

159. [4 + 2]-Cycloadditionen von α, β -ungesättigten Hydrazonen

Teil 3¹⁾

Isothiazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-on-1,1-dioxide (= 4-Azasaccharine)

von **Adrian Waldner**

Zentrale Forschungslaboratorien der *Ciba-Geigy AG*, CH-4002 Basel

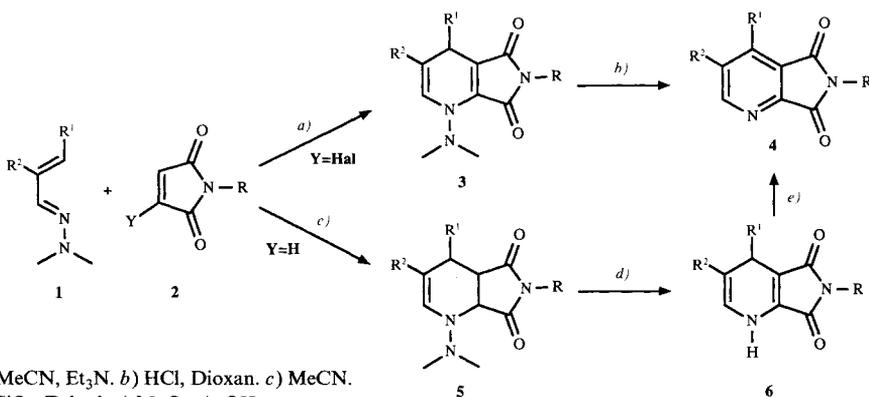
(11.VII.89)

[4 + 2] Cycloaddition of α, β -Unsaturated Hydrazones: Isothiazolo[4,5-*b*]pyridin-3(2*H*)-on 1,1-Dioxides (= 4-Azasaccharine Derivatives)

The [4 + 2] cycloaddition of α, β -unsaturated hydrazones of type **1** (1-azabuta-1,3-dienes) with isothiazolo-3(2*H*)-on 1,1-dioxide derivatives **10** affords, depending on the solvent used, picolinamides **15** or **17**, 4,7-dihydro-4-azasaccharine **14** or 4-azasaccharine derivatives **16** (*Scheme 4*). The course of the reaction is mainly influenced by the substituent **R** of the dienophile **10**.

1. Einleitung. – In den ersten beiden Mitteilungen [1][2] wurde über die Synthese von hochsubstituierten Pyridin-2,3-dicarbonsäure-Derivaten **4** ausgehend von Maleinimiden und α, β -ungesättigten Hydrazonen berichtet (*Scheme 1*). Die Natur des Substituenten **Y** im Dienophil **2** bestimmt dabei die Art der Zwischenprodukte, indem für **Y** = Halogen die 1-(Dimethylamino)-1,4-dihydropyridine **3**, für **Y** = H die 1-(Dimethylamino)-1,2,3,4-tetrahydropyridine **5** als Cycloadditionsprodukte isoliert werden können. Sowohl **3** als auch **5** (*via* **6**) lassen sich in die Pyridin-2,3-dicarboximide **4** umwandeln.

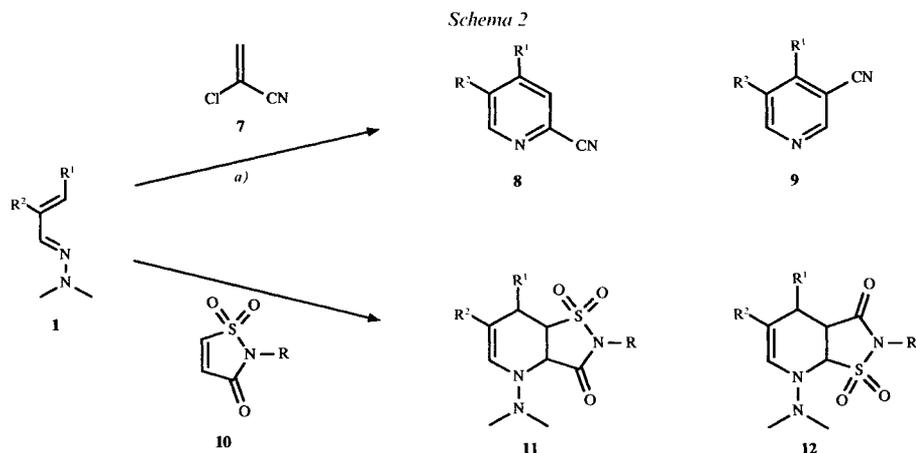
Scheme 1



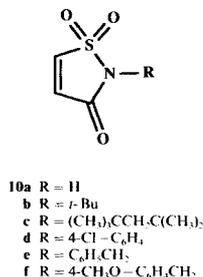
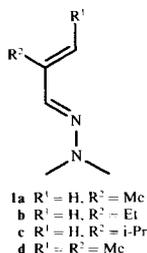
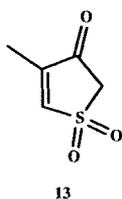
a) MeCN, Et₃N. *b)* HCl, Dioxan. *c)* MeCN.
d) SiO₂, Toluol. *e)* MnO₂, AcOH.

¹⁾ Teil 2: [1].

Die Anwendungsbreite von [4 + 2]-Cycloadditionen mit elektronenreichen 1-(Dimethylamino)-1-azadienen **1** ist bis anhin nur wenig abgeklärt worden [3]. Aufgrund der Arbeiten von *Ghosez* und Mitarbeitern [4] haben wir gezeigt [5], dass die Cycloaddition der 1-(Dimethylamino)-1-azadiene **1** auch mit 2-Chloroacrylonitril (**7**) regioselektiv zu **8** und nicht zu **9** führt (*Schema 2*). Die Bildung von **8** folgt aus der günstigsten Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils. Die Reaktivität



a) 1. MeCN, Et₃N, 80°, 20 h; 2. HCl, Dioxan, 25 .

