

Beckmannsche Umlagerungen in der Thiazol-Reihe

Thiazol-Verbindungen, 5. Mitt.¹

Von

András Benkő und Ioan Rotaru

Aus der chemischen Fakultät der Universität Babeş-Bolyai, Cluj, Rumänien

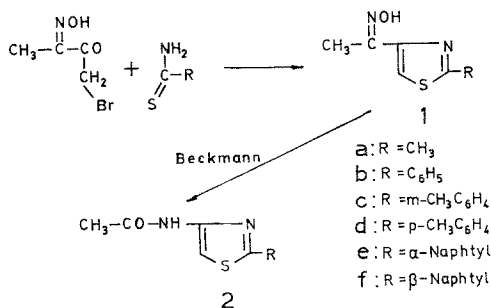
(Eingegangen am 12. März 1975)

Thiazole Compounds, 5. Beckmann Rearrangements in the Thiazole Series

A series of thiazole ketoximes was prepared, from which the corresponding acetylamino compounds were obtained by Beckmann rearrangement.

Die Einführung der Aminogruppe in Position 4 des Thiazolrings ist schwierig. Eine Möglichkeit bietet die Beckmannumlagerung; es wurden aber bisher nur wenige Ketoxime in der Thiazolreihe dargestellt², und bei noch weniger wurde diese Umlagerung studiert³.

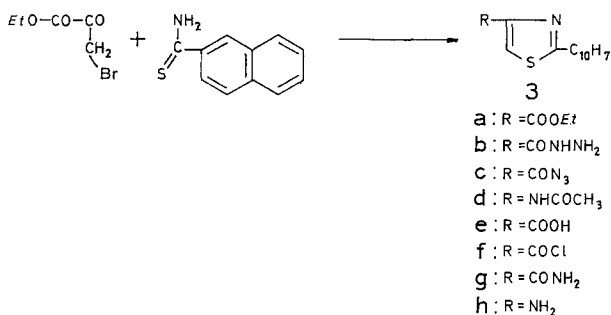
Wir synthetisierten einige 2-R-4-Acetylthiazol-oxime (**1**) aus 4-Brom-2,3-butandion-2-oxim und verschiedenen Thioamiden:



Aus den Oximen **1 a—1 f** erhält man durch Beckmannumlagerung, die allerdings Reaktionszeiten von etwa 14 Tagen erfordert, ein Gemisch von Amino- und Acetylamino-derivat, das durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid zu den 4-Acetylamino-derivaten **2 a—2 f** führt.

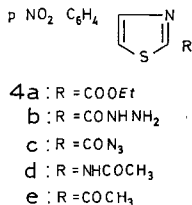
Um die Konstitution dieser Acetylaminoverbindungen zu sichern, haben wir sie auch auf einem anderen Wege synthetisiert: der aus Thio-

β -naphthamid mit Brom-brenztraubensäureester hergestellte 2- β -Naphthylthiazol-4-carbonsäure-äthylester (**3 a**) ergab mit Hydrazinhydrat das Hydrazid **3 b**, das mit NaNO_2 und HCl das 2- β -Naphthylthiazol-4-carbonylazid (**3 c**) lieferte; aus diesem erhielten wir durch *Curtiusabbau* in Ac_2O 2- β -Naphthyl-4-acetylaminothiazol (**3 d**), das mit dem aus **1 f** durch *Beckmannsche Umlagerung* erhaltenen Produkt (**2 f**) identisch war.



Aus **3 a** haben wir über die Carbonsäure (**3 e**) das 2- β -Naphthylthiazol-4-carbonylchlorid (**3 f**) dargestellt, aus dem wir 2- β -Naphthylthiazol-4-carboxamid erhielten (**3 g**); wir konnten aber daraus durch *Hofmannabbau* keine 4-Aminoverbindung (**3 h**) gewinnen.

