

Zur Kenntnis der Reaktionsfähigkeit des 5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazols

Über die gemeinsame Einwirkung von elementarem Schwefel und gasförmigem Ammoniak auf Ketone, 97. Mitt.¹

Friedrich Asinger*, Joachim Wadehn und Karina Giesbertz

Institut für Technische Chemie und Petrolchemie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 19. April 1982. Angenommen 5. Mai 1982)

On the Reactivity of 5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazol. Joint Reaction of Elementary Sulfur and Gaseous Ammonia with Ketones, 97

The methylene group of 5-methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazol (**II**) reacts with different aldehydes yielding the *Knoevenagel*-condensation products (**1-14**). The reactions of **II** with amines or ammonia gives exclusively the enamines as demonstrated by the ¹H-NMR-spectrum (**15-23**). The reaction product from **II** with ammonia (**23**) can be further transformed to the corresponding derivatives of urea (**24-27**) with isocyanates. **II** reacts with acylchlorides in pyridine to the *o*-acylation compounds (**28-32**) and with isocyanates to the corresponding urethanes (**38-40**).

(*Keywords: Enamines; Enolesters; Knoevenagel-compounds*)

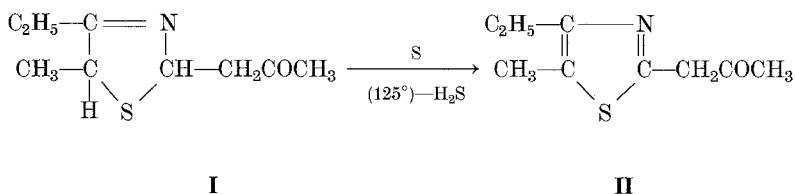
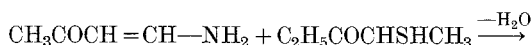
Einleitung

Vor etwa 20 Jahren stellten wir durch Einwirkung von α -Mercapto-ketonen auf β -Aminovinylketonen in einer einfachen exotherm verlaufenden Kondensationsreaktion erstmals Thiazolinyllkete her, die durch Dehydrierung mit elementarem Schwefel bei 125—130° mit ausgezeichneten Ausbeuten in die entsprechenden Thiazolyllkete überführt werden können².

Da β -Aminovinylkete mit guten Ausbeuten auf Basis der verschiedensten Säurechloride, Acetylen und Ammoniak über die ent-

sprechenden β -Chlorvinylketone hergestellt³, und auch zahlreiche α -Mercaptoketone entweder durch Hydrolyse von Thiazolinen-3⁴ oder durch Umsetzung von α -Halogenketonen mit Natriumhydrogensulfid erhalten werden können⁵, hat die Synthese der Thiazolylketone eine große Anwendungsbreite.

Thiazolylketone wie z. B. Propanonylketone besitzen in der Seitenkette drei aktive Zentren, die Methylengruppe, die Ketogruppe und die Enolgruppe, und im folgenden berichten wir an Hand von 5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazol (**II**) als Modellverbindung über die verschiedensten Umsetzungsversuche.



II erhält man durch Kondensation von 1-Aminobuten-(1)-on-3, und 2-Mercaptopentanon zu 5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazolin-3 (**I**), das durch anschließende Dehydrierung mit Schwefel in **II** übergeht.

Ergebnisse und Diskussion

5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazol (**II**) liegt, wie sich aus IR-spektroskopischen Untersuchungen und dem ¹H-NMR-Spektrum ergab, zu etwa zwei Drittel in der Ketoform und zu einem Drittel in der Enolform vor, deren Ausbildung durch die Konjugation der Doppelbindungen begünstigt ist.

Bei der Umsetzung von **II** mit Aldehyden (*Knoevenagel*-Reaktion), tritt, wie zu erwarten war und sich auch aus ¹H-NMR-Messungen bestätigte, nur die Methylengruppe in der Acetylseitenkette in Reaktion, die Methylgruppe ist nicht beteiligt (Tab. 1, **1—14**)*.

