

Über die gemeinsame Umsetzung von α -Mercaptoketonen mit Oxoverbindungen und α -Aminocarbonsäureestern

(Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 61. Mitt.¹)

Von

F. Asinger, H. Offermanns und C. Dudeck²

Aus dem Institut für Technische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 21. Februar 1968)

Bei der Umsetzung von α -Mercaptoketonen mit *Schiffschen* Basen aus Glykokolläthylester und Oxoverbindungen (Aldehyden, Cyclohexanon) bzw. bei der gemeinsamen Einwirkung der *Schiffschen* Base-Komponenten Glykokolläthylester und Oxoverbindungen auf α -Mercaptoketone entstehen in glatter Reaktion Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester.

Als cyclische Enamine lassen sich diese Δ^4 -Thiazoline mit Ameisensäure zu den entsprechenden beständigen Thiazolidinyl-3-essigsäureäthylestern hydrieren.

Die Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester, die in 2-Stellung monosubstituiert sind, erleiden beim Erhitzen auf etwa 150° Thermolyse, wobei es unter Abspaltung von Essigsäureäthylester zur Bildung von Thiazolen kommt.

α -Mercapto ketones react with aldehydes (or cyclohexanone) and esters of α -amino acids (or their hydrochlorides) or with the *Schiff* bases formed by these compounds to form esters of Δ^4 -thiazolin-3-ylacetic acids. These esters can be hydrogenated with formic acid to the corresponding thiazolidines.

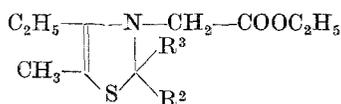
Esters of Δ^4 -thiazolinylacetic acids which have a H atom in position 2, can be pyrolysed by heating at about 150° to form the corresponding thiazoles and alkyl acetate. These reactions are illustrated for the case of 2-mercaptopentane-3-one as α -mercapto ketone, glycine ethylester as amine component and various aldehydes or cyclohexanone as oxo compound.

¹ 60. Mitt.: F. Asinger, W. Schäfer, H. Kersten und A. Saus, Mh. Chem. 98, 1841 (1967).

² Teil der Diplomarbeit C. Dudeck, Techn. Hochschule Aachen, 1967.

Die von uns aufgefundene Synthese von Δ^4 -Thiazolinen durch Umsetzung von α -Mercaptoketonen mit Aldiminen (oder N-Alkylketiminen des Cyclohexanons)³ bzw. direkt durch gemeinsame Einwirkung der *Schiffschen* Base-Komponenten (primäres Amin und Oxoverbindung) auf α -Mercaptoketone⁴ konnten wir mit Erfolg auf den Einsatz von Glykokolläthylester als Aminkomponente übertragen.

Setzt man 2-Mercaptopentan-3-on (als Modellsubstanz) bei Temperaturen $< 40^\circ$ mit *Schiffschen* Basen aus Glykokolläthylester und verschiedenen Oxokomponenten um, bilden sich in glatter Reaktion unter Wasseraustritt die entsprechenden Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester (s. Schema, Verfahren A; Tab. 1).

Tabelle 1. Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester

Nr.	R ³	R ²	Darstellungs- verfahren (s. Schema)	Ausb., %	Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/mm]	n _D ²⁰
1	Phenyl	H	A	80*	**	
			B	93*	**	
2	o-Hydroxyphenyl	H	A	43	68,5—70,5	
3	Isopropyl	H	A	68*	**	
4	2-Thienyl	H	A	75*	**	
5	2-Furfuryl	H	A	59*	**	
6	Pentamethylen		A	48	115/0,1	1,5179
			B	72	137/0,32	1,5180
			C	58	115/0,1	1,5181

* Rohausbeuten

** Diese Δ^4 -Thiazoline erleiden beim Destillieren Thermolyse zu Thiazolen und Essigsäureäthylester.

Die *Schiffschen* Basen wurden nach einer Vorschrift von *Gerngross* und *Olcay*⁵ aus Glykokolläthylester — dargestellt über Methylenaminoacetonitril und das Glykokollesterhydrochlorid⁶⁻⁸ — und verschiedenen Oxokomponenten synthetisiert und IR-spektroskopisch identifiziert. Da diese

³ K. Rühlmann, M. Thiel und F. Asinger, Ann. Chem. **622**, 94 (1959).

