

N. Hawlitzky und R. Haller

Zur Reaktion von Piperidondicarbonsäureestern mit o-Aminothiophenol

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau

(Eingegangen am 17. März 1970)

Die Umsetzung von 2,6-Diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-dialkylestern mit o-Aminothiophenol in siedendem Xylol führt zu einer Ringspaltung. Als Reaktionsprodukt wurde neben 2-Phenylbenzothiazol das 3-Hydroxy-2-benzyl-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol isoliert.

Reaction of Piperidone Dicarboxylic Acid Esters with o-Amino-thiophenol

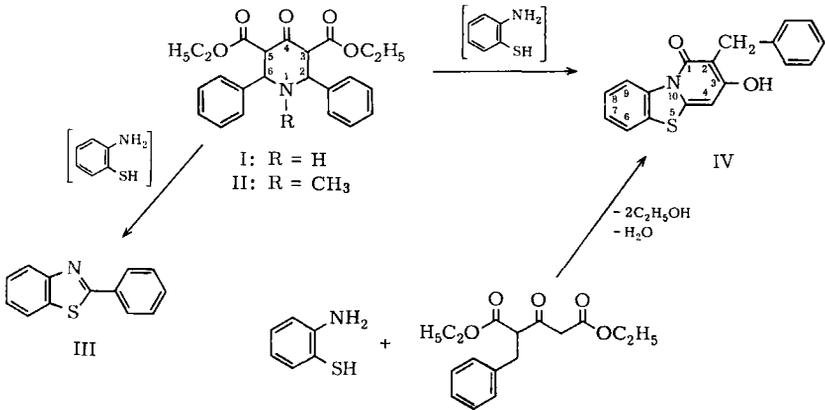
In the reaction of 2,6-diphenyl-4-piperidone-3,5-dicarboxylic acid esters with o-aminothiophenol in boiling xylene, ring cleavage is observed. 2-Phenyl-benzothiazole and 3-hydroxy-2-benzyl-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazole have been isolated as reaction products.

2,6-Disubstituierte Piperidon-(4)-dicarbonsäureester setzen sich mit o-Phenylendiamin in siedendem Xylol in einer charakteristischen Ringspaltungsreaktion¹⁾ unter Amin-Eliminierung zu zwei Gruppen von Verbindungen um, zu substituierten Benzimidazolen und 2-Alkoxy-carbonylmethylen-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinonen-(4). Die letzteren entstehen auch bei direkter Kondensation von Acetondicarbonsäureestern mit o-Phenylendiamin¹⁾.

Es hat sich nun gezeigt, daß bei entsprechenden Umsetzungen mit o-Aminothiophenol an Stelle von o-Phenylendiamin zwar ebenfalls eine Spaltung des Piperidonrings unter Amin-Eliminierung eintritt, daß aber die β -Ketoestergruppierung unter diesen Bedingungen eine andere Reaktion eingeht, als sie dem Ringschluß zum Benzodiazepinon entsprechen würde. Isoliert wurden bei der Reaktion von o-Aminothiophenol mit den 2,6-Diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylestern I und II ebenfalls zwei Gruppen von Heterocyclen: 2-Phenylbenzothiazol III sowie ein benzylsubstituiertes Benzopyridothiazol IV. Dieses 3-Hydroxy-2-benzyl-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol (IV) ist identisch mit der Verbindung, die bei der Kondensation von o-Aminothiophenol mit α -Benzylacetondicarbonsäureester erhalten wird²⁾.

¹⁾ E. Müller, R. Haller und K. W. Merz, Liebigs Ann. Chem. 697, 193 (1966).

²⁾ H. Achenbach, R. Haller und N. Hawlitzky, Chem. Ber. 103, 677 (1970).



Ob bei der Bildung von IV Bruchstücke der Ringspaltung, die in ihrer Struktur dem α -Benzylacetondicarbonsäureester entsprechen, beteiligt sind, ist noch nicht bekannt; Zwischenprodukte konnten nicht gefaßt werden. Nicht isoliert wurde das 3-Hydroxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol, das bei der direkten Kondensation von unsubstituierten Acetondicarbonsäureestern mit o-Aminothiophenol in siedendem Xylol gebildet wird³⁾, und das unter der Voraussetzung eines gleichartigen Verlaufes wie bei der Umsetzung mit o-Phenylendiamin als Reaktionsprodukt der Ringspaltungsreaktion vermutet werden konnte. Auch nimmt offenbar ein Einbau der β -Ketoestergruppierung in eine Benzothiazol-Struktur bei dieser Ringspaltungsreaktion keine entscheidende Rolle ein: γ -[Benzothiazolyl-(2)]-acetessigester oder 1,3-Bis[benzothiazolyl-(2)]-propanon-(2) wurden nicht isoliert.