* Der Rest *R* in den die Tabellen begleitenden Formeln bedeutet den 5-Methyl-4-ethyl-thiazolyl-2-Rest.

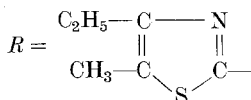
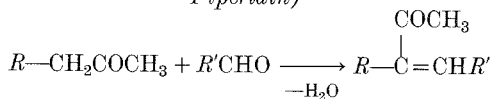


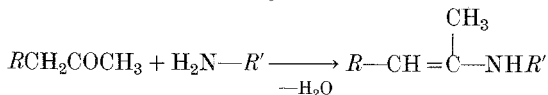
Tabelle 1. Umsetzung von **II** mit Aldehyden (Lösungsmittel Ethanol, Katalysator Piperidin)


Nr.	Aldehyd	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
1	3,4-Dihydroxybenzaldehyd	12	15	224—225
2	Salicylaldehyd	12	77	145
3	3-Hydroxybenzaldehyd	12	33	237
4	3,5-Dichlorsalicylaldehyd	12	94	166—167
5	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd	12	52	191
6	4,6-Dimethoxysalicylaldehyd	12	74	160—162
7	2-Hydroxynaphtaldehyd	2	66	161—163
8	2-Hydroxy-3-ethoxybenzaldehyd	4	52	122
9	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd	4	14	142—145
10	2,4-Dimethoxy-6-hydroxybenzaldehyd	12	32	155—157
11	4,4-Dimethylaminobenzaldehyd	12	29	105—110
12	2,6-Dichlorbenzaldehyd	6	67	Öl
13	4-Nitrobenzaldehyd	6	43	120
14	Benzaldehyd	2	53	74—75,4

Die Reaktion von **II** mit Aminen führt, wie an einigen Beispielen gezeigt werden konnte, ausschließlich zu Enaminen. *Schiffsche* Basen mit Azomethingruppen werden nicht gebildet. Auch das Umsetzungsprodukt von **II** mit Ammoniak, 5-Methyl-4-ethyl-2[2-amino-propen-(1)-yl-(1)]-thiazol (**23**) liegt ausschließlich in der Enaminform vor.

Auch die Umsetzung mit aromatischen Aminen führt nur zu Enaminen.

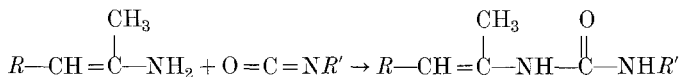
Tab. 2 faßt die Umsetzung von **II** mit verschiedenen prim. Aminen zusammen (**15—23**).

 Tabelle 2. Umsetzung von **II** mit Aminen


Nr.	Amin	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Schmp./Sdp. (°C)
15	3,4,5-Trimethoxyanilin	6	43	75—77
16	2,4,5-Trichloranilin	6	40	103
17	3-Nitroanilin	6	46	72—75
18	4-Ethoxyanilin	6	64	85
19	N-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin	10	67	168/0,5
20	1-Ethyl-3-amino-piperidin	8	64	171—172/0,5
21	2-(2-Aminoethyl)-pyridin	8	35	184—188/0,5
22	2-(2-Aminoethyl)-piperidin	6	51	165—166/0,5
23	Ammoniak	8	93	52—53

Das Kondensationsprodukt von **II** mit Ammoniak (**23**) setzt sich mit Isocyanaten und Isothiocyanaten um, wobei die Enaminstruktur nicht geändert wird (Tab. 3, **24—27**).