⁴ F. Asinger, M. Thiel und H. G. Hauthal, Ann. Chem. **622**, 83 (1959).

⁵ O. Gerngross und A. Olcay, Chem. Ber. **96**, 2550 (1963).

⁶ R. Adams und W. D. Langley, Organic Syntheses (Wiley & Sons 1947), Vol. I, 355.

⁷ C. S. Marvel, Organic Syntheses (Wiley & Sons 1947), Vol. II, 310.

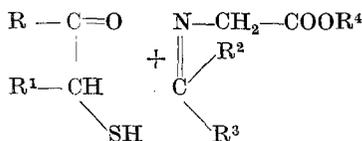
⁸ R. W. Chambers und F. H. Carpenter, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1524 (1955).

Schiffschen Basen sehr luftempfindlich und thermolabil sind, wurden sie in roher Form direkt in die Reaktion eingesetzt.

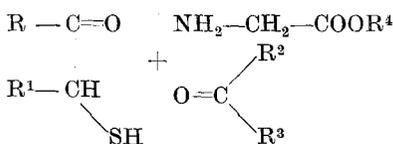
Statt von den *Schiffschen* Basen auszugehen, kann man auch direkt 2-Mercaptopentan-3-on mit Glykokollester und Oxokomponenten (Aldehyden, Cyclohexanon) bei 0° umsetzen. Dieses Verfahren (s. Schema, Verfahren B) ist präparativ einfacher und liefert sogar bessere Ausbeuten (s. Tab. 1, Bsp. 1 und 6).

Noch einfacher kann man das Hydrochlorid des Glykokollesters in Gegenwart von HCl-Fängern (z. B. Triäthylamin) mit dem α -Mercapto-keton und der Oxokomponente zur Reaktion bringen (s. Schema, Verfahren C und Tab. 1, Bsp. 6). Die präparativ relativ aufwendige Isolierung des freien Esters wird dabei umgangen.

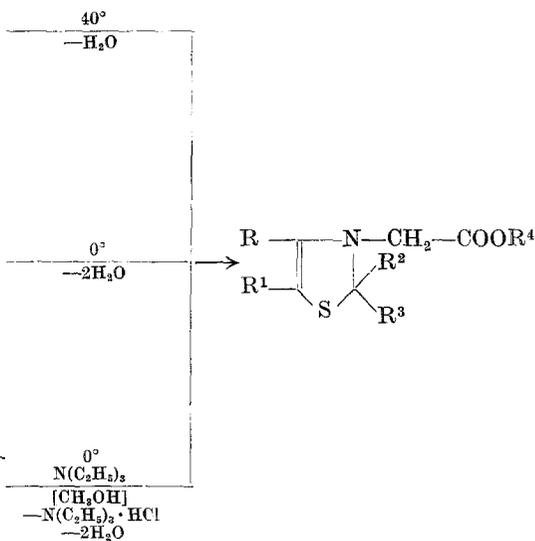
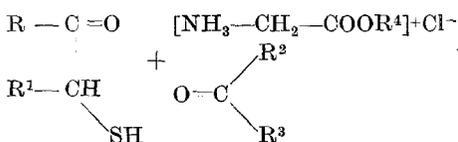
Verfahren A



Verfahren B



Verfahren C

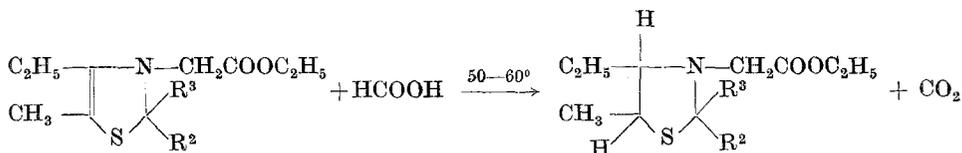


Schema: Darstellung von Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylestern

Auskunft über die bisher von uns dargestellten Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester gibt Tab. 1.

