

Ein neuer und einfacher Weg zu Isothiazolo[5,4-*b*]pyridinen

Carlo SKÖTSCH, Eberhard BREITMAIER

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn

Isothiazole (1,2-Thiazole) gewinnen zunehmend an präparativer und pharmakologischer Bedeutung. R. B. Woodward nutzte für seine Colchicin-Synthese¹ die Möglichkeit der Schwefel-Extrusion durch katalytische Hydrierung unter Einsatz des Isothiazol-Ringes als Templat. Von halbsynthetischen Penicillin-Abkömmlingen, die den Isothiazol-Ring enthalten, wird berichtet, daß sie penicillase-beständig sind^{2,3}. Isothiazolopyrimidine zeigen verschiedene pharmakologische Wirkungen⁴⁻⁷. Ein Derivat wirkt z. B. cytostatisch⁸.

Zur Synthese von Isothiazolo[5,4-*b*]pyridinen sind zwei brauchbare Verfahren bekannt. Die Stammverbindung entsteht durch Addition von Ammoniak an 3-Formyl-2-thiocyanatopyridin⁹. Substituierte Derivate sind durch Umsetzung von 3-Cyano-2-mercaptopyridinen mit Chloramin zugänglich^{10,11}. Während diese beiden Ringschlüsse den Pyridin-Ring vorgeben, wurde ein der Skraup'schen Chinolin-Synthese analoger Ringschluß von 5-Amino-3-methylisothiazol mit Acrolein zu 5-Methylisothiazolo[5,4-*b*]pyridin unter Hinweis auf schlechte Ausbeuten erwähnt¹².

Wie wir jetzt fanden, erhält man Isothiazolo[5,4-*b*]pyridine (**5**) bei vorgegebener Isothiazol-Ring durch Cyclokondensation von 5-Amino-3-methyl-1,2-thiazol-Hydrochlorid (**1**)¹³ mit 2-Alkyl-3-ethoxyacroleinen¹⁴ (**2**) in Ethanol. Der Ringschluß verläuft unter Aminolyse des Ethoxyacroleins **2** zum Enaminaldehyd **3**, der unter elektrophiler Substitution des 1,2-Thiazol-Ringes und nachfolgendem Wasseraustritt das Isothiazolo[5,4-*b*]pyridin (**5**) bildet. Denkbar wäre der Ringschluß auch über das Imino-Tautomere **4** unter nucleophiler Addition der Methylen-Gruppe am Formyl-C-atom und nachfolgender Wasserabspaltung. Der Enaminaldehyd **3** (R = CH₃) läßt sich isolieren, wenn man das freie Amin **1** in Ethanol/*p*-Toluolsulfonsäure mit 3-Ethoxy-2-methylacrolein (**2**, R = CH₃) umsetzt. In Butanol/Schwefelsäure geht der Aldehyd **3** intramolekulare Cyclokondensation zum Isothiazolo[5,4-*b*]pyridin **5** ein, wenn auch nur mit mäßiger Ausbeute.

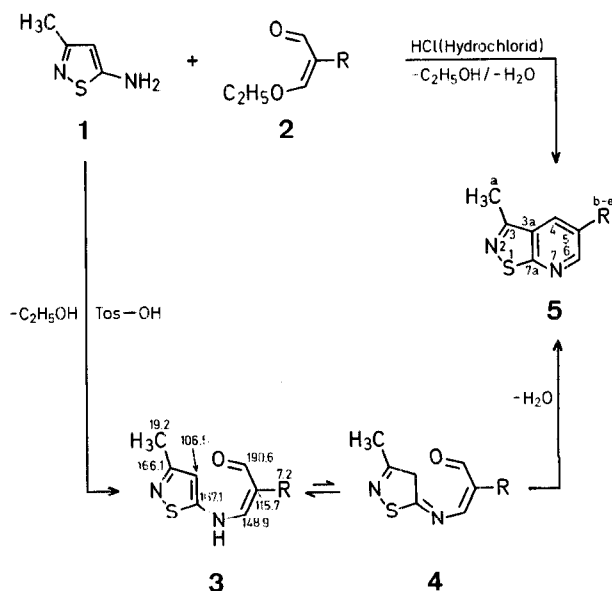


Tabelle 1. Hergestellte Isothiazolo[5,4-*b*]pyridine (**5**)

5	R	Ausbeute ^a [%]	Kp bzw. F	Summenformel ^b (molare Masse)	M.S. (M ⁺) <i>m/e</i>
a	H	46	F: 83°	C ₇ H ₆ N ₂ S (150.18)	150 (100 %)
b	CH ₃	55	F: 65°	C ₈ H ₈ N ₂ S (164.21)	164 (100 %)
c	C ₂ H ₅	59	Kp: 95°/0.01 torr	C ₉ H ₁₀ N ₂ S (178.23)	178 (62 %)
d	<i>n</i> -C ₃ H ₇	51	Kp: 104°/0.01 torr	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ S (192.17)	192 (32 %)
e	<i>i</i> -C ₃ H ₇	62	F: 54°	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ S (192.17)	192 (43 %)
f	<i>n</i> -C ₄ H ₉	55	Kp: 115°/0.01 torr	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S (206.29)	206 (70 %)

