

## UNTERSUCHUNGEN IN DER THIAZOLREIHE—IV<sup>27</sup>

### UMSETZUNG VON 2-AMINOTHIAZOL-3-OXIDEN MIT ACYLIERUNGSMITTELN. EIN BEITRAG ZUR AMBIVALENZ NUCLEOPHILER VERBINDUNGEN

G. ENTENMANN\*

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, 7 Stuttgart 80,  
Paffenwaldring 55, Germany

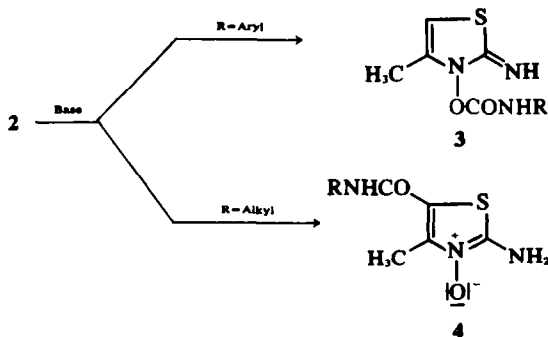
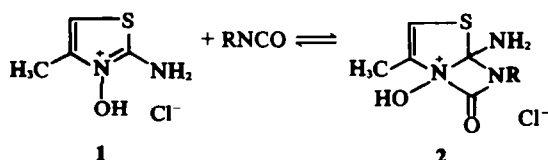
(Received in Germany 6 March 1975; Received in the UK for publication 11 August 1975)

**Zusammenfassung**—2-Amino-4-methylthiazol-3-oxid **5** wird mit Isocyanaten und mit Säurechloriden umgesetzt. Dabei erfolgt der Angriff durch aliphatische Isocyanate in 5-Stellung, durch aromatische Isocyanate aber am N-Oxid Sauerstoff des heterocyclischen Ringes. Säurechloride setzen sich mit **5** zu reaktiven N-Acyllammoniumsalzen um, die sich mit Basen isomerisieren lassen. Dabei werden wie bei den Isocyanaten Unterschiede zwischen den einzelnen Säurechloriden sichtbar: mit aromatischen Säurechloriden erfolgt Substitution des Wasserstoffs in 5-Stellung, mit aliphatischen Verbindungen erhält man Acylierung am exocyclischen Stickstoff. Die Ergebnisse werden mit einfachen MO-Modellen gedeutet.

**Abstract**—2-Amino-4-methylthiazol-3-oxide **5** is reacted with isocyanates and with acid chlorides. Aliphatic isocyanates attack the 5-position aromatic isocyanates, however, attack the N-oxide-oxygen of the heterocyclic ring. Acid chlorides react with **5** giving reactive N-acyllammonium salts which can be isomerized by bases. As with isocyanates differences of the individual acid chlorides can be observed: with aromatic acid chlorides substitution occurs in the 5-position, and with aliphatic compounds acylation is obtained at the exocyclic nitrogen. The results obtained are interpreted by simple MO-models.

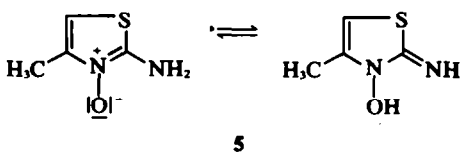
#### EINLEITUNG

2-Amino-3-hydroxythiazoliumchloride **1** reagieren in Dimethylformamid mit Isocyanaten zu 6-Amino-7-hydroxy-4-oxo-diazetidino-[2.3-b]-thiazoliumchloriden **2**.<sup>2</sup>



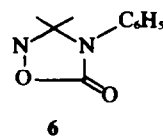
Die Addukte **2** geben beim Behandeln mit Triäthylamin offenkettige Urethane **3**, wenn R ein aromatischer Rest ist, bzw. die Säureamide **4**, wenn es sich bei R um einen aliphatischen Rest handelt. Da die Entstehung von **2** eine Gleichgewichtsreaktion ist<sup>2</sup> und somit die Bildung von **3** und **4** wahrscheinlich über deprotoniertes **1** erfolgt, wurde zum genaueren Studium der Reaktion 2-Amino-4-methylthiazol-3-oxid (**5**) mit verschiedenen Isocyanaten

umgesetzt. Die Versuchsergebnisse legten analoge Umsetzungen mit Säurechloriden nahe.



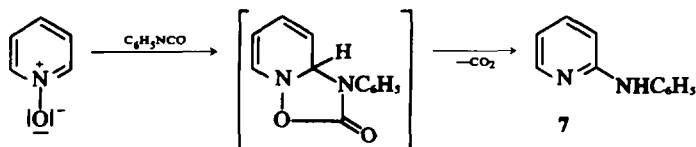
Umsetzung von 2-Amino-4-methylthiazol-3-oxid (**5**) mit Isocyanaten

Bei der Reaktion von Nitronen oder nicht-aromatischen heterocyclischen N-Oxiden wie  $\Delta^1$ -Pyrrolin-N-oxid oder 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid mit Phenylisocyanat<sup>3</sup> erhält man stabile 1,2,4-Oxadiazolone (**6**).

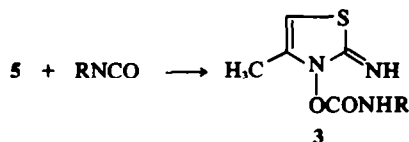


Demgegenüber reagieren aromatische Verbindungen wie die N-Oxide von Pyridin,<sup>3</sup> Isochinolin,<sup>3</sup> Phenanthridin,<sup>3,4</sup> 3-Phenylchinoxalin<sup>5</sup> oder 1-Methylbenzimidazol<sup>6</sup> unter Abspaltung von Kohlendioxid zu Anilinoheteroaromaten wie z.B. **7**.

