

ALFRED DORNOW, HANS-HEINRICH MARQUARDT und HEINRICH PAUCKSCH

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXV¹⁾

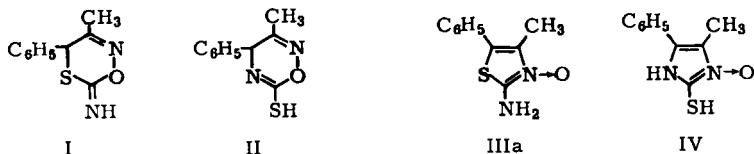
Über Umsetzungen von α -Chlor-oximen, II²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 29. Februar 1964)

Durch Umsetzung von α -Chlor-oximen mit Bariumrhodanid entstehen 2-Amino-thiazol-3-oxide. — 2-Amino-4-methyl-thiazol-3-oxide geben bei der Umsetzung mit Acetylchlorid 2-Amino-4-hydroxymethyl- und 2-Amino-4-chlormethyl-thiazole. — Aus α -Chlor-oximen und Kaliumäthylxanthogenat erhält man α -Äthoxythiocarbonylmercapto-oxime, die sich zu 2-Mercapto-thiazol-3-oxiden cyclisieren lassen.

Bei der Umsetzung von 1-Chlor-2-oximino-1-phenyl-propan³⁾ mit $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ erhielten wir eine Verbindung A der Zusammensetzung $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Auch das 1-Chlor-2-oximino-1-[*p*-chlor-phenyl]-propan tauschte mit $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ das Chlor gegen die Rhodan- oder Senfölggruppe aus, wobei B entstand.

Da A gegen siedende, starke Salzsäure beständig ist und ein stabiles Hydrochlorid bildet, kann es kein α -Rhodan-oxim oder α -Isothiocyan-oxim sein. Auf Grund des IR-Spektrums von A konnte keine Entscheidung zwischen den verbleibenden vier Strukturmöglichkeiten I, II, IIIa und IV getroffen werden:



Die Strukturen II und IV erschienen uns möglich, weil F. WEYGAND und Mitarbb.⁴⁾ bei Umsetzung von α -Chlor- α -äthylmercapto-ketonen mit Kaliumrhodanid Oxazolthione-(2) erhielten, statt der erwarteten Thiazolone-(2).

IV, dessen Darstellung in der folgenden Mitteilung beschrieben wird, war von A verschieden.

Bei der Reduktion von A in saurer Lösung erhielten wir das bekannte⁵⁾ 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol (das nicht nur aus dem entsprechenden α -Halogen-keton mit Thioharnstoff, sondern auch aus dem α -Halogen-ketoxim unter Abspaltung von Hydroxylamin entsteht). Danach sollte A die Struktur des Thiazol-3-oxids IIIa haben. Thiazol-3-oxide sind bisher aus α -Rhodan-ketonen mit Hydroxylamin erhalten

¹⁾ XXIV. Mitteil.: A. DORNOW und J. HELLBERG, Chem. Ber. 93, 2001 [1960].

²⁾ I. Mitteil.: A. DORNOW und H. D. JORDAN, Chem. Ber. 94, 76 [1961].

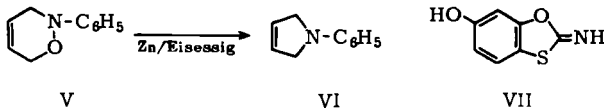
³⁾ A. DORNOW, H. D. JORDAN und A. MÜLLER, Chem. Ber. 94, 74 [1961].

⁴⁾ F. WEYGAND, H. J. BESTMANN und F. STEDEN, Chem. Ber. 91, 2537 [1958].

⁵⁾ M. KOPP, Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 17, 582 [1950].

