

Darstellung von Δ^2 -Thiazolinen und Δ^2 -Dihydro-1,3-thiazinen

Von GÜNTHER BACH und MANFRED ZAHN

Inhaltsübersicht

Substituierte Δ^2 -Thiazoline werden durch Reaktion von O,N-Diacyl-äthanolaminen bzw. deren Substitutionsprodukten mit Diphosphorpentasulfid hergestellt. Aus O,N-Diacyl-3-aminopropanolen-(1) werden in gleicher Weise Δ^2 -Dihydro-1,3-thiazine erhalten.

Den bekannten Verfahren zur Herstellung von Δ^2 -Thiazolinen haften eine Reihe von Nachteilen an, die in mangelhaften Ausbeuten oder in der schweren Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte bestehen. Die klassischen Verfahren — Umsetzung von Alkylen-dibromiden bzw. β -Bromalkylaminsalzen mit Thioamiden oder Erhitzen von N,N'-Diacylcystaminen mit Phosphorpentachlorid — haben bereits R. KUHN und F. DRAWERT¹⁾ eingehend diskutiert. Neuerdings erhielten J. UEYANAGI und S. KIMATA²⁾ beim Kochen von Äthanolamin bzw. Äthylenchlorhydrin mit Thioacetamid 10 bzw. 32% 2-Methylthiazolin. R. KUHN, G. QUADBECK und E. RÖHM³⁾ konnten durch Wasserabspaltung aus N-Acetylcysteamin mit Kieselgel 2-Methylthiazolin in 70proz. Ausbeute gewinnen. Elegante Thiazolinsynthesen fanden R. KUHN und F. DRAWERT¹⁾ bzw. J. F. ARENS und Th. R. RIX⁴⁾ in der Umsetzung von Cysteamin mit Nitrilen bzw. Äthoxyacetylen.

Wir fanden nun, daß in Anlehnung an die Darstellung von 2-Methylhexahydrobenzthiazol aus Diacetyl-2-amino-hexanol und Diphosphorpentasulfid nach W. DIETERLE⁵⁾ Δ^2 -Thiazoline in Ausbeuten von etwa 30% gewonnen werden können.

¹⁾ R. KUHN u. F. DRAWERT, Liebigs Ann. Chem. **590**, 55 (1954); Dtsch. Bundes-Pat. 937231 (Erf. R. KUHN und F. DRAWERT).

²⁾ J. UEYANAGI u. S. KIMATA, Ann. Repts. Takeda Research Lab. **9**, 15 (1950); C. A. **1952**, 2538^d.

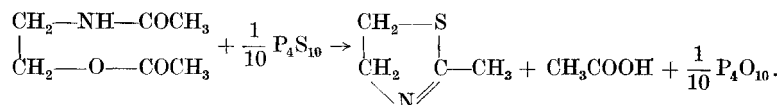
³⁾ R. KUHN, G. QUADBECK u. E. RÖHM, Chem. Ber. **86**, 468 (1953).

⁴⁾ J. F. ARENS u. Th. R. RIX, Koninkl. Ned. Akad. Wetenschap. Proc. **57B**, 270 (1954); C. A. **1955**, 8798^e.

⁵⁾ W. DIETERLE, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 853 (1942).

Die hierzu als Ausgangsmaterialien verwendeten O,N-Diacyl-äthanolamine bzw. deren Substitutionsprodukte sind leicht zugänglich. Ihre aliphatischen Vertreter wurden hergestellt durch Kochen der entsprechenden Äthanolamine mit Carbonsäuren, wie Essigsäure oder Propionsäure, in geringem Überschuß, und Abdestillieren der nicht umgesetzten Ausgangskomponenten. Die im Rückstand verbleibenden Diacylverbindungen konnten entweder als Rohprodukt oder nach Vakuumdestillation weiter umgesetzt werden. Zur Herstellung der aromatischen Vertreter wurden die Äthanolamine in Pyridin mit aromatischen Säurehalogeniden umgesetzt.

Die weitere Thiazolinsynthese, beispielweise die des 2-Methylthiazolins aus O,N-Diacetyl-äthanolamin und Diphosphorpentasulfid unter Abspaltung von Essigsäure, vollzieht sich nach der folgenden Gleichung



Im einzelnen wurde dabei die Diacylverbindung mit Diphosphorpentasulfid gemischt und die Reaktion durch vorsichtiges Erwärmen in Gang gebracht, wobei sich das Gemisch sehr schnell weiter erwärmte und das Diphosphorpentasulfid allmählich unter Schäumen und Braunfärbung verbraucht wurde. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch einige Zeit unter Rückfluß erhitzt. Falls Thiazoline und Carbonsäuren mit relativ niedrigen Siedepunkten entstanden, so mußte die Reaktion besonders bei größeren Ansätzen gemäßigt werden. Wir setzten deshalb das O,N-Diacetyl-äthanolamin mit nur jeweils einem Teil der berechneten Menge an Diphosphorpentasulfid um, kühlten nach dem Ende der Reaktion ab und brachten die Reaktion nach Zusatz weiteren Diphosphorpentasulfids durch Erwärmen wieder in Gang.