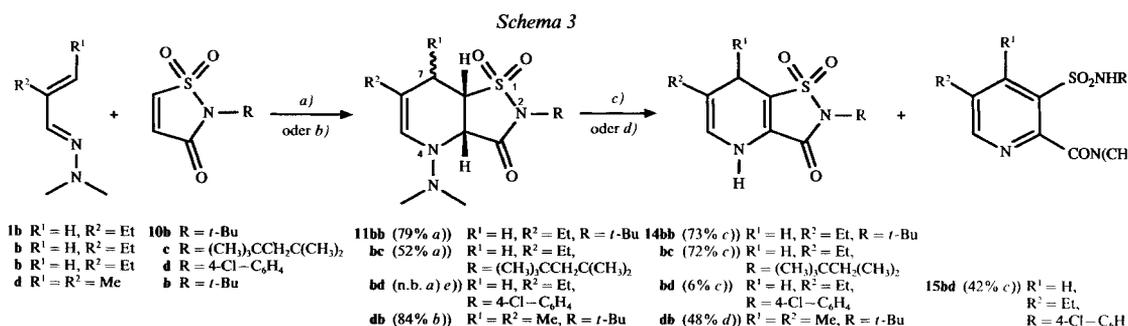


von 2-Chloroacrylonitril (**7**) gegenüber α, β -ungesättigten Hydrazinen des Typs **1** stellt jedoch eine untere Grenze dar, wie die Reaktionsbedingungen zeigen. Im Gegensatz dazu verleihen die zwei 1,2-ständigen Carbonylgruppen dem Maleinimid gegenüber **1** die notwendige Reaktivität. Eine solche Aktivierung der Dienophil-Doppelbindung findet sich auch in den von *Weiler* und *Brennan* [6] beschriebenen Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxygenen **10**. Die mit Anthracen und Cyclopentadien durchgeführten [4 + 2]-Cycloadditionen zeigen, dass **10** ein sehr gutes Dienophil ist. Da sowohl die SO₂- als auch CO-Funktion gegenüber elektronenreichen Dienen den gleichen dirigierenden Effekt bei cycloadditionen [7][8] besitzen, ist bei der Verwendung der 1-Azadiene die Bildung von regioisomeren Cycloaddukten **11** und **12** *a priori* nicht auszuschliessen (*Schema 2*). *Motherwell* und Mitarbeiter [9] haben aber kürzlich Cycloadditionen von 4-Methylthiophen-3(2*H*)-on-

1,1-dioxid (**13**) mit Dienen beschrieben. Dabei hat sich gezeigt, dass das Enon-System bestimmend für die Regioselektivität bei Cycloadditionen ist. Die SO₂-Funktion, welche keine ausgeprägte Konjugationstendenz mit ungesättigten Systemen besitzt [10], wirkt vor allem mit ihrem σ-Akzeptoreffekt auf die C=C-Bindung. Aufgrund dieser Tatsachen ist somit zu erwarten, dass die 1-Azadiene **1** mit den Isothiazol-3-(2*H*)-on-1,1-dioxiden **10** zu den Cycloaddukten **11** und nicht zu **12** reagieren (*Schema 2*).

Die allgemeine Synthese der α,β-ungesättigten Hydrazone **1a–d** ist in [2] und die Herstellung der Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxide **10a** und **10c** [11] beschrieben. Die übrigen Derivate **10b, d–f** wurden analog hergestellt [11][12], wobei bei der Wahl von R mit einer Ausnahme (R = 4-Cl-C₆H₄) darauf geachtet wurde, dass dieser Substituent eine Schutzgruppenfunktion für das N-Atom übernehmen kann.

2. Ergebnisse. – 2.1. *Cycloadditionen.* Umsetzen des Hydrazons **1b** mit den Dienophilen **10b–d** in MeCN oder EtOH bei 80° führt zu den Cycloaddukten **11bb–bd** (*Schema 3*). Aus diesen lässt sich mit Kieselgel in Toluol bei 110° Dimethylamin abspalten; dabei entstehen aus allen drei Cycloaddukten die erwarteten Dihydrozasaccarin-Derivate **14bb–bd**, aus **11bd** jedoch nur zu 6%, wobei mit 42% das Pyridin-Derivat **15bd** das Hauptprodukt ist. Die gelben Dihydro-Derivate **14** sind gegenüber Luft-O₂ empfindlich, enthalten doch diese immer geringe Mengen der bereits dehydrierten Verbindungen **16**.

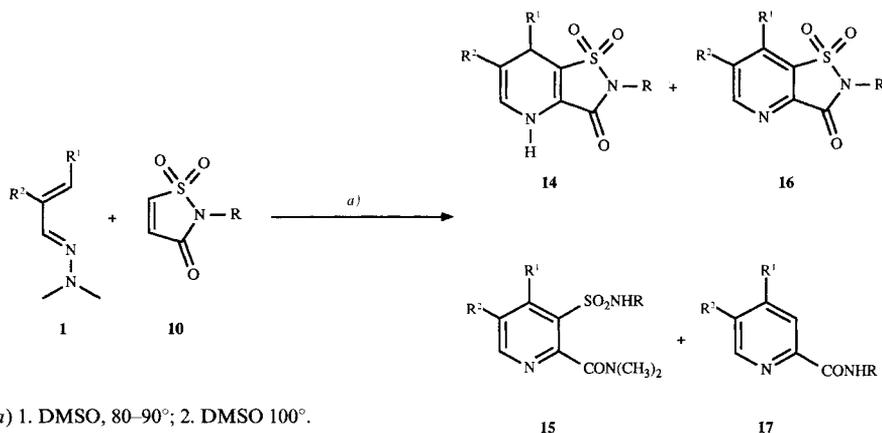


a) MeCN oder EtOH, 80°. b) MeCN, 60°. c) SiO₂, Toluol, 110°.
 d) MeCN, 80° aus **1d** und **10b**. e) Ausbeute nicht bestimmt.