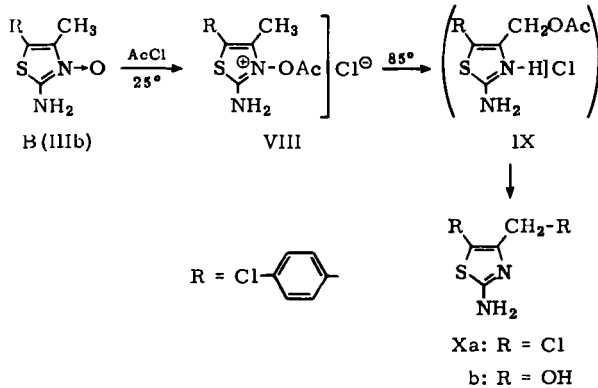
worden⁶⁾. Auf diesem Wege konnten wir aus α -Rhodan- α -phenyl-aceton⁷⁾ ebenfalls A gewinnen.

In der Reduktion von A zum 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol sahen wir jedoch keinen sicheren Beweis für die Struktur III a. Auch I könnte bei der Reduktion zum gleichen Produkt führen, denn YU. A. ARBUZOV⁸⁾ zeigte, daß das aus Butadien und Nitrosobenzol darstellbare 2-Phenyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin (V) sich mit Zink in Eisessig zum 1-Phenyl- Δ^3 -pyrrolin (VI) reduzieren läßt.



Die Verengung des Sechsrings bei der Reduktion könnte auch von I unter Eliminierung des Ringsauerstoffs zum 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol führen. Im Gegensatz zu A sollte I jedoch gegen heiße, starke Salzsäure nicht beständig sein, denn das ähnlich gebaute Imid VII tauscht schon nach kurzem Erwärmen mit $2n$ HCl die Iminogruppe gegen die Ketogruppe aus, wie wir in Übereinstimmung mit der Literatur⁹⁾ fanden. A wird also das 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol-3-oxid (III a) sein und B das 2-Amino-4-methyl-5-[*p*-chlor-phenyl]-thiazol-3-oxid (III b).

Um die Bildung von Thiazol-3-oxiden aus α -Chlor-oximen und Bariumrhodanid sicher nachzuweisen, führten wir mit B folgende Reaktionen durch:



VIII und Xa, b wurden dargestellt. Die bisher nicht faßbare Zwischenstufe IX halten wir für sehr wahrscheinlich, denn bei der Umsetzung von 2-Methyl-pyridin-*N*-oxid mit Acetanhydrid tritt intermediär das 1-Acetoxy-2-methyl-pyridiniumion auf, das sich dann zum 2-Acetoxy-methyl-pyridin umlagert¹⁰⁾.

Der dargestellte Reaktionsverlauf, insbesondere die Bildung von Xa und b, ist nur verständlich, wenn B als Thiazol-3-oxid formuliert wird. Die Entstehung eines Sechsrings aus α -Chlor-oximen und Bariumrhodanid kann daher ausgeschlossen werden.

⁶⁾ H. BEYER und G. RUHLIG, Chem. Ber. **89**, 107 [1956].

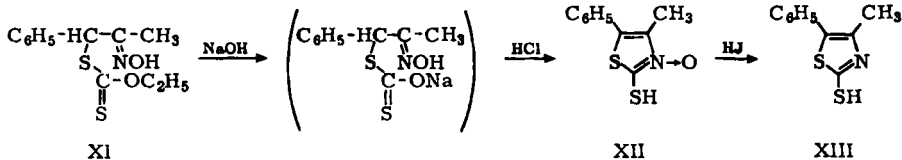
⁷⁾ A. v. WACEK, K. KRATZL und A. v. BEZARD, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1352 [1942].

⁸⁾ Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Otdel. Khim. Nauk **1952**, 547, C. A. **47**, 4874 [1953].

⁹⁾ KALLE & CO. Akt. Ges., Franz. Pat. 852020, C. **1940** II, 1360.

¹⁰⁾ V. BOEKELHEIDE und W. J. LINN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 [1954].

