

SYNTHESE VON (ALKOXYTHIO)CARBONYL-DERIVATEN (ACYLSULFENSÄUREESTERN)
 DES PYRIDINS

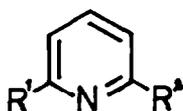
U. HILDEBRAND, J. HUBNER und H. BUDZIKIEWICZ*

Institut für Organische Chemie der Universität,
 Greinstr. 4, D-5000 Köln 41, West-Deutschland

(Received in Germany 28 July 1986)

Abstract - Synthesis of pyridine (alkoxythio)carbonyl derivatives (acyl sulfenic acid esters). The synthesis (alkoxythio)carbonyl derivatives (acyl sulfenic acid esters) of pyridine is reported.

In einer früheren Arbeit² haben wir über die Isolierung von drei Pyridin-Derivaten in Form ihrer Methylester 1 - 3 bzw. des Ethylesters 4 aus dem Kulturmedium von *Pseudomonas putida* berichtet, die die bis dahin in der Literatur nicht beschriebene Gruppe R-C(=O)-S-O-R' enthalten[†]. Die freien Säuren sind, wie durch Markierungsversuche gezeigt werden konnte³, Zwischenglieder der Biosynthese von Pyridin-2,6-bis(monothiocarbonsäure) (6) aus Pyridin-2,6-dicarbonsäure (7). Über die Synthese von zwei der Verbindungen, 6-[(Methoxythio)carbonyl]pyridin-2-carbonsäuremethylester (1) und 2,6-Bis[(methoxythio)carbonyl]pyridin (3) sowie der entsprechenden Ethylester (4 und 5) soll im folgenden berichtet werden.



<u>1</u>	-C(=O)SOCH ₃	-COOCH ₃
<u>2</u>	-C(=O)SOCH ₃	-COSCH ₃
<u>3</u>	-C(=O)SOCH ₃	-C(=O)SOCH ₃
<u>4</u>	-C(=O)SOC ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅
<u>5</u>	-C(=O)SOC ₂ H ₅	-C(=O)SOC ₂ H ₅
<u>6</u>	-COSH	-COSH
<u>7</u>	-COOH	-COOH
<u>8</u>	-CO-S-COCH ₃	-CO-S-COCH ₃
<u>9</u>	-COSCl	-COSCl
<u>10</u>	-C(=O)SOCH ₃	-COSCl

Als Synthesemöglichkeit bot sich in Analogie zur Darstellung von Arylsulfensäuremethylestern durch Umsetzung⁴ von Arylschwefelchloriden (ArSCl, erhalten⁵ durch Spaltung von ArSSAr mit Cl₂) mit CH₃OH eine analoge Reaktion von Arylacylschwefelchloriden (ArCOsCl) an. Allerdings kann man dann nicht von Diacyldisulfiden (sie reagieren⁶ mit Cl₂ unter Bildung der unsymmetrischen Spaltprodukte RCOSSCl und RCOCl), sondern muß von unsymmetrischen Diacylsulfiden (Thioanhydriden) ausgehen⁶. Diese bilden mit Cl₂ ein S-Chlorsulfoniumchlorid [R-CO-S-Cl-CO-R']⁺Cl⁻, welches so zerfällt, daß das Chlorid der schwächeren und das Acylschwefelchlorid der stärkeren Säure entsteht^{6,7}. Es bietet sich daher Essigsäure-pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-thioanhydrid (8) (Essigsäure: pKa=4,75; Pyridin-2,6-dicarbonsäure: pKa(1)=2,83, pKa(2)=3,66) an. Das daraus erhaltene Pyridin-2,6-bis(carbonylschwefelchlorid) 9 sollte dann bei der Umsetzung mit CH₃OH 3 liefern.

* Am nächsten kommen strukturell die durch sigmatrope Umlagerung¹⁰ der entsprechenden Allylthiocarbamatsulfoxide entstehenden Thiocarbamatsulfenatallylester R₂N-CO-S-O-CH₂-CH=CH₂.