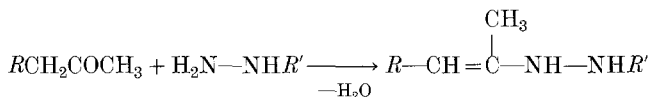
Tabelle 3. *Umsetzung von 5-Methyl-4-ethyl-2-[2-amino-propen-(1)-yl-(1)]-thiazol (**23**) mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten unter Bildung von Harnstoffderivaten*



Nr.	Iso(thio)cyanat	Vers.-Dauer (h)	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
24	Phenylisocyanat	0,5	88	133—137
25	Phenylisothiocyanat	8	16	138
26	<i>p</i> -Chlor-phenylisocyanat	0,5	57	185
27	Hexadecyliso-thiocyanat	12	38	77—79

Auch die Umsetzungsprodukte von **II** mit Hydroazinderivaten sind Enamine (Tab. 4, **28—32**).

Tabelle 4. *Umsetzung von **II** mit Hydrazinderivaten*

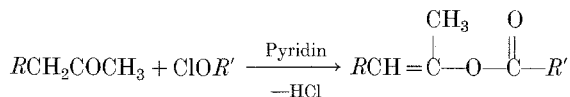


Nr.	Hydrazinderivat	Reaktions- zeit (h)	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
28	2,4-Dinitrophenylhydrazin	6	55	115—117
29	Semicarbazid	2	75	126—127
30	Thiosemicarbazid	3	72	153
31	<i>N</i> -Methylthiosemicarbazid	12	50	191—194
32	Isonicotinsäurehydrazid	6	75	Öl ^a

^a Nicht analysenrein, siehe experimenteller Teil.

Bei der Acylierung von **II** in Pyridinlösung wird die *O*-Acylverbindung gebildet⁶. Auch hier ist die Konjugation der enolischen Doppelbindung mit jener im Thiazolring von Bedeutung (Tab. 5, **33—37**).

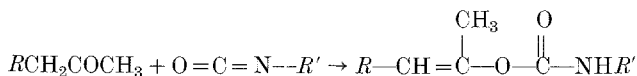
Tabelle 5. Darstellung von Enolestern aus II mit Säurechloriden



Nr.	Säurechlorid	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
33	Benzoylchlorid	12	52	124—127
34	<i>p</i> -Chlorbenzoylchlorid	12	58	102—104
35	<i>p</i> -Nitrobenzoylchlorid	10	51	129—131
36	Adipinsäuredichlorid	10	49	102—104
37	3,5-Dinitrobenzoylchlorid	10	68	155—156

Die Enolform von II setzt sich mit Isocyanaten zu den entsprechenden Urethanen um (Tab. 6, 38—40).

Tabelle 6. Addition von Isocyanaten an die Enolform von II unter Bildung von Urethanen



Nr.	Isocyanat	Vers.-Dauer (h)	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
38	Phenylisocyanat	2	61	126
39	<i>p</i> -Chlor-phenylisocyanat	4	44	121
40	3,4-Dichlor-phenylisocyanat	4	32	152—153

Verschiedene Umsetzungen

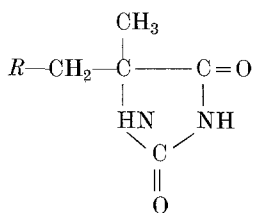
II liefert bei der Umsetzung mit KCN und $(NH_4)_2CO_3$ das entsprechende Hydantoin 41. Mit Acrylnitrilüberschuß setzt sich II im alkalischen Medium unter Aufnahme von 2 mol Acrylnitril zum Bis-Cyanetylderivat 42 um, das nicht ganz analysenrein anfällt.

I addiert 2 mol Blausäure zu 43; dieses Produkt ist sehr unbeständig.

