

**4-Amino-thiazole<sup>1)</sup>**

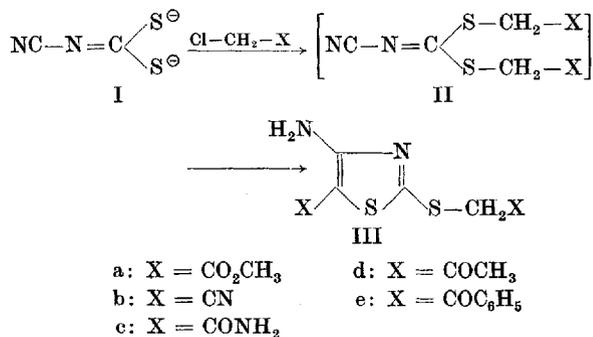
VON K. GEWALD, P. BLAUSCHMIDT UND R. MAYER

**Inhaltsübersicht**

Das aus Xanthanwasserstoff bzw. Cyanamid und Schwefelkohlenstoff erhältliche Cyanamido-dithiocarbonat reagiert mit Halogenessigsäurederivaten sowie mit Chlormethylketonen unter S-Alkylierung und gleichzeitiger Cyclisierung zu 4-Aminothiazolderivaten. In gleicher Weise sind, ausgehend von Cyanamid und Isothiocyanaten über die Cyanamidothiocarbamate — deren Isolierung nicht notwendig ist — subst. 2,4-Diamino-thiazole zugänglich.

Vor einiger Zeit haben wir eine Synthese für 2-Aminothiazole beschrieben, die auf der Umsetzung von Cyanamid mit Ketonen und Schwefel beruht.<sup>2)</sup> Cyanamid kann aber auch zum Aufbau von 4-Aminothiazolen herangezogen werden.

Cyanamido-dithiocarbonat (I) und dessen Alkylierungsprodukte sind schon lange bekannt<sup>3)</sup>; das in Äthanol schwer lösliche Di-Kaliumsalz von I erhält man durch Behandlung des sog. Xanthanwasserstoffs mit Kalilauge<sup>3)</sup> oder aus Cyanamid und Schwefelkohlenstoff<sup>3)4)</sup> in Gegenwart von KOH. Alkyliert man I mit Chloressigsäurederivaten oder Chlormethylketonen in Alkohol als Lösungsmittel, dann cyclisiert der intermediär gebildete Dithioäther II unter Bildung des 4-Amino-thiazolsystems III. (Ausbeute 60–90% d. Th.)

<sup>1-4)</sup> s. S. 98.

Lediglich mit Chloracetamid erhält man die offenkettige Verbindung IIc — im Gemisch mit wenig Thiazol IIIc —, die sich aber durch zusätzliche Basenkatalyse (z. B. durch Erhitzen mit Triäthylamin) ebenfalls leicht in IIIc überführen läßt.

Die Reaktion ist ein Analogon zur Darstellung und Cyclisierung von bestimmten Ketenmercaptalen, die von R. GOMPPER u. Mitarb.<sup>5) 6)</sup> beschrieben wird, und die in die Thiophenreihe führt. Daß Cyanamid praktisch an die Stelle eines  $\alpha$ -methylenaktiven Nitrils treten kann, ist auch von anderen (Cyclisierungs-)Reaktionen her bekannt<sup>7)</sup>.

Ein ähnlicher Weg zu II analogen 4-Aminothiazolen wurde kürzlich ebenfalls von R. GOMPPER und Mitarbeiter<sup>8)</sup> beschrieben: N-Cyaniminodithiokohlensäureester (II, X = H) reagiert mit Thioglykolsäureester zum 2-Methylmercapto-4-aminothiazol-5-carbonsäureester<sup>4)</sup>.