Ausgangsmaterial der Synthese ist das aus Pyridinium-pyridinium-2,6-biscarbothioat⁸ (aus Pyridin-2,6-dicarbon säurechlorid und H₂S in Pyridin) leicht erhältliche Dinatriumsalz von 6, dessen Umsetzung mit CH₃COCl in CH₂Cl₂ 8 ergibt. Zu achten ist dabei auf absolute Wasserfreiheit und das Einhalten einer Temperatur von maximal -15°C bei der Reaktion und der Aufarbeitung, da gemischte Thioanhydride bei höheren Temperaturen leicht zu einem Gemisch der symmetrischen Thioanhydride disproportionieren⁷ (in CDCl₃-Lösung bei Raumtemperatur kann man bereits nach 2 Std. bei 2.53 ppm das Signal von (CH₃CO)₂S sowie ein weiteres bei 2.76 ppm, möglicherweise von CH₃COSCOPy-COSCOPyCOSCOCH₃, beobachten. Nach längerem Stehenlassen fällt ein weißer Niederschlag, wahrscheinlich das Polythioanhydrid von 6, aus). Spaltung mit Cl₂, wobei wieder auf niedrige Temperatur und ein langsames Zutropfen der Cl₂-Lösung zu achten ist, liefert 9 und CH₃COCl. Durch Umsetzen mit CH₃OH bzw. C₂H₅OH unter Zusatz von Pyridin (welches das entstehende HCl bindet) erhält man schließlich Gemische von 3 und 1 bzw. 5 und 4 (wobei jeweils das symmetrische Produkt in etwas größerer Ausbeute entsteht), die sich durch Chromatographie an Kieselgel trennen lassen. Es kommt somit zum nukleophilen Angriff nicht nur am Schwefel, sondern auch an der Carbonylgruppe.

Die Syntheseprodukte erwiesen sich in ihrem chromatographischen Verhalten und in ihren spektralen Eigenschaften als identisch mit den aus der Kulturlösung von *Pseudomonas putida* isolierten² Verbindungen. Oberdies konnten zusätzliche physikalische Daten der neuen funktionellen Gruppe -(C=O)S-OR erhalten werden (s. Exp. Teil).

Auffällig sind die chemischen Verschiebungen der Carbonylkohlenstoffe in den ¹³C-NMR-Spektren. Diese liegen bei den CO-SOCH₃-Gruppen (1, 3) bei 195 ppm, bei der COOCH₃-Gruppe (1) bei 165 ppm. Die Werte stimmen gut mit denen für 6-Dimethylester (193.2 ppm) bzw. 7-Dimethylester (164.8 ppm) überein. Eigentlich hätte man für den elektronegativen Sauerstoff die stärkere Abschirmung und damit die größere Tieffeldverschiebung erwartet. Anscheinend spielt hierbei der mesomere Anteil -C(=S⁺-OR)-O⁻ die entscheidende Rolle, da C=X mit steigender Ordnungszahl von X (im Gegensatz zu C-X) stärkere Tieffeldverschiebung bewirkt⁹.

EXPERIMENTELLER TEIL

Massenspektrometer: Varian-MAT 212; Finnigan 3200 mit Gaschromatograph 9100 (Kapillarsäule BP1, 25 m); Kratos MS 25 RF.

Kernresonanz: Varian EM-390 (90 MHz); Bruker AM 300 (300 MHz für ¹H, 75 MHz für ¹³C).

IR: Perkin-Elmer 283.

UV: Beckmann Spektrophotometer 25.

Säulenchromatographie: Kieselgel (0.040 - 0.063 mm) MERCK, Darmstadt. Laufmittel: abs. CH₂Cl₂.

Lösungsmittel: Pyridin wurde nach Kochen über Chlorsulfonsäure und Destillation über KOH getrocknet und erneut destilliert, CH₂Cl₂ über P₂O₅ getrocknet und destilliert, die übrigen Lösungsmittel einmal destilliert.

Elementaranalyse: E. Pascher, Bonn.

Essigsäure-pyridin-2,6-dicarbon säure-bis-thioanhydrid (8)

Eine Lösung von 0.15 ml (2.04 mmol) CH₃COCl in 15 ml abs. CH₂Cl₂ wurde bei -15°C portionsweise mit 250 mg (1.02 mmol) 24 h im Ölpumpenvakuum getrocknetem Dinatriumsalz von 6 (aus einer Lösung von 260 mg (1.3 mmol) 6 in 100 ml H₂O versetzt mit 138 mg (1.3 mmol) Na₂CO₃, Rühren bis zum Ende der CO₂-Entwicklung und Entfernen des H₂O *i. Vac.*) versetzt, bis zur Entfärbung unter weiterer Kühlung gerührt, vom ausgefallenen NaCl durch Filtration befreit und bei 0°C *i. Vac.* zur Trockne eingedampft. Ausbeute 195 mg (67%). Weiße Kristalle, die sich ohne zu schmelzen zersetzen. UV (CHCl₃) λ nm (log ε): 270 (4.09), 239 (4.11). IR (CHCl₃): 3041, 1761 und 1693 (CO), 1361, 1269, 1112, 891. ¹H-NMR (CDCl₃): 8.20 (Py), 2.70 (CH₃) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃): 191.6 (CH₃CO), 187.7 (PyCO), 150.6 (α-Py), 139.5 (J CH 168 Hz, γ-Py), 125.5 (J CH 171 Hz, β-Py), 33.8 (J CH 262 Hz, CH₃). CI-Massenspektrum (*i*-C₄H₁₀) *m/z* (rel. Int.): 284 (42): [M + H]⁺, 242 (72): [M + H - CH₂CO]⁺, 200 (45): [M + H - 2 CH₂CO]⁺, 119 (100).