Setzt man nun 2-Amino-4-methylthiazol-3-oxid (**5**) in Chloroform oder Methylenchlorid mit Arylisocyanaten um, so bleibt erwartungsgemäss die Kohlendioxid-Entwicklung aus. Die isolierten Verbindungen zeigen jedoch nicht die für Oxadiazolone charakteristische Carbonylschwingung<sup>3</sup> bei 1746–1748 cm<sup>-1</sup>, sondern absorbieren bei 1695–1705 cm<sup>-1</sup>. Durch Salzbildung (Hydro-

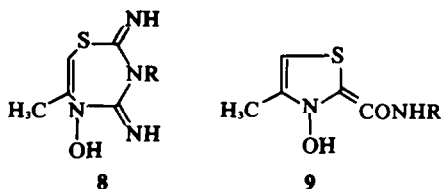


chlorid oder Pikrat) erfolgt eine Verschiebung um ca.  $15\text{ cm}^{-1}$  nach höheren Wellenzahlen (Tabelle 1). Den Produkten wird daher die Urethanstruktur 3 zugeordnet.



Ob 3 über die Stufe des Oxadiazolons gebildet wird oder direkt aus 5 und dem Isocyanat entsteht, kann aufgrund des vorliegenden experimentellen Materials nicht entschieden werden.

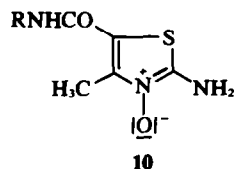
Ausser dem Strukturvorschlag 3 sind noch die Thiadiazepinon-Struktur 8 und die Harnstoffstruktur 9 zu diskutieren. 8 könnte aus dem deprotonierten Bicyclus 2



durch Spaltung der Brückenbindung entstehen. Um diese Strukturmöglichkeit auszuschliessen, wurden 3a und 3e in konzentrierter Salzsäure hydrolysiert. In beiden Fällen erhält man 2-Amino-3-hydroxy-4-methylthiazoliumchlorid mit nahezu quantitativer Ausbeute. 9 läßt sich aufgrund der Carbonylfrequenz ausschliessen, die in 3 wesentlich höher ist, als es für Verbindungen der Struktur 9 zu erwarten wäre (vgl. z.B. 13, Tabelle 5).

Die O-Acylierung von 5 zu den Urethanen 3 gelingt nur mit aromatischen Isocyanaten mit befriedigenden Ausbeuten. Mit Allylisocyanat konnte das entsprechende Urethan noch isoliert werden. Mit anderen aliphatischen Isocyanaten erfolgt jedoch Substitution des Wasserstoff

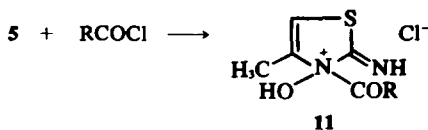
in 5-Stellung und man erhält die C-Acylierungsprodukte 10, die in der Regel als Pikrate isoliert wurden (Tabelle 2).



Die Struktur der Verbindungen 10 folgt eindeutig aus dem Fehlen des Protons in 5-Stellung im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und den analytischen Daten.

#### Umsetzung von 2-Amino-4-methylthiazol-3-oxid (5) mit Säurechloriden

Fügt man bei  $0^\circ\text{C}$  Lösungen von Säurechloriden in Methylenechlorid 5 portionsweise zu, so bilden sich in exothermer Reaktion 1:1-Addukte, die in analysenreiner Form abgesaugt werden können. Diese Addukte zeigen unerwartet hohe Carbonylfrequenzen bei ca.  $1800\text{ cm}^{-1}$  (Tabelle 3) und werden als 3-Acyl-3-hydroxy-2-imino-4-methylthiazoliumchloride 11 aufgefasst.<sup>1</sup>



Der Strukturvorschlag für 11 steht in Einklang mit bereits bekannten N-Acyllammoniumsalzen, für die Carbonylfrequenzen von  $1806\text{--}1827\text{ cm}^{-1}$  angegeben werden.<sup>7</sup> Die Reaktivität von 11 entspricht den Säurechloriden: Amine, Alkohole und Hydrazine werden glatt acyliert.<sup>1</sup>

Die Acylverbindungen 11 wurden mit Basen umgesetzt (Triäthylamin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin). Wenn R ein aromatischer Rest ist, erhält man in glatter Reaktion die 5-Aroyl-2-amino-4-methylthiazol-3-oxide 12,

Tabelle 1. 3-Carbamoyloxy-2-imino-4-methylthiazole 3, Ausbeuten und physikalische Eigenschaften

3	R	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	$\nu_{\text{CO}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$^1\text{H-NMR}$	
					$\delta_{\text{CH}_3}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]
a	$\text{C}_6\text{H}_5$	64	212	$1700^a$	2.40	$6.84^d$
b	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	74	207	$1700^b$	2.48	$6.91^d$
c	$3\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	48	196	$1695^c$	2.46	$6.86^d$
d	$2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	80	186-7	1700	2.46	$6.86^d$
e	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	94	172	1705	2.20	$6.59^e$
f	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$	47	184-5	1695	2.48	$6.90^d$

<sup>a</sup> Pikrat  $1715\text{ cm}^{-1}$

<sup>b</sup> Hydrochlorid  $1715\text{ cm}^{-1}$ .

<sup>c</sup> Hydrochlorid  $1710\text{ cm}^{-1}$ .

<sup>d</sup> In Trifluoressigsäure.

<sup>e</sup> In Dimethylsulfoxid- $d_6$ .

Tabelle 2. 2 - Amino - 5 - carbamoyl - 4 - methylthiazol - 3 - oxide 10, Ausbeuten und physikalische Daten

10	R		Ausb. [%]	Schmp. [°C]	$\nu_{\text{CO}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{CH}_3}$ [ppm]
a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	freie Base		105	1705	2.20 <sup>b</sup>
		Hydrochlorid	37 <sup>a</sup>	205		
		Pikrat		186–7	1740	2.12 <sup>c</sup>
b	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	Pikrat	14	179–180	1740	2.14 <sup>c</sup>
c	$\text{C}_2\text{H}_5$	Pikrat	16	188	1735	2.12 <sup>c</sup>
d	$\text{C}_6\text{H}_{11}$	Pikrat	21	192–193	1730	2.12 <sup>c</sup>
e	$\text{Cl}(\text{CH}_2)_6$	Pikrat	12	173	1735	2.12 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Siehe experimenteller Teil.

