

Mitteilung aus dem Organisch- und Pharmazeutisch-chemischen Institut
der Universität Szeged (Ungarn)

Über das (Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl- ketoxim

Ein Versuch zur Synthese von Benzo-meta-thiazin- Abkömmlingen

Von Elemér Vinkler

(Eingegangen am 1. April 1941)

Das Verhalten der Keto-thio-äther-oxime bei der Beckmannschen Umlagerung wurde bisher kaum untersucht. Als Untersuchungsmaterial habe ich das bereits von Delisle¹⁾ beschriebene (Phenyl-thio-methyl)-phenyl-ke-ton (I) gewählt. Das daraus hergestellte Oxim wurde nach Beckmann²⁾ umgelagert — einerseits: um auf den sterischen Aufbau des Oxims Rückschluß zu ziehen, andererseits: um mit dem erwarteten Säureamid (IV) zu der Synthese von Benzo-meta-thiazin-Derivaten (V) eine Brücke zu schlagen.

Die Darstellung des Keto-thio-äthers (I) wurde auf Grund einer von Fries³⁾ und Mitarbeiter stammenden Methode vereinfacht. Delisle⁴⁾ baute den Keto-thio-äther aus Natriumphenyl-mercaptid und Phenacylbromid auf. Es gelingt aber die Kondensation in recht guter Ausbeute auch mit freiem Thiophenol, falls sie sich in alkalischem Medium vollzieht. Der Keto-thio-äther liefert mit Hydroxylamin glatt das erwartete Oxim (II) bzw. (III). Das Oxim, welches vollkommen einheitlich erschien, lagert sich in absolut ätherischer Lösung

¹⁾ Delisle, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 309 (1889).

²⁾ Beckmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 998 (1886).

³⁾ Fries, Heering, Hemmecke, Siebert, Liebigs Ann. Chem. 527, 109 (1937).

⁴⁾ Delisle, a. a. O.

mit Hilfe von Phosphorpentachlorid zu einem Säureamid um. Theoretisch sind hier, nach sterischer Lagerung der Substituenten des asymmetrischen Oxims, — gemäß der Hantzsch- und Wernerschen¹⁾ Auffassung — zwei isomere Säureamide zu erwarten (VI) und (IV).

Die eine Isomere wäre das Anilid der Phenyl-thio-glykolsäure (VI), die andere das Phenyl-thio-methyl-benzamid (IV). Im letzteren Fall sollte das Säureamid, entsprechend der analogen Synthese der Isochinolinbasen vom Papaverintyp, durch wasserentziehende Mittel Phenyl-benzo-meta-thiazin (V) liefern. Die Versuche, zu der vorgenannten Base (V) zu gelangen, schlugen fehl. Die Bildung der Base (V) fällt aus. Daher sollte das Säureamid das erstgenannte (VI) sein. Dieses zu beweisen, habe ich das Anilid der von Ramberg²⁾ beschriebenen Phenyl-thio-glykolsäure (VII) aus den Komponenten aufgebaut. Über die Konstitution der Phenyl-thio-glykolsäure (VII) besteht kein Zweifel, denn der Aufbau erfolgt durchsichtigerweise in alkalischem Medium aus Thiophenol (VIII) und Chloressigsäure (IX). Das aus dieser Säure dargestellte Anilid (VI) erwies sich in allen Eigenschaften identisch mit dem durch die Beckmannsche Umlagerung gewonnenen Säureamid (VI).

Aus diesem Ergebnis geht es eindeutig hervor, daß, falls bei der Beckmannschen Umlagerung der Platzwechsel zwischen den in trans-Stellung stehenden Substituenten — gemäß der Meisenheimerschen³⁾ Regel — erfolgt, das untersuchte Oxim das (Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl-ketoxim (II) war.

Es wurden mit dem genannten Oxim (II) verschiedene Isomerisierungsversuche angestellt, um zu der (Syn-phenyl)-stereoisomeren Modifikation (III) zu gelangen. Man konnte weder aus dem längere Zeit im Schießrohr in alkoholischer Lösung erhitzten, noch in ätherischer Lösung mit Salzsäuregas behandelten (Anti-phenyl)-Oxim (II) zum (Syn-phenyl)-Oxim gelangen.

Es ist nicht ohne Interesse, zu erwähnen, daß das von Günther⁴⁾ dargestellte Desoxy-benzoinoxim (X) ebenfalls nur

¹⁾ Hantzsch u. Werner, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 11 (1890).