Pyridin-2,6-bis(carbonylschwefelchlorid) (9)

Zu einer Lösung von 195 mg (0.69 mmol) 8 in abs. CH₂Cl₂ wurde langsam (0.3 ml/Min) unter Eis/NaCl-Kühlung eine Lösung von 98 mg (138 mmol) Cl₂ in 5 ml abs. CH₂Cl₂ getropft und danach noch 1.5 h

bei -15°C gerührt. Nach Abdestillieren von CH_2Cl_2 und gebildetem CH_3COCl blieb ein hellgelbes Pulver zurück. Ausbeute 181 mg (100%). Schmp. 157°C . EI-Massenspektrum m/z (rel. Int.): 267 (14), 269 (9), 271 (2): M^+ , 200 (100), 202 (34): $[\text{M} - \text{SCl}]^+$, 172 (54), 174 (19): $[\text{M} - \text{COSCl}]^+$, 168 (37), 170 (12): $[\text{M} - \text{COSCl} - \text{S}]^+$, 140 (38), 142 (11): $[\text{M} - \text{COSCl} - \text{COS}]^+$, 105 (76): $[\text{M} - \text{COSCl} - \text{SCl}]^+$, 77 (68): $[\text{M} - 2 \text{COSCl}]^+$. Weitere spektroskopische Daten konnten wegen der großen Zeretzlichkeit von **9** nicht erhalten werden.

2,6-Bis[(methoxythio)carbonyl]pyridin (3).

Nach einstündigem Rühren von 181 mg (0.69 mmol) **9**, 0.3 ml (6.9 mmol) CH_3OH und 8 Tropfen Pyridin wurde mit 3 ml verd. H_2SO_4 (pH 3) ausgeschüttelt und nach Phasentrennung die organische Phase zur Trockne eingedampft. Rohsaubeute 130 mg. Säulenchromatographie ergab 50 mg (38%) **3**. Schmp. $151 - 152^{\circ}\text{C}$. UV (CH_2Cl_2) λ nm (log ϵ): 287 (3.83), 228 (4.08). IR (KBr): 2949, 1709 (CO), 1282, 979, 907, 828, 731, 642 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 8.10 (Py, im 300 MHz-Spektrum als A_2B -Muster, J AB 7.8 Hz, zu erkennen), 3.87 (CH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): 194.9 (CO), 149.8 (α -Py), 140.3 (J CH 170 Hz, γ -Py), 124.0 (J CH 171 Hz, β -Py), 66.4 (J CH 146 Hz, CH_2). EI-Massenspektrum: m/z 259: M^+ . Bezüglich Spektrum und Interpretation s. ². Elementaranalyse: 41.52% C, 3.51% H, 5.53% N, 24.80% S (ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}_2$ 41.69% C, 3.50% H, 5.40% N, 24.73% S).

6-[(Methoxythio)carbonyl]pyridin-2-carbonsäuremethylester (1) entsteht neben **3** und wird bei der säulenchromatographischen Trennung rein erhalten. Ausbeute 15 mg (12%). Schmp. 40°C . UV (CH_2Cl_2) λ nm (log ϵ): 276 (3.71), 228 (4.02). IR (KBr): 2940, 1745, 1725 und 1698 (CO + Fermi-Resonanz), 1439, 1295, 991, 927, 769, 717, 836, 644 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 8.30 und 8.05 (Py, im 300 MHz-Spektrum als ABX-Muster zu erkennen), 3.99 (OCH_3), 3.84 (SOCH_3) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): 195.8 (CO-S), 164.5 (CO-O), 151.1 (α -Py, COS), 148.0 (α -Py, COO), 139.5 (γ -Py), 130.0 und 122.2 (β -Py), 66.2 (SOCH_3), 53.4 (OCH_3) ppm. EI-Massenspektrum: m/z 227.022 (ber. 227.024 für $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$): M^+ , 196.009 (ber. 196.008 für $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3\text{S}$), 164.031 (ber. 164.033 für $\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3$), 136.036 (ber. 136.039 für $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$). Bezüglich Spektrum und Interpretation s. ².