Zur Isolierung der Thiazoline wurde das Thiazolin-Säuregemisch vom Rückstand unter Normaldruck abdestilliert, das Destillat mittels Ätzkali nach Verdünnen mit Äther entsäuert und der Ätherrückstand fraktioniert. Bei Thiazolinen, die mit Wasser nicht mischbar sind, wurde das Destillat mit verdünnter Lauge entsäuert. Eine Reinigung durch Wasserdampfdestillation war nicht notwendig.

Die Reaktion versagte bisher bei der Darstellung von Δ^2 -Thiazolin aus O,N-Diformyl-äthanolamin und Diphosphorpentasulfid. Es wurde zwar eine Fraktion vom Sdp. 135–140° in geringer Ausbeute erhalten; sie bildete jedoch kein Pikrat.

Auch O,N-Diacyl-3-aminopropanole-(1) konnten aus 3-Aminopropanol-(1) hergestellt und unter denselben Bedingungen wie oben in

substituierte Δ^2 -Dihydro-1,3-thiazine übergeführt werden. Die Ausbeuten beliefen sich dabei — bezogen auf 3-Aminopropanol-(1) — auf etwa 7% und liegen in derselben Größenordnung wie bei der Synthese aus Thioamiden und Trimethylenchlorobromid⁶⁾.

Beschreibung der Versuche⁷⁾

1. O,N-Diacyl-äthanolamine

a) O,N-Dibenzoyläthanolamin⁸⁾: Zu 90 cm³ (1,5 Mol) Äthanolamin (techn. Sdp. 160–172°) in 600 cm³ Pyridin werden unter Kühlen und Rühren bei 20–50° 350 cm³ (3 Mol) Benzoylchlorid zugetropft. Nach halbstündigem Rühren wird in Eiswasser gegossen und die zuerst schmierige, später kristalline Dibenzoylverbindung aus verdünntem Alkohol umkristallisiert.

Schmp. 79°; Ausbeute 350 g (86% d. Th.).

b) O,N-Dibenzoyl-1-amino-propanol-(2)⁹⁾: Analog vorst. Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 102–104°.

C₁₇H₁₇NO₃ (283,33) ber. C 72,06 H 6,05 N 4,95,
gef. C 71,88 H 6,11 N 5,09.

c) O,N-Dibenzoyl-1,2-dimethyl-äthanolamin: Analog vorst. Schmp. 116 bis 118° (aus Methanol).

C₁₈H₁₉NO₃ (297,36) ber. C 72,71 H 6,45 N 4,72,
gef. C 72,72 H 6,40 N 4,71.

2. Δ^2 -Thiazoline

a) 2-Methyl- Δ^2 -thiazolin: 732 g (12 Mol) Äthanolamin (techn., Sdp. 160–172°) werden allmählich in 1380 cm³ (24 Mol) Eisessig eingetragen. Das heiße Reaktionsgemisch wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann unverändertes Ausgangsmaterial bis zum Sdp. 170° abdestilliert und der Rückstand bis auf Zimmertemperatur abgekühlt. Anschließend werden 600 g (2,65 Mol) feinst gepulvertes Diphosphorpentasulfid in Anteilen von 200 g zugesetzt und jeweils die Reaktion durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Dampfbad in Gang gebracht, wobei sich das Gemisch sehr schnell weiter erwärmt und das Diphosphorpentasulfid unter Schäumen und Braunfärbung allmählich verschwindet. Gegen Ende der Hauptreaktion wird nochmals bis zum Verschwinden des Diphosphorpentasulfids erwärmt, dann abgekühlt und nach Zusatz des nächsten Diphosphorpentasulfid-Anteiles die Reaktion durch Erwärmen erneut in Gang gebracht. Ist alles Diphosphorpentasulfid umgesetzt, so wird noch 30 Minuten zum Sieden erhitzt, das Thiazolin vom Rückstand abdestilliert, das Destillat nach Aufnehmen in Äther mit Ätzkali entsäuert und der Abdampfückstand fraktioniert. Sdp. 141–144°; Ausb. 400 g (33% d. Th.).

b) 2-Äthyl- Δ^2 -thiazolin: 122 g (2 Mol) Äthanolamin werden mit 370 cm³ (5 Mol) Propionsäure übergossen und anschließend eine Stunde unter Rückfluß erhitzt.

⁶⁾ G. PINKUS, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1077 (1893).

⁷⁾ Schmelzpunkte im Messingblock, unkorrigiert.