Tabelle 1

Spektren der 4-Amino-thiazole und Vergleichssubstanzen

Nr.	$\lambda_{\max}$ in Methanol nm (log $\epsilon$ )	IR-Banden, fest i. KBr; $\text{cm}^{-1}$		
		$\nu$ NH	$\nu$ CO	$\nu$ CN
IIIa	242 (4,06), 257 (4,03), 334 (4,09)	3450, 3280	1750, 1680	—
IIIb	225 (4,09), 251 (4,02), 332 (3,88)	3410, 3345, 3235	—	2250 2200
IIIc	240 (3,94), 253 (3,88), 337 (4,01)	3380, 3330 3200, 3090	1700, 1650	—
III d	252 (3,94), 267 (3,92), 347 (4,13)	3380, 3280, 3180	1720, 1615	—
IIIe	246 (4,34), 263 (4,24), 371 (4,32)	3390, 3280	1695, 1620	—
IIc	262 (4,02)	—	1680	2187 <sup>4)</sup>
II, X = H <sup>3)</sup>	262 (3,33)	—	—	2182

Erwartungsgemäß lassen sich an Stelle von I auch die analogen Cyanamido-thiocarbamate IV (Salze der N-subst. N-Cyanthioharnstoffe) in die Reaktion einbeziehen. Die Isolierung von IV, das sich leicht aus Cyanamid

1) Teilweise aus der Diplomarbeit P. BLAUSCHMIDT, Techn. Universität Dresden 1964.

2) K. GEWALD, H. BÖTCHER u. R. MAYER, J. prakt. Chem. **23**, 298 (1964).

3) A. HANTZSCH u. M. WOLVEKAMP, Liebigs Ann. Chem. **331**, 282, 286 (1904).

4) R. GOMPPER, M. GÄNG u. F. SAYGIN, Tetrahedron Letters **1966**, 1885; vgl. auch M. GÄNG, Dissertation Techn. Hochschule Stuttgart 1965.

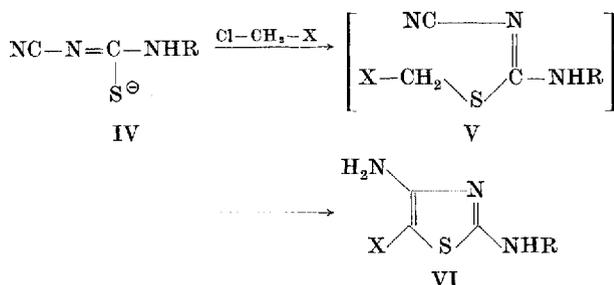
5) R. GOMPPER u. W. TÖPFL, Chem. Ber. **95**, 2861 (1962).

6) R. GOMPPER, E. KUTTER u. W. TÖPFL, Liebigs Ann. Chem. **659**, 90 (1962).

7) Vgl. z. B. K. GEWALD, Habil.-Schrift Techn. Universität Dresden 1964, S. 70, u. die dort angegebene Literatur.

8) Die vorliegende Publikation erfolgt im gegenseitigen Einvernehmen.

und Isothiocyanaten in Gegenwart von Na-Alkoholat bildet<sup>9)</sup>, ist nicht notwendig. (Geht man vom Na-Cyanamid aus, so sind die Ausbeuten etwas geringer.) Bei der nachfolgenden Alkylierung mit Chloressigsäurederivaten bzw. Chlormethylketonen beobachtet man jedoch, abhängig vom Typ der Halogenverbindung, verschiedenartige Reaktionsverläufe: Während IV mit Phenacylchlorid sofort unter Ringschluß zum subst. 2,4-Diaminotiazol VI



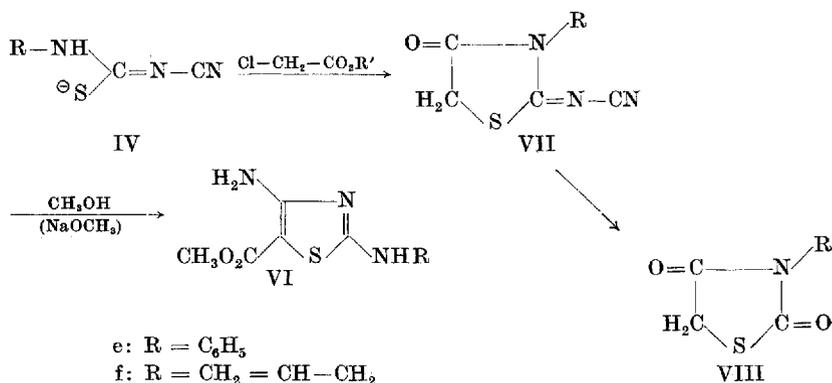
a: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

b: R = CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>, X = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

c: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = COCH<sub>3</sub>

d: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = CONH<sub>2</sub>

reagiert, entsteht mit Chloraceton und Chloracetamid ein Gemisch von VI und dem entsprechenden offenkettigen Alkylierungsprodukt V (als Hauptprodukt), das man aber durch Behandeln mit Na-Alkoholat oder Triäthylamin ebenfalls gänzlich zu VIc,d cyclisieren kann. Bei der Alkylierung von IV mit Chloressigester entsteht zunächst das 2-Cyanimino-thiazolidon-(4) (VII), dessen Struktur sich u. a. durch saure Hydrolyse zu bekannten 3-Phenyl-thiazolidin-dion-(2,4)<sup>10)</sup> (VIII) beweisen läßt.



e: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

f: R = CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>

<sup>9)</sup> A. WUNDERLICH, Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 448 (1886); E. FROMM u. H. WENZEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 804 (1922).