In analoger Weise haben wir aus dem bekannten 4-p-Nitrophenylthiazol-2-carbonsäureester (**4 a**) über das Hydrazid **4 b** das 4-p-Nitrophenylthiazol-2-carbonylazid (**4 c**) dargestellt; durch *Curtiusabbau* in Ac_2O erhielten wir 2-Acetyl-amino-4-p-nitrophenylthiazol (**4 d**), das auch durch Kondensation von Thioharnstoff mit p-Nitro- ω -bromaceton und nachfolgende Acetylierung hergestellt werden konnte.

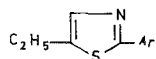


Nach Literaturangaben⁴ ist das 2-Acetyl-4-p-nitrophenylthiazol (**4 e**) zugänglich, aus dem wir das Oxim herstellten (Schmp. 266 °C); die *Beckmannsche Umlagerung* ergab **4 d** (Tab. 2).

Versuche zur Darstellung von 5-Acetylthiazol-oxim führten zu keinen positiven Resultaten. Aus n-Butanal stellten wir durch Um-

setzung mit Dioxandibromid⁵ die Bromverbindung her, welche durch Kondensation mit Thiobenzamid das 2-Phenyl-5-äthylthiazol liefert, das (in Form des Pikrates⁶) mit auf anderem Wege hergestelltem **5 a** identifiziert wurde.

Bei der Nitrosierung dieses 2-Phenyl-5-äthylthiazols (**5 a**) erhielten wir 2-p-Nitrophenyl-5-äthylthiazol (**5 b**), die NO₂-Gruppe trat also in den Benzolring ein. Versuche, in **5 b** mit Äthylnitrit oder Butylnitrit unter sauren oder neutralen Bedingungen eine NO-Gruppe einzuführen (Oximierung), ergaben kein Resultat. Mit einer starken Base (Na-Äthylat) und Butylnitrit entstand ein Na-Salz einer Verbindung, welche vielleicht ein Nitrosoprodukt ist; beim Neutralisieren wurden reichlich nitrose Gase entwickelt, es konnte aber nur das Ausgangsmaterial (**5 b**) isoliert werden.



5 a: Ar = C₆H₅

b: Ar = C₆H₄NO₂(p-)

Beschreibung der Versuche

2-R-4-Acetylthiazol-oxime (**1 a—1 f**)

0,1 Mol 4-Brom-2,3-butandion-2-monoxim wurde in möglichst wenig Lösungsmittel **a** gelöst und mit einer Lösung von 0,1 Mol R-thioamid in **a** cm³ Lösungsmittel (s. Tab. 1) **b** Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das rohe 1-Hydrobromid wurde abfiltriert, gewaschen und mit Natriumcarbonatlösung zersetzt; umkristallisiert aus **c**, Ausb. 85—95% (Tab. 1).

Tabelle 1. Oxime, Reaktionsbedingungen und Eigenschaften

Nr.	a, cm ³	b, Stdn.	c	Schmp., °C	Formel*
1 a	Benzol, 100	2	Ligroin	106	C ₆ H ₈ N ₂ OS
1 b	Aceton, 50	2	Benzol	180	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ OS
1 c	Aceton, 50	0,5	Ligroin	137	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS
1 d	Aceton, 50	0,5	Ligroin	164	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS
1 e	Aceton, 50	0,5	Toluol	167	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS
1 f	Aceton, 50	0,5	Benzol	206	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS

* Die Analyse (N-Bestimmung) bestätigt die angegebene Formel.

Beckmannsche Umlagerung von **1 a—1 f**

Ein Gemisch aus 1 g **1** und 3 g PCl₅ in 250 cm³ absol. Äther wird bei Raumtemp. 14 Tage unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen. Danach

wird eingengt, der Rückstand mit Na_2CO_3 -Lösung neutralisiert und filtriert. Das Rohprodukt erhitzt man mit $3,5 \text{ cm}^3 \text{ Ac}_2\text{O}$, filtriert heiß und kühlt. Die Verbindungen **2 (a—f)** werden aus dem Lösungsmittel **a** (Tab. 2) umkristallisiert.

