

Darstellung von 1-Oxo-cycleno(3,2-d)-2-methyl-thiazolen (Thiazolocyclanone)

VON MANFRED MÜHLSTÄDT und ERNST BORDES

Inhaltsübersicht

1-Oxo-cycleno(3,2-d)-2-methyl-thiazole werden durch Bleisalzpyrolyse der entsprechenden Thiazoldicarbonensäuren oder HANTZSCHEsche Thiazolsynthese mit 2-Chlor-cyclandionen-(1,3) erhalten.

Heterocyclisch und aromatisch kondensierten Cycloalkanonen kommt zentrale Bedeutung für die Synthese verschiedenster Naturstoffe, Pharmaka und Farbstoffe zu. In Zusammenhang mit anderen Syntheseversuchen, u. a. zur Darstellung pseudoaromatischer Verbindungen, interessierte uns die Darstellung von Cyclanonen mit ankondensiertem 2-Methyl-thiazol-Ring. Ihre Darstellung erschien nach zwei Methoden erfolgversprechend:

1. Bildung des Cyclanonringes durch Ringschluß von Thiazoldicarbonensäuren,
2. Bildung des Thiazolringes nach HANTZSCH aus 2-Chlor-cyclandionen-(1,3).

Zur Realisierung unseres Vorhabens gemäß 1, d. h. für die Synthese der 2-Methyl-4(carbäthoxyalkyl)-thiazol-5-carbonsäureester V und VI, stellten wir zunächst α -Chlor- β -keto-adipinsäurediäthylester (I) und α -Chlor- β -keto-korksäurediäthylester (II) aus den entsprechenden Ketoestern¹⁾²⁾ nach der von B. B. DEY³⁾ am Acetessigester durchgeführten α -Chlorierung mittels Sulfurylchlorid her.

Um die Tatsache zu bekräftigen, daß die Chlorierung der β -Ketoester in α -Stellung erfolgte, wurde I mit Thioharnstoff zu 2-Amino-4-(β -carbäthoxyäthyl)-thiazol-5-carbonsäure-äthylester (IV) umgesetzt und das IR-Spektrum aufgenommen. In Übereinstimmung mit der aus I zu erwartenden Struktur für IV findet man die CO-Banden der konjugierten und nichtkon-

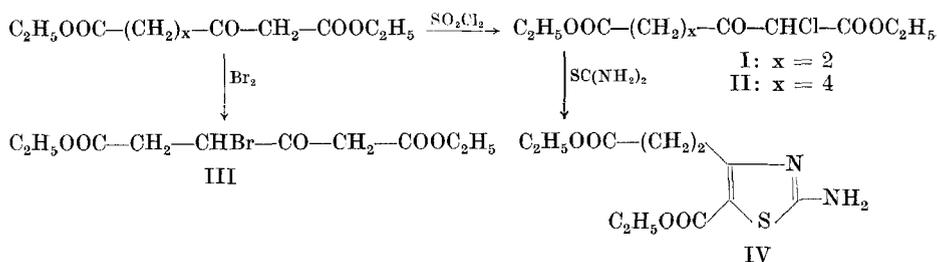
¹⁾ B. RIEGEL u. W. M. LILIENFELD, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1274 (1945).

²⁾ A. C. COPE u. G. W. WOOD, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3888 (1957).

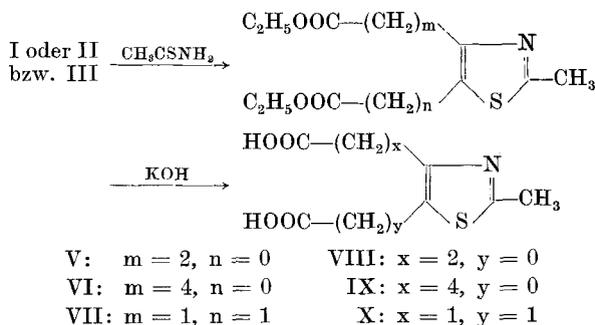
³⁾ B. B. DEY, J. chem. Soc. (London) **1915**, 1645.

jugierten Estergruppe bei 1692 bzw. 1718 cm^{-1} . Die Vergleichsaufnahmen mit 2-Amino-4-methyl-thiazol-5-carbonsäureäthylester⁴⁾ und (2-Amino-thiazolyl-4)-essigsäureäthylester⁴⁾ zeigten entsprechende Banden bei 1676 bzw. 1722 cm^{-1} .

