

Über die Addition von Mercaptoketonen an reaktionsfähige
Doppelbindungen. IV¹⁾

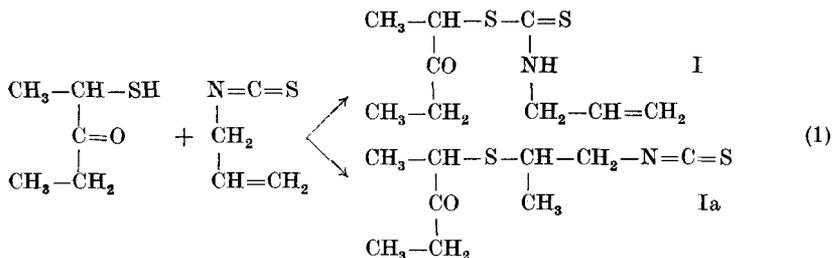
Die Darstellung von Thio- und Dithiourethanen

VON KLAUS RÜHLMANN, ANNELIESE GROSALSKI UND ULRICH SCHRÄPLER

Inhaltsübersicht

Durch die Addition von Mercaptoketonen an Phenylisocyanat und Phenylsenföl werden Thio- und Dithiourethane gewonnen, die sich mit wasserabspaltenden Mitteln zu Thiazolinonen und Thiazolinthionen cyclodehydratisieren lassen. Aus 2-Mercaptopentan-3-on-(3), Ammoniumrhodanid und Schwefelsäure wird in guter Ausbeute das 2-Mercapto-4-äthyl-5-methyl-thiazol synthetisiert.

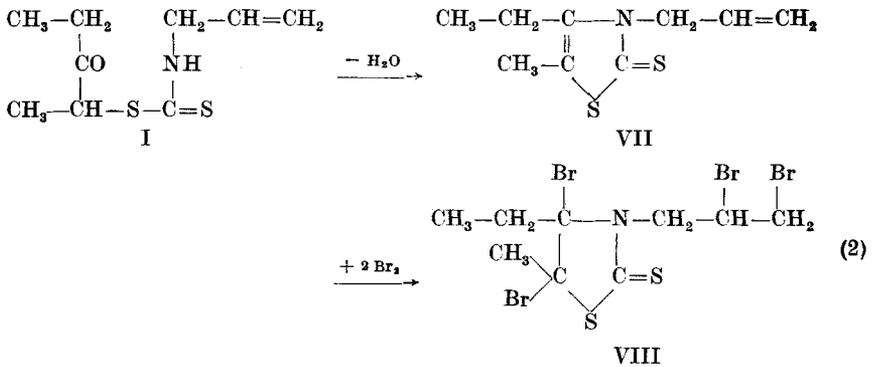
Im Rahmen der Arbeiten über die Addition von Mercaptoketonen an reaktionsfähige Doppelbindungen wurde 2-Mercaptopentan-3-on an Allylsenföl angelagert. Für die Reaktion waren zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder konnte sich die SH-Gruppe des Mercaptoketons an die C=N-Doppelbindung des Isothiocyanatrestes (I) oder an die C=C-Doppelbindung des Allylrestes (Ia) addieren.



In Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat als Katalysator und Benzol als Lösungsmittel wurde mit 92proz. Ausbeute in farblosen Kristallen das N-Allyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan (I) gewonnen. Die SH-Gruppe hatte also ausschließlich mit der C=N-Doppelbindung des Isothiocyanatrestes reagiert. Die Struktur von I konnte durch Dehydratisierung zum 3-Allyl-4-äthyl-5-methyl-thiazolin-4-thion-(2)

¹⁾ III. Mitteilung; K. RÜHLMANN, D. HEUCHEL, U. SCHRÄPLER u. D. GRAMER, J. prakt. Chem., im Druck.

(VII) und dessen Bromierung zu einem Tetrabromderivat (VIII) bewiesen werden.



