

Walter Klose* und Katinka Schwarz

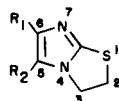
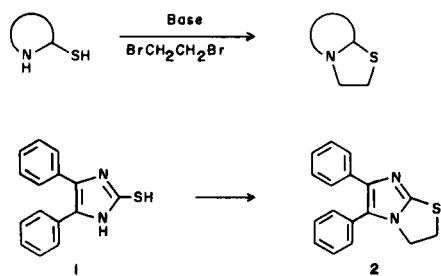
aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstrasse 170-178,
D-1000 Berlin 65, West-Germany
Eingegangen am 30 Oktober 1984

The synthesis of the isomeric 6(5)-phenyl-5(6)-pyridyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles are described. Only the synthesis of 5-phenyl-6(2-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole failed.

J. Heterocyclic Chem., 22, 669 (1985).

Die Synthese von thiazoloanellierte Stickstoffhaltigen Heterocyclen erfolgt in der Regel durch Umsetzung der Mercaptoheterocyclen mit 1,2-Dibromethan.

Formelschema 1

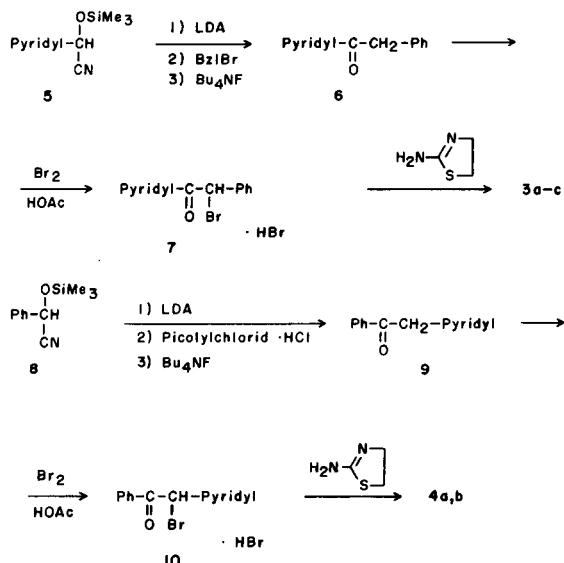


	R ₁	R ₂
3a	Phenyl	2-Pyridyl
3b	Phenyl	3-Pyridyl
3c	Phenyl	4-Pyridyl
4a	3-Pyridyl	Phenyl
4b	4-Pyridyl	Phenyl

Zur Darstellung des 5,6-Diphenyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazols **2** aus 4,5-Diphenylimidazol-2-thiol **1** wurde dieser Weg von H.J.M. Don *et al.* beschrieben [1]. Dagegen konnten wir die isomeren Pyridylphenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazole (**3a-c**, **4a, b**) nicht nach diesem Syntheseschema herstellen. Der Pyridylsubstituent reagiert unter den beschriebenen Bedingungen selbst mit dem bifunktionalen Elektrophil und stört die Anellierung.

Die Synthese der Pyridylderivate (**3,4**) gelang dann durch Umsetzung der jeweiligen Bromketone (**7** und **10**) mit 2-Aminothiazolin in Dimethylformamid bei 150°. Die Darstellung der Ausgangsverbindungen erfolgte aus den silylierten Cyanhydrinen der jeweiligen Arylaldehyden (**5**, und **8**) [2]. Diese wurden mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert und mit Benzylbromid bzw. den jeweiligen Picolylchloriden alkaliert. Die Desilylierung erfolgte mit Fluoridionen und die Herstellung der Bromketone mit Brom in Eisessig.

Formelschema 2



Trotz vieler Versuche gelang es nicht, **8** mit 2-Picolylchlorid zu alkylieren. Es wurden nur teerartige Zersetzungsprodukte bei dieser Reaktion erhalten. Die Herstellung der 5-Phenyl-6-(2-pyridyl)-spezies gelang somit nicht.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte im Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi) und sind nicht korrigiert worden. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit Geräten der Typen Bruker WP 60 oder WP 80 (TMS als interner Standard) und die IR-Spektren mit dem Gerät Perkin Elmer Typ 580 in unserem Department für Spektroskopie (Leitung: Dr. G.-A. Hoyer) aufgenommen. Die Elementaranalysen sind in der Fachgruppe für Elementaranalysen (Leitung: H. Steinitz) bestimmt worden.