<sup>b</sup> In Trifluoressigsäure.

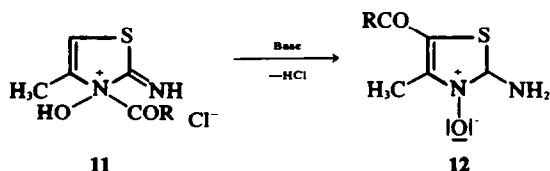
<sup>c</sup> In Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>.

Tabelle 3. 3 - Acyl - 3 - hydroxy - 2 - imino - 4 - methylthiazoliumchloride 11, Ausbeuten und physikalische Eigenschaften

11	R	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	$\nu_{\text{CO}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$^1\text{H-NMR}^a$ $\delta_{\text{CH}_3}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]
a	$\text{CH}_3$	90	128–130	1815	2.22	6.57
b	$\text{C}_2\text{H}_5$	88	126–127	1810	2.23	6.57
c	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	74	128–129	1815	2.22	6.59
d	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	96	114–115	1790	2.21	6.56
e	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	88	134–135	1810	1.85	6.44
f	$\text{C}_6\text{H}_5$	85	140	1778, 1793	2.26	6.60
g	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	91	133	1775, 1795	2.25	6.60
h	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	86	130	1803	2.29	6.62
i	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	89	139	1778	2.27	6.63
k	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	75	134	1787	2.30	6.67

<sup>a</sup> Alle Aufnahmen in Trifluoressigsäure.

die sich leicht in ihre Salze überführen lassen und zum Teil als solche charakterisiert wurden (Tabelle 4).



Die Struktur von 12 ergibt sich aus den Elementaranalysen, den IR-Spektren und insbesondere dem Fehlen des Protons in 5-Stellung im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Ähnlich wie bei den Umsetzungen von 5 mit Isocyanaten geben Reaktionen mit aliphatischen Derivaten von 11 andere Ergebnisse als Reaktionen mit aromatischen Verbindungen. In keinem Falle gelang es in der aliphatischen Reihe, ein den Verbindungen 12 entsprechendes C-acyliertes Produkt zu isolieren, sondern man erhält die 2 - Acylimino - 3 - hydroxythiazole 13 (Tabelle 5).

Tabelle 4. 2 - Amino - 5 - aroyl - 4 - methylthiazol - 3 - oxide 12, Ausbeuten und physikalische Eigenschaften

12	R	Ausb. <sup>a</sup> [%]	Schmp. [°C]	$\nu_{\text{CO}}$ [ $\text{cm}^{-1}$ ]	$^1\text{H-NMR}$ $\delta_{\text{CH}_3}$ [ppm]
a	$\text{C}_6\text{H}_5$	40	145–6	1710	2.40 <sup>b</sup>
	Hydrochlorid	35	183–4	1728	2.42 <sup>b</sup>
b	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	75	161–3	1700	2.43 <sup>c</sup>
	Perchlorat	70	227	1723	2.25 <sup>c</sup>
c	$2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	73			
	Perchlorat	65	202–3	1745	2.20 <sup>c</sup>
d	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	72			
	Hydrochlorid	64	192–4	1730	2.40 <sup>b</sup>
e	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	96	195–7	1715	2.42 <sup>b</sup>
	Perchlorat	91	211–3	1735	2.47 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Die Ausbeuten der freien Verbindungen sind Rohausbeuten, die Ausbeuten der Salze beziehen sich auf eingesetztes 11 und sind Reinausbeuten.

<sup>b</sup> In Trifluoressigsäure.

<sup>c</sup> In Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>.

Tabelle 5. 2 - Acylimino - 3 - hydroxy - 4 - methylthiazole 13, Ausbeuten und physikalische Eigenschaften

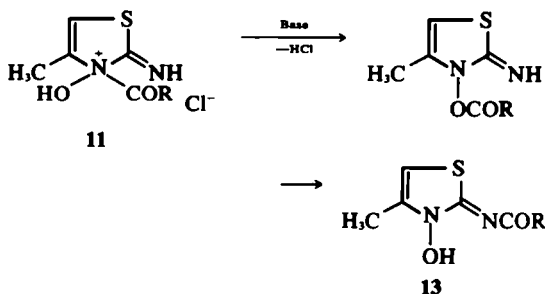
13	R	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	$\nu_{\text{CO}}$ [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR	
					$\delta_{\text{CH}_3}$ [ppm]	$\delta_{\text{H}}$ [ppm]
a	CH <sub>3</sub>	70	171-2	1668	2.48	6.90 <sup>a</sup>
	Hydrochlorid	75	199	1715	2.47	7.10 <sup>b</sup>
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	48	169	1680	2.50	7.05 <sup>b</sup>
c	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50	155-6	1675	2.50	7.07 <sup>b</sup>
d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	75	172	1675	2.47	6.98 <sup>b</sup>
e	CH <sub>2</sub> =CH	13	175-6	1670	2.50	<sup>c</sup> <sup>d</sup>

<sup>a</sup>In CDCl<sub>3</sub>/Trifluoressigsäure.

<sup>b</sup>In Trifluoressigsäure.

<sup>c</sup>Fällt mit Signalen des Crotylrestes zusammen.

<sup>d</sup>In Deuteriochloroform.

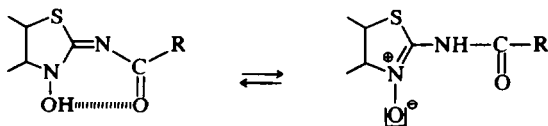


Die Struktur 13\* folgt aus den Elementaranalysen, den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und den IR-Spektren. Insbesondere schliessen die niedrigen Carbonylfrequenzen von 1670-1680 cm<sup>-1</sup> eine O-Acylstruktur aus. Salzbildung erhöht die Carbonylfrequenz erwartungsgemäss stärker als bei den C-acylierten Verbindungen um ca. 45 cm<sup>-1</sup>.