Der 2-(2'-Hydroxyphenyl)-4-äthyl-5-methyl- Δ^4 -thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester (2) konnte durch Kristallisation in Substanz isoliert werden (Schmp. 68,5—70,5° aus Petroläther).

Alle anderen Ester (1, 3—6) sind farblose bis schwachgelbe Flüssigkeiten mit einem charakteristischen aminartigen Geruch. Während sich

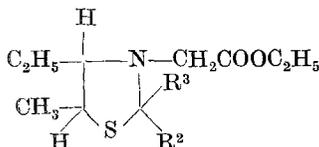


Nach *Leonard* und *Hauck*¹⁵ kann man Enamine geradezu daran erkennen (enamin-detection), daß sie durch Ameisensäure unter CO₂-Entwicklung zu tertiären Aminen hydriert werden. Bereits früher haben wir diese Reduktionsmethode zur Darstellung von einfachen Thiazolidinen¹⁴ und Thiomorpholin¹⁶ aus Δ⁴-Thiazolinen und 5,6-Dihydro-4*H*-1,4-thiazinen angewandt.

Die von uns bisher durch Ameisensäurehydrierung aus den Δ⁴-Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylestern dargestellten Thiazolidinyl-3-essigsäureäthylester sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2. Hydrierung der Δ⁴-Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester (vgl. Tab. 1) mit 86proz. Ameisensäure zu Thiazolidinyl-3-essigsäureäthylestern

Reakt.-Temp.: 50—60°; Reakt.-Zeit: 60 Min.



Nr.	R ³	R ²	Ausb., %	Schmp. [°C] bzw. Sdp. [°C/mm]	n _D ²⁰
7	Phenyl	H	48* 66**	121—122/0,09 125/0,13	1,5370 1,5364
8	2-Hydroxyphenyl	H	100*** 15	Öl 79,5—81,5	—
9	Isopropyl	H	44*	97—99/0,5	1,4817
10	2-Thienyl	H	41*	122—123/0,09	1,5448
11	Pentamethylen		74	116/0,06	1,5059

* Ausb. bezogen auf 2-Mercaptopentan-3-on (Darstellung des Δ⁴-Thiazolins nach Verfahren A, vgl. Tab. 1).

** Ausb. bezogen auf 2-Mercaptopentan-3-on (Darstellung des Δ⁴-Thiazolins nach Verfahren B, vgl. Tab. 1).

*** Rohausb. an hochviskosem, rotem Produkt, das nur teilweise zur Kristallisation zu bringen war.

¹⁵ *N. J. Leonard* und *F. P. Hauck, jr.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 5279 (1957).

¹⁶ *F. Asinger, F. J. Schmitz* und *S. Reichel*, *Ann. Chem.* **652**, 50 (1962).

Bei der Hydrierung des Thiazolins **5** trat Verharzung auf. Außer **8** (Schmp. 79,5–81,5°) handelt es sich bei den anderen Thiazolidinessigsäureestern um farblose bis schwachgelbe, viskose und relativ beständige Flüssigkeiten. Wie die gaschromatographische Analyse (z. B. **9**, Sdp. etwa 320°/760 mm!) zeigte, treten diese Verbindungen in mehreren stereoisomeren Formen auf.

Unsere Versuche, die Ester in die entsprechenden freien Säuren oder Amide überzuführen, hatten bisher keinen Erfolg.

Frau Oberingenieur Dr. rer. nat. *E. Bendel* danken wir für die Ausführung der analytischen Arbeiten.

Dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danken wir für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Experimenteller Teil

2-Mercaptopentan-3-on wurde aus dem 2,2,4-Triäthyl-5-methyl- Δ^3 -thiazolin durch Hydrolyse¹⁷, das Glykokolläthylesterhydrochlorid bzw. der freie Ester aus dem Methylenaminoacetonitril^{6–8} dargestellt.

Allgemeine Vorschriften

a) *Schiffsche Basen des Glykokollesters*

Zu dem Glykokollester gibt man tropfenweise und unter Eiskühlung die äquimol. Menge Aldehyd bzw. Cyclohexanon, wobei sich die Lösung infolge der Wasserbildung allmählich trübt.