2-β-Naphthylthiazol-4-carbonsäureäthylester (3 a)

Beim Mischen von 7,5 g Thio-β-naphthamid mit 8 cm^3 Brombrenztraubensäureäthylester tritt unter Aufschäumen Erwärmung auf $80\text{—}90^\circ$ ein. Dann wird noch bei $100\text{—}105^\circ$ Innentemperatur 15 Min. unter Schütteln oder Rühren erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 cm^3 Wasser verdünnt und solange festes NaHCO_3 eingerührt, bis die Kristallisation beendet ist; Ausb. 9,5 g (84%), Schmp. $79\text{—}80^\circ$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Ber. N 4,94. Gef. N 5,10.

Tabelle 2. *Produkte der Beckmannschen Umlagerung*

Nr.	Ausb., %	umkristallisiert aus a	Schmp., °C	Formel*
2 a	31	Ligroin	102	$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$
2 b	34	Benzol	165	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$
2 c	35	Ligroin	168	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$
2 d	31	Ligroin	179	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$
2 e	28	Methanol	138	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$
2 f	34	Ligroin	171	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$
4 d	37	Benzol	295	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$

* Die N-Bestimmung bestätigte die angegebenen Formeln.

2-β-Naphthylthiazol-4-carbohydrazid (3 b)

Man löst unter Erwärmen 5,6 g 2-β-Naphthylthiazol-4-carbonsäureäthylester (**3 a**) in 30 cm^3 Äthanol und fügt zu der warmen Lösung 14,7 g 98proz. Hydrazinhydrat. Das Gemisch wird weiter auf dem Wasserbad 1 Stde. erwärmt; nach 12 Stdn. filtriert und getrocknet man. Ausb. 4,8 g (88%), Schmp. $159\text{—}169^\circ$ (aus Benzol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$. Ber. N 15,56. Gef. N 15,83.

2-β-Naphthylthiazol-4-carbonylazid (3 c)

Zu einer Suspension von 4,8 g **3 b** in einem Gemisch 21 cm^3 konz. HCl und 300 cm^3 Wasser fügt man bei $0\text{—}5^\circ$ unter Rühren eine wäßr. Lösung von etwa 5 g NaNO_2 . Die aufschäumende Reaktionsmischung wird 1 Stde. bei $0\text{—}5^\circ$ weiter gerührt. Ausb. 4 g (81%), Schmp. $121\text{—}123^\circ$.

2-β-Naphthylthiazol-4-carbonsäure (3 e)

Zu einer Lösung von 9,5 g **3 a** in 50 cm^3 sied. Äthanol fügt man 2,8 g (50 mmol) KOH in möglichst wenig Wasser. Nach 30 Min. Kochen auf dem Wasserbad wird in 200 cm^3 Wasser gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 7 g (82%), Schmp. $234\text{—}235^\circ$ (aus p-Xylol).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. Ber. N 5,48. Gef. N 5,58.

2-β-Naphthylthiazol-4-carboxamid (3 g)

7 g **3 c** werden mit 6 g PCl_5 vorsichtig 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, bis es sich gänzlich löst. Die warme Lösung von **3 f** wird langsam in 200 cm^3 eiskalte 30proz. NH_3 -Lösung gegossen. Nach Beendigung der heftigen Reaktion filtriert man das ausgefallene 2-β-Naphthylthiazol-4-carboxamid. Ausb. 6 g (88%) **3 h**; Schmp. 197—198 (aus Pyridin).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. N 11,01. Gef. N 10,83.

Curtiusabbau von 3 c

2,8 g **3 c** werden in ein Gemisch von 1 cm^3 Essigsäure und 9 cm^3 Ac_2O auf dem Wasserbad bis zum Aufhören der N_2 -Entwicklung erwärmt. Man hält noch 20—25 Min. unter Rückfluß und gießt danach in 20—25 cm^3 Wasser. Ausb. 2 g (76%) **3 d**, Schmp. 168—169° (aus Heptan); keine Depression mit dem aus **1 f** durch Beckmannumlagerung erhaltenen Produkt **2 f**.

4-p-Nitrophenyl-thiazol-2-carbohydrazid (4 b)

Man löst 2,78 g 4-p-Nitrophenyl-thiazol-2-carbonsäureäthylester (**4 a**) in 25 cm^3 Äthanol, fügt zur dieser Lösung 2,5 g Hydrazinhydrat (98 bis 100%) und erwärmt 1 Stde. auf dem Wasserbad. Danach wird eingeeengt, gesaugt und aus o-Xylol umkristallisiert. Ausb. 2,4 g (90%), Schmp. 254°.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Ber. N 21,20. Gef. N 20,98.