<sup>10)</sup> F. C. BROWN, Chem. Reviews **61**, 463 (1961).



**Beschreibung der Versuche**

Die Schmp. sind korrigiert. IR-Aufnahmen fest in KBr, UV-Spektren in Methanol.

**1. 2-Alkylmercapto-4-aminothiazole (Allgemeine Arbeitsvorschrift)**

Zu einer Mischung von 9,7 g (0,05 Mol) K-Cyanamidodithiocarbonat<sup>3)</sup> (I) in 20 ml Methanol tropft man unter Rühren 0,1 Mol Halogenverbindung, gelöst in wenig Methanol, zu. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, mit etwa 150 ml Wasser verdünnt und das ausgefallene Rohprodukt nach vorheriger Kühlung abgesaugt.

**2-(Carbomethoxy-methylmercapto)-4-amino-thiazol-5-carbonsäuremethylester (IIIa)**

Aus I und Chloressigsäuremethylester: Schmp. 111° (aus Methanol); Ausbeute 91% d. Th.

$C_8H_{10}N_2O_4S_2$  (262,3) ber.: C 36,63; H 3,84; N 10,68; S 24,45;  
gef.: C 37,10; H 4,25; N 10,80; S 24,46.  
Molgew. 279 (Isotherme Dest. i. Aceton)

**2-(Cyan-methylmercapto)-4-amino-5-cyanthiazol (IIIb)**

Aus I und Chloracetonitril: Schmp. 163° (aus Wasser), Ausbeute 82% d. Th.

$C_6H_4N_4S_2$  (196,2) ber.: C 36,71; H 2,05; N 28,54; S 32,67;  
gef.: C 36,11; H 2,11; N 28,21; S 32,47.

**2-(Carbamido-methylmercapto)-4-amino-thiazol-5-carbonsäure-amid (IIIc)**

Aus I und Chloracetamid erhält man nach angegebener Vorschrift zunächst das Di-(carbamidomethyl)-cyanamidodithiocarbonat (IIc)<sup>4)</sup> im Gemisch mit IIIc (Schmp. 172–174° aus Wasser)<sup>13)</sup>. Das Rohprodukt wird in 25 ml Äthanol mit 5 ml Triäthylamin auf dem Wasserbad erhitzt; nach dem Erkalten wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, gekühlt und abgesaugt. Ausbeute 60% d. Th.; Schmp. 200–202° (aus Wasser).

$C_6H_8N_4O_2S_2$  (232,2) ber.: C 31,04; H 3,47; N 24,14; S 27,58;  
gef.: C 31,25; H 3,78; N 23,89; S 27,05.

**2-Acetonylmercapto-4-amino-5-acetyl-thiazol (III d)**

Aus I und Chloraceton: Schmp. 126–127° (aus Wasser); Ausbeute 60% d. Th.

$C_8H_{10}N_2O_2S_2$  (230,2) ber.: C 41,72; H 4,69; N 12,16; S 27,84;  
gef.: C 41,67; H 4,76; N 11,87; S 27,58.

**2-Phenacylmercapto-4-amino-5-benzoylthiazol (III e)**

Aus I und *o*-Bromacetophenon: Schmp. 132–133° (aus Äthanol); Ausbeute 90% d. Th.

$C_{18}H_{14}N_2O_2S_2$  (354,3) ber.: C 61,01; H 3,98; N 7,91; S 18,07;  
gef.: C 60,80; H 4,50; N 8,01; S 17,84.

<sup>13)</sup> Unter I. c. 4) wird für die reine Verbindung IIc ein Schmp. von 152° angegeben.