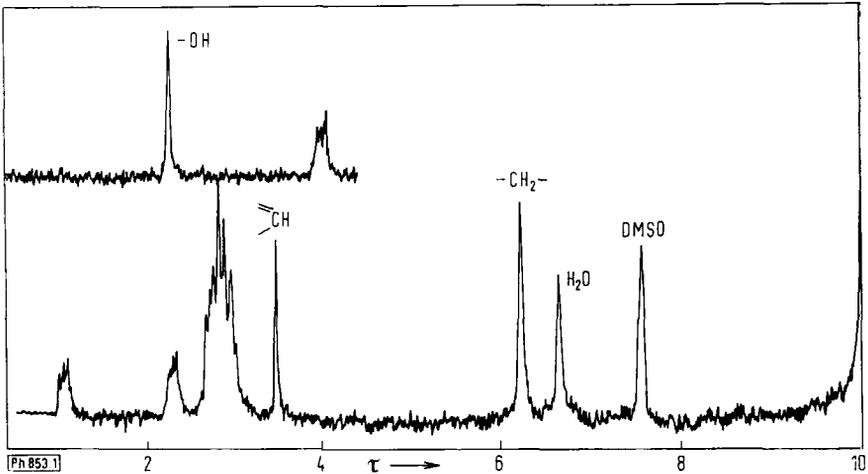


Abb. 1. ¹H-NMR-Spektrum von IV (in Dimethylsulfoxid-d₆)

³⁾ N. Hawlitzky, R. Haller und K. W. Merz, Arch. Pharmaz. 301, 17 (1968).

Der Nachweis, daß IV in Stellung 2 benzylsubstituiert ist und nicht eine isomere Struktur mit Substitution an C-4 aufweist, wurde durch massenspektrometrische Untersuchungen erbracht²⁾. Eine Unterscheidung der Isomere ist auch an Hand der ¹H-NMR-Spektren möglich: das Signal des Protons H(4) tritt bei deutlich tieferem Feld auf als das Signal des Protons H(2) bei 4-benzylsubstituierten Verbindungen⁴⁾. Im einzelnen wurden im ¹H-NMR-Spektrum*) von IV (Abb. 1) folgende chemische Verschiebungen ermittelt (τ ; TMS als innerer Standard; Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid-d₆):

OH	H (4)	H (6)	H (7, 8)	H (9)	CH ₂
— 0,73	3,48	2,30	2,85	1,05	6,23

Für das Signal von H(9) wird eine auffallende paramagnetische Verschiebung beobachtet, die auf den Anisotropie-Effekt der benachbarten Carbonylgruppe (C-1) zurückgeführt werden kann; diese Beobachtung spricht somit gleichzeitig für eine α -Pyridon-Struktur.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von 2,6-Diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (I) mit o-Aminothiophenol

In die siedende Lösung von 3,8 g (30 mMol) o-Aminothiophenol in 40 ml Xylol werden in 30 Min. 4 g (10 mMol) I in 40 ml warmen Xylol getropft (4stdg. Erhitzen). Es bildet sich ein kristalliner Niederschlag von IV. Durch Einengen werden weitere Fraktionen erhalten; isoliert wurden 0,5 g IV; nach Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser Kristalle vom Schmp. 285° (Zers.).

C ₁₈ H ₁₃ NO ₂ S (307,4)	Ber.: C 70,33	H 4,26	N 4,56
	Gef.: C 70,21	H 4,40	N 4,48

Aus der Mutterlauge werden 1,1 g 2-Phenylbenzothiazol (III) isoliert. Nach Umkristallisation aus siedendem Methanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 112° (Lit. 112°⁵⁾).

Umsetzung von 1-Methyl-2,6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (II) mit o-Aminothiophenol

3,8 g (30 mMol) o-Aminothiophenol und 4 g (10 mMol) II werden entsprechend der oben beschriebenen Methode umgesetzt und der Reaktionsansatz entsprechend aufgearbeitet. Isoliert werden 0,3 g IV und 1,2 g III.

*) Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100.

⁴⁾ N. *Hawlitzky*, Dissertation Freiburg i. Br. 1970; Veröffentlichung in Vorbereitung.

⁵⁾ A. W. *Hofmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 1236 (1880).