

Reaktionen mit Diazoketonen. VI *)

Synthese einiger 2-Alkylamino- und 2-Arylamino-4-arylthiazole

Von W. HAMPEL und I. MÜLLER

Inhaltsübersicht

Phenyldiazomethylketone reagieren mit Thioharnstoff oder dessen N-substituierten Derivaten zu 2-Alkylamino- bzw. 2-Aryl-4-thiazolen, deren Bildungsmechanismus diskutiert wird. Substituenteneinflüsse auf die Reaktion werden untersucht.

In letzter Zeit konnten an einigen Thiazolderivaten bactericide Eigenschaften¹⁾ nachgewiesen werden, wodurch diese Verbindungsklasse pharmakologisches Interesse erweckte.

Die Darstellung substituierter Thiazole erfolgte bisher im wesentlichen durch Umsetzung von α -Halogenketonen mit Thioharnstoff oder dessen substituierten Abkömmlingen^{2) 3)}. Die als Ausgangsmaterialien verwendeten α -Halogenketone können durch Halogeneinwirkung aus entsprechenden Ketonen erhalten werden. Da sich die Ausgangsketone zum Teil nur schwierig gewinnen lassen, bietet sich die Verwendung von Carbonsäuren zur Darstellung der α -Halogenketone an. Zu diesem Zweck werden die Säurechloride mit Diazomethan zu den Diazoketonen⁴⁾ umgesetzt, aus denen bei Einwirkung von Halogenwasserstoff in Eisessig reine α -Halogenketone⁵⁾ erhalten werden.

Eine weitere Methode zur Darstellung von Thiazolen beschrieben C. KING und F. M. MILLER⁶⁾, die Phenyldiazomethylketon direkt mit Thioharnstoff zur Reaktion brachten und 2-Amino-4-phenylthiazol isolierten.

*) V. Mitteilung: W. HAMPEL u. T. TÖRÖK, Z. Chem. 8, 226 (1968).

1) W. WEUFFEN, TH. PYL, W. GRUBNER u. W.-D. JÜLICH, Pharmazie 20, 629 (1965).

2) V. TRAUTMANN, Liebigs Ann. Chem. 249, 31 (1888).

3) H. BEYER u. E. BULKA, Z. Chem. 2, 321 (1962).

4) F. ARNDT u. B. EISERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 204 (1935).

5) L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 394, 23 (1912).

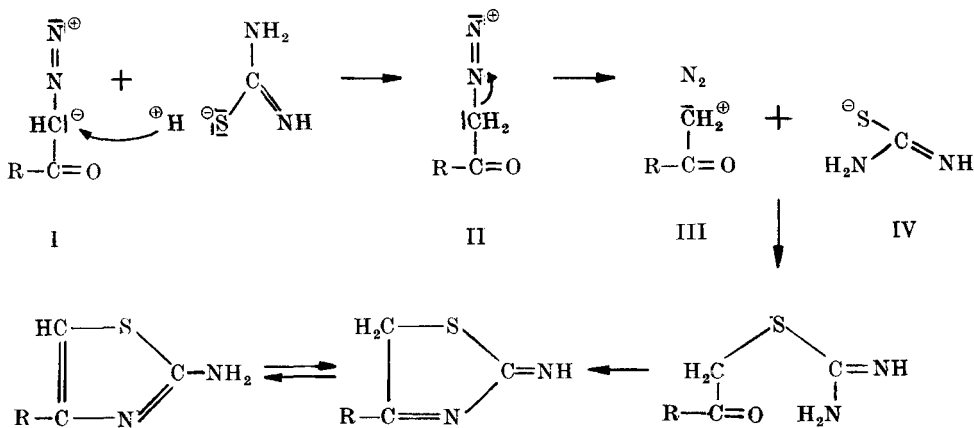
6) C. KING u. F. M. MILLER, J. Amer. chem. Soc. 71, 367 (1949).

Damit war die Darstellung der α -Halogenketone aus den Diazoketonen überflüssig geworden.

Zur Überprüfung des Geltungsbereiches dieser Methode wurden zahlreiche Diazoketone mit Thioharnstoff und N-substituierten Thioharnstoffen umgesetzt, wobei die Stickstoffabspaltung eine Beobachtung des Reaktionsverlaufes gestattete.

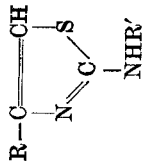
Die Untersuchungen zeigten eine starke Abhängigkeit der Reaktion vom Substituenten. So reagierten o-Chlorphenyl- und o-Bromphenyl-diazomethylketone nur träge, während p-Nitrophenyl-diazomethylketon überhaupt nicht zur Reaktion gebracht werden konnte. Wie bereits bekannt, zeigten Cu-Pulver oder CuBr eine katalytische Wirkung auf den Reaktionsverlauf. Gleichzeitig wird dabei auch die Bildung von 1, 2-Diaroylathenen katalysiert, eine Reaktion, die besonders bei den reaktionsträgeren Diazoketinen als Nebenreaktion berücksichtigt werden muß.