Die Ausbeute an 13 hängt von der verwendeten Base ab: mit 4-Dimethylaminopyridin werden deutlich bessere Ergebnisse erzielt als mit Triäthylamin, Pyridin oder Äthyläthylpropylamin; die Reaktionslösung bleibt im Unterschied zu den letztgenannten Basen hell und die Ausbeuten sind wesentlich höher (13a mit Pyridin 23%, mit 4-Dimethylaminopyridin 70%). Auch in der Reaktionsgeschwindigkeit zeigen sich Unterschiede: bei Verwendung von Pyridin als Base dauert die Reaktion 24 h, während mit den anderen genannten Basen die Reaktion schon beim Zusammengeben der Komponenten erfolgt. Dieser starke Einfluss der Base weist auf einen intermolekularen Verlauf der Reaktion hin; Kreuzungsversuche bestätigen diese Vermutung.<sup>10</sup>

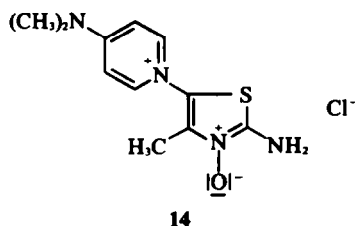
Analoge Abhängigkeiten von Reaktionszeit und Ausmass der Nebenreaktionen von der Base wurden auch bei der Umlagerung von 5 - Acyloxy-oxazolen in 4 - Acyloxazolinone - (5) beobachtet.<sup>8,9</sup> In der zitierten Reaktion reagiert 4-Dimethylaminopyridin 20,000 mal

\*Die Trinitrofluozole 3 und 13 zeigen im UV-Spektrum eine um 15-20 m $\mu$  längerwellige Absorption sowie annähernd doppelt so grosse Extinktionskoeffizienten wie die Thiazol-3-oxide 1, 2, 10 und



12. Ein Gleichgewicht liegt nach den bisherigen Ergebnissen nicht vor.

schneller als Pyridin. Verbesserte Ausbeuten mit 4-Dimethylaminopyridin wurden jedoch nur bei der Isomerisierung der aliphatischen Verbindungen 11a-11e erhalten. Bei den aromatischen Derivaten 11f-11k sinkt die Ausbeute bei Verwendung von 4-Dimethylaminopyridin an Stelle von Triäthylamin. Neben den normalen Umlagerungsprodukten 12 wird mit Ausbeuten bis 44% das Salz 14 isoliert.

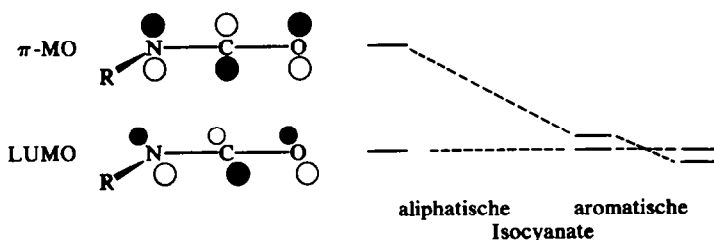


#### DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Zur Acylierung tautomeriefähiger heterocyclischer N-Oxide gibt es nur wenig Untersuchungen. So reagiert 2 - Amino-pyridin - N - oxid in Gegenwart von Pyridin mit verschiedenen Säurechloriden unter Acylierung des exocyclischen Stickstoffs; in Abwesenheit einer Hilfsbase soll mit Benzoylchlorid ein O-Acylprodukt entstehen, das sich beim Umkristallisieren in 2-Benzoylamino-pyridin umlagert.<sup>11,12</sup> 2 - Amino -  $\Delta^1$  - pyrrolin - 1 - oxid reagiert mit Essigsäureanhydrid am exocyclischen Stickstoff; mit Benzoylchlorid lässt sich jedoch das am Sauerstoff benzylierte Produkt als Hydrochlorid isolieren, während in Gegenwart von Natriumhydroxid die Benzoylierung wiederum am exocyclischen Stickstoff erfolgt.<sup>13</sup> 2 - Aminobenzothiazol - 3 - oxid ergibt mit Acetanhydrid ein O-Acyl-Derivat, das sich in festem Zustand langsam, in Dimethylformamid rasch in 2 - Acetimino - 3 - hydroxy-benzthiazol umwandelt.<sup>14</sup>

#### Umsetzung des Thiazols 5 mit Isocyanaten

Die niedrigen Ausbeuten mit aliphatischen Isocyanaten lassen sich deuten, wenn man annimmt, dass sich zunächst neben den 5-Carbamoylverbindungen 10 auch O-Carbamoylderivate bilden, die jedoch selbst unter den milden Reaktionsbedingungen zu verschiedenen Produkten zerfallen. Möglicherweise sind die O-Carbamoylprodukte nur dann zu isolieren, wenn sie wie im Fall der Beispiele mit aromatischem Rest aus der Reaktionslösung auskristallisieren. Nicht erklärt ist damit aber, warum man mit aromatischen Isocyanaten nahezu ausschliesslich am Sauerstoff carbamoylierte Verbindun-



gen erhält, die sich mit Basen nicht in C-carbamoylierte Produkte umlagern lassen. Dieser Befund schliesst einen Angriff unter kinetischer Kontrolle am Sauerstoff mit anschliessender thermodynamisch kontrollierter Umlagerung zu C-carbamoyliertem Produkt aus. Eine mögliche Deutung geht nun von der Vorstellung aus, dass 5 als ambivalentes Nucleophil am Sauerstoff bevorzugt in ladungskontrollierten Reaktionen, am Kohlenstoff hingegen in orbitalkontrollierten Reaktionen angegriffen wird.<sup>15,16</sup> Zum Studium einer solchen Reaktionskontrolle erscheinen jedoch die Isocyanat-Umsetzungen weniger geeignet: Das LUMO der Isocyanate liegt nach CNDO/2-Rechnungen<sup>17</sup> in einer Ebene mit dem Substituenten. Nur wenig energiereicher ist ein  $\pi$ -MO, das senkrecht zur Molekülebene steht und das beim Übergang von aliphatischen zu aromatischen Isocyanaten stärker beeinflusst wird als das LUMO.