**2. 3-Phenyl-4-cyanimino-thiazolidinon-(2) (VIIe)**

Zu einem Gemisch von 4,2 g (0,1 Mol) Cyanamid und 13,5 g (0,1 Mol) Phenylsenföl läßt man unter Rühren eine Lösung von 2,3 g (0,1 g-Atom) Natrium in 50 ml Methanol zufließen. Nach dem Erkalten werden 10,8 g (0,1 Mol Chloressigsäure-methylester langsam zugegeben. Anschließend erwärmt man auf dem Wasserbad 1 Stunde auf 60°, rührt das Gemisch in das dreifache Volumen Wasser ein und saugt nach beendeter Kristallisation ab. Ausbeute 19,6 g (= 90% d. Th.); Schmp. 212–214° (aus Propanol oder Aceton).

$C_{10}H_7N_3OS$  (217,2) ber.: C 55,30; H 3,25; S 14,86;  
gef.: C 55,49; H 3,64; S 14,75.

**3. 3-Allyl-4-cyanimino-thiazolidinon-(2) (VII f)**

Wie vorstehend beschrieben; an Stelle von Phenylsenföl werden 9,9 g (0,1 Mol) Allylsenföl eingesetzt. Die Temperatur soll 30° nicht übersteigen, zur Beendigung der Reaktion wird 24 Stunden stehengelassen. Nach Verdünnen mit Wasser scheidet sich zunächst ein Öl ab, das nach kurzer Zeit erstarrt. Ausbeute 10 g (= 55% d. Th.); Schmp. 86–88° (aus Methanol).

$C_7H_7N_3OS$  (181,2) ber.: C 46,51; H 3,90; N 23,20; S 17,75;  
gef.: C 46,48; H 4,08; N 23,69; S 17,97.  
Molgew. 181 (Isotherm. Dest. in Aceton).

**4. 3-Phenyl-thiazolidin-dion-(2,4) (VIII e)**

2 g VIIe erhitzt man in 20 ml 2n-HCl (Methanol: Wasser 3:1) bis zur klaren Lösung etwa 5 Stunden, verdampft das Lösungsmittel weitgehend und verrührt mit Wasser. Ausbeute 0,5 g (= 28% d. Th.); Schmp. 141–143° aus Äthanol (Lit. u. a. 143°<sup>14</sup>).

$C_9H_7NO_2S$  (193,2) ber.: C 55,96; H 3,65; S 16,56;  
gef.: C 55,87; H 3,79; S 16,24.  
Molgew. 195 (Isotherm. Dest. i. Aceton).

IR-Banden:  $\nu$  CO 1625, 1680/cm.

**5. 2-Anilino-4-amino-5-benzoyl-thiazol (VIa)**

Zu einem Gemisch von 4,2 g (0,1 Mol) Cyanamid und 13,5 g (0,1 Mol) Phenylsenföl läßt man eine Lösung von 2,3 g (0,1 g-Atom) Natrium in 50 ml Methanol unter Rühren langsam zufließen und tropft nach dem Erkalten eine Lösung von 15,4 g (0,1 Mol) Phenacylchlorid in wenig Dioxan zu. Man läßt über Nacht stehen und rührt das Reaktionsgemisch in Wasser ein. Schmp. 186–188° (aus Äthanol); Ausbeute 27 g (= 91% d. Th.)

$C_{16}H_{13}N_3OS$  (295,3) ber.: C 65,08; H 4,44; N 14,23; S 10,84;  
gef.: C 65,00; H 5,02; N 14,58; S 10,91.

Pikrat: Schmp. 212–214° (aus Methanol).

<sup>14</sup>) H. W. STEPHEN u. F. J. WILSON, J. chem. Soc. (London) 1926, 2534.

**6. 2-Allylamino-4-amino-5-benzoyl-thiazol (VIb)**

Wie vorstehend beschrieben mit 9,9 g (0,1 Mol) Allylsenfö! an Stelle von Phenylsenfö!; nach Beendigung der exothermen Reaktion erwärmt man noch 1 Stunde auf 50°. Schmp. 164—166° (aus Methanol); Ausbeute 18,5 g (= 71% d. Th.).

$C_{13}H_{13}N_3OS$  (259,3) ber.: C 60,22; H 5,05; S 12,34;  
gef.: C 60,43; H 5,56; S 12,26.

Pikrat: Schmp. 176—178 (aus Äthanol).