Als geeignetes Reaktionsmedium erwies sich Äthanol. Bei höheren Temperaturen tritt leicht Zersetzung der Diazoketone ein, wodurch zahlreiche Nebenreaktionen ermöglicht werden.



In der Reaktionslösung bildet sich zunächst ein Thioharnstoff/Isouthioharnstoff-Gleichgewicht. Der Isouthioharnstoff überträgt wahrscheinlich im ersten Reaktionsschritt ein Proton auf das polarisierte Phenyl-diazomethylketon I. Unter Stickstoffabspaltung bildet sich über II das Carboniumkation III, das seinerseits mit IV eine C-S-Bindung eingeht. Durch Kondensation der Aminogruppe mit der Ketogruppe des ursprünglichen Diazoketons im zweiten Reaktionsschritt erfolgt Ringschluß zum 2-Amino-4-phenylthiazol. Dieser Reaktionsablauf würde erklären, daß Harnstoff oder seine Derivate diese Reaktion nicht zeigen, da in diesem Fall das Harnstoff/Isouthioharnstoff-Gleichgewicht nahezu vollkommen zur Seite des Harnstoffs verschoben ist.

Tabelle 1
 Physikalische Daten und Analysen der 2-Alkylamino- und 2-Arylamino-4-aryl-thiazole



Substituenten		Ausbeute % d. Th.	Kristallform Lösungsmittel	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N ber. N gef.
R	R'					
C ₆ H ₅ -	H-	53	Nadeln Äthanol	150—151	C ₉ H ₈ N ₂ S (176,2)	15,90 16,25
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	67	Nadeln verd. Äthanol	135—136	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S (190,2)	14,73 14,76
C ₆ H ₅ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	69	Nadeln verd. Äthanol	73—73,5	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ S (216,2)	12,96 12,96
C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	78	Nadeln verd. Äthanol	136—137	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ S (252,3)	11,11 11,04
C ₆ H ₅ -	o-CH ₃ C ₆ H ₄ -	72	Nadeln verd. Äthanol	128—129	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S (268,3)	10,44 10,33
C ₆ H ₅ -	m-ClC ₆ H ₄ -	93	gelbe Nadeln Äthanol	164	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ S (286,8)	9,76 9,63
p-ClC ₆ H ₄ -	H-	52	Nadeln verd. Äthanol	165—166	C ₉ H ₇ ClN ₂ S (211,8)	13,22 12,95
p-ClC ₆ H ₄ -	CH ₃ -	59	Nadeln verd. Äthanol	138—139	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ S (224,7)	12,45 12,35
p-ClC ₆ H ₄ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	66	Nadeln verd. Äthanol	102	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ S (250,8)	11,16 11,11

21*
 Tabelle 1 (Fortsetzung)

R	Substituenten	R'	Ausbeute % d. Th.	Kristallform Lösungsmittel	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N ber. N gef.
p-ClC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -		79	Prismen Petroläther	139—140	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ S (286,8)	9,76 9,66
p-ClC ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -		86	Nadeln Petroläther	111—112	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ S (300,8)	9,31 9,38
p-ClC ₆ H ₄ -	o-CH ₃ C ₆ H ₄ -		91	Nadeln Äthanol	129—130	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ S (300,8)	9,31 9,37
p-ClC ₆ H ₄ -	m-CH ₃ C ₆ H ₄ -		84	Nadeln Petroläther	107—108	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ S (300,8)	9,31 9,30
p-ClC ₆ H ₄ -	p-CH ₃ C ₆ H ₄ -		82	Nadeln verd. Äthanol	163—164	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ S (300,8)	9,31 9,43
p-ClC ₆ H ₄ -	o-CH ₃ OC ₆ H ₄ -		86	Nadeln Petroläther	129—130	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ OS (316,8)	8,84 8,83
p-ClC ₆ H ₄ -	m-ClC ₆ H ₄ -		48	Prismen verd. Äthanol	183—184	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S (321,2)	8,73 8,65
p-ClC ₆ H ₄ -	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -		88	Nadeln Äthanol	176—177	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ N ₂ S (355,7)	7,87 8,37
p-ClC ₆ H ₄ -	p-BrC ₆ H ₄ -		84	Nadeln Ligroin	162—163	C ₁₅ H ₁₀ BrClN ₂ S (265,7)	7,65 7,29
p-ClC ₆ H ₄ -	o-HOC ₆ H ₄ -		23	Nadeln Ligroin	195—196	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ OS (302,8)	9,25 9,18
p-ClC ₆ H ₄ -	β-C ₁₀ H ₇ -		94	Nadeln Äthanol	155—156	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₂ S (336,9)	8,31 8,27