2-Phenyl-1-(2-pyridyl)-1-ethanon (6a).

Nach der Standardmethode wurden 76 mmol Lithiumdiisopropylamid aus Diisopropylamin und 15 %ige Lithiumbutyllösung in Hexan in 200 ml Tetrahydrofuran hergestellt. Diese Lösung wurde auf -78° abgekühlt und innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung von 15.6 g (76 mmol) 2-Pyridyl(trimethylsiloxy)-acetonitril [2], gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, versetzt und nach der Zugabe weitere 15 Minuten nachgerüttelt. Danach wurden ebenfalls bei -78° 17.1 g (100 mmol) Benzylbromid innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Es wurde jetzt 1 Stunde bei -78° gerüttelt, dann innerhalb von 2 Stunden die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Schließlich wurde das Gemisch mit einer Lösung von 23.9 g (76 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-hydrat in 200 ml Di-

chlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend in 500 ml Wasser eingerührt, die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Vereinigen der organischen Phasen wurden diese getrocknet, eingeengt und der verbleibende Rückstand destilliert. Das gewünschte Keton (**6a**) destillierte bei 120°/0.02 Torr; erhalten wurden 8.0 g (53 % Ausbeute); IR (Film): ν max 1695 cm⁻¹; NMR (deuteriochloroform): δ 8.65 (d, m, 1H, J = 6 Hz, α -Pyridyl-H), 8.05-7.35 (m, 3H, β_1 , β_2 , γ -Pyridyl-H), 7.23 (s, 5H, Phenyl-H), 4.50 (s, 2H, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₁NO (197.2): C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Gef: C, 79.23; H, 5.60; N, 7.15.

2-Phenyl-2-(3-pyridyl)-1-ethanon (**6b**) [2].

Die Synthese von **6b** erfolgte aus 3-Pyridyl-(trimethylsiloxy)-acetonitril und Benzylbromid analog der Darstellung von **6a**. Die Ausbeute betrug 75 % der Theorie. Alle physikalischen Daten von **6b** stimmten mit denen der Literatur [2] überein.

2-Phenyl-1-(4-pyridyl)-1-ethanon (**6c**).

Die Synthese von **6c** erfolgte aus 4-Pyridyl-(trimethylsiloxy)-acetonitril [2] und Benzylbromid. Die Ausbeute an **6c** betrug 64 % der Theorie. Zur Reinigung wurde **6c** an Kieselgel mit Essigsäureethylester chromatographiert, Schmp. 92°; IR (Film): ν max 1690 cm⁻¹; NMR (deuteriochloroform): δ 8.70 (d, d, 2H, J = 6 und 2 Hz, α_1 , α_2 -Pyridyl-H), 7.70 (d, d, 2H, J = 6 und 2 Hz, β_1 , β_2 -Pyridyl-H), 7.18 (s, 5H, Phenyl-H), 4.19 (s, 2H, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₁NO (197.2): C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Gef: C, 79.10; H, 5.59; N, 7.07.

1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-1-ethanon (**9a**).