Die Bromierung von β -Keto-adipinsäurediäthylester in Schwefelkohlenstoff ergab unter Wanderung des Bromatoms aus der α - in die γ -Stellung (von CONRAD⁴⁾ am Acetessigester beschrieben) β -Keto- γ -brom-adipinsäurediäthylester (III), das erwünschte Ausgangsmaterial für die Synthese von XIII. — Im Gegensatz zu den beständigen α -Chlorketoestern I und II zersetzt sich der γ -Bromketoester III beim Erwärmen unter HBr-Abspaltung. Er wurde deshalb nur als Rohprodukt für anschließende Reaktionen verwendet.



Mit Thioacetamid in Äthanol kondensieren die Halogenketosäureester I, II und III zu 2-Methyl-4(β -carbäthoxyäthyl)-thiazolyl-5-carbonsäureäthylester (V) bzw. 2-Methyl-4(δ -carbäthoxybutyl)-thiazol-5-carbonsäureäthylester (VI) und 2-Methyl-4,5-bis(carbäthoxymethyl)-thiazol (VII). Diese Ester verseifen leicht zu den Dicarbonsäuren VIII, IX und X.

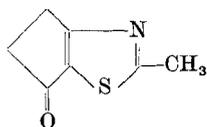


Als Ringschlußmethode erwies sich für die Thiazoldicarbonsäuren VIII bis X die Bleisalzpyrolyse⁵⁾ als geeignet. Die Zersetzung wurde bei 260 bis 400°/12 mm vorgenommen. Aus VIII entsteht 1-Oxo-cyclopenteno(3,2-d)-

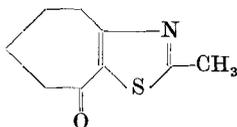
⁴⁾ M. CONRAD, Chem. Ber. 29, 1043 (1896).

⁵⁾ H. RAPOPORT u. J. Z. PASKY, J. Amer. chem. Soc. 78, 3788 (1956).

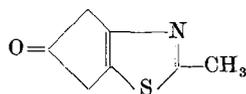
2-methyl-thiazol (XI), aus IX 1-Oxo-cyclohepteno-(3,2-d)-2-methyl-thiazol (XII) und aus X 1-Oxo-cyclopenteno-(4,3-d)-2-methyl-thiazol (XIII).



XI



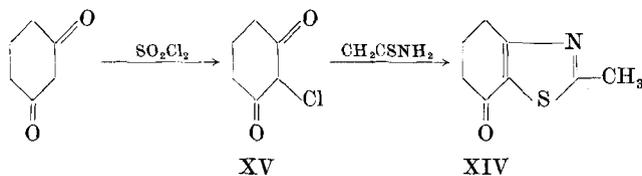
XII



XIII

Durch dankenswerte Vermittlung von Herrn Dr. BRUNKEN, VEB Filmfabrik Wolfen, wurden wir nach Abschluß unserer Arbeiten mit dem Inhalt der Doktorarbeit I. FEHLOW⁶⁾ bekannt, in der die Synthese von XI erstmals beschrieben wurde. Das angewandte Verfahren ist in den ersten Stufen unserem ähnlich. XI entsteht schließlich durch DIECKMANN-Ringschluß (Na/Toluol) von 2-Methyl-4-carbomethoxyäthyl-5-carbäthoxy-thiazol und Verseifung-Decarboxylierung des entstandenen β -Ketocarbonsäureesters. Eine mit XI identische Probe, die uns aus anderweitigen Arbeiten her ohne Kenntnis des Syntheseweges zur Verfügung stand, entstammte gleichfalls der genannten Arbeit.

Für die Darstellung des 1-Oxo-cyclohexeno-(3,2-d)-2-methyl-thiazol (XIV) wurde entsprechend unserer Alternative 2 der Syntheseweg über das 1,3-Cyclandion gewählt. Das leicht zugängliche 1,3-Cyclohexandion ließ sich ebenso wie die β -Ketosäureester in 2-Stellung chlorieren. Mit Sulfurylchlorid entsteht 2-Chlor-cyclohexandion-(1,3) (XV), das mit Thioacetamid zum Keton XIV kondensiert wurde.