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Substituenten		Ausbeute % d. Th.	Kristallform Lösungsmittel	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N ber. N gef.
R	R'					
$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$	H-	49	Nadeln Wasser	142—143	$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClIN}_2\text{S}$ (211,8)	13,22 13,40
$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{CH}_3\text{-}$	59	Prismen Petroläther	115—116	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClIN}_2\text{S}$ (224,7)	12,45 12,34
$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3\text{-}$	22	Nadeln Ligroin	72	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClIN}_2\text{S}$ (250,8)	11,16 11,10
$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	41	gelbe Nadeln verd. Äthanol	126	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClIN}_2\text{S}$ (286,8)	9,76 10,09
$o\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$	$o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$	29	Nadeln verd. Äthanol	155—156	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClIN}_2\text{S}$ (300,8)	9,31 9,16
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	H-	43	Plättchen verd. Äthanol	190	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (206,2)	13,58 13,92
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{CH}_3\text{-}$	54	Nadeln verd. Äthanol	138—139	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (220,2)	12,72 12,73
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3\text{-}$	74	rote Nadeln Äthanol	90—91	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ (246,3)	11,38 11,62
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	67	gelbe Nadeln verd. Äthanol	139—140	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ (282,3)	9,92 9,84
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	$o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$	59	Nadeln verd. Äthanol	131—132	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (296,3)	9,45 9,21
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}$	$m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}$	63	gelbe Prismen verd. Äthanol	75—76	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClIN}_2\text{OS}$ (316,8)	8,84 8,78

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Substituenten		R'	Ausbeute % d. Th.	Kristallform Lösungsmittel	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse N ber. N gef.
R							
$C_6H_5CH_2-$	CH_3		47	Nadeln Petroläther	125—126	$C_{11}H_{12}N_2S$ (204,2)	13,72 13,74
$C_6H_5CH_2-$	$CH_2=CHCH_2-$		49	Prismen Petroläther	62—63	$C_{13}H_{14}N_2S$ (230,3)	12,17 11,97
$C_6H_5CH_2-$	C_6H_5-		89	Nadeln verd. Äthanol	92—93	$C_{16}H_{14}N_2S$ (266,3)	10,52 10,48
$C_6H_5CH_2-$	$o-CH_3C_6H_4-$		57	Nadeln Petroläther	104—105	$C_{17}H_{16}N_2S$ (280,3)	9,99 10,26
$C_6H_5CH_2-$	$m-ClC_6H_4-$		86	Nadeln verd. Äthanol	84—85	$C_{16}H_{13}ClN_2S$ (286,8)	9,31 9,52
$\beta-C_{10}H_7-$	H-		72	Blättchen verd. Äthanol	152—153	$C_{13}H_{10}N_2S$ (226,2)	12,41 12,60
$\beta-C_{10}H_7-$	CH_3-		65	Blättchen verd. Äthanol	121—122	$C_{14}H_{12}N_2S$ (240,3)	11,66 11,71
$\beta-C_{10}H_7-$	$CH_2=CHCH_2-$		73	Nadeln verd. Äthanol	123—124	$C_{16}H_{14}N_2S$ (166,3)	10,52 10,77
$\beta-C_{10}H_7-$	C_6H_5-		83	gelbe Nadeln verd. Äthanol	147—148	$C_{16}H_{14}N_2S$ (302,3)	9,27 9,34
$\beta-C_{10}H_7-$	$o-CH_3C_6H_4-$		78	gelbe Nadeln verd. Äthanol	125—127	$C_{20}H_{16}N_2S$ (316,3)	8,86 8,66
$\beta-C_{10}H_7-$	$m-ClC_6H_4-$		85	gelbe Stäbchen verd. Äthanol	110—111	$C_{19}H_{13}ClN_2S$ (336,9)	8,31 8,07

Damit kann die primäre Kondensation der Carbonylgruppe des Diazoketons mit einer Aminogruppe ausgeschlossen werden, da in diesem Falle auch Harnstoff zur Reaktion befähigt sein müßte.

Beschreibung der Versuche

Benzyl Diazomethylketon

0,35 Mol Phenylacetylchlorid werden bei 10–20° zu einer ätherischen Diazomethanolösung (aus 1 Mol Nitrosomethylharnstoff in 700 ml Äther) getropft und nach beendeter Zugabe 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Durch Kühlen auf –70° und Reiben mit dem Glasstab kann das Diazoketon kristallisiert werden. Aus Äther hellgelbe Blättchen vom Schmp. 47–48°. Lit. 7): Öl); Ausbeute 74% d. Th.

$C_9H_8N_2O$ (160.2) ber.: N 17,49; gef.: N 17,84.

2-Alkylamino- bzw. 2-Arylamino-4-aryl-thiazole

0,01 Mol des entsprechenden Diazoketons werden 2–6 Stdn. mit 0,01 Mol substituierter Thioharnstoff in 30 ml absol. Äthanol gekocht und nach dem Abkühlen mit 400 ml Wasser verdünnt. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt und aus einem geeigneten Lösungsmittel unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Die physikalischen Daten und Analysen sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Herrn Prof. Dr. H.-H. STROH sind wir für sein förderndes Interesse, Frl. CH. VOGT für die Anfertigung der Analysen zu Dank verpflichtet.

7) E. BECKER et al. in *Organicum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1967, 6. Auflage, S. 532.

Berlin, Institut für Chemie an der Landwirtschaftl.-Gärtnerischen Fakultät der Humboldt-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Dezember 1967.