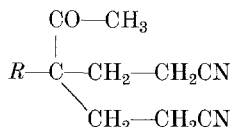
Versuch einer einfachen Synthese von zum Thiazol dehydrierbaren 2-Acetylthiazolin-3

α -Mercaptoketone und Aldehyde kondensieren in Gegenwart von Ammoniak zu Thiazolinen⁸, die mit Schwefel zu Thiazolen dehydriert werden können⁹. Wenn diese Kondensation mit 3-Oxo-butanal (Formylaceton) glatt

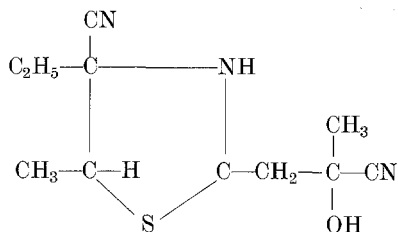
verliefe, hätte man eine einfache Acetylthiazol-Synthese an der Hand, da Formylaceton aus Aceton und Ameisensäureester einfach herstellbar ist¹⁰. Da beim Ansäuern von Formylaceton Selbstkondensation zu Triacetylbenzol



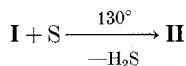
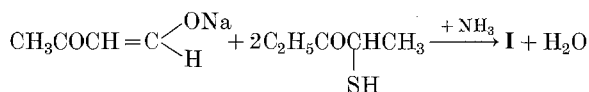
41



42



43



stattfindet¹¹, setzten wir aus der Natriumverbindung, die länger beständig ist, den Aldehyd mit einem Überschuß an α -Mercaptoketon in Freiheit und leiteten dann sofort gasförmiges Ammoniak ein.

Trotz Variation der Temperatur, der Reaktionszeit, des Lösungsmittels, der Zugabe der Reaktionskomponenten etc. konnte keine einheitliche Verbindung isoliert werden. Bei der Rektifikation bei 0,01 Torr erhielt man eine Fraktion von 38—110° mit keinem Haltepunkt und etwas Teer als Rückstand. Die Brechungsindices stiegen dabei von 1,4857 bis auf 1,5405 an. Es kann daraus geschlossen werden, daß sowohl die Aldehyd- als auch die Ketogruppe in Reaktion traten und Kondensationen anderer Art mit dem α -Mercaptoketon abliefern.

Dank

Wir danken dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Zusätzlich zu den im Text aufgeführten Analysen (C, H, N, S, evtl. Cl; Mol.-Gew.) wurden auch für alle anderen Verbindungen diese Werte bestimmt. In allen Fällen waren die gefundenen Werte in sehr guter Übereinstimmung mit den berechneten.

Herstellung von 5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazol (II)

1 mol 5-Methyl-4-ethyl-2-propanonyl-thiazolin-3 (I)² werden mit 1 mol Schwefelpulver im Stickstoffstrom auf 125—135° erhitzt, bis die H₂S-Entwicklung zu Ende ist, und dann bei vermindertem Druck destilliert. Ausbeute 85% d. Th.

Umsetzung von II mit Aldehyden (Tab. 1, 1—14)

Allgemeine Vorschrift: 5 g (0,027 mol) II werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit der stöchiometrischen Menge Aldehyd und 0,3 ml Piperidin versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach Ende der Reaktion wird abgekühlt und kristallisieren gelassen. Man kann auch den Alkohol verdampfen und den Rückstand z. B. aus Benzol-Ethanol oder Essigester umkristallisieren. Die Produkte sind stabil.

Umsetzung von II mit Aminen (Tab. 2, 15—23)

Allgemeine Vorschrift: 5 g (0,027 mol) II und die äquivalente Menge Amine werden in 100 ml Toluol gelöst, mit 0,2 g *p*-Toluolsulfosäure versetzt und unter Auskreisen des Wassers zum Kochen erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wird die Toluollösung mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird aus einem aprotischen Lösungsmittel umkristallisiert oder im Vak. destilliert. Die meist farbigen Produkte erweisen sich als hydrolyseempfindlich.

Umsetzung von 5-Methyl-4-ethyl-2-[2-aminopropen-(1)-Yl-(1)]-thiazol (23) mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten (Tab. 3, 24—27)

Allgemeine Vorschrift: Man löst 23 in Petrolether (60—100°) und versetzt mit der äquimolaren Menge Isocyanatkomponente. Nach längerem Stehen destilliert man den Petrolether ab und kristallisiert das entsprechende Harnstoff- bzw. Thioharnstoffderivat z. B. aus Ethanol um.