Wird das 1-Azadien **1d** mit **10b** unter den gleichen Bedingungen umgesetzt (*Schema 3*), so kann das primäre Cycloaddukt **11db** nicht isoliert werden, sondern es erfolgt Dimethylamin-Abspaltung (ohne Kieselgel) und **14db** wird in 48% Ausbeute erhalten. Das primäre Cycloaddukt **11db** lässt sich jedoch in 84% Ausbeute isolieren, wenn die Reaktion bei nur 60° durchgeführt wird. Dabei wird ein Gemisch (ca. 20:1) von zwei an C(7) epimeren Produkte erhalten.

Die leichte Amin-Abspaltung aus **11** und die Dehydrierempfindlichkeit der daraus resultierenden Produkte **14** legen nahe, die Sequenz **1** + **10** → **11** → **14** → **16** in einem Schritt unter thermisch-dehydrierenden Bedingungen durchzuführen (*Schema 4*). Je nach Wahl der Substituenten R, R¹ und R² führt die Cycloaddition von **1** und **10** in DMSO als Dehydrierungsmittel zu den Pyridin-Derivaten **14–17**: dabei erfolgt bei 80–90° die Cycloaddition; dann tritt bei 100° nach einer Induktionsphase eine exotherme

Schema 4



a) 1. DMSO, 80–90°; 2. DMSO 100°.

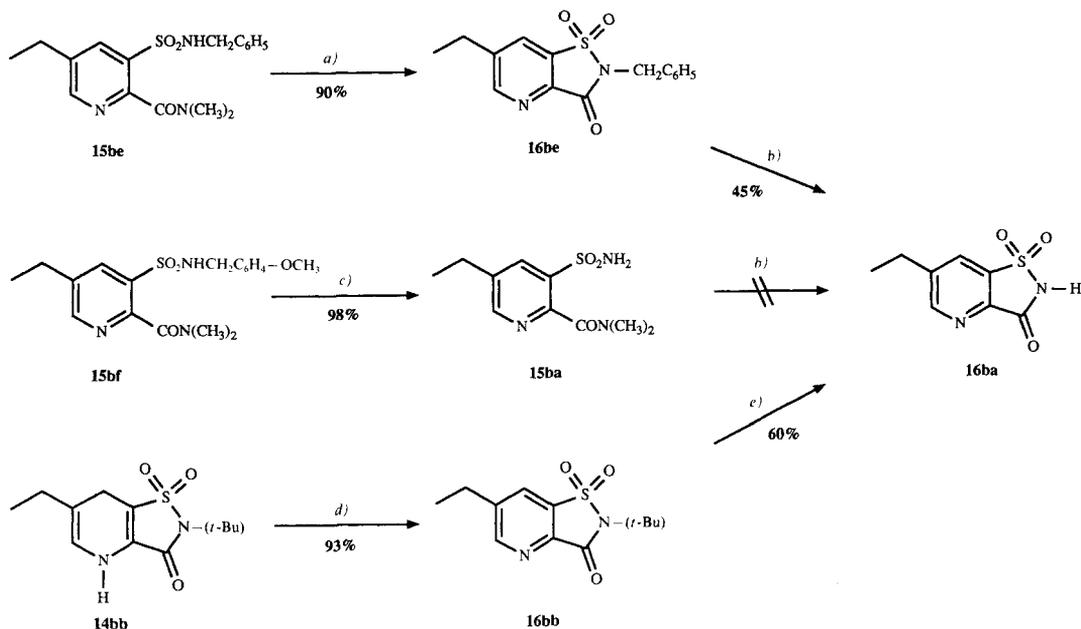
Tabelle. Cycloaddukte 14–17 aus 1 und 10 in DMSO

1		10	Ausbeute [%] der Produkte			
R ¹	R ²	R	14	15	16	17
a H	Me	b <i>t</i> -Bu	36	–	40	–
d Me	Me	b <i>t</i> -Bu	4	–	58	–
d Me	Me	e C ₆ H ₅ CH ₂	–	18	21	13
a H	Me	e C ₆ H ₅ CH ₂	–	43	–	16
a H	Me	f 4-MeO–C ₆ H ₄ CH ₂	–	42	–	23
b H	Et	e C ₆ H ₅ CH ₂	–	47	–	21
b H	Et	f 4-MeO–C ₆ H ₄ CH ₂	–	48	–	19

Reaktion ein, unter Umwandlung, je nach Substitutionsmuster, in die Produkte **14–17**. Die *Tabelle* zeigt, dass mit einer Ausnahme die Produkte paarweise auftreten, wobei die 4-Azasaccharine **16** oder die Sulfonamide **15** jeweils die Hauptprodukte sind. Bei der Cycloaddition von **1d** mit **10e** entstehen neben den erwarteten Produkten **15de** und **17de** 21% 4-Azasaccharin **16de**.

2.2. *Umwandlungen der Cycloaddukte*. Da Isothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (R = H; **10a**; $pK_a < 2!$) keine Cycloaddition mit den basischen 1-(Dimethylamino)-1-azadienen **1** eingeht, kommt der Wahl von R in **10** grosse Bedeutung zu. Diese Schutzgruppe sollte ausserdem bei der weiteren Umwandlung der primären Cycloaddukte aus **1** und **10** intakt bleiben. Die Benzyl-, 4-Methoxybenzyl- sowie die *tert*-Butyl-Gruppe scheinen für diesen Zweck geeignet (*Schema 5*). So gelingt die Cyclisierung von **15be** mit konz. H₂SO₄/AcOH bei 100° in 90% Ausbeute zu **16be**, welches sich in konz. H₂SO₄ bei 90° zu **16ba** (45%) debenzilylieren lässt. Unter ähnlichen Bedingungen verhält sich **15bf** anders, indem ohne Cyclisierung zu 98% **15ba** entsteht, dessen Cyclisierung zu **16ba** hingegen nicht gelingt. Der *t*-Bu-Substituent bietet in der ganzen Reaktionssequenz Vorteile; wie am Beispiel von **14bb** gezeigt, erfolgt die Dehydrierung des Dihydropyridin-Ringes zum 2-(*tert*-Butyl)-6-ethyl-4-azasaccharin (**16bb**) mit Mangan-dioxid in AcOH in 94% Aus-

Schema 5



a) AcOH, H₂SO₄, 100°, 17 h. b) H₂SO₄, 90°, 5 min. c) AcOH, H₂SO₄, 90°, 1 h.

d) AcOH, MnO₂, 60°, 1 h. e) CF₃COOH, 120°, 3 h.

beute. Anschliessend lässt sich der *t*-Bu-Substituent mit CF₃COOH bei 100–120° sauber abspalten.