4-p-Nitrophenyl-thiazol-2-carbonylazid (4 c, C₁₀H₅O₃N₅S)

Man suspendiert unter Rühren 2,4 g **4 b** in einem Gemisch aus 25 cm^3 Essigsäure und 50 cm^3 2 N-HCl. Danach werden bei 0° portionsweise 3,5 NaNO_2 in 10 cm^3 Wasser unter Rühren hinzugegeben. Danach wird noch 90 Min. bei 0—5° gerührt, filtriert und bei Raumtemp. getrocknet. Zersp. 127°, Ausb. 2,5 g (90%).

Curtiusabbau von 4 c

4 c wurde wie **3 c** behandelt; zur Aufarbeitung wurde aber nicht auf Wasser gegossen, sondern nach dem Erkalten das abgeschiedene 2-Acetylamino-4-p-nitrophenyl-thiazol (**4 d**) abfiltriert und aus Ac_2O umkristallisiert; Schmp. 297 °C.

Kondensation von Thioharnstoff mit p-Nitro- ω -bromacetophenon und nachfolgende Acetylierung ergab ebenfalls 2-Acetylamino-4-p-nitrophenyl-thiazol (**4 d**, Schmp. 300°).

Oxim von 4 e

Das Oxim schmilzt bei 166 °C, die N-Bestimmung bestätigt die Bruttoformel $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; Umlagerung wie bei **1 a**—**1 f** gab **4 d** (Tab. 2).

2-p-Nitrophenyl-5-äthylthiazol

Man erhitzt 0,1 Mol α -Brom-butanal⁵ und 0,1 Mol Thiobenzamid in 30 cm^3 Wasser 7—8 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten und Neutralisieren mit NaHCO_3 -Lösung wird mehrmals mit Benzol extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und die benzolische Lösung eingedampft. 2-Phenyl-5-äthylthiazol, (**5 a**); Sdp.₂₂ 172°, Ausb. 13 g (68%).

Pikrat: Schmp. 146° (Lit.: 146,5—147,5°)⁶.

Man löst 0,05 Mol 2-Phenyl-5-äthyl-thiazol in 15 cm³ konz. H₂SO₄ bei 0° und läßt mit 2,2 cm³ HNO₃ (ρ = 1,52) 15 Min. bei 0—5° stehen; dann wird auf Eis gegossen. Man filtriert und kristallisiert aus Äthanol um. **5 b**, Schmp. 118—119°, Ausb. 9,5 g (80%).

C₁₁H₁₀N₂S. Ber. N 11,96. Gef. N 11,97.

Literatur

- ¹ 4. Mitt.: A. Benkő und A. Levente, Ann. Chem. **717**, 148 (1968).
- ² H. Erlenmeyer, Helv. chim. acta **23**, 197 (1946); H. Erlenmeyer und R. Marbet, Helv. chim. acta **29**, 1946 (1946); F. Gagiü, Gh. Csävassy und G. Todor, Arch. Pharm. **300**, 964 (1967).
- ³ K. Ganapati, Proc. Indian Acad. Sci. **22 A**, 343 (1945); Chem. Abstr. **40**, 4057⁷ (1946).
- ⁴ A. Silberg und A. Benkő, Chem. Ber. **97**, 3045 (1964).
- ⁵ L. Janovskaja, J. prikl. Khim. [russ.] **1952**, 1596.
- ⁶ Eiichi Haruki, Shoichi Irumita und Eiji Imoto, Nippon Kagaku Zasshi **68**, 942 (1965); Chem. Abstr. **65**, 13688a (1965).
- ⁷ A. Silberg und A. Benkő, Chem. Ber. **97**, 3048 (1964).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. A. Benkő
 Chemische Fakultät
 Universität Babeş-Bolyai
 Str. Arany János 11
 Cluj
 Rumänien