Es sind daher keine sehr ausgeprägten Unterschiede im elektrophilen Verhalten zwischen aliphatischen und aromatischen Isocyanaten zu erwarten.† Versucht man nun die Versuchsergebnisse mit dem Modell der Störungstheorie zu deuten, so ergibt sich, dass sowohl aliphatische wie aromatische Isocyanate vorwiegend ladungskontrolliert reagieren, wobei die Ladungskontrolle bei aromatischen Isocyanaten aufgrund der höheren Partialladung am Carbonylkohlenstoff stärker ausgeprägt zu sein scheint.

#### Umsetzungen des Thiazols 5 mit Säurechloriden

Bei den Säurechloriden sind die Verhältnisse einfacher: aliphatische Säurechloride weisen wesentlich höhere Carbonylfrequenzen als aromatische Säurechloride auf, so dass Unterschiede in der Reaktivität bemerkbar sein sollten. EHMO-Berechnungen von Carbonylverbindungen zeigen ferner,<sup>19</sup> dass das LUMO aliphatischer Säurechloride um ca. 1 eV energiereicher ist als das LUMO aromatischer Säurechloride. Die aliphatischen Säurechloride können daher in ladungskontrollierter Reaktion am Sauerstoff angreifen mit anschliessender Acylgruppenwanderung zum exocyclischen Stickstoff; aromatische Säurechloride reagieren orbitalkontrolliert am C-5. Die vorstehend beschriebenen Experimente stehen in Einklang mit diesem Modell.

Derartige Unterschiede in der Selektivität von Säurechloriden sind bislang nur wenig untersucht (vgl. z.B. Lit. 26). Einen Hinweis geben jedoch einige andere Umsetzungen von Säurechloriden mit ambivalenten Nucleophilen: Die Reaktion von Carbonsäurechloriden mit Thiocyanationen führt zu Acylsenfölen.<sup>20,21</sup> Einige aromatische Carbamid-säurechloride ergeben dagegen Amino-

carbonylthiocyanate,<sup>22,23</sup> Kohlensäureesterchloride liefern ein Gemisch aus Alkoxycarbonylthiocyanat und Alkoxycarbonylsenfölen.<sup>24</sup>

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in KBr-Presslingen mit dem Modell 457 der Firma Perkin-Elmer. Die NMR-Spektren wurden mit den Geräten T 60 und A 60 der Firma Varian aufgenommen; die  $\delta$ -Werte sind auf Tetramethylsilan als inneren Standard bezogen.

2 - Amino - 4 - methylthiazol - 3 - oxid (5). 33.4 g (0.2 Mol) 2 - Amino - 3 - hydroxy - 4 - methylthiazoliumchlorid<sup>25</sup> werden in 300 ml Chloroform suspendiert und unter Rühren bei 0°C 20.2 g (0.2 Mol) Triäthylamin zugetropft. Nach 10 Min wird der Niederschlag abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und getrocknet. Das Produkt fällt analysenrein an. Ausbeute: 22 g (85%); Schmp. 142–144°C; C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (130.18) Ber. C, 36.90; H, 4.64; N, 21.52; Gef. C, 36.68; H, 4.69; N, 21.84.

#### Umsetzung von 2 - Amino - 4 - methylthiazol - 3 - oxid (5) mit Isocyanaten

Allgemeine Vorschrift: 2.6 g (0.02 Mol) 5 werden in 30 ml trockenem Methylenchlorid suspendiert und 0.02 Mol Isocyanat in 10 ml Methylenchlorid bei 0°C unter Rühren zugetropft. Nach 3 h wird der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert bzw. die Lösung nach der bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Vorschrift aufgearbeitet.

3 - Phenylcarbamoyloxy - 2 - imino - 4 - methylthiazol (3a). Ausbeute: 3.2 g (64%); Schmp. 212°C unter Zers. (Eisessig); C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (250.30) Ber. C, 52.96; H, 4.45; N, 16.87; S, 12.89; Gef. C, 52.74; H, 4.33; N, 17.07; S, 13.20.

3 - (3 - Chlorphenylcarbamoyloxy) - 2 - imino - 4 - methylthiazol (3b). Ausbeute 4.16 g (74%); Schmp. 207°C (Eisessig); C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl (283.74) Ber. C, 46.56; H, 3.54; N, 14.81; S, 11.30; Cl, 12.49; Gef. C, 46.66; H, 3.38; N, 14.60; S, 11.32; Cl, 12.66. Hydrochlorid: Schmp. 200°C (Eisessig).

3 - (3 - Tolylylcarbamoyloxy) - 2 - imino - 4 - methylthiazol (3c). Ausbeute 2.5 g (48%); Schmp. 196°C (Eisessig); C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (263.31) Ber. C, 54.73; H, 4.96; N, 15.96; S, 12.17; Gef. C, 54.86; H, 4.67; N, 15.69; S, 11.94.

3 - (2 - Tolylylcarbamoyloxy) - 2 - imino - 4 - methylthiazol (3d). Ausbeute 4.2 g (80%); Schmp. 186–187°C (Äthanol); C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·HCl (299.70) Ber. C, 48.08; H, 4.71; N, 14.02; S, 10.70; Gef. C, 48.24; H, 4.76; N, 13.53; S, 10.86.

3 - Benzolsulfonylcarbamoyloxy-2-imino-4-methylthiazol (3e). Ausbeute 5.9 g (94%); Schmp. 172°C (Eisessig); C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (312.35) Ber. C, 42.30; H, 3.55; N, 13.46; S, 20.54; Gef. C, 42.20; H, 3.50; N, 13.17; S, 20.71.

3 - (Allylcarbamoyloxy) - 2 - imino - 4 - methylthiazol (3f). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Essigsäureäthylester versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 2.0 g (47%); Schmp. 184–185°C (Acetonitril); C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (213.26) Ber. C, 45.06; H, 5.20; N, 19.70; S, 15.04; Gef. C, 44.86; H, 5.29; N, 19.64; S, 15.04.