Nach der Standardmethode wurden 80 mmol Lithiumdiisopropylamid aus Diisopropylamin und 15 %ige Lithiumbutyllösung in Hexan in 200 ml Tetrahydrofuran hergestellt. Diese Lösung wurde auf -78° abgekühlt und innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung von 8 g (40 mmol) Phenyl-(trimethylsiloxy)-acetonitril (**8**) [2], gelöst in 25 ml Tetrahydrofuran, versetzt und nach der Zugabe weitere 15 Minuten nachgerührt. Danach wurde ebenfalls bei -78° 6.5 g (40 mmol) 3-Picolylchlorid-hydrochlorid als Feststoff zugegeben. Es wurde jetzt 1 Stunde bei -78° gerührt, dann innerhalb von 2 Stunden die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Schließlich wurde das Gemisch mit einer Lösung von 12.6 g (40 mmol) Tetrabutylammoniumflourid-hydrat in 200 ml Dichlormethan versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser eingerührt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Vereinigen der organischen Phasen wurden diese getrocknet, eingeengt und der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester gereinigt. Erhalten wurden 4.3 g (55 % der Theorie) Keton **9a** mit einem Schmp. 43°; IR (Kaliumbromid): ν max 1690 cm⁻¹; NMR (deuteriochloroform): δ 8.45 (m, 2H, α_1 , α_2 -Pyridyl-H), 7.95 (d, d, 2H, J = 8 und 2 Hz, α_1 , α_2 -Phenyl-H), 7.45 (m, 2H, β , γ -Pyridyl-H), 7.20 (m, 3H, β_1 , β_2 -Phenyl-H), 4.25 (s, 2H, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₁NO (197.2): C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Gef: C, 79.27; H, 5.66; N, 7.14.

1-Phenyl-2-(4-pyridyl)-1-ethanon (**9b**).

Die Synthese von **9b** erfolgte analog **9a**, ausgehend von Phenyl-(trimethylsiloxy)-acetonitril (**8**) und 4-Picolylchlorid-hydrochlorid. Die Ausbeute dieser Reaktion betrug 19 % der Theorie, Schmp. 237°; IR (Kaliumbromid): ν max 1690 cm⁻¹; NMR (deuteriochloroform): δ 8.45 (d, 2H, J = 6 Hz, α_1 , α_2 -Pyridyl-H), 7.90 (d, d, 2H, J = 8 und 2 Hz, α_1 , α_2 -Phenyl-H), 7.45 (t (br), 3H, J = 8 Hz, β_1 , β_2 , γ -Phenyl-H), 7.18 (d, 2H, J = 6 Hz, β_1 , β_2 -Pyridyl-H), 4.23 (s, 2H, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₁NO (197.2): C, 79.17; H, 5.62; N, 7.10. Gef: C, 79.11; H, 5.59; N, 7.05.

2-Brom-2-phenyl-1-(2-pyridyl)-1-ethanon-hydrobromid (**7a**).

Keton **6a** (5.8 g, 29.4 mmol) wurde in 150 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 4.67 g (29.4 mmol) Brom in 30 ml Eisessig getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Eisessig im Vakuum abgezogen, der verbleibende Rückstand in Chloroform aufgenommen, abgesaugt und getrocknet. Erhalten wurden 7.55 g (72 % der Theorie) Bromketon (**7a**), welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

2-Brom-2-phenyl-1-(3-pyridyl)-1-ethanon-hydrobromid (**7b**).

Die Synthese von **7b** erfolgte aus Keton **6b** analog der Darstellung von **7a**. Die Ausbeute betrug 82 % der Theorie.

2-Brom-2-phenyl-1-(4-pyridyl)-1-ethanon-hydrobromid (**7c**).

Die Synthese von **7c** erfolgte aus dem Keton **6c** analog der Darstellung von **7a**. Die Ausbeute betrug 60 % der Theorie.

2-Brom-2-(3-pyridyl)-1-phenyl-1-ethanon-hydrobromid (**10a**).

Die Synthese von **10a** erfolgte aus dem Keton **9a** analog der Darstellung von **7a**. Die Ausbeute betrug 90 % der Theorie.

2-Brom-2-(4-pyridyl)-1-phenyl-1-ethanon-hydrobromid (**10b**).

Die Synthese von **10b** erfolgte aus dem Keton **9b** analog der Darstellung von **7a**. Die Ausbeute betrug 70 % der Theorie.

6-Phenyl-5-(2-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol (**3a**).