Nach Zugabe der Oxokomponente und Erwärmung auf Raumtemp. setzt man die äquimol. Menge absol. Äthanol zu und entfernt das Kondensationswasser azeotrop bei ca. 30–40° i. Vak.

Bei Verwendung von Isobutyraldehyd, Furfurol, Thiophen-2-aldehyd und Cyclohexanon als Oxokomponente erwärmt man vor der Alkoholzugabe ca. 30 Min. auf 40–50°. Die rohen *Schiffschen* Basen werden direkt weiterverarbeitet.

b) Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester

Verfahren A

In einem schwachen N₂-Strom werden zu 30,0 g (0,27 Mol) 2-Mercaptopentan-3-on 0,25 Mol der rohen *Schiffschen* Base des Glykokollesters dertart zugetropft, daß die Temp. 40° nicht übersteigt.

Nach beendeter Zugabe hält man die Temp. noch 1 Stde., läßt abkühlen und nimmt das Reaktionsgemisch in 500 ml Äther auf. Die äther. Lösung wird 3mal mit je 100 ml 2*n*-NaOH und mehrere Male mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄).

Nach Abdestillieren des Äthers erhält man die rohen Ester. **2** fällt dabei kristallin an und wird aus Petroläther (60/80°) umkristallisiert. **6** wird durch Destillation i. Vak. in reiner Form erhalten.

Die Ester **1**, **3**–**5** werden in roher Form weiterverarbeitet.

¹⁷ *F. Asinger, M. Thiel und E. Pallas, Ann. Chem. 602, 37 (1957).*

Verfahren B

Zu der auf 0° abgekühlten Lösung von 29,6 g (0,25 Mol) 2-Mercaptopentan-3-on und 0,25 Mol Oxoverbindung (Aldehyd, Cyclohexanon) werden in einem schwachen N₂-Strom 25,9 g (0,25 Mol) Glykokollester zuge tropft. Die Temp. soll dabei 5° nicht übersteigen. Nach beendeter Zugabe rührt man 1 Stde. bei Raumtemp., versetzt mit 500 ml Äther, wäscht die Ätherphase 3mal mit Wasser und destilliert das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Na₂SO₄ i. Vak. ab.

Verfahren C

Aus einem auf 50—60° erwärmten Tropftrichter tropft man in einem schwachen N₂-Strom 48,8 g (0,35 Mol) Glykokollesterhydrochlorid, gelöst in absol. Methanol (ca. 150 ml), zu dem auf 0° gekühlten Gemisch aus 29,6 g (0,25 Mol) 2-Mercaptopentan-3-on, 0,25 Mol Oxoverbindung und 35,5 g (0,35 Mol) Triäthylamin. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 1 Stde. bei Raumtemp. und nimmt das Reaktionsgemisch in 500 ml Äther auf.

Das Triäthylaminhydrochlorid entfernt man durch mehrmaliges Waschen mit Wasser. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ destilliert man den Äther i. Vak. ab.

Ausb. und physikal. Daten s. Tab. 1, Analysendaten s. Tab. 3.

Tabelle 3. Analysendaten der Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester (vgl. Tab. 1) und der entsprechenden Thiazolidinyl-3-essigsäureäthylester (vgl. Tab. 2)

Nr.	Summenformel	Mol-Gew.	C	H	N	S
A. Δ^4 -Thiazoline						
2	C ₁₀ H ₂₁ O ₃ SN	ber. 307,4	62,51	6,89	4,55	10,43
		gef. 307,2	62,45	6,92	4,69	10,45
6	C ₁₅ H ₂₅ O ₂ SN	ber. 283,4	63,56	8,89	4,94	11,31
		gef. 278,6	63,45	8,79	5,07	11,38
B. Thiazolidine						
7	C ₁₆ H ₂₃ O ₂ SN	ber. 293,4	65,49	7,90	4,77	10,93
		gef. 294,5	65,41	7,80	4,97	11,03
8	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ SN	ber. 309,4	62,11	7,49	4,53	10,36
		gef. 304,5	62,29	7,51	4,45	10,50
9	C ₁₃ H ₂₅ O ₂ SN	ber. 259,4	60,19	9,71	5,40	12,36
		gef. 258,0	60,18	9,63	5,21	12,33
10	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ S ₂ N	ber. 299,5	56,15	7,07	4,68	21,42
		gef. 298,3	56,16	7,09	4,77	21,18
11	C ₁₅ H ₂₇ O ₂ SN	ber. 285,5	63,12	9,53	4,91	11,23
		gef. 286,7	63,06	9,42	5,11	11,45