^a Ausbeute an sublimiertem oder destilliertem, analysenreinen Produkt.^b Die Mikroanalysen stimmten zufriedenstellend mit den berechneten Werten überein: C, ± 0.33 ; H, ± 0.28 ; N, ± 0.25 .**Tabelle 2.** ¹H-N.M.R.-spektrometrische Daten^a der Verbindungen **5**

5	4-H	5-H	6-H	a-H	b-H	c-H	d-H	e-H
a	8.2 (d, d, 8.25 und 1.5)	7.35 (d, d, 8.25 und 4.5)	8.75 (d, d, 4.5 und 1.5)	2.65 (s)				
b	7.95 (d, 2.5)		8.6 (d, 2.5)	2.65 (s)	2.5 (s)			
c	7.95 (d, 2.5)		8.6 (d, 2.5)	2.65 (s)	2.8 (q, 7.5)	1.35 (t, 7.5)		
d	7.95 (d, 2.5)		8.6 (d, 2.5)	2.65 (s)	2.75 (t, 7.5)	1.7 (sext, 7.5)	0.95 (t, 7.5)	
e	8.0 (d, 2.5)		8.65 (d, 2.5)	2.65 (s)	3.1 (h, 7.5)	1.35 (d, 7.5)		
f	7.95 (d, 2.5)		8.6 (d, 2.5)	2.65 (s)	2.75 (t, 7.5)		1.55 (m)	1.0 (t, 7.5)

^a In CDCl₃ gegen TMS, 30°, 90 MHz: δ [ppm], in Klammern () Multiplizitäten und Kopplungskonstanten *J* [Hz].**Tabelle 3.** ¹³C-N.M.R.-spektrometrische Daten^a der Verbindungen **5**

5	C-3	C-3a	C-4	C-5	C-6	C-7a	C-a	C-b	C-c	C-d	C-e
a	161.90 (s)	127.55 (s)	131.60 (d, 165.6)	119.40 (d, 166.2)	150.20 (d, 180.5)	173.00 (s)	17.80 (q)				
b	161.20 (s)	127.55 (s)	130.80 (d, 164.5)	129.00 (s)	151.40 (d, 180.7)	170.05 (s)	17.70 (q)	18.30 (q)			
c	161.40 (s)	127.75 (s)	129.75 (d, 160.6)	135.35 (s)	151.10 (d, 177.6)	170.45 (s)	17.75 (q)	26.00 (t)	15.60 (q)		
d	161.30 (s)	127.70 (s)	130.30 (d, 164.5)	133.75 (s)	151.25 (d, 180.7)	170.50 (s)	17.70 (q)	34.80 (t)	24.55 (t)	13.60 (q)	
e	161.65 (s)	127.80 (s)	128.30 (d, 162.1)	140.10 (s)	150.50 (d, 177.5)	170.65 (s)	17.80 (q)	31.70 (d)	23.95 (q)		
f	161.40 (s)	127.80 (s)	130.35 (d, 161.4)	134.10 (s)	151.40 (d, 177.8)	170.50 (s)	17.80 (q)	33.70 (t)	32.60 (t)	22.25 (t)	13.80 (q)

^a In CDCl₃ gegen TMS, 30°, 20 MHz: δ [ppm], in Klammern () Multiplizitäten und Kopplungskonstanten *J* [Hz].

Die Mikroanalysen und Massenspektren (M⁺) sowie die ¹H- und ¹³C-N.M.R.-Spektren bestätigen die Struktur **5**. Besonders markant sind die Protonen-Verschiebungen von 4-H und 6-H (8 ± 0.1 ppm bzw. 8.65 ± 0.1 ppm) sowie die Kohlenstoff-Verschiebungen von C-4 und C-6 (130 ± 2 ppm bzw. 151 ± 1 ppm). Zum Vergleich sind auch die ¹³C-Verschiebungen des Enaminaldehyds **3** an die entsprechende Formel der Reaktionsgleichung geschrieben (δ [ppm] gegen TMS in DMSO-*d*₆ bei 30° und 20 MHz).

5-Amino-3-methylisothiazol-hydrochlorid (1)¹³:

3-Amino-2-butenthioamid: Zu einer Lösung von 3-Aminocrotonsäurenitril (100 g) in Ethanol (500 ml) gibt man Kaliumhydroxid (2 g) und leitet dann unter Rühren 120 h lang Schwefelwasserstoff

(1–2 Blasen/s) durch das Gemisch, wobei der aufgesetzte Rückflußkühler mit einem Bunsenventil verschlossen wird. Danach stellt man den Kolben über Nacht in den Tiefkühlschrank. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 103 g (73 %); F: 142° (Lit. 81 %; F: 142°).