**7. 2-Anilino-4-amino-5-acetyl-thiazol (VIc)**

Nach Vorschrift 5. mit 9,25 g (0,1 Mol) Chloraceton an Stelle von Phenacylchlorid und mit einer Lösung von 2,8 g (0,12 g-Atom) Natrium in 50 ml Methanol. Das dunkel gefärbte Ronprodukt wird mit Methanol gewaschen und aus Butanol unter Zusatz von einigen Tropfen Triäthylamin umkristallisiert. Schmp. 210—214°; Ausbeute 11 g (= 47% d. Th.).

$C_{11}H_{11}N_3OS$  (233,2) ber.: C 56,65; H 4,75; N 18,02; S 13,72;  
gef.: C 56,16; H 5,10; N 17,91; S 13,46.

**8. 2-Anilino-4-amino-thiazol-5-carbonsäureamid (VI d)**

Unter Rühren versetzt man ein Gemisch von 13,5 g (0,1 Mol) Phenylsenfö! und 4,2 g (0,1 Mol) Cyanamid langsam mit einer Lösung von 3,45 g (0,15 g-Atom) Natrium in 50 ml Methanol, gibt nach dem Erkalten portionsweise 9,35 g (0,1 Mol) Chloracetamid zu und erwärmt anschließend 1 Stunde auf 50°. Danach rührt man in Wasser ein und saugt nach beendeter Kristallisation ab. Ausbeute 18,4 g (= 79% d. Th.); Schmp. 201—203° (Z.) aus Dioxan.

$C_{10}H_{10}N_4OS$  (234,3) ber.: C 51,32; H 4,31; N 23,95; S 13,70;  
gef.: C 51,29; H 4,84; N 23,72; S 13,58.

Pikrat: Schmp. 196—197° (aus Äthanol).

**9. 2-Anilino-4-amino-thiazol-5-carbonsäuremethylester (VIe)**

a) Nach Vorschrift 8. erhält man mit 10,85 g (0,1 Mol) Chloressigsäuremethylester an Stelle von Chloracetamid 20 g (= 80% d. Th.) VIe vom Schmp. 186—188° (aus Methanol).

b) 2,4 g VIe erhitzt man in 15 ml Methanol unter Zusatz von 1 ml Triäthylamin 30 Minuten unter Rückfluß (oder mit 15 ml 0,5 n Na-Methylatlösung bis sich alles gelöst hat), verdünnt nach dem Erkalten mit Wasser und saugt ab. Schmp. 185—188°; Ausbeute 2,25 g (= 82% d. Th.).

$C_{11}H_{11}H_3O_2S$  (249,3) ber.: C 53,01; H 4,45; N 16,86; S 12,88;  
gef.: C 53,07; H 4,81; N 16,59; S 12,93.

**10. 2-Allylamino-4-amino-thiazol-5-carbonsäuremethylester (VI f)**

Man erwärmt 2 g VIIf in 5 ml 0,5 n Na-Methylat bis zur klaren Lösung, verdünnt nach längerem Stehen mit Wasser, kühlt und saugt ab. Schmp. 128—129° (aus Nitromethan); Ausbeute 1,6 g (= 68% d. Th.).

$C_8H_{11}N_3O_2S$  (213,3) ber.: C 45,07; H 5,20; N 19,71;  
gef.: C 45,17; H 5,60; N 20,03.

Pikrat: Schmp. 188—189° (aus Äthanol).

**11. 2-Anilino-thiazolo[4,5-d]pyrimidon-(7) (IX)**

a) 1 g VI d erhitzt man in einem Gemisch von 5 ml Orthoameisensäureester und 5 ml Acetanhydrid 3 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen; anschließend wird das Rohprodukt in 2 n NaOH gelöst, ein geringer Rückstand abfiltriert, und das Filtrat angesäuert. Ausbeute 0,9 g; Schmp.: 359–361° (unter Zers.) aus Dimethylformamid/Wasser.

b) Nach 1stündigem Kochen von 1 g VI e in 5 ml Formamid unter Zusatz von 2 Tropfen Essigsäureanhydrid erhält man nach Abkühlen und Absaugen 0,85 g IX, das nach Mischschmelzpunkt IR-Spektrum mit dem unter a) hergestellten Produkt identisch ist.

$C_{11}H_8N_4OS$  (244,2) ber.: C 54,10; H 3,30; N 22,95; S 13,10;  
gef.: C 54,05; H 3,70; N 22,86; S 13,06.

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 26. Juli 1966.