c) Thermolyse der Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester

0,2 Mol in 2-Stellung monosubstituierter Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylester wurden 5 Stdn. auf 150° erhitzt.

Bei Normaldruck destillierte man den gebildeten Essigester ab und identifizierte ihn durch gaschromatographische Analyse. Das höhersiedende

Destillat (bei ca. 0,1 mm) ist ein Gemisch aus Ausgangsprodukt und Thiazol. Nach Behandeln mit 86proz. HCOOH und erneuter Destillation erhält man das Thiazol in reiner Form.

65 g **1** (0,22 Mol) ergaben 9,0 g 2-Phenyl-4-äthyl-5-methylthiazol (20%, bez. auf α -Mercaptoketon; Darstellung des Δ^4 -Thiazolins nach Verfahren A, Schema; vgl. Tab. 1) vom Sdp. 117—118°/0,9 mm, n_D^{20} : 1,6074, *Pikrat*: Schmp. 184—185°; nach¹⁸ Sdp. 125—128°/2 mm, n_D^{20} : 1,6096, *Pikrat*: Schmp. 184—185°.

$C_{12}H_{13}SN$ (203,4). Ber. C 70,86, H 6,44, N 6,93, S 15,77.

Gef. C 71,16, H 6,50, N 6,76, S 15,70.

Mol-Gew. 207 (Benzol).

61 g **4** (0,21 Mol) ergaben 10,0 g (23%, bez. auf α -Mercaptoketon; Darstellung des Δ^4 -Thiazolins nach Verfahren A, Schema; vgl. Tab. 1) 2-Thienyl-(2)-4-äthyl-5-methylthiazol vom Sdp. 104—105°/0,3 mm; n_D^{20} : 1,6284, *Pikrat*: Schmp. 149,5—151°; nach¹⁸ Sdp. 132—135°/1,5 mm, *Pikrat*: Schmp. 150—151°.

$C_{10}H_{11}S_2N$ (209,3). Ber. C 57,44, H 5,26, N 6,70, S 30,90.

Gef. C 57,54, H 5,31, N 6,66, S 30,72.

Mol-Gew. 211 (Benzol).

d) Thiazolidinyl-3-essigsäureäthylester

Zu 0,2 Mol des auf 50° erwärmten reinen (**2**, **6**) bzw. rohen (**1**, **3—5**) Δ^4 -Thiazolin-3-yl-essigsäureäthylesters tropft man innerhalb von 30 bis 40 Min. unter Durchleiten eines schwachen N_2 -Stromes 25 g (0,47 Mol) 86proz. HCOOH. Die Reaktion setzt sofort ein (stürmische CO_2 -Entwicklung). Wenn die CO_2 -Entwicklung nachläßt, erwärmt man noch etwa 1 Stde. auf ca. 80°. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 2*n*-NaOH bis zur deutlichen alkal. Reaktion und äthert 3mal mit insgesamt 500 ml Äther aus.

Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4).

Nach Abdestillieren des Äthers i. Vak. erhält man die rohen Thiazolidinyllessigsäureester. **6**, **7**, **9—11** werden durch Vakuumdestillation in reiner Form gewonnen. **8** fällt als hochviskoses, rotes Öl an, das nach mehrwöchigem Stehen bei ca. 5° teilweise auskristallisiert. **8** vom Schmp. 79,5—81,5° erhält man durch scharfes Absaugen dieses Kristallbreis.

Ausb. und physikal. Daten s. Tab. 2, Analysendaten s. Tab. 3.

¹⁸ F. Asinger, M. Thiel und L. Schröder, Ann. Chem. **610**, 49 (1957).