⁸⁾ L. KNORR, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 914 (1897), Schmp. 76°; S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2412 (1905), Schmp. 88–89°.

⁹⁾ E. PEETERS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **20**, 264 (1901), Schmp. 87°.

Man destilliert den Säureüberschuß und nicht umgesetztes Äthanolamin ab, vermischt den Rückstand nach Abkühlen mit 50 g Diphosphorpentasulfid und erwärmt vorsichtig. Dabei erwärmt sich das Gemisch weiter und das Diphosphorpentasulfid setzt sich allmählich um. Man kühlt ab, bringt die Reaktion nochmals mit 50 g Diphosphorpentasulfid (insgesamt 0,44 Mol) in Gang und erhitzt zuletzt 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden. Das Thiazolin wird vom Rückstand abdestilliert, nach Aufnehmen in Äther mit Ätzkali entsäuert und fraktioniert. Sdp. 160–164°; Ausb. 74 g (32% d. Th.). Pikrat (aus Methanol). Schmp. 134°.

c) 2,5-Dimethyl- Δ^2 -thiazolin: Herstellung analog vorst. mit 1-Aminopropanol-(2) und Eisessig. Sdp. 148–152°; Ausb. 30% d. Th.

Pikrat (aus Methanol). Schmp. 126°.

Jodäthylat (aus Methanol). Schmp. 109–111°; Ausb. 79% d. Th.

$C_7H_{14}N_2S$ (271,17) ber. C 31,01 H 5,21 N 5,17,

gef. C 31,19 H 5,29 N 5,16.

d) 2,4,5- Δ^2 -Trimethylthiazolin: Aus 1,2-Dimethyl-äthanolamin und Eisessig analog b).

Sdp. 154–158°; Ausb. 26% d. Th.

$C_6H_{11}NS$ (129,16) ber. N 10,85,

gef. N 10,50.

Pikrat Schmp. 168–169°.

$C_{12}H_{14}N_2O_7S$ (358,34) ber. C 40,22 H 3,94 N 15,64,

gef. C 40,57 H 3,94 N 15,89.

e) 2-Phenyl- Δ^2 -thiazolin: 270 g (1 Mol) O,N-Dibenzoyl-äthanolamin und 56 g (0,25 Mol) feinst gepulvertes Diphosphorpentasulfid werden innig vermischt und in einem Ölbad bei 160° erhitzt, wobei unter Braunfärbung, Schäumen und Temperaturanstieg bis 185° Reaktion eintritt. Danach wird eine Stunde über freier Flamme unter Rückfluß erhitzt und das Thiazolin-Benzoesäure-Gemisch abdestilliert. Das Destillat wird mit 10proz. Natronlauge aufgenommen, daraus das Thiazolin mit Äther extrahiert und der Rückstand fraktioniert.

Sdp. 262–270°; Ausb. 55 g (34% d. Th.).

f) 2-Phenyl-5-methyl- Δ^2 -thiazolin: Herstellung analog vorst. mit O,N-Dibenzoyl-1-aminopropanol-(2).

Sdp. 285–290°; Ausb. 36% d. Th.

$C_{10}H_{11}NS$ (177,27) ber. N 7,90,

gef. N 8,00.

Pikrat (aus Alkohol). Schmp. 159–160°.

$C_{16}H_{14}N_4O_7S$ (406,39) ber. C 47,28 H 3,48 N 13,79,

gef. C 47,56 H 3,44 N 13,77.

g) 2-Phenyl-4,5-dimethyl- Δ^2 -thiazolin: Aus O,N-Dibenzoyl-1,2-dimethyl-äthanolamin analog e).

Sdp. 280–284°; Ausb. 26% d. Th.

Pikrat. Schmp. 181–182°.

$C_{17}H_{16}N_4O_7S$ (420,42) ber. C 48,59 H 3,83 N 13,33,

gef. C 48,83 H 3,70 N 13,34.

3. Δ^2 -Dihydro-1,3-thiazine

a) 2-Methyl- Δ^2 -dihydro-1,3-thiazin: Herstellung analog 2a) mit 3-Amino-propanol-(1).

Sdp. 172–175°; Ausb. 7% d. Th.

b) 2-Äthyl- Δ^2 -dihydro-1,3-thiazin: Analog vorst. mit Propionsäure.

Sdp. 196–197°; Ausb. 7% d. Th. Pikrat. Schmp. 98°.

$C_{12}H_{14}N_4O_7S$ (358,33) ber. C 40,23 H 3,94 N 15,64,
gef. C 40,56 H 3,89 N 15,61.

Für die Überlassung von 1-Amino-propanol-(2) und 1,2-Dimethyl-äthanolamin danken wir den Chemischen Werken Hüls A. G., Marl.

Wolfen (Kr. Bitterfeld), VEB Filmfabrik AGFA.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. September 1958.