2 - Amino - 5 - benzylcarbamoyl - 4 - methylthiazol - 3 - oxid (10a). Ausbeute 1.5 g (29%); Schmp. 104–105°C (Acetonitril); C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (263.31) Ber. C, 54.74; H, 4.97; N, 15.96; S, 12.18; Gef. C, 54.71; H, 4.95; N, 16.18; S, 12.15. In die Lösung wird Chlorwasserstoff eingeleitet, das Hydrochlorid von 10a abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 0.5 g (8%); Schmp. 205°C (Eisessig). 10a wird in möglichst wenig Essigsäureäthylester gelöst und die Lösung mit der gleichen Menge einer gesättigten Lösung von

†Der geringe Unterschied zwischen aliphatischen und aromatischen Isocyanaten zeigt sich auch in den IR-Spektren: Die Isocyanatbande aromatischer Verbindungen schwankt über einen grösseren Bereich und überdeckt auch das Gebiet der aliphatischen Isocyanate.<sup>18</sup>

Pikrinsäure in Essigsäureäthylester versetzt. Das Pikrat von **10a** wird abgesaugt. Ausbeute quantitativ, Schmp.: 186–187°C (Eisessig);  $C_{12}H_{16}N_6O_9S$  (492.43) Ber. C, 43.90; H, 3.29; N, 17.07; S, 6.51; Gef. C, 44.12; H, 3.32; N, 17.21; S, 6.65.

**2-Amino-5-allylcarbamoyl-4-methylthiazol-3-oxid (10b)-Pikrat.** Das Lösungsmittel wird *i. Vak.* abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Essigsäureäthylester versetzt, das ausgefallene **3** abfiltriert und das Filtrat mit der gleichen Menge einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Essigsäureäthylester versetzt. Das Pikrat von **10b** wird abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 1.2 g (14%); Schmp. 179–180°C (Eisessig);  $C_{14}H_{14}N_6O_9S$  (442.38) Ber. C, 38.01; H, 3.19; N, 19.00; S, 7.25; Gef. C, 38.78; H, 3.35; N, 18.98; S, 7.40.

**5-Äthylcarbamoyl-2-amino-4-methylthiazol-3-oxid (10c),—Pikrat.** Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung von **10b** beschrieben. Ausbeute 1.4 g (16%), Schmp. 188°C (Eisessig);  $C_{13}H_{14}N_6O_9S$  (430.36) Ber. C, 36.28; H, 3.28; N, 19.54; S, 7.45; Gef. C, 36.42; H, 3.33; N, 19.41; S, 7.53.

**2-Amino-5-cyclohexylcarbamoyl-4-methylthiazol-3-oxid (10d),—Pikrat.** Der aus Dicyclohexylharnstoff und nicht umgesetztem **5** bestehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wie bei der Darstellung von **10b** beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute 2.0 g (21%), Schmp. 192–193°C (Eisessig);  $C_{17}H_{19}N_6O_9S$  (483.44) Ber. C, 42.23; H, 3.97; N, 17.38; S, 6.64; Gef. C, 42.10; H, 4.17; N, 17.27; S, 6.53.

**2-Amino-5-(6-Chlor-n-hexylcarbamoyl)-4-methylthiazol-3-oxid (10e)-Pikrat.** Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung von **10b** beschrieben. Ausbeute 1.2 g (12%), Schmp. 173°C (Eisessig);  $C_{17}H_{21}N_6O_9S$  (520.85) Ber. C, 39.20; H, 4.06; N, 16.14; S, 6.16; Cl, 6.81; Gef. C, 39.10; H, 4.32; N, 15.88; S, 6.32; Cl, 6.86.

#### Umsetzung von **5** mit Säurechloriden.

**Allgemeine Vorschrift:** 0.022 Mol Säurechlorid werden in 30 ml trockenem Methylchlorid gelöst und unter Rühren bei 0°C 0.02 Mol **5** portionsweise zugegeben. Das Thiazol geht zunächst in Lösung, nach einigen Minuten beginnen sich die Addukte **11** in reiner Form abzuscheiden. Nach 3 h werden die Produkte abgesaugt und getrocknet.

#### 3-Acyl-2-amino-3-hydroxy-4-methylthiazoliumchloride **11**

3-Acetyl- <b>11a</b>	Ber.	$C_6H_9N_2O_2S$ (208.63)
	Gef.	C, 34.54; H, 4.35; N, 13.43; C, 34.01; H, 4.68; N, 13.82
3-Propionyl- <b>11b</b>	Ber.	$C_7H_{11}N_2O_2S$ (222.71)
	Gef.	C, 37.75; H, 4.97; N, 12.58; C, 37.02; H, 4.91; N, 12.52
3-n-Butyryl- <b>11c</b>	Ber.	$C_8H_{13}N_2O_2S$ (236.73)
	Gef.	C, 40.57; H, 5.54; N, 11.84; C, 40.57; H, 5.61; N, 11.98
3-Crotonyl- <b>11d</b>	Ber.	$C_8H_{11}N_2O_2S$ (234.72)
	Gef.	C, 40.94; H, 4.73; N, 11.94; C, 40.52; H, 4.79; N, 11.82
3-Phenylacetyl- <b>11e</b>	Ber.	$C_{12}H_{13}N_2O_2S$ (284.77)
	Gef.	C, 50.61; H, 4.60; N, 9.84; C, 50.44; H, 4.88; N, 10.09
3-Benzoyl- <b>11f</b>	Ber.	$C_{11}H_{11}N_2O_2S$ (270.74)
	Gef.	C, 48.80; H, 4.09; N, 10.35; C, 48.81; H, 4.16; N, 10.66
3-p-Toluoyl- <b>11g</b>	Ber.	$C_{12}H_{13}N_2O_2S$ (284.77)
	Gef.	C, 50.61; H, 4.60; N, 9.84; C, 50.35; H, 4.61; N, 9.83
3- $\sigma$ -Chlorbenzoyl- <b>11h</b>	Ber.	$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (270.74)
	Gef.	C, 43.28; H, 3.30; N, 9.19; C, 42.65; H, 3.64; N, 9.22
3-p-Chlorbenzoyl- <b>11i</b>	Ber.	$C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (270.74)
	Gef.	C, 43.28; H, 3.30; N, 9.19; C, 43.20; H, 3.66; N, 9.08
3-p-Nitrobenzoyl- <b>11k</b>	Ber.	$C_{11}H_{10}N_2O_4S$ (315.74)
	Gef.	C, 41.84; H, 3.20; N, 13.31; C, 41.91; H, 3.31; N, 13.71