3. Diskussion. – Die Analogie der Synthese der 4-Azasaccharine **16** (Schema 3 und 5) zu derjenigen der Pyridin-2,3-dicarboximide **4** (Schema 1) beschränkt sich auf gewisse Substituenten R im Dienophil **10**. Die ursprüngliche Variante der Dimethylamin-Abspaltung mittels Kieselgel bewährt sich nur bei voluminösen Substituenten R am N-Atom des Cycloadduktes **11** (z. B. *t*-Bu). Dadurch wird die Öffnung der Amid-Bindung in **11** verhindert. Sterisch weniger gehinderte, elektronenziehende Substituenten R (z. B. 4-Cl-C₆H₄) hingegen erleichtern diese Öffnung und führen nach Dehydrierung zu den Sulfonamiden **15** als Hauptprodukt. Dies steht im Gegensatz zu der Beobachtung, dass *N*-Aryl-substituierte Cycloaddukte des Typs **5** (Schema 1) keine Imidring-Öffnung erleiden [1].

Im weiteren besteht eine Einschränkung bezüglich der Auswahl der Substituenten R¹. Ausser dem H-Atom kann R¹ in den 1-Azadienen **1** ein Alkyl- aber aus sterischen Gründen kein Aryl-Substituent sein. Dieser sterische Effekt zeigt sich schon in der temperatur-abhängigen Produktkontrolle der Cycloaddition von **1d** (R¹ = Me) mit **10b** (Schema 3); so lässt sich das primäre Cycloaddukt **11db** isolieren, wenn die Reaktion bei 60° durchgeführt wird. Bei 80° hingegen tritt spontane Dimethylamin-Abspaltung ein. Aufgrund von Molekülmodell-Betrachtungen ist anzunehmen, dass beim Hauptepimeren von **11db** das α-ständige (*cis* zu SO₂) Me-C(7) mit einem O-Atom der SO₂-Gruppe in sterische Wechselwirkung tritt und dadurch die Grundzustandsenergie des Hauptepime-

ren erhöht. Zudem zeigt das Entstehen des C(7)-Epimeren (Me-C(7) und SO₂ *trans*) in der Cycloaddition, dass diese sterische Wechselwirkung bereits im Übergangszustand der Cycloaddition auftritt; sie dürfte die Aktivierungsenergie des bevorzugten *endo*-Übergangszustands erhöhen, wodurch eine Annäherung an die Aktivierungsenergie für den *exo*-Übergangszustand erfolgt, über welchen das C(7)-Epimere entsteht.

Ähnlich ausgeprägt wie bei der Dimethylamin-Abspaltung durch Kiesegel ist die Substituentenabhängigkeit bei den in DMSO durchgeführten Reaktionen (*Schema 4* und *Tab.*). Wiederum bleibt der Fünfring von **11** bei sterisch gehinderten Substituenten R erhalten (\rightarrow **14**, **16**). Der sehr geringe Anteil (4%) an 4,7-Dihydro-Derivat **14db** und der zugleich erhöhte Anteil an dehydriertem Produkt **16db** im Fall des Dimethyl-Derivates (R¹ = R² = Me) im Vergleich zu den Methyl-Derivaten (R¹ = H, R² = Me) zeigt, dass für die Stabilität von **16** bzw. **14** die Art von R¹ sehr bedeutend ist. Sowohl in **16** als auch in **14** tritt R¹ in Wechselwirkung mit einem benachbarten Substituenten, in **14** mit einem O-Atom der SO₂-Gruppe, in **16** mit R². Diese Wechselwirkungen sind offenbar auch für die leichte Dehydrierbarkeit zu **16** verantwortlich. Dies steht im Gegensatz zu der in [2] gemachten Beobachtung: Abspaltung von Dimethylamin aus 1-(Dimethylamino)-1,4-dihydropyridin-2,3-dicarboximiden **3** erfolgt schwerer für R¹ = H, da bei der Aromatisierung zwei sich addierende Wechselwirkungen auftreten; die zu R² ist die gleiche wie in **14**, neu ist diejenige zu C(3)=O, welche in der Molekülebene liegt. Die ganz allgemein leichtere Dehydrierbarkeit der Dihydroazasaccharinderivate **14** im Vergleich zu den Dihydropyridinimiden **6** ist primär durch das Wegfallen des stabilisierenden π -Akzeptor-Effektes der einen (C=O)-Gruppe zu erklären. Dies kommt auch in der hypsochromen Verschiebung der längstwelligsten Absorption von ca. 80 nm (**6 \rightarrow **14**) zum Ausdruck. Bei Verwendung der Benzyl- und 4-Methoxybenzyl-substituierten Derivate **10** treten mit einer Ausnahme nur Picolinamide **15** bzw. **17** auf (*Tab.*). In **16db** wird aus sterischen Gründen die Ringöffnung zu **15db** durch Me-C(7) erschwert.**

3. Schlussfolgerungen. – Die [4 + 2]-Cycloaddition von 1-Azabuta-1,3-dienen **1** mit den Isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxiden **10** führt in einer regioselektiven Reaktion je nach Substituenten R, R¹ und R² und Lösungsmittel zu den 4-Azasaccharin-Derivaten **16** oder zu möglichen Vorläufern **14** und **15**. Die Regioselektivität wird dabei durch den Enon-Teil in **10** bestimmt (σ - und π -Akzeptor-Effekt der CO-Gruppe) und nicht durch den Vinylsulfon-Teil (nur σ -Akzeptor-Effekt der SO₂-Gruppe).