*Umsetzung von 23 mit *p*-Nitrobenzoylchlorid*

Zur Lösung von 2 g (0,012 mol) 23 in 30 ml Pyridin werden 2,04 g (0,011 mol) *p*-Nitrobenzoylchlorid zugesetzt und bei 0° 4 h gerührt. Hierauf läßt man noch einige h bei RT rühren, saugt die orangefarbenen Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser und kristallisiert aus Alkohol um. Ausbeute 67% d. Th., Schmp. 161—163°.

C₁₆H₁₇N₃O₃ (331,4). Ber. C 57,98 H 5,18 N 12,68 S 9,67.
Gef. C 58,35 H 5,14 N 12,96 S 9,41.

Umsetzung von II mit Hydrazinderivaten (Tab. 4, 28—32)

5 g II (0,027 mol) werden mit der äquivalenten Menge des Hydrazinderivates und 0,3 g *p*-Toluolsulfosäure in alkoholischer Lösung erhitzt. Hierauf gießt man auf Eiswasser, filtriert und kristallisiert aus Ethanol um. Das Isonicotinsäurehydrazid-Umsetzungsprodukt 32 wurde in Ether aufgenommen, mit Wasser geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und der Etherrückstand im Hochvakuum auf 100° erhitzt.

C₁₅H₁₈N₄SO (302,4). Ber. C 59,57 H 5,99 N 18,52 S 10,60.
Gef. C 58,36 H 6,04 N 17,38 S 10,52.

Überführung von II in die Enolester (Tab. 5, 33—37)

Allgemeine Vorschrift: 3 g (0,01 mol) **II** werden in 30 ml Pyridin gelöst und unter Wasserkühlung allmählich mit 0,012 mol Monocarbonsäure- bzw. 0,024 mol Dicarbonsäuredichlorid gelöst in 20 ml Ether versetzt. Die Reaktionsmischung, die zu einem dicken Brei von Pyridinhydrochlorid erstarrt, wird unter Zusatz von weiteren 100 ml Ether 2—3 h gerührt, über Nacht stehengelassen und dann abgesaugt. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und dann eingedampft. Der Rückstand wird aus einem aprotischen Lösungsmittel umkristallisiert. Die Enolester sind beständige Verbindungen.

Addition von Isocyanaten an II (Tab. 6, 38—40)

Allgemeine Vorschrift: **II** wird mit der äquivalenten Menge des jeweiligen Isocyanates in Petroletherlösung (60—100°) unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion destilliert man das Lösungsmittel ab und kristallisiert das anfallende Urethan z. B. aus Ethanol oder Ethanol/Benzol um.

Hydantoin auf Basis II

18,3 g (0,1 mol) **II** werden in 150 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 34 g (0,35 mol) Ammoniumkarbonat in 175 ml Wasser und 7,3 g (0,11 mol) Zyankali versetzt und 30 min in einer verschlossenen Flasche auf 60—70° erhitzt. Nach Abkühlung setzt man 200 ml Wasser zu und ethert mehrmals aus. Danach trocknet man den Ether (Na_2SO_4), engt ein, trennt die Kristalle durch Filtrieren ab, und wäscht sie mit kaltem Methanol. Ausbeute 19,2 g (76% d. Th.). Schmp. 185—186°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_2$ (253,3). Ber. C 52,15 H 5,95 N 16,59 S 12,65.
Gef. C 52,17 H 5,99 N 17,00 S 12,59.