Die besonders glatt verlaufende Addition des 2-Mercaptopentanon-(3) an AllylsenföI unter Bildung eines gut kristallisierenden Adduktes ließ die Alkylisocyanate und die Alkylisothiocyanate allgemein zur Charakterisierung der Mercaptoketone geeignet erscheinen. Es wurden deshalb verschiedene Mercaptoketone in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat als Katalysator und Benzol als Lösungsmittel mit Phenylisocyanat und PhenylsenföI umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1
Reaktionen der Mercaptoketone mit Phenylisocyanat und PhenylsenföI

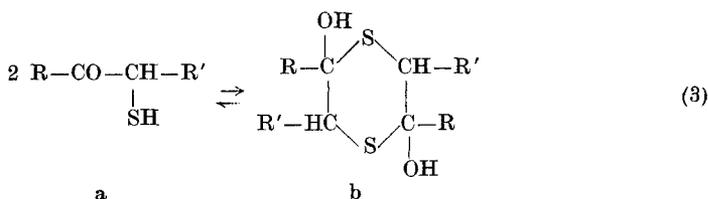
Mercaptoketon	Reaktionsprodukt	Schmp.	Ausb.*
2-Mercaptobutanon-(3)	N-Phenyl-S-[3-oxobutyl-(2)]-thiourethan (II)	85°	73%
2-Mercaptobutanon-(3)	N-Phenyl-S-[3-oxobutyl-(2)]-dithiourethan (III)	138,5°	83%
2-Mercaptopentanon-(3)	N-Phenyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-thiourethan (IV)	60—61°	76%
2-Mercaptopentanon-(3)	N-Phenyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan (V)	112°	87%
4-Mercapto-2,2-dimethylbutanon-(3)	N-Phenyl-S-[3-oxo-2,2-dimethyl-butyl-(4)]-dithiourethan (VI)	70—71°	40%
Mercaptoaceton	3-Phenyl-4-methyl-thiazolin-4-on-(2)** (IX)	149—150°	72%
Mercaptoaceton	3-Phenyl-4-methyl-thiazolin-4-thion-(2)** (X)	149—150°	96%

*) Die Ausbeuten wurden auf eingesetztes Mercaptoketon berechnet.

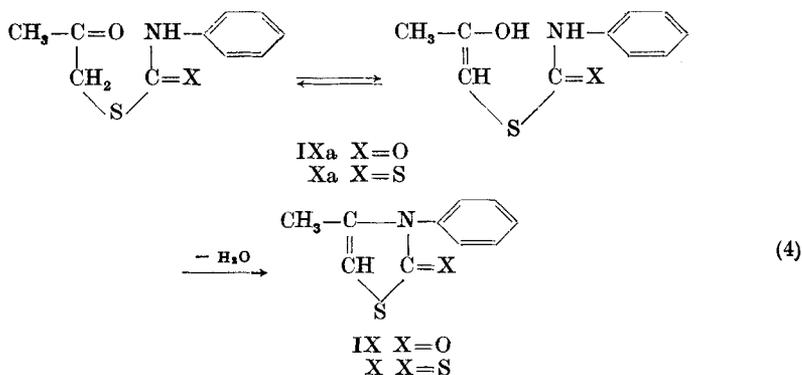
***) Vgl. Literaturzitat 2).

2) T. BACCETTI, Gazz. chim. ital. **86**, 316 (1956).

Die Versuche zeigten, daß 2-Mercaptobutanon-(3), 2-Mercapto-pentan-(3) und 4-Mercapto-2,2-dimethylbutanon-(3) schon bei niedrigen Temperaturen zu den Thio- oder Dithiourethanen reagieren, während sich das Mercaptoacetone erst bei höheren Temperaturen zu den Thiazolinonen oder Thiazolinthionen umsetzt. Der Grund für das unterschiedliche Verhalten ist in den verschiedenen Zustandsformen der Mercaptoketone zu suchen. Nach Beobachtungen von B. GROTH³⁾ liegt das Mercaptoacetone in einer dimeren Form vor (b), während die übrigen untersuchten Mercaptoketone monomer sind (a).



Im Fall des Mercaptoacetone kann eine Reaktion mit dem Isocyanat oder dem Isothiocyanat erst eintreten, wenn die dimere Form thermisch gespalten wird. Die Dissoziationstemperatur reicht aber offenbar schon aus, um das intermediär entstehende Thio- oder Dithiourethan (IXa oder Xa) in das Thiazolinderivat (IX oder X) umzuwandeln.



Durch längeres Erhitzen von Phenylisocyanat oder Phenylsenfö mit Mercaptoketonen ohne Katalysatorzusatz konnte T. BACCHETTI²⁾ bereits Thiazolinone und Thiazolinthione herstellen. Es ergab sich hierdurch die Möglichkeit, die Strukturen einiger der von uns isolierten Urethane durch Dehydratisierung zu den bekannten Thiazolinonen-14 oder Thiazolinthionen-14 zu beweisen.

³⁾ B. GROTH, Dissertation Uppsala 1926.

Das zunächst gewonnene N-Allyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan wurde durch Sieden in Xylol glatt entwässert. Die aus Phenylisocyanat und Phenylsenföl gewonnenen Urethane hingegen blieben auch nach längerem Kochen mit Xylol unverändert. Die Cyclodehydratisierung gelang jedoch mit wasserfreiem Zinkchlorid. Zur Entwässerung führten auch Versuche, die Carbonylgruppe der Urethane mit Dinitrophenylhydrazin in alkoholischer Phosphorsäure nachzuweisen⁴⁾. Der Ring-schluß verlief hierbei also rascher als die Hydrazonbildung. Die Ausbeuten an Thiazolinonen- $\Delta 4$ waren bei dieser Reaktion jedoch schlechter als bei der Verwendung von Zinkchlorid. In Tab. 2 sind die Versuche zur Darstellung der Thiazolinderivate aus Thio- und Dithiourethanen durch Cyclodehydratisierung mit Zinkchlorid zusammengestellt.

Tabelle 2

Cyclodehydratisierung der Thio- und Dithiourethane mit wasserfreiem Zinkchlorid

Urethan	Thiazolinon- $\Delta 4$	Schmp.	Ausb.
N-Phenyl-S-[3-oxobutyl-(2)]-thiourethan	3-Phenyl-4,5-dimethyl-thiazolin- $\Delta 4$ -on-(2)* (XI)	102°	85%
N-Phenyl-S-[3-oxobutyl-(2)]-dithiourethan	3-Phenyl-4,5-dimethyl-thiazolin- $\Delta 4$ -thion-(2)* (XII)	100°	86%
N-Phenyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-thiourethan	3-Phenyl-4-äthyl-5-methyl-thiazolin- $\Delta 4$ -on-(2) (XIII)	110–111°	92%
N-Phenyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan	3-Phenyl-4-äthyl-5-methyl-thiazolin- $\Delta 4$ -thion-(2) (XIV)	140°	90%
N-Phenyl-S-[3-oxo-2,2-dimethyl-butyl-(4)]-dithiourethan	3-Phenyl-4-tert.-butyl-thiazolin- $\Delta 4$ -thion-(2) (XV)	173°	84%

*) Vgl. Literaturzitat ²⁾.

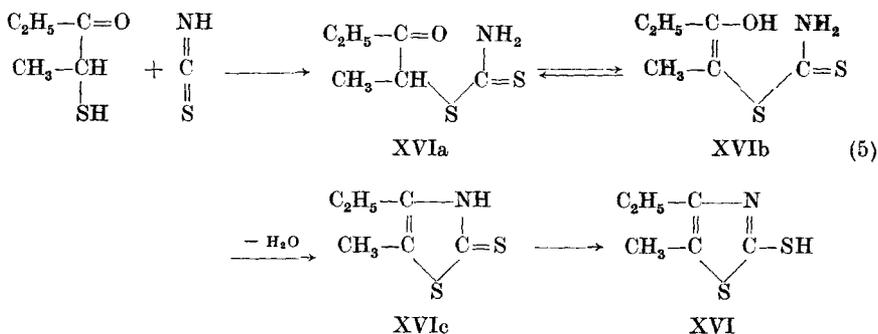
Die Thio- und Dithiourethane erwiesen sich als sehr beständig gegen die Einflüsse von Laugen und Säuren. Sie ließen sich sowohl in heißen Säuren als auch in Laugen lösen, fielen aber beim Neutralisieren unzer-setzt wieder aus.

Die Thiazolinone- $\Delta 4$ hingegen wurden im sauren Medium zu den Thio- und Dithiourethanen hydrolysiert.

Eine interessante neue Synthesemöglichkeit für Mercaptothiazole ergab der Umsatz des 2-Mercaptopentanon-(3) mit Schwefelsäure und Ammoniumrhodanid. Das Mercaptoketon lagert sich primär an den freiwerdenden Rhodanwasserstoff zu einem Dithiourethan (XVIa und

⁴⁾ G. D. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5888 (1951).

XVI b) an. Das Dithiourethan geht unter Wasserabspaltung in das Thiazolinthion (XVIc) über. Da in XVIc das Stickstoffatom keine Alkylgruppe trägt, wird eine Laktam-Laktim-Tautomerie möglich, so daß sich das intermediär gebildete Thiazolinthion (XVIc) zum Mercaptothiazol (XVI) umlagern kann⁵⁾.



Die Mercaptogruppe von XVI konnte sowohl durch die RHEINOLDT-Reaktion⁶⁾ als auch durch die Bildung eines Bleisalzes nachgewiesen werden.

Beschreibung der Versuche

I. Mercaptoketone

2-Mercaptobutanon-(3)⁷⁾ und 2-Mercaptopentanon-(3)⁸⁾ wurden durch Hydrolyse der entsprechenden Thiazoline-13 gewonnen. Das 4-Mercapto-2,2-dimethylbutanon-(3) wurde durch Umsatz des α -Brompinakolins mit $(\text{NH}_4)_2\text{S}^9)$ und das Mercaptoacetone durch Reaktion des Chloracetons mit $\text{Na}_2\text{S}^{10)}$ hergestellt.

II. Thio- und Dithiourethane

N-Allyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan (I)

In einem Rundkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer wurden 49,5 g (0,5 Mol) Allylsenföl und 3,4 g wasserfreies Kaliumcarbonat in 100 ml absolutem Benzol vorgelegt und 59,1 g (0,5 Mol) 2-Mercaptopentanon-(3) so langsam zugetropft, daß die Temperatur 60° nicht überschritt. Nach dem Zutropfen wurde noch eine Stunde bei 50–60° weitergerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden mit einer nach dem Ein-

⁵⁾ Vgl. K. MIYATAKE u. T. YOSHIKAWA, J. pharmac. Soc. Japan **75**, 1054 (1955), ref.: C. A. **50**, 5633 (1956).

⁶⁾ H. RHEINOLDT, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 184 (1927).

⁷⁾ F. ASINGER, M. THIEL u. I. KALZENDORF, Liebigs Ann. Chem. **610**, 25 (1957).

⁸⁾ F. ASINGER, M. THIEL u. E. PALLAS, Liebigs Ann. Chem. **602**, 37 (1957).

⁹⁾ F. ASINGER, M. THIEL, G. PESCHEL u. K.-H. MEINICKE, Liebigs Ann. Chem. **619**, 145 (1958).

¹⁰⁾ O. HROMATKA u. E. ENGEL, Mh. Chem. **78**, 29 (1948).

dunsten der Mutterlauge erhaltenen zweiten Kristallfraktion vereinigt und aus Benzol umkristallisiert. Es wurden 100 g (92%) I, farblose Nadeln vom Schmp. 78°, erhalten.

$C_9H_{15}NOS_2$ (217,34) ber.: C 49,73; H 6,96; N 6,45; S 29,50;
gef.: C 49,98; H 6,96; N 6,47; S 29,50.

Mol.-Gew. gef.: 218 (Benzol).

N-Phenyl-S-[3-oxobutyl-(2)]-thiourethan (II)

Zu 11,9 g (0,1 Mol) Phenylisocyanat und 0,5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml absolutem Benzol in einem sorgfältig getrockneten Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und $CaCl_2$ -Rohr wurden unter Rühren und Eis-Kochsals-Kühlung 10,4 g (0,1 Mol) 2-Mercaptobutanon-(3) zuge tropft. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Benzol und Äthanol umkristallisiert. Es wurden auf diese Weise 16,3 g (73%) II, farblose Kristalle vom Schmp. 85°, erhalten.

$C_{11}H_{13}NO_2S$ (223,28) ber.: C 59,17; H 5,87; N 6,27; S 14,36;
gef.: C 58,88; H 5,79; N 6,48; S 14,45.

Mol.-Gew. gef.: 219 (Benzol).

N-Phenyl-S-[3-oxobutyl-(2)]-dithiourethan (III)

27 g (0,2 Mol) Phenylsenfö l und 1 g wasserfreies Kaliumcarbonat in 100 ml Benzol wurden unter Rühren und Eis-Kochsals-Kühlung mit 20,8 g (0,2 Mol) 2-Mercaptobutanon-(3) umgesetzt. Der Kolbeninhalt wurde nach Zusatz weiterer 50 ml Benzol bis zum Sieden des Lösungsmittels erhitzt und heiß filtriert. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag wurde aus Benzol umkristallisiert. Es wurden 39,5 g (83%) III, farblose Nadeln vom Schmp. 138,5°, erhalten.

$C_{11}H_{13}NOS_2$ (239,34) ber.: C 55,20; H 5,47; N 5,85; S 26,79;
gef.: C 55,32; H 5,57; N 6,02; S 26,40.

Mol.-Gew. gef.: 237 (Benzol).

N-Phenyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-thiourethan (IV)

In der bei III beschriebenen Weise wurden 11,9 g (0,1 Mol) Phenylisocyanat und 0,5 g wasserfreies Kaliumcarbonat in 100 ml Benzol mit 11,8 g (0,1 Mol) 2-Mercaptopentanon-(3) umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Benzol und Äthanol wurden 18 g (76%) IV in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 60–61° erhalten.

$C_{12}H_{15}NO_2S$ (237,31) ber.: C 60,73; H 6,37; N 5,90; S 13,51;
gef.: C 60,83; H 6,22; N 6,18; S 13,00.

Mol.-Gew. gef.: 240 (Benzol).

Versuch der Hydrolyse von IV im alkalischen Medium

2 g IV und 50 ml 2 n Kalilauge wurden 10 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Substanz löste sich mit gelber Farbe, fiel jedoch beim Ansäuern mit 2 n Salzsäure wieder aus.

Mischschmelzpunkt mit IV: 59–61°.

Versuch der Hydrolyse von IV im sauren Medium

2,5 g IV in 25 ml 50proz. Schwefelsäure wurden 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die Substanz löste sich auf, fiel aber beim Neutralisieren mit Soda unverändert wieder aus.

Mischschmelzpunkt mit IV: 59–61°.

Analog verliefen die Hydrolyseversuche bei allen mit Phenylisocyanat und Phenylsenföl gewonnenen Urethanen.

N-Phenyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan (V)

In der bei III beschriebenen Weise aus 27 g (0,2 Mol) Phenylsenföl und 1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 150 ml Benzol und 23,6 g (0,2 Mol) 2-Mercaptopentanon-(3) gewonnen. Nach Umkristallisation aus Benzol wurden 44 g (87%) V in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 112° erhalten.

$C_{12}H_{15}NOS_2$ (253,37) ber.: C 56,88; H 5,97; N 5,53; S 25,31;
gef.: C 56,96; H 5,92; N 5,50; S 25,55.

Mol.-Gew. gef.: 253 (Benzol).

N-Phenyl-S-[3-oxo-2,2-dimethyl-butyl-(4)]-dithiourethan (VI)

Zu 13,5 g (0,1 Mol) Phenylsenföl und 0,5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml absolutem Benzol wurden 14,8 g (0,1 Mol) Mercaptopinakolin zugetropft und die Mischung 2 Stunden gerührt. Die Kristallmasse wurde abfiltriert und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Es wurden 10,8 g (40%) (VI), farblose Nadeln vom Schmp. 70–71°, erhalten.

$C_{13}H_{17}NOS_2$ (267,40) ber.: C 58,39; H 6,41; N 5,24; S 23,98;
gef.: C 58,55; H 6,34; N 5,17; S 24,00.

Mol.-Gew. gef.: 264 (Benzol).

III. Thiazolinone-44

3-Allyl-4-äthyl-5-methyl-thiazolin-44-thion-(2) (VII)

100 g N-Allyl-S-[3-oxopentyl-(2)]-dithiourethan wurden in einem 2-l-Kolben mit DEAN-STARK-Aufsatz und Rückflußkühler in 800 ml Xylol gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach 90 Minuten hatten sich 6 ml Wasser im graduierten Teil des DEAN-STARK-Aufsatzes abgeschieden. Da auch bei längerem Erhitzen die Menge des Wassers nicht mehr zunahm, wurde das Xylol im Vakuum entfernt und der Rückstand destilliert. Es wurden 58,2 g (63%) einer gelblichen Flüssigkeit vom Kp_1 155–156° (VII) erhalten.

$C_9H_{13}NS_2$ (199,32) ber.: C 54,23; H 6,57; N 7,03; S 32,17;
gef.: C 54,26; H 6,69; N 7,14; S 31,80.

Mol.-Gew. gef. 193 (Benzol) d_4^{20} 1,139 n_D^{20} 1,6220.

4,5-Dibrom-4-äthyl-5-methyl-3-[2,3-dibrompropyl-(1)]-thiazolidinthion-(2) (VIII)

1 g VII in 40 ml Chloroform wurde mit 1,6 g Brom in 50 ml Chloroform tropfenweise versetzt. Am Boden schied sich ein rotes Öl ab, das nach kurzem Stehen kristallisierte. 2,5 g (96%) VIII wurden in Form roter Nadeln vom Schmp. 120° erhalten.

$C_6H_{13}NS_2Br_4$ (519,01) ber.: C 20,83; H 2,52; N 2,69; S 12,45; Br 61,59;
gef.: C 20,70; N 2,61; N 2,65; S 12,59; Br 61,15.

3-Phenyl-4-methyl-thiazolin-4-on-(2) (IX)

9 g (0,1 Mol) Mercaptoaceton, 0,2 g Kaliumcarbonat und 11,9 g (0,1 Mol) Phenylisocyanat in 100 ml Benzol wurden 3 Stunden auf 70–80° erwärmt. Die nach Abkühlung ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Es wurden 13,7 g (72%) (IX), farblose Kristalle vom Schmp. 149–150°, erhalten.

$C_{10}H_9NOS$ (191,24) ber.: C 62,80; H 4,74; N 7,33; S 16,76;
gef.: C 62,83; H 4,66; N 7,04; S 16,10.

Mol.-Gew. gef.: 187 (Benzol).

3-Phenyl-4-methyl-thiazolin-4-thion-(2) (X)

9 g (0,1 Mol) Mercaptoaceton, 0,2 g Kaliumcarbonat und 13,5 g (0,1 Mol) Phenylsenföl in 100 ml Benzol wurden 3 Stunden auf 70–80° erwärmt und die entstandenen Kristalle zweimal aus Benzol umkristallisiert. Es wurden 20 g (96%) (X), farblose Kristalle vom Schmp. 149–150°, erhalten.

$C_{10}H_9NS_2$ (207,30) ber.: C 57,94; H 4,38; N 6,76; S 30,93;
gef.: C 58,03; H 4,57; N 6,49; S 30,85.

Mol.-Gew. gef.: 204 (Benzol).

Alle folgenden Thiazolinone-44 wurden in gleicher Weise gewonnen: 0,1 Mol Thio- oder Dithiourethan wurde mit 0,1 Mol wasserfreiem Zinkchlorid in 150 ml absolutem Methanol 3 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden aus Benzol oder Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeuten an Thiazolinonen-44 sind in Tab. 2 angegeben.

3-Phenyl-4,5-dimethyl-thiazolin-4-on-(2) (XI)

$C_{11}H_{11}NOS$ (205,27) ber.: C 64,36; H 5,40; N 6,83; S 15,62;
gef.: C 64,10; H 5,36; N 6,75; S 15,30.

Mol.-Gew. gef.: 201 (Benzol).

3-Phenyl-4,5-dimethyl-thiazolin-4-thion-(2) (XII)

$C_{11}H_{11}NS_2$ (221,33) ber.: C 59,69; H 5,01; N 6,33; S 28,97;
gef.: C 60,03; H 5,11; N 6,27; S 28,30.

Mol.-Gew. gef.: 220 (Benzol).

2-Phenyl-4-äthyl-5-methyl-thiazolin-4-on-(2) (XIII)

$C_{12}H_{13}NOS$ (219,29) ber.: C 65,72; H 5,97; N 6,39; S 14,62;
gef.: C 66,00; H 5,94; N 6,49; S 14,34.

Mol.-Gew. gef.: 221 (Benzol).

Hydrolyse von XIII im sauren Medium

2,5 g XIII wurden in 25 ml 50proz. Schwefelsäure 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, der Niederschlag (0,5 g XIII) abfiltriert und das Filtrat mit Soda neutralisiert. Dabei fielen 1,5 g N-Phenyl-S-[3-oxo-

pentyl-(2)]-thiourethan (IV) mit dem Schmp. 59–60° aus. Der Mischschmp. mit IV gab keine Depression.

Die Hydrolysen der aus monomeren Mercaptoketonen mit Phenylsenfölen und Phenylisocyanat gewonnenen Thiazolinone-14 verliefen analog.

3-Phenyl-4-äthyl-5-methyl-thiazolin-14-thion-(2) (XIV)

$C_{12}H_{13}NS_2$ (235,35) ber.: C 61,24; H 5,57; N 5,95; S 27,24;
gef.: C 61,26; H 5,62; N 6,00; S 27,00.

Mol.-Gew. gef.: 231 (Benzol).

3-Phenyl-4-tert.-butyl-thiazolin-14-thion-(2) (XV)

$C_{13}H_{15}NS_2$ (249,38) ber.: C 62,61; H 6,06; N 5,62; S 25,71;
gef.: C 62,42; H 6,13; N 5,81; S 25,20.

Mol.-Gew. gef.: 250 (Benzol).

IV. 2-Mercapto-4-äthyl-5-methyl-thiazol (XVI)

Zu 11,8 g (0,1 Mol) 2-Mercaptopentanon-(3) und 11,4 g (0,15 Mol) Ammoniumrhodanid wurden 20 g Schwefelsäure in 50 ml Äther unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung zugeotropft. Nach 3 Stunden wurde das grüne Reaktionsgemisch abgesaugt, die Kristalle mit warmem Wasser gewaschen und die zurückbleibenden Nadeln aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden 14 g (88%) (XVI), farblose Nadeln vom Schmp. 185°, erhalten.

$C_6H_9NS_2$ (159,26) ber.: C 45,25; H 5,70; N 8,80; S 40,26;
gef.: C 45,22; H 5,89; N 9,00; S 40,80.

Halle (Saale), Justus-von-Liebig-Institute der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Organische Chemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. Oktober 1959.