6-[(Methoxythio)carbonyl]pyridin-2-carbonylschwefelchlorid (10) erhält man neben **3** und **1**, wenn man die Reaktion von **9** mit CH_3OH nach etwa 15 Minuten abbricht. IR (KBr): 2938, 1733 und 1694 (CO), 1282, 987, 897, 824, 769, 726, 639. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.13 (Py), 3.96 (CH_3) ppm. EI-Massenspektrum m/z (rel. Int.): 263 (15), 265 (5): M^+ , 200 (34), 20 (12): $[\text{M} - \text{SOCH}_3]^+$, 196 (18): $[\text{M} - \text{SCl}]^+$, 172 (30), 174 (10): $[\text{M} - \text{COSOCH}_3]^+$, 168 (9): $[\text{M} - \text{COSCl}]^+$, 164 (8), 136 (20), 109 (21), 105 (100), 77 (88), 50 (28).

2,6-Bis[(ethoxy)carbonyl]pyridin (5) erhält man in Analogie zu **3** bei Verwendung von $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Ausbeute 20%. Schmp. 85°C . UV (CH_2Cl_2) λ nm (log ϵ): 287 (3.84), 228 (4.07). IR (KBr): 3000, 1707, 1281, 1015, 892, 827, 751, 740, 642. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.08 (Py), 4.02 (CH_2), 1.40 (CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 195.1 (CO), 149.6 (α -Py), 139.6 (γ -Py), 123.5 (β -Py), 75.1 (CH_2), 15.9 (CH_3). EI-Massenspektrum m/z (rel. Int.): 287 (22): M^+ , 242 (3): $[\text{M} - \text{OC}_2\text{H}_5]^+$, 210 (100): $[\text{M} - \text{SOC}_2\text{H}_5]^+$, 182 (69): $[\text{M} - \text{COSOC}_2\text{H}_5]^+$, 166 (20), 154 (12), 150 (22), 138 (23), 126 (28), 110 (40), 109 (27), 105 (52), 104 (20), 78 (22), 77 (44), 76 (27), 75 (9), 50 (14), 49 (14).

6-[(Ethoxythio)carbonyl]pyridin-2-carbonsäureethylester (4) entsteht neben **5** und wird bei der säulenchromatographischen Trennung rein erhalten. Ausbeute 5%. Schmp. 48°C . UV (CH_2Cl_2) λ nm (log ϵ): 278 (3.73), 233 (4.00). IR (Film): 2981, 1743, 1721, 1692, 1583, 1369, 1315, 1290, 1220, 1139, 1016, 953, 891, 769, 735. $^1\text{H-NMR}$ (CH_2Cl_2): 8.29 und 8.04 (Py, im 300 MHz-Spektrum als ABX-Muster zu erkennen), 4.44 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.99 (SOCH_2CH_3), 1.43 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (SOCH_2CH_3). EI-Massenspektrum: m/z 255: M^+ . Bezüglich Spektrum und Interpretation s. ².

Danksagung: Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie möchten wir für die finanzielle Unterstützung bestens danken.

LITERATUR

- 1 XXXII. Mitt. der Reihe "Bakterieninhaltsstoffe". Teil XXXI: S. Winkler, W. Ockels,
2 H. Budzikiewicz, H. Korth und G. Pulverer, *Z. Naturforsch.*, im Druck.
- 3 U. Hildebrand, K. Taraz und H. Budzikiewicz, *Z. Naturforsch.* 40b, 1563 (1985; s. auch:
4 U. Hildebrand, K. Taraz und H. Budzikiewicz, *Tetrahedron Lett.* 26, 4349 (1985).
- 5 U. Hildebrand, K. Taraz und H. Budzikiewicz, *Z. Naturforsch.* 41c, (1986), im Druck.
- 6 N. Kharasch, D.P. McQuarrie und Ch.M. Buess, *J. Am. Chem Soc.* 75, 2658 (1953).
- 7 K. Fries, *Ber. Dtsch. Chem.Ges.* 45, 2965 (1912).
- 8 H. Böhme und M. Clement, *Liebigs Ann. Chem.* 576, 61 (1951).
- 9 H. Böhme und H.-P. Steudel, *Liebigs Ann. Chem.* 730, 121 (1969).
- 10 U. Hildebrand, W. Ockels, J. Lex und H. Budzikiewicz, *Phosphorus and Sulfur* 16, 361 (1983).
- 11 H.O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Thieme, Stuttgart, 1984,
S. 170 ff.
- 12 I. Shuphan und J.E. Casida, *Tetrahedron Lett.* 10, 841 (1979).