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Thiazol-3-oxiden fanden wir in der Reaktion von 1-Chlor-2-oximino-1-phenyl-propan mit Kaliumäthylxanthogenat. Dabei entstand das erwartete 1-[Äthoxythiocarbonylmercapto]-2-oximino-1-phenyl-propan (XI). Der aus XI nach alkalischer Verseifung der Estergruppe und Ansäuern entstandene Dithiokohlensäure-monoester zerfiel nicht, wie erwartet, unter Abspaltung von Kohlenoxysulfid zum α -Mercapto-oxim. Stattdessen erfolgte Ringschluß zum 2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-thiazol-3-oxid (XII), das mit Phosphor/Jodwasserstoffsäure zu dem in der Literatur¹¹⁾ erwähnten, aber nicht beschriebenen 2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-thiazol (XIII) reduziert werden konnte:



Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol-3-oxid (IIIa, Verb. A von S. 2165): 3.66 g (20.0 mMol) *1-Chlor-2-oximino-1-phenyl-propan*³⁾ werden in 20 ccm Äthanol gelöst und nach sofortiger Zugabe einer Lösung von 2.8 g (11 mMol) *Bariumrhodanid* in 15 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgeschiedene BaCl₂ wird abgesaugt, aus dem Filtrat das Äthanol abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 3.3 g (80% d. Th.), Schmp. 181° (Wasser).

C₁₀H₁₀N₂OS (206.3) Ber. C 58.22 H 4.87 N 13.58 Gef. C 58.55 H 4.91 N 13.63

2-Amino-4-methyl-5-[p-chlor-phenyl]-thiazol-3-oxid (IIIb, Verb. B von S. 2166): 4.1 g (19 mMol) *1-Chlor-2-oximino-1-[p-chlor-phenyl]-propan*¹²⁾ werden in 30 ccm Äthanol bei Raumtemperatur gelöst und darauf mit 2.8 g (11 mMol) *Bariumrhodanid* in 15 ccm Äthanol versetzt. Nach 2 Tagen wird filtriert, der Rückstand zur Entfernung von BaCl₂ mit 20 ccm Wasser erhitzt und abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wird zum alkohol. Filtrat gegeben, aus dem das Äthanol weitgehend abdestilliert wird. Der Rückstand wird abgesaugt und im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Zur Reinigung kocht man zunächst mit Benzol, dann mit Wasser, und noch einmal mit Benzol aus. Rohausb. 4.4 g (97% d. Th.), Schmp. der farblosen Verbindung 208° (Äthanol).

C₁₀H₉ClN₂OS (240.7) Ber. C 49.90 H 3.77 N 11.76 Gef. C 50.27 H 3.80 N 11.65

Reduktion des 2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol-3-oxids (IIIa): 1.0 g (5.0 mMol) IIIa wird in 25 ccm 2n HCl mit 2 g Zinkstaub 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und die Lösung in 40 ccm 10-proz. Kalilauge gegossen. Man extrahiert die alkal. Lösung 2 mal mit je 20 ccm Äther, trocknet die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄, destilliert den Äther ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Wasser um. Ausb. 0.5 g (53% d. Th.), Schmp. 163°. Misch-Schmp. mit dem nach l. c.⁵⁾ hergestellten *2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiazol* 163°.

¹¹⁾ B. F. GOODRICH CO. (R. A. MATHES), Amer. Pat. 2603646 v. 15. 7. 1952, C. A. 47, 8096 [1953].

¹²⁾ H. PAUCKSCH, Diplomarb., Techn. Hochschule Hannover 1962.

2-Amino-3-acetoxy-4-methyl-5-[p-chlor-phenyl]-thiazoliumchlorid (VIII): 2.0 g (8.3 mMol) *IIIb* (*Verb. B*) werden bei Raumtemperatur in 20 ccm Äthylenchlorid suspendiert und mit 1.6 ccm (23 mMol) *Acetylchlorid* versetzt. Der Feststoff geht in Lösung und nach kurzer Zeit scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Es wurde nicht umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (90% d. Th.), Schmp. 130° (*Zers.*).

$C_{12}H_{12}Cl_2N_2OS$ (319.2) Ber. C 45.15 H 3.79 N 8.78 Gef. C 45.16 H 3.94 N 8.72

2-Amino-4-chlormethyl-5-[p-chlor-phenyl]-thiazol (Xa): Eine Suspension von 2.0 g (8.3 mMol) *IIIb* (*Verb. B*) in 150 ccm Äthylenchlorid wird unter Rückfluß erhitzt, nach Siedebeginn mit 1.8 ccm (25 mMol) *Acetylchlorid* versetzt und noch 1 Stde. am Sieden gehalten. Aus dem Kühler entweicht Chlorwasserstoff. Nach Abkühlen wird filtriert und der Rückstand so oft in kaltem Wasser aufgeschlämmt, bis ein chloridfreies Filtrat abläuft. Die ersten 3 Filtrate werden zur Gewinnung von *Xb* gesammelt, die weiteren verworfen. Der gut getrocknete Rückstand wird 2mal aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (27% d. Th.), Schmp. 266° (*Zers.*).

$C_{10}H_8Cl_2N_2S$ (259.2) Ber. C 46.34 H 3.11 Cl 27.36 N 10.81 S 12.37
Gef. C 46.85 H 3.28 Cl 26.69 N 10.92 S 12.36

2-Amino-4-hydroxymethyl-5-[p-chlor-phenyl]-thiazol (Xb): Die vorstehend angefallenen wäbr. Filtrate werden bei Raumtemperatur mit Natriumcarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und gerührt. Die anfangs auftretende farblose Trübung wird bald gelb. Die an der Glaswand abgeschiedene zähe Masse knetet man bis zur Kristallisation mit dem Glasstab durch. Nach Filtrieren wird zunächst aus wenig Äthanol, dann aus mit wenig Äthanol versetztem Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (20% d. Th.) gelbe Prismen, Schmp. 196°. Die Verbindung ist mit *IIIb* isomer, der Misch-Schmp. mit *IIIb* zeigt eine starke Depression; Farbe, Kristallform und Löslichkeit in Benzol sind unterschiedlich.

$C_{10}H_9ClN_2OS$ (240.7) Ber. C 49.90 H 3.77 Cl 14.73 N 11.64 S 13.32
Gef. C 50.05 H 3.83 Cl 14.79 N 11.82 S 13.25

1-[Äthoxythiocarbonylmercapto]-2-oximino-1-phenyl-propan (XI): 3.2 g (20 mMol) *Kalium-äthylxanthogenat* in 25 ccm Äthanol werden zu einer Lösung von 3.7 g (20 mMol) *1-Chlor-2-oximino-1-phenyl-propan*³⁾ in 25 ccm Äthanol gegeben. Nach 6 Stdn. wird in 400 ccm Wasser eingegossen, der Niederschlag abgesaugt, 2mal mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.3 g (79% d. Th.), Schmp. 125°.

$C_{12}H_{15}NO_2S_2$ (269.4) Ber. C 53.53 H 5.62 N 5.20 Gef. C 53.64 H 5.66 N 5.38

2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-thiazol-3-oxid (XII): 3.5 g (13 mMol) *XI* werden mit 30 ccm 2*n* NaOH 20 Min. auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 4*n* HCl neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, 2mal mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (69% d. Th.), Schmp. 143°.

$C_{10}H_9NOS_2$ (223.3) Ber. C 53.81 H 4.06 N 6.28 Gef. C 53.96 H 3.95 N 6.46

2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl-thiazol (XIII): 0.6 g (2.7 mMol) *XII* werden mit 8 ccm *Jodwasserstoffsäure* (*d* = 1.96) und 0.3 g rotem Phosphor 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 12 ccm Wasser und dann 5*n* KOH zu, bis sich der anfangs ausgefallene Niederschlag wieder gelöst hat. Vom Phosphor wird abfiltriert, das Filtrat mit 2*n* HCl schwach angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Es wird einmal mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (72% d. Th.), Schmp. 222° (Methanol).

$C_{10}H_9NS_2$ (207.3) Ber. C 57.97 H 4.38 N 6.76 Gef. C 58.32 H 4.53 N 6.70