XV

XIV

Da Cyclopentandion-1,3⁷⁾ und Cycloheptandion-1,3⁸⁾ nach Literaturangaben nur umständlich herzustellen sind bzw. ausführliche Vorschriften noch nicht zugänglich waren, konnte der für das Cyclohexanderivat erfolgreich beschrittene Weg von uns bisher nicht übertragen werden.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroheiztisch „Boetius M“ bestimmt (korrigierte Werte).

Halogenierungen

α -Chlor- β -keto-adipinsäurediäthylester (I): Zu 73 g β -Keto-adipinsäurediäthylester in 60 ml CCl_4 werden bei -5 bis 0° 46 g Sulfurylchlorid in 40 ml CCl_4 langsam zu-

⁶⁾ Promotionsarbeit I. FEHLOW, Math.-Nat. Fakultät der Universität Rostock 1962.

⁷⁾ C. H. DEPUY u. E. F. ZAWESKI, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4924 (1959); J. H. BOOTHÉ, R. G. WILKINSON, J. H. WILLIAMS u. S. KUSHNER, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1733 (1953).

⁸⁾ B. EISTERT, Angew. Chem. **74**, 120 (1962).

getropft. Danach wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, auf 60° erwärmt und noch 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen gibt man 300 ml Äther zu, wäscht mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral, trocknet über Natriumsulfat und destilliert.

Sdp_{0,16}: 103–104°, n_D²⁰: 1,4570. Ausbeute: 75 g (88% d. Th.).

C₁₀H₁₅ClO₅ (250,68) ber.: C 47,91; H 6,03; Cl 14,14;
gef.: C 48,06; H 5,87; Cl 14,21.

α-Chlor-β-keto-korksäurediäthylester (II): Wie bei I beschrieben, werden 104 g β-Keto-korksäurediäthylester in 100 ml CCl₄ mit 58 g Sulfurylchlorid in 60 ml CCl₄ umgesetzt und aufgearbeitet.

Sdp_{0,15}: 123–124°, n_D²⁰: 1,4568. Ausbeute: 108 g (90% d. Th.).

C₁₂H₁₉ClO₅ (278,73) ber.: C 51,70; H 6,87; Cl 12,72;
gef.: C 52,26; H 6,89; Cl 12,42.

β-Keto-γ-brom-adipinsäurediäthylester (III): Zu 46 g β-Keto-adipinsäurediäthylester in 100 ml CS₂ werden unter Rühren bei 0–5° 34,5 g Brom zugeotropft und das Reaktionsprodukt mit einem CaCl₂-Rohr verschlossen 20 Stunden stehen gelassen. Danach wird Äther zugesetzt und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum bei max. 30° bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das für die weiteren Umsetzungen genügend rein ist. Ausbeute: 61 g.

2-Amino-4(β-carbäthoxyäthyl-)thiazol-5-carbonsäureäthylester (IV): 5 g Chlorketoester I und 1,6 g Thioharnstoff werden in 20 ml Äthanol 30 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Alkohols im Vakuum wird das Hydrochlorid in Wasser gelöst und mit Soda neutralisiert. Die freie Base kristallisiert aus.

Ausbeute: 4,9 g (92% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp.: 128–129° (Alk.).

C₁₁H₁₆N₂O₄S (272,32) ber.: N 10,29; gef.: N 10,31.

IR-Spektrum: CO-Frequenz bei 1692 und 1718/cm (in KBr).

2-Chlor-cyclohexandion-(1,3) (XV): Zur Lösung von 166 g 1,3-Cyclohexandion in 500 ml CHCl₃ werden bei 0° unter Rühren 200 g Sulfurylchlorid in 100 ml CHCl₃ zugeotropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird langsam auf 60° erhitzt. Tritt keine HCl-Entwicklung mehr auf, so läßt man abkühlen und saugt das CHCl₃ im Vakuum ab. Der Rückstand wird aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute: 132 g (61% d. Th.), farblose Kristalle, Schmp.: 207–208° (Wasser).

C₆H₇ClO₂ (146,58) ber.: C 49,16; H 4,82; Cl 24,19;
gef.: C 49,44; H 4,79; Cl 24,38.

Thiazoldicarbonensäuren

2-Methyl-4(β-carbäthoxyäthyl-)thiazol-5-carbonsäureäthylester (V): 71 g Chlorketoester I und 21,5 g Thioacetamid werden in 100 ml Äthanol 1 Stunde auf dem Wasserbad auf 70° erwärmt. Es wird im Vakuum eingedampft und das beim Abkühlen erstarrende Hydrochlorid mit 200 ml 2 n HCl versetzt. Man gibt 200 ml Äther hinzu, schüttelt sechsmal mit je 150 ml 2 n HCl aus und neutralisiert unter Eiskühlung mit Soda. Die Lösung wird mit Ammoniumsulfat gesättigt, das ölige Thiazol in Äther aufgenommen und destilliert.

Sdp_{0,1}: 117–118°. Ausbeute: 49 g (64% d. Th.), farbloses Öl.

C₁₂H₁₇NO₄S (271,33) ber.: N 5,16; gef.: N 5,10.

2-Methyl-4(δ -carbäthoxybutyl-)thiazol-5-carbonsäureäthylester (VI): 74 g Chlorketoester II und 21 g Thioacetamid in 100 ml Äthanol werden unter den bei V beschriebenen Bedingungen umgesetzt und aufgearbeitet. Sdp._{0,1}: 132–134°. Ausbeute: 34 g (43% d. Th.), farbloses Öl.

C₁₄H₂₁NO₄S (299,38) ber.: N 4,68; gef.: N 4,57.

2-Methyl-4,5-bis(carbäthoxymethyl-)thiazol (VII): 6 g Thioacetamid werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 24 g undestilliertem Bromketoester III versetzt. Das Gemisch erwärmt sich und bleibt 24 Stunden stehen. Danach wird der Alkohol im Vakuum abgesaugt und in der üblichen Weise durch Ausschütteln mit 2 n HCl und Neutralisation mit Soda aufgearbeitet. Sdp._{0,1}: 116–117°, farbloses Öl, Ausbeute: 11,5 g (52% d. Th.).

C₁₂H₁₇NO₄S (271,33) ber.: N 5,16; gef.: N 5,04.

2-Methyl-4(β -carboxyäthyl-)thiazol-5-carbonsäure (VIII): 69 g Ester V werden mit 500 ml 2 n NaOH bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach 12 Stunden wird unter Eiskühlung mit 125 ml 8 n Schwefelsäure neutralisiert und in Eis gestellt. Die Dicarbonsäure VIII und wenig Natriumsulfat kristallisieren aus. Es wird aus 250 ml Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 48 g (88% d. Th.), Schmp.: 193–194° (Wasser), farblose Kristalle.

C₈H₉NO₄S (215,22) ber.: C 44,64; H 4,21; N 6,51;
gef.: C 44,76; H 4,43; N 6,41.

2-Methyl-4(δ -carboxybutyl-)thiazol-5-carbonsäure (IX): 34 g Ester VI in 100 ml Äthanol werden mit 200 ml 2 n NaOH wie bei VIII verseift. Umkristallisiert wird aus 400 ml Wasser. Ausbeute: 23 g (83% d. Th.), Schmp. 158–159° (Wasser), farblose Kristalle.

C₁₀H₁₃NO₄S (243,27) ber.: C 49,37; H 5,39; N 5,76;
gef.: C 49,53; H 5,19; N 6,17.

2-Methyl-4,5-bis(carboxymethyl-)thiazol (X): 11 g Ester VII und 100 ml 1 n NaOH werden unter Eiskühlung bis zum Entstehen einer klaren Lösung gerührt und 12 Stunden stehengelassen. Nach Zusatz von 50 ml 2 n Schwefelsäure dampft man im Vakuum zur Trockne ein und kocht den Rückstand mehrmals mit absolutem Aceton aus. Die Säure X kristallisiert beim Einengen der Extrakte in feinen Nadeln. Ausbeute: 8,2 g (94% d. Th.), Schmp.: 179–180° (Aceton).

C₈H₉NO₄S (215,22) ber.: C 44,64; H 4,21;
gef.: C 45,19; H 4,31.

Darstellung der Ketone

Herstellung der Bleisalze: 0,1 Mol Säure (VIII bzw. IX, X) wird in 400 ml dest. Wasser gelöst oder suspendiert und mit 1 n NaOH genau neutralisiert. Bei 40° tropft man langsam und unter kräftigem Rühren 56,2 g (0,17 Mol) Bleinitrat zu. Das weiße Bleisalz wird abgefrittet, mit dest. Wasser und Äthanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz bei 100°/12 mm getrocknet. Ausbeute: 95–100% d. Th.