#### Umsetzung der 3-Acyl-2-amino-3-hydroxythiazoliumchloride **11** mit Basen

**Allgemeine Vorschrift für 3-Aroyl-Derivate:** 0.01 bis 0.02 Mol des 3-Aroyl-2-amino-3-hydroxy-4-methylthiazoliumchlorids **11** werden in 20 bis 40 ml Methylchlorid suspendiert und unter Rühren und Kühlen mit der äquivalenten Menge Triäthylamin versetzt. Die entstehende Lösung wird—soweit nicht anders angegeben—nach 2 h filtriert, das Lösungsmittel *i. Vak.* abdestilliert und der Rückstand mit 5 bis 10 ml Äthanol versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und zur Charakterisierung in das Hydrochlorid oder Perchlorat übergeführt.

**2-Amino-5-benzoyl-4-methylthiazol-3-oxid (12a).** Ansatz: 1.0 g (3.6 Mol) **11f**, 0.36 g (3.6 mMol) Triäthylamin, 20 ml Methylchlorid; Ausbeute: 0.35 g (40%), Schmp. 145–146°C (Acetonitril); Hydrochlorid: Schmp. 183–184°C (Eisessig);  $C_{11}H_{11}N_2O_2S$  (270.75) Ber. C, 48.80; H, 4.09; N, 10.35; S, 11.84; Cl, 13.09; Gef. C, 49.35; H, 4.22; N, 10.34; S, 11.60; Cl, 13.15.

**2-Amino-5-p-toluoyl-4-methylthiazol-3-oxid (12b).** Ansatz: 4.15 g (14.6 mMol) **11g**, 1.47 g (14.6 mMol) Triäthylamin, 60 ml Methylchlorid; Ausbeute: 2.8 g (75%), Schmp. 161–163°C (Acetonitril);  $C_{12}H_{13}N_2O_2S$  (284.81) Ber. C, 58.04; H, 4.87; N, 11.28; S, 12.92; Gef. C, 58.36; H, 4.99; N, 11.12; S, 12.93. Perchlorat: Schmp. bei ~227°C Verpuffung (Essigsäure).

**2-Amino-5- $\sigma$ -chlorbenzoyl-4-methylthiazol-3-oxid (12c).** Ansatz: 4.7 g (15.4 mMol) **11h**, 1.55 g (15.4 mMol) Triäthylamin, 60 ml Methylchlorid. Das Lösungsmittel wird *i. Vak.* abdestilliert und der Rückstand in das Perchlorat übergeführt. Ausbeute 3.7 g (65%), Schmp. 202–203°C (Eisessig);  $C_{11}H_{10}N_2O_2S$  (270.74) Ber. C, 35.77; H, 2.72; N, 7.59; S, 8.69; Cl, 19.22; Gef. C, 35.54; H, 2.85; N, 7.35; S, 8.71; Cl, 19.14.

**2-Amino-5-p-chlorbenzoyl-4-methylthiazol-3-oxid (12d).** Ansatz: 4.9 g (16 mMol) **11i**, 1.6 g (16 mMol) Triäthylamin, 60 ml Methylchlorid. Der Niederschlag (1.5 g, 35%) wird abgesaugt und in das Hydrochlorid übergeführt. Aus dem Filtrat werden durch Einleiten von Chlorwasserstoff weitere 1.4 g (29%) **12d** als Hydrochlorid gefällt. Schmp. 192–194°C (Eisessig);  $C_{11}H_{10}N_2O_2S$  (270.74) Ber. C, 43.28; H, 3.30; N, 9.19; S, 10.50; Cl, 23.24; Gef. C, 43.37; H, 3.45; N, 9.10; S, 10.59; Cl, 23.33.

**2-Amino-4-methyl-5-p-nitrobenzoylthiazol-3-oxid (12e).** Ansatz: 1.86 g (5.9 mMol) **11k**, 0.59 g (5.9 mMol) Triäthylamin, 20 ml Methylchlorid. Der Niederschlag wird abgesaugt (1.6 g, 96%, Schmp. 195–197°C) und in das Perchlorat übergeführt. Ausbeute 2.02 g (91%), Schmp. 211–213°C (Zers.) (Eisessig);  $C_{11}H_{10}N_2O_4S$  (315.74) Ber. C, 34.79; H, 2.65; N, 11.07; S, 8.44; Cl, 9.34; Gef. C, 34.61; H, 2.91; N, 10.93; S, 8.45; Cl, 9.58.

**2-Acetylrimino-3-hydroxy-4-methylthiazol (13a).** (1) Verwendung von Pyridin als Base. Ansatz: 2.08 g (0.01 Mol) **11a**, 0.79 g (0.01 Mol) Pyridin, 20 ml Methylchlorid. Das Pyridin wird in etwas Methylchlorid bei 0°C unter Rühren zu einer Suspension von **11a** in Methylchlorid getropft. Der Ansatz wird 24 h gerührt, filtriert, das Lösungsmittel *i. Vak.* abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml Äthanol versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt. Ausbeute 0.4 g (23%), Schmp. 171–172°C (Äthanol);  $C_6H_9N_2O_2S$  (208.63) Ber. C, 41.85; H, 4.69; N, 16.27; S, 18.62; Gef. C, 41.65; H, 4.82; N, 16.37; S, 18.26. (2) Verwendung von 4-Dimethylaminopyridin als Base. Ansatz: 2.08 g (0.01 Mol) **11a**, 1.22 g (0.01 Mol) 4-Dimethylaminopyridin. Ausführung wie unter (1) beschrieben, Reaktionsdauer 1 h; Ausbeute 1.22 g (70%). (3) Verwendung von Triäthylamin als Base. Ansatz: 3.86 g (18.5 mMol) **11a**, 1.86 g (18.5 mMol) Triäthylamin, 70 ml Methylchlorid. Ausführung wie unter (1) beschrieben. Reaktionsdauer 1 h. Das Lösungsmittel wird *i. Vak.* abdestilliert, der Rückstand mit 10 ml chlorwasserstoff-gesättigtem Äther gerührt, abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und umkristallisiert. Man erhält das Hydrochlorid von **13a** Ausbeute 2.9 g (75%), Schmp. 199°C (Zers.) (Eisessig);  $C_6H_9N_2O_2S$  (208.63) Ber. C, 34.54; H, 4.35; N, 13.43; S, 15.37; Cl, 17.01; Gef. C, 34.74; H, 4.37; N, 13.61; S, 15.60; Cl, 17.24.