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. S. [2].

2. 2-(*tert*-Butyl)isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid (**10b**). Zu einer Lsg. von 12,5 g (0,08 mol) 2-(*tert*-Butyl)isothiazol-3(2*H*)-on [12] in 250 ml CH₂Cl₂ werden 15 g (0,085 mol) 3-Chloroperbenzoesäure zugegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion werden weitere 15 g (0,085 mol) 3-Chloroperbenzoesäure zugegeben. Nach 20 h bei 40° wird filtriert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in AcOEt aufgenommen und mit 1*N* NaHCO₃-Lsg. gewaschen und die org. Phase getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Et₂O/Petrolether umkristallisiert: 11,1 g (74%) **10b** als weisses Pulver. Schmp. 74–74°. ¹H-NMR: 1,65 (s, 9 H); 6,45 (d, *J* = 7, 1 H); 7,10 (d, *J* = 7, 1 H).

3. 2-(4-Chlorophenyl)isothiazol-3(2*H*)-on-1,1-dioxid (**10d**). Analog **10b** aus 2-(4-Chlorophenyl)isothiazol-3(2*H*)-on [12]: 83% **10d** als beiges Pulver. Schmp. 114–115° (aus CCl₄/AcOEt). ¹H-NMR: 6,70 (d, *J* = 7, 1 H); 7,25 (s, 4 H); 7,3 (d, *J* = 7, 1 H).

4. 2-Benzylisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (**10e**). Analog **10b** aus 2-Benzylisothiazol-3(2H)-on [12]: 84% **10e** als weisses Pulver. Schmp. 92–93°. ¹H-NMR: 4,65 (s, 2 H); 6,53 (d, J = 7, 1 H); 7,00–7,40 (m, 6 H).

5. 2-(4-Methoxyphenyl)isothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (**10f**). Analog **10b** aus 2-(4-Methoxyphenyl)isothiazol-3(2H)-on [12]: 69% **10f** als weisses Pulver. Schmp. 97–98°. ¹H-NMR: 3,70 (s, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 6,55 (d, J = 7, 1 H); 6,66, 7,18 (AA'BB', 4 H); 7,15 (d, J = 7, 1 H).

6. 2-Methylbut-2-enal-dimethylhydrazon (**1d**). Aus Tiglinaldehyd nach [2]: 78% **1d** als Öl. Sdp. 108–110°/130 Torr. ¹H-NMR: 1,77 (d, J = 7,5, 3 H); 1,82 (s, 3 H); 2,80 (s, 6 H); 5,64 (q, J = 7,5, 1 H); 7,10 (s, 1 H).

7. 2-(tert-Butyl)-4-(dimethylamino)-6-ethyl-3a,4,7,7a-tetrahydroisothiazolo[4,5-b]pyridin-3-on(2H)-1,1-dioxid (**11bb**). Unter Rückfluss werden 18,9 g (0,1 mol) 2-Ethylprop-2-enal-dimethylhydrazon (**1b**) und 12,6 g (0,1 mol) **10b** in 200 ml EtOH 8 h erhitzt. Nach Abdestillieren des Lsgm. wird der Rückstand aus Petrolether/Et₂O kristallisiert: 25,0 g (79%) **11bb** als gelbes Pulver. Schmp. 90–92°. ¹H-NMR: 1,00 (t, J = 7, 3 H); 1,62 (s, 9 H); 1,94–2,16 (m, 3 H); 2,44 (dd, J = 6, 16, 1 H); 2,56 (s, 6 H); 3,32–3,48 (m 1 H); 4,50 (d, J = 6, 1 H); 6,10 (br. s, 1 H).

8. 4-(Dimethylamino)-6-ethyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-2-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)isothiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**11bc**). Unter Rückfluss werden 1,9 g (15 mmol) 2-Ethylprop-2-enal-dimethylhydrazon (**1b**) und 3,7 g (15 mmol) 2-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)isothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (**10e**) in 10 ml EtOH 6 h erhitzt. Nach Eindampfen wird an Kieselgel mit Toluol/AcOEt 8:1 chromatographiert: 2,9 g (52%) gelbes Öl **11bc**, welches roh weiterverarbeitet wird.

9. 2-(tert-Butyl)-4-(dimethylamino)-3a,4,7,7a-tetrahydro-6,7-dimethylisothiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**11db**). Während 16 h werden 1,5 g (11,9 mmol) **1d** und 1,5 g (7,9 mmol) **10b** in 7 ml MeCN auf 60° erwärmt. Nach Eindampfen wird mit Hexan/AcOEt 4:1 an Kieselgel chromatographiert: 2,1 g (84%) beiges Pulver (7,7a-cis/7,7a-trans ca. 20:1). 7,7a-cis-Isomeres: ¹H-NMR: 1,2 (d, J = 6,5, 3 H); 1,64 (s, 9 H); 1,70 (s, 3 H); 2,56 (s, 6 H); 2,5–2,7 (m, 1 H); 3,58 (dd, J = 4,5, 7,8, 1 H); 4,34 (d, J = 7,8, 1 H); 6,0 (br. s, 1 H). 7,7a-trans-Isomeres: ¹H-NMR: 1,32 (d, J = 6,5, 3 H); 3,18 (dd, J = 8,2, 6,5, 1 H); 4,38 (d, J = 6,5, 1 H); übrige Signale durch Hauptkomponente verdeckt.

10. 2-(tert-Butyl)-6-ethyl-4,7-dihydroisothiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**14bb**). Ein Gemisch von 25 g (79 mmol) **11bb** und 55 g Kieselgel werden in 300 ml Toluol 75 min auf 100° erhitzt. Nach Abfiltrieren und Auswaschen des Kieselgels wird die gelbe Lsg. eingedampft und der Rückstand mit Petrolether digeriert: 15,5 g (73%) **14bb** als gelbes Pulver. Schmp. 160–162°. UV (EtOH, c = 5 · 10⁻⁵ mol/l): 370 (2080). ¹H-NMR: 1,00 (t, J = 8, 3 H); 1,66 (s, 1 H); 1,95 (q, J = 8, 2 H); 3,26 (s, 2 H); 5,80–5,90 (m, 1 H); 6,05 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar). ¹³C-NMR: 157,7 (d); 133,8 (m); 118,1 (dm); 115,9 (m); 108,1 (dt); 61,0 (m); 27,7 (qm); 27,6 (tm); 21,8 (tdt); 11,1 (qm).