Eine Lösung von 450 mg (1.6 mmol) Bromketon **7a** und 357 mg (3.5 mmol) 2-Amino-2-thiazolin in 15 ml Dimethylformamid wurden 18 Stunden bei 150° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ins Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt. Beim Versetzen des ölichen Rückstandes mit Ether kristallisierte das Imidazothiazol **3a** spontan aus. Die Ausbeute an **3a** betrug 110 mg (24 % der Theorie), Schmp. 204°; NMR (deuteriochloroform): δ 8.35 (d, m, 1H, J = 6 Hz, α -Pyridyl-H), 7.60-7.02 (m, 8H, restliche aromatische H's), 3.95 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂), 3.75 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₃S (279.3): C, 68.80; H, 4.69; N, 15.04; S, 11.45. Gef: C, 68.57; H, 4.51; N, 14.98; S, 11.40.

6-Phenyl-5-(3-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol (**3b**).

Die Darstellung von **3b** erfolgte durch Umsetzung des Bromketons **7b** mit 2-Amino-2-thiazolin analog der Synthese von **3a**. Die Ausbeute betrug 25 % der Theorie, Schmp. 130°; NMR (deuteriochloroform): δ 8.65 (d, 1H, J = 3 Hz, α_1 -Pyridyl-H), 8.35 (d, d, 1H, J = 5 und 3 Hz, α_2 -Pyridyl-H), 7.81 (d, t, 1H, J = 5 und 3 Hz, β_1 -Pyridyl-H), 7.45-7.20 (m, 6H, γ -Pyridyl- und Phenyl-H), 4.00 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂), 3.75 (d, 2H, J = 7 Hz).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₃S (279.3): C, 68.80; H, 4.69; N, 15.04; S, 11.45. Gef: C, 68.85; H, 4.78; N, 14.86; S, 11.51.

6-Phenyl-5-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol (**3c**).

Die Darstellung von **3c** erfolgte durch Umsetzung des Bromketons **7c** mit 2-Amino-2-thiazolin analog der Synthese von **3a**. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie mit Essigsäureethylester an Kieselgel, Ausbeute 27 % der Theorie, hellgelbes Öl; NMR (deuteriochloroform): δ 8.41 (dd, 2H, J = 5 und 2 Hz, α -Pyridyl-H), 7.45-7.20 (m, 7H, β -Pyridyl- und Phenyl-H), 4.00 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂), 3.80 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₃S (279.3): C, 68.80; H, 4.69; N, 15.04; S, 11.45. Gef: C, 68.71; H, 4.72; N, 14.71; S, 11.65.

5-Phenyl-6-(3-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol (**4a**).

Die Darstellung von **4a** erfolgte analog **3a** aus dem bromketon **10a**; Ausbeute 42 % der Theorie. Die Isolierung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester, hellgelbes Öl; NMR (deuteriochloroform): δ 8.50 (m, 2H, α -Pyridyl-H), 7.70-7.01 (m, 7H, β , γ -Pyridyl- und Phenyl-H), 4.02 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂), 3.82 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₃S (279.3): C, 68.80; H, 4.69; N, 15.04; S, 11.45.
Gef: C, 68.78; H, 4.68; N, 14.98; S, 11.37.

5-Phenyl-6-(4-pyridyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol (4b).

Die Darstellung von **4b** erfolgte analog **3a** aus dem Bromketon **10b**, Ausbeute 11%, Schmp. 105°; NMR (deuteriochloroform): δ 8.55 (dd, 2H, J = 5 und 2 Hz, α-Pyridyl-H), 7.60-7.05 (m, 7H, β-Pyridyl- und Phenyl-H), 4.10 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂-), 3.85 (d, 2H, J = 7 Hz, -CH₂-).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃N₃S (279.3): C, 68.80; H, 4.69; N, 15.04; S, 11.45.

Gef: C, 68.91; H, 4.70; N, 14.95; S, 11.46.

LITERATUR UND NOTEN

[1] H. J. M. Don, M. Ludwikow, P. Hassanaly, J. Kister und J. Metzger, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 393 (1980).

[2] K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hüning und G. Wehner, *Chem. Ber.*, **112**, 2045 (1979).