1-Oxo-cyclopenteno-(4,3-d)-2-methyl-thiazol (XIII): 4,3 g Bleisalz der Säure X werden in einer Sublimationsapparatur bei 320–340°/12 mm pyrolysiert. An dem mit Wasser gekühlten Finger scheidet sich das Keton XIII als gelbe Kristalle ab. Die Reini-

gung erfolgt durch Sublimieren bei 70°/12 mm und Umkristallisieren aus Petroläther (50–80°). Ausbeute: 0,380 g (24% d. Th.), Schmp.: 87–88° (sublimiert), farblose Kristalle.

C_7H_7NOS (153,20) ber.: C 54,88; H 4,61; N 9,14;
gef.: C 55,34; H 4,50; N 9,27.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp.: 237–238° (Alkohol), gelbe Nadeln.

IR-Spektrum: CO-Bande bei 1745/cm (in KBr).

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 260 \mu$, $\log \epsilon = 3,48$ (in Alkohol).

1-Oxo-cyclopenteno-(3,2-d)-2-methyl-thiazol (XI): 20 g Bleisalz der Säure VIII werden bei 280–300° pyrolysiert. Die Reinigung erfolgt wie bei XIII (Sublimationstemperatur 50°). Ausbeute: 1,6 g (22% d. Th.), Schmp.: 74–75°, farblose Kristalle.

C_7N_7NOS (153,20) ber.: C 54,88; H 4,61; N 9,14;
gef.: C 55,31; H 4,62; N 9,01.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp.: 222–223° (Alkohol), rote Nadeln.

IR-Spektrum: CO-Bande bei 1688/cm (in KBr).

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 272 \mu$, $\log \epsilon = 4,01$ (in Alkohol).

1-Oxo-cyclohexeno-(3,2-d)-2-methyl-thiazol (XIV): 7,3 g 2-Chlorcyclohexandion-(1,3) (XV) und 3,8 g Thioacetamid werden gut vermörsert und vorsichtig erwärmt, bis die Reaktion einsetzt. Bei größeren Ansätzen verläuft sie so heftig, daß sofort mit Wasser gekühlt werden muß. Das Reaktionsprodukt wird mehrmals mit 2 n HCl ausgeschüttelt und die ungelösten Bestandteile durch Filtration abgetrennt. Man neutralisiert mit Soda und schüttelt mit $CHCl_3$ aus. Nach dem Trocknen wird destilliert. Ausbeute: 5,8 g (69% d. Th.), Schmp.: 29–30° (Petroläther) $Sdp_{0,2} = 85–87^\circ$.

C_8H_9NOS (167,22) ber.: C 57,46; H 5,42; N 8,38;
gef.: C 57,45; H 5,53; N 8,49.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 253–254° (Alkohol), rote Nadeln.

IR-Spektrum: CO-Bande bei 1670/cm (in CCl_4).

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 276 \mu$, $\log \epsilon = 3,99$ (in Alkohol).

1-Oxo-cyclohepteno-(3,2-d)-2-methyl-thiazol (XII): 8,6 g Bleisalz der Säure IX werden bei 260–300°/12 mm pyrolysiert. Gekühlt wird mit Methanol/Trockeneis. Das Keton, das sich am Kühlfinger niederschlägt, wird in Äther aufgenommen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand erstarrt beim Abkühlen. Ausbeute: 1,7 g (49% d. Th.). Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (3:1) bei –50°. Schmp.: 33–34°, farblose Nadeln.

$C_9H_{11}NOS$ (181,26) ber.: C 59,64; H 6,12; N 7,73;
gef.: C 60,08; H 6,06; N 8,25.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 251–252° (Alkohol).

IR-Spektrum: CO-Bande bei 1650 und 1665/cm (in CCl_4).

UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 278 \mu$, $\log \epsilon = 3,93$ (in Alkohol).

Wir danken den Herren Dr. R. BORS DORF und Dr. M. SCHOLZ für die Anfertigung und Diskussion der Spektren sowie Herrn R. MARTIN für die Anfertigung der Mikroanalysen.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 24. November 1962.