11. 6-Ethyl-4,7-tetrahydro-2-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)isothiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**14bc**). Eine Lsg. von 11,5 g (31 mmol) **11bc** in 100 ml Toluol wird mit 25 g Kieselgel auf 100° erhitzt. Nach 90 min wird vom Kieselgel abfiltriert und mit AcOEt gut nachgewaschen. Das nach Eindampfen erhaltene Rohprodukt wird mit Et₂O/Hexan digeriert: 72% **14bc** (nach ¹H-NMR mit Oxidationsprodukt **16bc**) verunreinigt. Schmp. 109–113°. ¹H-NMR: 1,00 (s, 9 H); 1,03 (t, J = 7, 3 H); 1,75 (s, 6 H); 1,96 (q, J = 7, 2 H); 2,04 (s, 2 H); 3,28 (2 H); 5,87 (br. s, 1 H); 5,95 (br. s, 1 H).

12. 2-(4-Chlorophenyl)-6-ethyl-4,7-dihydroisothiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**14bd**) und N²-(4-Chlorophenyl)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-5-ethylpyridin-3-sulfonamid (**15bd**). Eine Lsg. von 35 g rohem **11bd** (aus je 83 mmol **1b** und **10d**) in 300 ml Toluol wird mit 38 g Kieselgel 1,5 h auf 100° erhitzt. Nach Abfiltrieren und Auswaschen wird der eingeeengte Filtratrückstand an Kieselgel mit Toluol/AcOEt 8:1 chromatographiert: 1,5 g (6%) **14bd** und 11,2 g (42%) **15bd**.

14bd: Schmp. 169–170°. ¹H-NMR: 1,06 (t, J = 8, 3 H); 2,00 (q, J = 8, 2 H); 3,40 (s, 2 H); 5,86–5,94 (m, 1 H); 6,10 (br. s, 1 H).

15bd: Schmp. 156–158°. ¹H-NMR: 1,17 (t, J = 8, 3 H); 2,64 (q, J = 8, 2 H); 2,96 (s, 3 H); 3,20 (s, 3 H); 7,08, 7,24 (AA'BB', 4 H); 7,68 (d, J = 2, 1 H); 8,04 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar); 8,52 (d, J = 2, 1 H).

13. 2-(tert-Butyl)-4,7-dihydro-6,7-dimethylisothiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**14db**). Eine Lsg. von 3,0 g (23,8 mmol) **1d** und 3 g (15,8 mmol) **10b** in 15 ml MeCN wird 12 h auf 80° erhitzt. Nach Eindampfen wird mit Hexan/AcOEt 6:1 an Kieselgel chromatographiert: 2,0 g (48%) gelbes Pulver. Schmp. 123–126°. ¹H-NMR: 1,42 (d, J = 6,8, 3 H); 1,68 (s, 12 H); 3,69 (q, J = 6,8, 1 H); 5,87 (br. s, 1 H); 6,27 (br. s, 1 H).

14. *AAV 1: Cycloadditionen von 1 und 10 in DMSO.* Äquimolare Mengen des Hydrazons **1** und des Dienophils **10** werden in DMSO (Konzentration 20–30%) auf 80–90° erhitzt. Nach 1 h wird auf 100° Innentemp. erhöht. Nach einer Induktionsphase von mehreren min tritt Exothermie auf (durchschnittl. Temperaturerhöhung ca. 20° innerhalb von 1–2 min). Das Heizbad wird entfernt und das Gemisch mit einem Wasserbad auf 100° gekühlt. Nach weiteren 30 min bei 100° wird das Lsgm. i.HV. abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird kristallisiert oder an Kieselgel chromatographiert, wobei je nach Substituenten R die Verbindungen **14**, **15**, **16** oder **17** isoliert werden (vgl. Tab.).

2-(*tert-Butyl*)-4,7-dihydro-6-methylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**14ab**): Schmp. 178–179°. ¹H-NMR: 1,62 (s, 3 H); 1,66 (s, 9 H); 3,20 (s, 2 H); 5,80–5,90 (m, 1 H); 5,97 (br. s, 1 H).

2-(*tert-Butyl*)-6-methylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16ab**): Schmp. 170–172°. ¹H-NMR: 1,75 (s, 9 H); 2,52 (s, 3 H); 7,80 (d, *J* = 2, 1 H); 8,62 (d, *J* = 2, 1 H).

2-(*tert-Butyl*)-4,7-dihydro-6,7-dimethylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**14db**): Schmp. 133–136°. ¹H-NMR: 1,40 (d, *J* = 8, 1 H); 1,66 (s, 12 H); 3,66 (q, *J* = 8, 1 H); 5,84 (br. s, 1 H); 6,05 (br. s, 1 H).

2-(*tert-Butyl*)-6,7-dimethylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16db**): Schmp. 150–152°. ¹H-NMR: 1,78 (s, 9 H); 2,42 (s, 3 H); 2,58 (s, 3 H); 8,70 (s, 1 H).

N²-Benzyl-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-4,5-dimethylpyridin-3-sulfonamid (**15de**): Schmp. 133–134° (Zers.). ¹H-NMR: 2,26 (s, 3 H); 2,50 (s, 3 H); 2,89 (s, 3 H); 3,12 (s, 3 H); 4,30 (br. s, 2 H); 6,48 (t, *J* = 6, 1 H); 7,14–7,34 (m, 5 H); 8,36 (s, 1 H).

2-Benzyl-6,7-dimethylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16de**): Schmp. 129–130°. ¹H-NMR: 2,46 (s, 3 H); 2,64 (s, 3 H); 4,95 (s, 2 H); 7,40–7,57 (m, 5 H); 8,90 (s, 1 H).

N²-Benzyl-4,5-dimethylpyridin-2-carboxamid (**17de**): Schmp. 92–94°. ¹H-NMR: 2,30 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H); 4,66 (d, *J* = 6, 2 H); 7,20–7,40 (m, 5 H); 8,00 (s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 8,32 (br. s, 1 H).

N²-Benzyl-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5-methylpyridin-3-sulfonamid (**15ae**): Schmp. 169–170°. ¹H-NMR: 2,32 (s, 3 H); 2,72 (s, 3 H); 3,00 (s, 3 H); 4,06–4,18 (br. s, 2 H); 7,12–7,30 (m, 5 H); 7,88 (br. s, 2 H); 8,75 (d, *J* = 2, 1 H).

N²-Benzyl-5-methylpyridin-2-carboxamid (**17ae**): Schmp. 94–96°. ¹H-NMR: 1,38 (s, 3 H); 4,50 (d, *J* = 6, 2 H); 7,16–7,40 (m, 5 H); 7,80 (dd, *J* = 9, 2, 1 H); 7,96 (d, *J* = 9, 1 H); 8,50 (d, *J* = 2, 1 H); 9,28 (br. t, *J* = 6, 1 H).

2-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-N²-(4-methoxybenzyl)-5-methylpyridin-3-sulfonamid (**15af**): Schmp. 141–143°. ¹H-NMR: 2,25 (s, 3 H); 2,70 (s, 3 H); 2,96 (s, 3 H); 3,63 (s, 3 H); 4,02 (d, *J* = 6, 2 H); 6,60, 7,70 (m, 4 H); 7,48 (t, *J* = 6, 1 H); 7,65 (d, *J* = 2, 1 H); 8,35 (d, *J* = 2, 1 H).

N²-(4-Methoxybenzyl)-5-methylpyridin-2-carboxamid (**17af**): Schmp. 54–56°. ¹H-NMR: 2,34 (s, 3 H); 3,74 (s, 3 H); 4,55 (d, *J* = 2, 2 H); 6,82, 7,37 (m, 4 H); 7,58 (dd, *J* = 9, 2, 1 H); 8,08 (d, *J* = 9, 1 H); 8,28 (d, *J* = 2, 1 H); 8,32 (br. s, 1 H).

N²-Benzyl-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5-ethylpyridin-3-sulfonamid (**15be**): Schmp. 135–137°. ¹H-NMR: 1,21 (t, *J* = 7, 3 H); 2,60 (q, *J* = 7, 2 H); 2,80 (s, 3 H); 3,05 (s, 3 H); 4,05 (d, *J* = 6, 2 H); 6,28 (t, *J* = 6, 1 H); 6,86–7,15 (m, 5 H); 7,57 (d, *J* = 2, 1 H); 8,18 (d, *J* = 2, 1 H).

N²-Benzyl-5-ethylpyridin-2-carboxamid (**17be**): Öl. ¹H-NMR: 1,24 (t, *J* = 7, 3 H); 2,65 (q, *J* = 7, 2 H); 4,65 (d, *J* = 6, 2 H); 6,90–7,20 (m, 6 H); 7,42 (dd, *J* = 2, 8, 1 H); 7,92 (d, *J* = 8, 1 H); 8,10 (d, *J* = 2, 1 H).

2-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-5-ethyl-N²-(4-methoxybenzyl)pyridin-3-sulfonamid (**15bf**): Schmp. 98–100°. ¹H-NMR: 1,20 (t, *J* = 7, 3 H); 2,60 (q, *J* = 7, 2 H); 2,81 (s, 3 H); 3,06 (s, 3 H); 3,63 (s, 3 H); 4,03 (s, 3 H); 6,30 (t, *J* = 6, 1 H); 6,48, 6,98 (AA'BB', 4 H); 7,56 (d, *J* = 2, 1 H); 8,23 (d, *J* = 2, 1 H).

5-Ethyl-N²-(4-methoxybenzyl)pyridin-2-carboxamid (**17bf**): Schmp. 62–63°. ¹H-NMR: 1,23 (t, *J* = 7, 3 H); 2,63 (q, *J* = 7, 2 H); 3,70 (s, 3 H); 4,47 (d, *J* = 6, 2 H); 6,57–6,80 (AA', 2 H); 6,95–7,57 (m, 4 H); 7,80–8,23 (m, 2 H).

15. 2-Benzyl-6-ethylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16be**). Eine Suspension von 5,0 g (14 mmol) **15be** in 30 ml AcOH wird mit 0,5 ml konz. H₂SO₄ versetzt und 17 h auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen wird eingedampft und zwischen CHCl₃ und 1N NaHCO₃-Lsg. verteilt. Die org. Phase wird mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Eindampfen wird der Rückstand in Et₂O digeriert: 3,90 g (90%) **16be** als beige Kristalle. Schmp. 167–170°. ¹H-NMR: 1,40 (t, *J* = 7, 3 H); 2,50 (q, *J* = 7, 2 H); 4,85 (s, 2 H); 7,0–7,5 (m, 5 H); 7,9 (d, *J* = 2, 1 H); 8,7 (d, *J* = 2, 1 H).

16. 6-Ethylisothiazol[4,5-*b*]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16ba**). Bei 90° werden 3,0 g (9,8 mmol) **16be** in 3 Portionen zu 30 ml konz. H₂SO₄ bei 90° gegeben. Die dunkle, klare Lsg. wird nach 5 min auf Eis gegossen und 5mal mit AcOEt extrahiert. Die org. Extrakte werden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 4,0 (45%) **16ba** als weisses Pulver. Nach Sublimation bei 190°/0,01 Torr. Schmp. 199–201°. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₂O)DMSO): 1,12 (t, *J* = 8, 3 H); 2,66 (q, *J* = 8, 2 H); 7,88 (d, *J* = 2, 1 H); 8,64 (d, *J* = 2, 1 H); 12,10 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar).

17. 2-(*N,N*-Dimethylcarbamoyl)-5-ethylpyridin-3-sulfonamid (**15ba**). Bei 25° werden 57,9 g (150 mmol) **15bf** in 500 ml AcOEt gelöst und mit 32,5 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Die Lsg. wird darauf 1 h bei 90° gerührt. Nach Abkühlen wird die Lsg. von einem dicken Öl abdekantiert und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen H₂O und AcOEt verteilt. Nach Abtrennen der org. Phase wird die H₂O-phase mit 30% NaOH-Lsg. auf pH 5 eingestellt und nochmals mit AcOEt extrahiert. Die getrockneten org. Phasen werden eingedampft und in CHCl₃ gelöst. Durch Zugabe von Et₂O wird das Produkt kristallisiert: 38,8 g (98%) **15ba** als beige Kristalle. Schmp. 168–170°. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 1,22 (t, J = 7,5, 3 H); 2,70 (s, 3 H); 2,75 (q, J = 7,5, 2 H); 2,95 (s, 3 H); 7,15 (br. s, 2 H); 8,05 (d, J = 2, 1 H); 8,57 (d, J = 2, 1 H).

18. 2-(*tert*-Butyl)-6-ethylisothiazolol[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16bb**). Ein Gemisch von 14,1 g (52 mmol) **14bb** und 130 ml AcOH wird auf 65° erhitzt und mit 6,4 g (74 mmol) MnO₂ versetzt. Das Heizbad wird entfernt (Innentemp. → 75°). Nach 1 h bei 60° wird über *Hyflo* filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in CHCl₃ aufgenommen und 2mal mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der hellgelbe Rückstand wird mit Petrolether digeriert: 13 g (93%) **16bb**. Schmp. 149–150,5°. ¹H-NMR: 1,34 (t, J = 8, 3 H); 1,76 (s, 9 H); 2,88 (q, J = 8, 2 H); 7,98 (br. s, 1 H); 8,86 (br. s, 1 H). ¹³C-NMR: 158,5 (s); 155,8 (dq); 145,1 (m); 142,0 (dd); 133,3 (br. s); 127,1 (dq); 61,7 (m); 27,7 (qm); 26,4 (tm); 14,7 (qm).

19. 6-Ethyl-2-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)isothiazolol[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16bc**). Wie in *Exper. 18* mit 1,9 g (6 mmol) **14bc**, 15 ml AcOH (60°) und 0,75 g (8,5 mmol) MnO₂ (1 h bei 60°). Der kristalline Rückstand wird in Et₂O digeriert: 1,1 g (58%) **16bc** als weisses Pulver. Schmp. 221–222°. ¹H-NMR: 1,00 (s, 9 H); 1,37 (t, J = 8, 3 H); 1,86 (s, 6 H); 2,20 (s, 2 H); 2,88 (q, J = 8, 2 H); 8,00 (d, J = 2,5, 1 H); 8,88 (d, J = 2,5, 1 H).

20. 6-Ethylisothiazolol[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16ba**). Im Bombenrohr werden 11,5 g (43 mmol) **16bb** und 42 ml CF₃COOH auf 120° erhitzt. Nach 3 h wird eingedampft und der Rückstand mit AcOEt/Et₂O digeriert. Das Pulver wird bei 180–190°/0,01 Torr sublimiert: 5,4 g (60%) **16ba**. Schmp. 199–201°. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 1,12 (t, J = 8, 3 H); 2,66 (q, J = 8, 2 H); 7,88 (d, J = 2, 1 H); 8,64 (d, J = 2, 1 H); 12,10 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar).

21. 6-Methylisothiazolol[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16aa**). Wie in *Exper. 20* aus **16ab**: 84%. **16aa** Schmp. (nach Sublimation) 215–217°. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 2,44 (s, 3H); 8,44 (s, 1 H); 8,84 (s, 1H); 12,06 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar).

22. 6-Isopropylisothiazolol[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16ca**). Wie in *Exper. 20* aus **16cb**: 63% **16ca**. Schmp. (nach Sublimation) 199–202°. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 1,30 (d, J = 6, 6 H); 3,12 (*sept.*, J = 8, 1 H); 8,10 (d, J = 2, 1 H); 8,82 (d, J = 2, 1 H); 11,00 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar).

23. 6,7-Dimethylisothiazolol[4,5-b]pyridin-3(2H)-on-1,1-dioxid (**16da**). Wie in *Exper. 20* aus **16db**: 84% **16da**. Schmp. (nach Sublimation) 267–270°. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 2,04 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H); 8,30 (s, 1 H); 11,52 (br. s, 1 H, mit D₂O austauschbar).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Waldner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 493.
- [2] A. Waldner, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 486.
- [3] D. L. Boger, S. N. Weinreb, in 'Organic Chemistry', 'Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Chemistry', Ed. H. H. Wasserman, Academic Press, New York, 1987, Vol. 47, pp. 240–255.
- [4] L. Ghosez, B. Serckx-Poncin, M. Rivera, P. Bayard, F. Sainte, A. Demoulin, A. Hesbain-Frisque, L. Munoz, Ch. Bernard-Henriet, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, Suppl. Issue; Lectures in Heterocyclic Chemistry 8.
- [5] A. Waldner, *Synth. Commun.*, im Druck.
- [6] E. D. Weiler, J. J. Brennan, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1299.
- [7] O. De Lucchi, L. Pasquato, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6755.
- [8] S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381.
- [9] C. S. V. Houge-Frydrych, W. B. Motherwell, D. M. O'Shea, *Heterocycles* **1989**, *28*, 603.
- [10] M. J. Jansen, in 'Organic Sulfur Chemistry', Ed. C. J. M. Stirling, Butterworths, London–Boston, 1975, pp. 19–28.
- [11] S. N. Lewis, G. A. Miller, M. Hausman, E. C. Szamborski, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 591.
- [12] S. N. Lewis, G. A. Miller, M. Hausman, E. C. Szamborski, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 571.