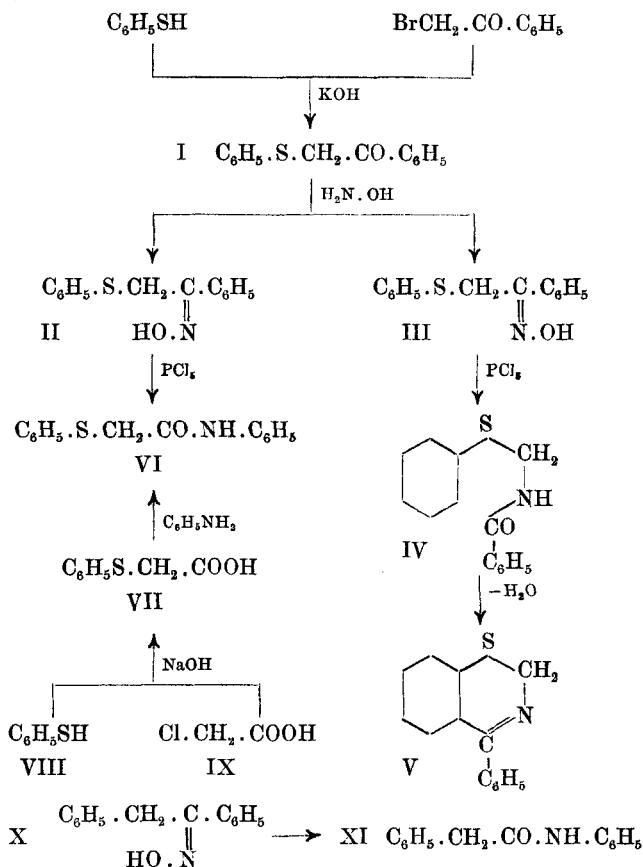
²⁾ Ramberg, Z. physik. Chem. 34, 562 (1900).

³⁾ Meisenheimer, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 3206 (1921).

⁴⁾ Günther, Liebigs Ann. Chem. 52, 68 (1889).

in einer Form zu fassen war. Dieses Oxim liefert bei der Beckmannschen Umlagerung Phenylessigsäureanilid(XI). Dementsprechend ist das Oxim das (Anti-phenyl)-desoxy-benzoin-oxim (X). Das (Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl-ketoxim (II) läßt sich durch Eingliedern einer Thioäthergruppe in das (Antiphenyl)-desoxy-benzoin-oxim (X)-Gerüst ableiten. Ob nun das gleiche Verhalten dieser zwei Ketoxime bei der Beckmannschen Umlagerung eine aus der analogen Konstitution hervorgehende gemeinschaftliche Ursache hat, läßt sich aus den vorhandenen Versuchsdaten noch nicht feststellen.

Die Versuche werden in verschiedenen Richtungen fortgesetzt.



Versuche

(Phenyl-thio-methyl)-phenyl-keton (I)

Eine Lösung von 10 g reinem Phenacylbromid und 5 ccm frisch destilliertem Thiophenol in 50 ccm Alkohol wurde nach und nach mit einer konz. wäßrigen Lösung von 5 g Kalilauge versetzt. Die Reaktion tritt unter Erwärmung und Auftreten einer orangefarbenen Farbe ein. Nach 2-stündigem Stehen wurde das Reaktionsgemisch mit etwa 200 ccm Wasser verdünnt. Es fiel ein bald zu einer Krystallmasse erstarrendes, orangefarben gefärbtes Öl aus. Der feste Körper wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid i. V. wurde die Substanz aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose, derbe, eigenartig riechende Prismen (8,5 g). Ausbeute 77 % d. Th. Schmp. 52—53°.

(Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl-ketoxim (II)

Eine Aufschlammung von 5,5 g (Phenyl-thio-methyl)-phenyl-keton in 60 ccm Alkohol wurde mit 2,5 g fein pulverisiertem Hydroxylammoniumchlorid versetzt. Zu dieser Mischung wird — bei Zimmertemperatur — eine Lösung von 1,5 g Natronlauge in 4 ccm Wasser zugefügt. Es erfolgt eine gelinde Erwärmung des Reaktionsgemisches unter Kochsalzausscheidung und Gelbfärbung. Nach 1-tägigem Stehen wird die alkalische Suspension mit verd. Salzsäure genau neutralisiert und das Oxim durch vorsichtiges Verdünnen mit Wasser gefällt. Farblose lange Nadeln (5,5 g). Zur Analyse wurde die Verbindung aus wäßrigem Alkohol 4-mal umgelöst. Die Krystalle erscheinen auch unter der Lupe vollkommen einheitlich. Schmelzpunkt 81—82°.

