975 (1969)
- ¹⁹ K. Undheim, T. Wiik, L. Borka, V. Nordal, *Ibid.* **23**, 2509 (1969)
- ²⁰ K. Undheim, V. Nordal, K. Tjoennelund, S. African Pat. 67' 02.789; ref. *Chem. Abstr.* **71**, 30366 (1969)
- ²¹ H. Kato, K. Tanaka, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan* **35**, 190 (1962)
- ²² H. Kato, M. Ohta, *Ibid.* **39**, 1248, 1253 (1966)
- ²³ R. D. Kimbrough, *J. Org. Chem.* **29**, 1242 (1964)
- ²⁴ C. K. Bradsher, D. F. Lohr, *Chem. & Ind.* 1801 (1964); *J. Heterocyclic Chem.* **3**, 27 (1966)
- ²⁵ Belg. Pat. 659.528, ref. *Chem. Abstr.* **64**, 3545 (1966); R. W. Balsinger, J. A. Montgomery, T. P. Johnston, *J. Heterocyclic Chem.* **2**, 97 (1965); R. M. Acheson, M. W. Foxton, R. G. Miller, *J. Chem. Soc.* 3200 (1965)
- ²⁶ R. Adams, V. V. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3826 (1949)
- ²⁷ K. Hoegerle, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **39**, 1203 (1956); J. A. Berson, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 416 (1956); R. Adams, T. R. Govindachar, *Ibid.* **69**, 1806 (1947); A. Nakamura, S. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull.* **17**, 425 (1969)
- ²⁸ R. G. Hiskey, S. J. Dominianni, *J. Org. Chem.* **30**, 1506 (1965)
- ²⁹ E. S. Wagner, W. W. Davis, M. Gorman, *J. Med. Chem.* **12**, 483 (1969)
- ³⁰ J. P. Clayton, *J. Chem. Soc. (C)* 2123 (1969)
- ³¹ H. A. Staab, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, 3. Aufl. S. 503, Verlag Chemie, Weinheim (1962)
- ³² W. Seiffert, H. H. Mantsch, *Tetrahedron* **25**, 4569 (1969)