Umsetzung von II mit Acrylnitril

9,17 g (0,05 mol) **II** werden in 40 ml Ethanol gelöst und unter Rühren mit 2 Plättchen Ätznatron und 15,92 g (0,3 mol) Acrylnitril versetzt. Die Temperatur wird unterhalb 60° gehalten und vor dem Reaktionsende wird 5 min unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend gießt man auf das dreifache Eisvolumen und läßt einige Zeit stehen. Danach nimmt man in Ether auf, schüttelt mit Aktivkohle, filtriert, trocknet mit Na_2SO_4 und destilliert den Ether ab. Hierauf wird im Hochvakuum bei schwach erhöhter Temperatur von Resten flüchtiger Stoffe befreit.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{SO}$ (289,4). Ber. C 62,24 H 6,63 N 14,52 S 11,08.
Gef. C 62,15 H 6,77 N 15,75 S 12,08.

Addition von Blausäure an I

40 g des Thiazolins-3 (**I**), 30 g Blausäure (43 ml) und eine Spatelspitze Zyankali läßt man 4 Wochen in einem abgedunkelten Gefäß verschlossen bei RT stehen. Hierauf verdünnt man mit 200 ml Ether, filtriert von etwas Feststoff ab, behandelt zweimal mit frischer Aktivkohle und filtriert anschließend. Der Ether wird abdestilliert und der Rückstand, ein braunes Öl, im Hochvakuum bei RT von Etherspuren befreit. Die Analyse zeigt, das 2 mol Blausäure addiert wurden. Das Produkt ist hitzeempfindlich.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO}$ (239,3). Ber. C 55,19 H 7,17 N 17,56 S 13,39.
Gef. C 55,02 H 7,19 N 17,64 S 13,48.

Literatur

- ¹ 96. Mitt.: *Asinger F., Schmitz M. K.*, Monatsh. Chem., im Druck.
- ² *Asinger F., Schröder L., Hoffmann S.*, Ann. Chem. **648**, 83 (1961).
- ³ *Kotschetkow N. K.*, [Nachr. Akad. Wiss. (UdSSR) Abt. chem. Wiss.] **1953**, 991; C.A. **49**, 2308 (1955). *Nessmejanow A. N., Kotschetkow N. K., Rybinskaja M. J.*, [Nachr. Akad. Wiss. (UdSSR), Abt. chem. Wiss.] **1954**, 741; C.A. **50**, 5802 (1956). *Nessmejanow A. N., Kotschetkow N. K., Rybinskaja M. J.*, [Nachr. Akad. Wiss. (UdSSR), Abt. chem. Wiss.] **1950**, 350; C.A. **47**, 3035 (1951). *Nessmejanow A. N., Kotschetkow N. K., Dombrowskij Ja. V.*, [Nachr. Akad. Wiss. (UdSSR), Abt. chem. Wiss.] **1955**, 179; C.A. **50**, 1577/d (1956).
- ⁴ *Asinger F., Thiel M.*, Angew. Chem. **70**, 667 (1958). *Asinger F., Schäfer W., Herkelmann G.*, Ann. Chem. **672**, 179 (1964).
- ⁵ *Asinger F., Thiel M., Pallas E.*, Ann. Chem. **602**, 37 (1957). *Asinger F., Thiel M., Kaltwasser H.*, Ann. Chem. **606**, 67 (1957). *Asinger F., Thiel M., Kalzendorf I.*, Ann. Chem. **610**, 25 (1957).
- ⁶ Organikum, 15. Aufl., S. 590. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften. 1977.
- ⁷ Vgl. z. B. *Bucherer H. T., Lieb V. A.*, J. prakt. Chem. [2] **141**, 5 (1934).
- ⁸ *Asinger F., Thiel M., Esser G.*, Ann. Chem. **610**, 33 (1957).
- ⁹ *Asinger F., Thiel M., Schröder L.*, Ann. Chem. **610**, 49 (1957).
- ¹⁰ *Mowry D. T., Ringwald E. L.*, Org. Synthesis **27**, 91; J. Amer. Chem. Soc. **72**, 2037 (1950).
- ¹¹ *Franke W., Kraft R.*, Angew. Chem. **67**, 395 (1955).