5,005 mg Subst. (bei 60° i. V. getr.): 12,665 mg CO₂, 2,365 mg H₂O.
 C₁₄H₁₃ONS (243,1) Ber. C 69,08 H 5,39 Gef. C 69,07 5,29

Beckmannsche Umlagerung des (Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl-ketoxims (II)

2 g reines, umgelöstes Oxim (II) wurden in 20 ccm absolutem Äther gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter Kühlung nach und nach 3 g fein pulverisiertes Phosphorpentachlorid zugesetzt. Nach 1-tägigem Stehen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig

mit Wasser und nachher mit verd. Sodalösung geschüttelt. Die über Calciumchlorid getrocknete Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wog 1,9 g. Dieses Rohprodukt wurde zur Analyse aus Äther — unter Anwendung von Tierkohle — 4-mal umkrystallisiert. Seidenglänzende, lange, dünne, farblose Nadeln. Schmp. 82—83°. Die Substanz gab mit dem Oxim (II) eine starke Schmelzpunktdepression. Analyse:

4,410 mg Subst. (bei 60° i. V. getr.): 11,130 mg CO₂, 2,122 mg H₂O.

C₁₄H₁₃ONS (243,1) Ber. C 69,08 H 5,39 Gef. C 68,83 H 5,39

Ringschlußversuche mit dem Amid VI

1 g der nach Beckmann umgelagerten Verbindung wurde in 10 ccm abs. Chloroform gelöst und 1 ccm reinem Phosphoroxychlorid versetzt. Die Lösung wurde 1 Stunde gekocht. Nach 2-stündigem Stehen wurde die Lösung bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gründlich gewaschen. Nach dem Verjagen des Chloroforms ließ die Lösung eine bald erstarrende Krystallkruste zurück. Die Krystalle wurden durch Umlösen aus Benzol-Petroläther gereinigt. Schmp. 82—83°. Sie gaben mit der Verbindung VI keine Schmelzpunktdepression.

Das Ergebnis war dasselbe, wenn der Versuch in Xylol bei höherer Temperatur durchgeführt wurde.

S-Phenyl-thio-glykolsäure-anilid (VI)

0,85 g (0,005 Mol) nach Ramberg¹⁾ dargestellte S-Phenyl-thio-glykolsäure wurde mit 0,5 g (0,005 Mol) frisch destilliertem Anilin 2,5 Stunden in ein auf 150° erhitztem Glycerinbad gehalten. Es entstand eine klare Schmelze, deren Farbe während der Reaktion in Fuchsinrot umschlägt. Nach 12 Stunden langem Stehen wird die entstandene Krystallkruste in Äther heiß aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit verd. Salzsäure, verd. Natronlauge und schließlich mit Wasser gründlich gewaschen. Nach dem Trocknen der Lösung mit Chlorcalcium wird der Äther abdestilliert. Der Rückstand wog 1,3 g. Die Krystalle wurden unter Anwendung von Tierkohle aus Äther-Ligroin umgelöst. Feine radial angeordnete Nadeln. Schmelz-

¹⁾ Vgl. Anm. 2 S. 116.

punkt 82—83°. Die Substanz gab mit der durch die Beckmannsche Umlagerung gewonnenen Verbindung keine Schmelzpunktdepression.

Isomerisierungsversuche¹⁾

a) Eine Lösung von 1,0 g (Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl-ketoxim in 5 ccm Alkohol wurde 20 Stunden im Schießrohr bei einer Temperatur von 150° gehalten. Die entstandene braunrote Lösung wurde mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand erstarrte im evakuierten Exsiccator zu einer harzigen Krystallmasse. Diese wurde auf Ton gestrichen und danach aus Benzol-Petroläther umgelöst. Schmp. 82—83°. Die Verbindung gab mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktdepression.

b) Eine Lösung von 1,0 g (Anti-phenyl)-phenyl-thio-methyl-ketoxim in 20 ccm abs. Äther wurde unter Kühlung mit trockenem Salzsäuregas gesättigt. Nach 2-stündigem Einleiten des Gases wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden stehen gelassen und kurz aufgeköcht. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung mit Sodalösung — bis zum Erreichen einer neutralen Reaktion — wurde getrocknet und eingedampft. Die Aufarbeitung des Rückstandes geschieht in der unter a) angegebenen Weise. Die erhaltene Substanz schmolz bei 82—83° und gab mit dem Ausgangsmaterial keine Schmelzpunktdepression.

¹⁾ Vgl. z. B. A. Werner, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2335 (1890).