**2-Propionylimino-3-hydroxy-4-methylthiazol (13b).** Ansatz: 5.2 g (23 mMol) **11b**, 2.35 g (23 mMol) Triäthylamin, 70 ml Methylchlorid. Das in etwas Methylchlorid gelöste Amin wird bei 0°C zur Suspension von **11b** in Methylchlorid getropft. Nach 1 h wird die Lösung *i. Vak.* auf 1/3 eingeeengt und der

Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 1.8 g (48%), Schmp. 169°C (Acetonitril);  $C_7H_{10}N_2O_2S$  (186.24) Ber. C, 45.14; H, 5.41; N, 15.04; S, 17.22; Gef. C, 44.84; H, 5.11; N, 14.97; S, 17.32.

2 - n - Butyrylimino - 3 - hydroxy - 4 - methylthiazol (13c). Ansatz: 2.37 g (0.01 Mol) 11c, 1.22 g (0.01 Mol) 4-Dimethylaminopyridin, 50 ml Methylenchlorid. Das in etwas Methylenchlorid gelöste 4-Dimethylaminopyridin wird bei 0°C zur Suspension von 11c in Methylenchlorid getropft. Nach 1 h wird der aus 15 bestehende Niederschlag abgesaugt (0.4 g), das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1.0 g (50%), Schmp. 155–156°C (Äthanol);  $C_8H_{12}N_2O_2S$  (200.27) Ber. C, 47.98; H, 6.04; N, 13.99; S, 16.01; Gef. C, 48.06; H, 6.20; N, 14.19; S, 16.20.

2 - Phenylacetylimino - 3 - hydroxy - 4 - methylthiazol (13d). Ansatz: 2.82 g (0.01 Mol) 11d, 1.22 g (0.01 Mol) 4-Dimethylaminopyridin, 50 ml Methylenchlorid. Das in Methylenchlorid gelöste 4-Dimethylaminopyridin wird zur Suspension von 11d in Methylenchlorid bei 0°C zugetropft. Nach 2 h wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 2.1 g (75%), Schmp. 172°C (Äthanol);  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  (248.31) Ber. C, 58.04; H, 4.87; N, 11.28; S, 12.92; Gef. C, 57.93; H, 5.05; N, 11.39; S, 13.04.

2 - Crotonoylimino - 3 - hydroxy - 4 - methylthiazol (13e). Ansatz: 2.35 (0.01 Mol) 11e, 1.01 g (0.01 Mol) Triäthylamin, 40 ml Methylenchlorid. Das Triäthylamin wird bei 0°C zur Suspension von 11e in Methylenchlorid getropft. Nach einer h wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute 0.25 g (13%), Schmp. 175–176°C;  $C_8H_{10}N_2O_2S$  (198.25) Ber. C, 48.47; H, 5.09; N, 14.13; S, 16.17; Gef. C, 48.48; H, 4.81; N, 13.99; S, 16.43.

2 - Amino - 3 - hydroxy - 4 - methyl - 5 - (4 - dimethylaminopyridino)thiazoliumchlorid (14). Ansatz: 4.8 g (16.8 mMol) 11g, 2.05 g (16.8 mMol) 4-Dimethylaminopyridin, 50 ml Methylenchlorid. Das in etwas Methylenchlorid gelöst 4-Dimethylaminopyridin wird bei 0°C zur Suspension von 11g in Methylenchlorid getropft. Nach 2 h Rühren wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 1.8 g (44%), Schmp. 248°C (Nitromethan);  $C_{11}H_{13}N_4SCl$  (242.78) Ber. C, 48.77; H, 5.59; N, 20.70; S, 11.85; Cl, 13.10; Gef. C, 48.64; H, 5.51; N, 20.23; S, 11.99; Cl, 13.45. Auf analoge Weise erhält man 15 über 11a mit 12%, über 11c mit 17% und über 11e mit 21% Ausbeute.

## REFERENCES

- <sup>1</sup>G. Entenmann, *Synthesis* 377 (1975).
- <sup>2</sup>G. Entenmann, *Tetrahedron Letters* 3279 (1974).
- <sup>3</sup>H. Seidl, R. Huisgen und R. Grashey, *Chem. Ber.* **102**, 926 (1969).
- <sup>4</sup>E. Hayashi, *J. Pharm. Soc. Jap. (Yakugaku Zasshi)* **81**, 1030 (1969); *C.A.* **55**, 2731 (1961).
- <sup>5</sup>E. Hayashi, *J. Pharm. Soc. Jap. (Yakugaku Zasshi)* **82**, 1093 (1962); *C.A.* **58**, 4551 (1963).
- <sup>6</sup>S. Takahashi und H. Kanó, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 1290 (1964).
- <sup>7</sup>J. V. Paukstelis und Moon-geu Kim, *J. Org. Chem.* **39**, 1503 (1974).
- <sup>8</sup>G. Höfle und W. Steglich, *Tetrahedron Letters* 4727 (1970).
- <sup>9</sup>W. Steglich und G. Höfle, *Chem. Ber.* **104**, 3644 (1971).
- <sup>10</sup>G. Entenmann, unveröffentlichte Untersuchungen.
- <sup>11</sup>A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* 191 (1957).
- <sup>12</sup>R. A. Jones und A. R. Katritzky, *Ibid.* 2937 (1960).
- <sup>13</sup>A. R. Forrester und R. H. Thomson, *Ibid.* 5632 (1963).
- <sup>14</sup>T. A. Liss, *Chem. