

R. Haller und N. Hawlitzky

Alkylsubstituierte Benzo-pyrido-thiazole¹⁾

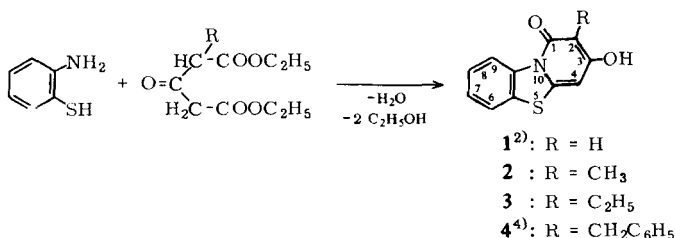
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 22. Juli 1970)

Aus substituierten Acetondicarbonsäureestern und o-Aminothiophenol werden 2-Alkyl- sowie 2,4-Dialkyl-3-hydroxy-1-oxo-1H-benzo [d] pyrido [2,1-b] thiazole dargestellt. Die Umsetzung des Natriumsalzes eines Benzopyridothiazols mit Alkylhalogeniden führt neben der Bildung von O-Alkyl-Derivaten zur Alkylierung an C-2. Die Struktur dieser Heterocyclen sowie ihrer O-Methyl- und O-Acetyl-Derivate wird ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Alkyl-substituted Benzo-pyrido-thiazoles

2-Alkyl- and 2,4-dialkyl-3-hydroxy-1-oxo-1H-benzo [d] pyrido [2,1-b] thiazoles are prepared from substituted alkyl acetone dicarboxylates and o-amino-thiophenol. In the reaction of the sodium salt of a benzopyridothiazole and alkyl halides, alkylation at C-2 is observed and, moreover, the formation of O-alkyl-derivatives. The structure of these compounds and of their O-methyl and O-acetyl derivatives is studied by ¹H-NMR spectra.

Die Umsetzung von o-Aminothiophenol mit Acetondicarbonsäureestern in siedendem Xylol führt zu einer heterocyclischen Verbindung, die als 3-Hydroxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol (1) identifiziert worden ist²⁾; damit war eine einfache Synthese für dieses bisher noch wenig bekannte Ringsystem gegeben. Eine Möglichkeit zur Synthese entsprechender Heterocyclen, die am Pyridonring substituiert sind, besteht in der Kondensation von o-Aminothiophenol mit α -Alkyl-acetondicarbonsäureestern, die ebenfalls in siedendem Xylol durchgeführt wird.



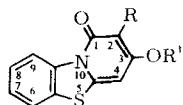
1 Aus der Dissertation N. Hawlitzky, Freiburg i. Br. 1970.

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

Bei dieser Reaktion war zunächst die Bildung isomerer, an C-2 oder an C-4 alkyl-substituierter Verbindungen zu erwarten. Isoliert wurden jedoch nach diesem Syntheseweg nur Benzopyridothiazole mit Substitution an C-2. **4** erwies sich dabei als identisch mit einer Verbindung, die auf einem anderen Weg erhalten worden war, und zwar bei Ringspaltungsreaktionen mit o-Aminothiophenol, ausgehend von 2,6-Diphenyl-piperidondicarbonsäureestern³⁾.

Ein Hinweis auf die Stellung des Substituenten bei **2–4** ergibt sich aus einigen chemischen Reaktionen: Sowohl **1** als auch Benzopyridothiazole, welche eine Alkylgruppe an C-4 aufweisen¹⁾, reagieren z. B. mit salpetriger Säure unter Bildung von Nitroso-Derivaten; auch lassen sie sich mit Aldehyden zu Bis[benzopyridothiazolyl-(2)]alkanen umsetzen. Diese beiden Substitutionsreaktionen am Pyridonring werden aber von **2–4** nicht gegeben. Am Beispiel von **4** war es mit Hilfe massenspektrometrischer Untersuchungen möglich, die Stellung des Substituenten in eindeutiger Weise zu ermitteln⁴⁾. Auch die ¹H-NMR-spektroskopischen Ergebnisse sprechen für die angegebene Struktur.

Tabelle 1: ¹H-NMR-Daten der 3-Hydroxy-2-alkyl-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazole mit O-Methyl- und O-Acetyl-Derivaten.



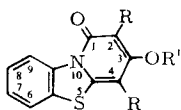
	2	3a)	4³⁾	7a)	9a)	12	14
R	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
R'	H	H	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃
OH	0,63–	1,55–	0,73				
OCH ₃				6,18	6,17		
COCH ₃						7,67	7,72
H(4)	3,37	3,53	3,48	3,14	3,05	3,11	3,11
H(6)	2,10	2,25	2,30	2,23	2,19	2,07	2,14
H(7,8)	2,55	2,66	2,85	2,64	2,63	2,48	2,60
H(9)	0,83	0,91	1,05	0,88	0,88	0,82	0,90
CH ₃	7,98	8,98		8,10		8,02	
CH ₂		7,48	6,23		6,20		6,19
C ₆ H ₅			2,85		2,86		2,81

Anmerkungen s. Tab. 2

3 N. Hawlitzky und R. Haller, Arch. Pharmaz. 303, 939 (1970).

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

Tabelle 2. ^1H -NMR-Daten der 3-Hydroxy-2,4-dialkyl-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazole mit O-Methyl und O-Acetyl-Derivaten.

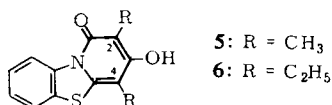


	5a)	6	10	15
R	CH_3	C_2H_5	CH_3	C_2H_5
R	H	H	CH_3	COCH_3
OH	0,45	0,17		
OCH_3			6,28	
COCH_3				7,63
H(6)	2,29	2,22	2,19	2,18
H(7,8)	2,68	2,63	2,61	2,60
H(9)	0,93	0,86	0,92	0,94
CH_3	7,98/8,02	$\sim 8,9$	7,97/7,99	8,06/8,09
CH_2		$\sim 7,4$		

a) bei $+70^\circ$ aufgenommen

Chemische Verschiebungen in $\tau(\text{ppm})$, gegen Tetramethylsilan als inneren Standard. Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid- d_6

Die in gleicher Weise durchgeführte Umsetzung von o-Aminothiophenol mit α, α' -Dialkyl-acetondicarbonsäureestern führte zu den an C-2 und C-4 alkylsubstituierten Benzopyridothiazolen **5** und **6**. Versuche, aus α, α' -Dibenzylacetondicarbonsäureester und o-Aminothiophenol die entsprechende dibenzylierte Verbindung zu erhalten, verliefen hingegen ergebnislos.



Die mono- und dialkylsubstituierten Benzopyridothiazole **2–6** lassen sich mit Dimethylsulfat in guter Ausbeute zu den entsprechenden O-Methyl-Derivaten **7–11** (Tab. 4; vgl. Tab. 1, 2) umsetzen. Mit Pyridin/Acetanhydrid ist bei **2–6** die phenolische Hydroxylgruppe an C-3 leicht zu acetylieren; die so erhaltenen Acetylderivate **12–16** sind in Tab. 5 zusammengefaßt (vgl. auch Tab. 1, 2).

1 ist in verdünnten Alkalilösungen leicht löslich; das kristalline Alkalisalz läßt sich durch Zugabe konzentrierter Lauge gewinnen. Bei der Umsetzung des Natriumsalzes

17 mit Alkylhalogeniden wurden jeweils zwei Verbindungen isoliert, die sich in Bezug auf die Löslichkeit in wäßrigen Alkalilaugen unterscheiden und daher leicht zu trennen sind. Es handelt sich dabei um die C-alkylierten Benzopyridothiazole **2**, **3** und **4** sowie die entsprechenden O-Alkyl-Derivate **18**, **19** und **20**. Die auf diese Weise synthetisierten Verbindungen **2–4** sind identisch mit den aus o-Aminothiophenol und α -Alkyl-acetondicarbonsäureestern erhaltenen; die Alkylierung erfolgt hier somit stets in Stellung 2. **18** und **19** sind identisch mit den aus **1** mit den üblichen Alkylierungsmitteln erhaltenen O-Methyl-²⁾ und O-Äthyl-⁴⁾ Derivaten.

In den ¹H-NMR-Spektren der hier beschriebenen Benzopyridothiazole (Tab. 1 und 2), soweit sie in Hexadeuterodimethylsulfoxid aufgenommen sind, treten die Signale der Protonen des ankondensierten Benzolrings, H(6)–H(9), durchweg im Verhältnis 1 : 1 : 2 auf; auffallend ist besonders die starke paramagnetische Verschiebung für das Signal eines dieser Protonen. Die Zuordnung der einzelnen Signale, wie sie in Tab. 1 und 2 getroffen wurde, wird erleichtert durch einen Vergleich mit dem ¹H-Spektrum (s. Abb. 1) des 8-Chlor-3-hydroxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazols (**21**), das entsprechend der Synthese von **1** oder **2–4** aus Acetondicarbonsäureestern und 4-Chlor-2-amino-thiophenol dargestellt wurde (O-Acetylderivat: **22**). Auf Grund der Kopplungskonstanten ($J_{6,7} = 8,5$ Hz, $J_{7,9} = 2$ Hz) ist im Spektrum von **21** die Zuordnung der Signale für die Protonen des Phenylrings eindeutig. Folgende chemischen Verschiebungen (τ) wurden bei Aufnahme von **21** in Hexadeuterodimethylsulfoxid gefunden: OH – 1,04; H(2) 4,34; H(4) 3,45; H(6) 2,16; H(7) 2,60; H(9) 1,00;

In den ¹H-NMR-Spektren aller dieser Benzopyridothiazole und ihrer Derivate (Tab. 1, 2) wird das Signal von H(9) bei auffallend tiefem Feld beobachtet. Diese deutliche paramagnetische Ver-

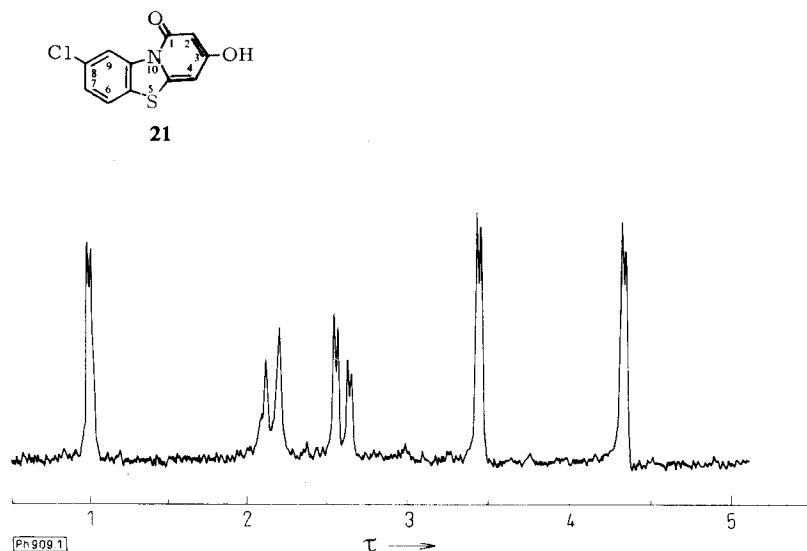


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum von **21** in DMSO-d₆

schiebung kann mit dem Anisotropie-Effekt⁵⁾ der Säureamidstruktur erklärt werden, der sich in diesem planaren Molekül auf H(9) auswirken muß. In den ¹H-NMR-Spektren vergleichbarer Heterocyclen sind für die Signale entsprechender Protonen gleichartige paramagnetische Verschiebungen gefunden worden⁶⁾.

Das Signal von H(4) tritt in den Spektren aller dieser an C-2 alkylierten Benzopyridothiazole als scharfes Singulett auf. Die im Spektrum von 1 oder 21 (Abb. 1) zu beobachtende meta-Kopplung ($J_{2,4} = 2$ Hz) entfällt hier zwangsläufig. Daraus sowie auch aus den Signalen der Protonen der verschiedenen Alkylsubstituenten (Tab. 1, 2) muß gefolgert werden, daß eine tautomere, an C-2 protonierte β -Diketonstruktur auszuschließen ist. Das Signal von H(4) wird in den Spektren von 2–4 und ihren Derivaten (Tab. 1) bei deutlich tieferem Feld beobachtet als das Signal von H(2) in den Spektren isomerer, an C-4 alkylierter Benzopyridothiazole¹⁾. Die Signale der Protonen der Alkylsubstituenten an C-2 und C-4 bei den dialkylierten Verbindungen 5 und 6 (bzw. 10, 15) unterscheiden sich in ihrer chemischen Verschiebung nur geringfügig (s. Tab. 2).

In den IR-Spektren der 3-Hydroxy-benzopyridothiazole (in KBr) werden im Bereich von 2500–3200 cm^{-1} starke, breite Absorptionsbanden (νOH) beobachtet, die auf intermolekulare Wasserstoffbrücken schließen lassen. Die $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande tritt bei 2–6 bei 1620–1635 cm^{-1} auf; in den Spektren der O-Methyl- und O-Acetyl-Derivate 7–16 wird sie bei etwas höherer Frequenz gefunden (1637–1644 cm^{-1}). In Übereinstimmung mit der Phenolesterstruktur wird die $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande der Acetoxygruppe in den Spektren von 12–16 bei charakteristisch hohen Frequenzen, 1761–1767 cm^{-1} , beobachtet.

Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren wurde uns durch Herrn Dr. H. Friebohn, Institut für Elektrowerkstoffe der Fraunhofer-Gesellschaft, Freiburg i. Br., ermöglicht; wir sind ihm dafür zu großem Dank verpflichtet. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Varian-Kernresonanzspektrometer HA 100 aufgenommen, die IR-Spektren mit einem Beckman-Gerät IR 5A; Schmp. wurden mit einem Heiẗischmikroskop der Fa. Reichert/Wien bestimmt.

Umsetzung von o-Aminothiophenol mit substituierten Acetondicarbonsäureestern

α -Alkyl- und α, α' -Dialkyl-acetondicarbonsäureester wurden nach⁷⁾ aus Acetondicarbonsäureestern und Alkylhalogeniden/Natriumäthylat dargestellt und durch fraktionierte Destillation i. Vak. gereinigt.

Zu einer siedenden Lösung von frisch destilliertem, disulfid-freiem o-Aminothiophenol in Xylol wurde unter Röhren die Lösung des betreffenden alkylierten Acetondicarbonsäureesters in Xylol getropft und am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Wasser mehr überging (3–6 Std.). Eingesetzt wurde stets ein Molverhältnis 1 : 1; ausgegangen wurde durchweg von 0,1 Mol, jeweils gelöst in 100 ml Xylol. Nach Abtrennen des sich abscheidenden kristallinen Niederschlags wurden weitere Fraktionen durch Einengen erhalten. Alle so isolierten Verbindungen (Tab. 3) wurden durch mehrfaches Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Wasser gereinigt. Zur Darstellung von 4 vgl. ⁴⁾.

5 G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, N. Hsi und D. J. Fenoglio, J. Amer. chem. Soc. 89, 5067 (1967).

6 a. R. M. Acheson und W. R. Tully, J. chem. Soc. (London) 1968 C, 1623.

b. R. M. Acheson und D. A. Robinson, *ibid.*, 1968, 1629.

c. R. M. Acheson und M. W. Foxton, *ibid.*, 1968, 378.

7 M. Dünschmann und H. v. Pechmann, Liebigs Ann. Chem. 261, 175 (1891).

Tabelle 3: 2-Alkyl- und 2,4-Dialkyl-3-hydroxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazole

	Substituent	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp.	Ausb. % d. Th.	Analysen (Ber./Gef.)		
					C	H	N
2	2-Methyl	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S (231,3)	255° (Zers.)	40	62,31 62,30	3,92 4,01	6,06 5,85
3	2-Äthyl	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ S (245,3)	273° (Zers.)	29	63,65 64,05	4,52 4,56	5,71 5,59
5	2,4-Dimethyl	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ S (245,3)	325°	29	63,65 63,66	4,52 4,51	5,71 5,83
6	2,4-Diäthyl	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S (273,3)	223°	31	65,92 66,01	5,53 5,56	5,13 5,17

O-Methylierung: Die Benzopyridothiazole **2–6** wurden in Natronlauge gelöst und unter Rühren in kleinen Anteilen mit Dimethylsulfat versetzt; während der Reaktion wurde die Lösung alkalisch gehalten. Die in feinkristalliner Form ausgeschiedenen O-Methylsterivate wurden mit Wasser alkalifrei gewaschen und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert, **11** aus Aceton/Wasser. Zur Darstellung von **9** vgl. ⁴⁾.

Tabelle 4: 2-Alkyl- und 2,4-Dialkyl-3-methoxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazole

	Substituent	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp.	Ausb. (% d. Th.)	Analysen (Ber./Gef.)		
					C	H	N
7	2-Methyl	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂ S (245,3)	182°	94	63,65 63,75	4,52 4,60	5,71 5,84
8	2-Äthyl	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S (259,3)	165°	76	64,85 64,67	5,05 5,15	5,40 5,55
10	2,4-Dimethyl	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S (259,3)	108°	74	64,85 64,87	5,05 5,06	5,40 5,53
11	2,4-Diäthyl	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ S (287,4)	111°	86	66,87 66,62	5,96 6,14	4,87 4,92

O-Acetylierung: Jeweils 1 g der Benzopyridothiazole **2–6** wurde mit 50 ml Acetylierungsgemisch (Pyridin/Acetanhydrid 3 : 1) 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und die Lösung anschließend i. Vak. eingedampft. Umkristallisation: **12, 15, 16** aus Dimethylformamid/Wasser, **13** aus Äthanol/Wasser, **14** aus Methanol/Wasser.

Tabelle 5: 2-Alkyl- und 2,4-Dialkyl-3-acetoxy- 1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazole

	Substituent	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp.	Ausb. (% d. Th.)	Analysen (Ber./Gef.)		
					C	H	N
12	2-Methyl	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ S (273,3)	202°	51	61,53 61,57	4,06 4,06	5,13 5,02
13	2-Äthyl	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ S (287,3)	168°	68	62,71 62,63	4,56 4,55	4,88 4,78
14	2-Benzyl	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃ S (349,4)	172°	79	68,57 68,76	4,33 4,50	4,01 4,10
15	2,4-Dimethyl	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ S (287,3)	170°	77	62,71 62,97	4,56 4,77	4,88 4,97
16	2,4-Diäthyl	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ S (315,4)	149°	74	64,74 64,66	5,43 5,33	4,44 4,43

Natriumsalz von 1 (17)

2,2 g 1 wurden in 50 ml 2 proz. Natronlauge gelöst; durch Zugabe von 200 ml Äthanol und 30 ml 50 proz. Natronlauge wurde 17 ausgefällt und durch Umkristallisation aus 50 proz. Natronlauge rein erhalten. Ausb.: 2,1 g (86 % d. Th.)

NaC₁₁H₆NO₂S (239,2)

Ber.: C 55,24

H 2,53

N 5,86

Gef.: C 54,82

H 2,55

N 5,69

Umsetzung von 17 mit Alkylhalogeniden

5 g 17 wurden in 200 ml siedendem 80 proz. Äthanol gelöst und nach dem Erkalten mit dem betr. Alkylhalogenid [a) Methyljodid, b) Äthyljodid, c) Benzylchlorid] versetzt. Die Lösung wurde nach mehrstdg. Sieden auf 50 ml eingengt, der Niederschlag mit Äthanol/Wasser ausgewaschen und in 8 proz. Natronlauge suspendiert. Die C-alkylierten Verbindungen 2–4 gehen dabei in Lösung; die unlöslichen O-Alkyl-Derivate 18–20 wurden mit Wasser alkalifrei gewaschen. Aus der natronalkalischen Lösung wurden 2–4 mit Schwefelsäure gefällt und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Im einzelnen wurden erhalten: a) 2,0 g 18, 1,7 g 2; b) 1,9 g 19, 1,9 g 3; c) 1,4 g 20, 2,3 g 4.

3-Benzoyloxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol (20)

Schmp. 154° (aus Dimethylformamid/Wasser)

C₁₈H₁₃NO₂S (307,4)

Ber.: C 70,33

H 4,26

N 4,56

Gef.: C 70,29

H 4,27

N 4,45

8-Chlor-3-hydroxy-1-oxo-1H-benzo[d]pyrido[2,1-b]thiazol (21)

10 g 4-Chlor-2-amino-thiophenol-hydrochlorid wurden in 100 ml Wasser gelöst. Nach Alkalisieren mit Natriumcarbonat wurde die freie Base mit 100 ml Xylol in Anteilen ausgeschüt-

telt. Eine Lösung von 10,1 g (50 mMol) Acetondicarbonsäurediäthylester in 50 ml Xylol wurde zugetropft, 3 Std. zum Sieden erhitzt, der Niederschlag mit Äther ausgewaschen. Aus Dimethylformamid/Wasser Nadeln vom Schmp. 280° (Subl. ab 220°). Ausb.: 9,5 g (75 % d. Th.).

$C_{11}H_6ClNO_2S$ (251,7)

Ber.: C 52,49	H 2,40	N 5,57
Gef.: C 52,37	H 2,56	N 5,66

O-Acetyl-Derivat von 21 (22)

Die Darstellung erfolgte entsprechend 12–16. Ausb.: 43 % d. Th. Schmp. 205° (aus Dimethylformamid/Wasser).

$C_{13}H_8ClNO_3S$ (293,7)

Ber.: C 53,16	H 2,74	N 4,74
Gef.: C 53,30	H 3,00	N 4,91

Anschrift: Priv. Doz. Dr. R. Haller, 7800 Freiburg i. Br., Hermann-Herder-Str. 9 [Ph 909]

O.-E. Schultz und R. Klämbt*

Synthese von Imidazol-4-Derivaten mit histaminartiger Wirkung

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 6. August 1970)

Durch Umsetzung von 4-(2'-Chloräthyl)- und 4-(Chlormethyl)-imidazol mit aliphatischen und aromatischen Aminen wurden die entsprechenden Aminoderivate erhalten und auf ihre Histamin- bzw. Antihistaminwirkung untersucht.

Dabei konnte die Arbeitstheorie von Ariens nicht bestätigt werden, daß bei Einführung langkettiger Substituenten am Stickstoff in der Seitenkette des Histamins Antagonisten entstehen. Die dargestellten Verbindungen besitzen entweder schwache Histaminwirkung oder im Falle von 4-(3'-Pyridylaminomethyl)-imidazol (XV) eine muskulotrop-erregende Eigenschaft.

Synthesis of Imidazole-4-derivatives

By reaction of 4-(2'-chloroethyl)- and 4-(chloromethyl)-imidazole with aliphatic and aromatic amines, the corresponding amino derivatives were obtained. The histaminic or antihistaminic mode of action of these compounds was investigated.

The pharmacological results are not in agreement with the hypothesis of Ariens: The synthesized compounds exhibit either a moderate histaminic or, in the case of 4-(3'-pyridylaminomethyl)-imidazole (XV), a direct muscle-stimulating action. According to Ariens, substitution of the nitrogen atom in the side chain of histamine with long chains should give rise to antagonists.

* Auszug aus der Dissertation R. Klämbt, Kiel 1970.