5-Amino-3-methylisothiazol-hydrochlorid (1): Eine Suspension von 3-Amino-2-butenthioamid (10 g, 90 mmol) in destilliertem Wasser (400 ml) wird mit Ether (800 ml) überschichtet. Hierzu läßt man im Verlauf von 30 min unter kräftigem Turbinieren 30 %iges Wasserstoffperoxid (25 ml) tropfen. Die Ether-Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether (2 $\times$ 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und auf das halbe Volumen eingengt. Dann leitet man so lange Chlorwasserstoff ein, bis kein Produkt mehr ausfällt. Das Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; Ausbeute: 9.5 g (73 %); F: 238° (Lit. 78 %; F: 240°).

5-(2-Formyl-1-propenylamino)-3-methylisothiazol (3, R = CH₃):

Man verfährt wie bei der Herstellung von **1** aus 3-Amino-2-buten-thioamid (siehe oben) bis einschließlich zur Ether-Extraktion. Die Ether-Phasen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer im Wasserstrahl-Vakuum vollständig eingedampft. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl wird sofort in Ethanol (50 ml) aufgenommen. Hierzu gibt man 3-Ethoxy-2-methylacrolein (**2**, R = CH₃; 10.3 g, 90 mmol) und anschließend *p*-Toluolsulfonsäure (100 mg) und erhitzt das Gemisch 1 h unter Rühren. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; Ausbeute: 8 g (50 %); F: 212°.

3-Methylisothiazolo[5,4-*b*]pyridin (5a) und 5-Alkyl-3-methylisothiazolo[5,4-*b*]pyridine (5b-f); allgemeine Arbeitsvorschrift:

5-Amino-3-methylisothiazol-hydrochlorid (**1**; 7.53 g, 50 mmol) und 3-Ethoxyacrolein (**2**, R = H; 5 g, 50 mmol) bzw. 2-Alkyl-3-ethoxyacrolein (**2**, R = Alkyl; 50 mmol) werden in Ethanol (50 ml) 18 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Aktivkohle versetzt und das Gemisch durch Celite[®] filtriert. Zum Filtrat gibt man Kieselgel (0.063–1 µm; 5 g) und dampft das Gemisch zur Trockne ein, wobei das Produkt auf das Kieselgel zieht. Dieses Kieselgel wird auf eine Säule mit Kieselgel (0.063–1 µm; 400 g) gegeben und das Produkt **5** mittels Chloroform/Methanol (19:1) eluiert, wobei **5** zuerst eluiert wird. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Die festen Produkte **5a**, **b**, **e** werden bei 0.01 torr (1.33 Pa) sublimiert; die öligen Produkte **5c**, **d**, **f** werden bei 0.01 torr (1.33 Pa) destilliert.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 27. Oktober 1978

- ¹ R. B. Woodward, *Harvey Lect. Ser.* **59**, 31 (1965).
- ² Z. R. G. Micetich, R. Raap, *J. Med. Chem.* **11**, 159 (1968).
- ³ M. S. Grant, D. L. Pain, R. Slack, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3842.
- ⁴ K. Hartke, L. Peshkar, *Angew. Chem.* **79**, 56 (1967); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **6**, 83 (1967).
- ⁵ A. Holland et al., *J. Chem. Soc.* **1965**, 7277.
- ⁶ T. Taito, S. Nakagawa, K. Takabashi, *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 148 (1968).
- ⁷ S. Rajappa, *German Patent (DBP)* 1950990 (1970), CIBA Ltd.; *C. A.* **73**, 56118 (1970).
- ⁸ Z. Machon, *Diss. Pharm. Pharmacol.* **21**, 325 (1969).
- ⁹ A. Taurins, V. T. Khouw, *Can. J. Chem.* **51**, 1741 (1973).
- ¹⁰ H. Elingsfeld, R. Niess, *German Patent (DOS)* 2365176 (1975), BASF; *C. A.* **83**, 149110 (1975).
- ¹¹ K. Gewalt, U. Schlegel, H. Schäfer, *J. Prakt. Chem.* **317**, 959 (1975); **318**, 779 (1976).
- ¹² M. R. Willson, V. Rogers, erwähnt in: K. R. H. Woolridge, *Adv. Heterocyclic Chem.* **14**, 23 (1972).
- ¹³ J. Goerdeler, H. W. Pohland, *Chem. Ber.* **94**, 2950 (1961).
- ¹⁴ E. Breitmaier, S. Gassenmann, *Chem. Ber.* **104**, 665 (1971).

0039-7881/79/0532-0372 \$ 03.00

© 1979 Georg Thieme Publishers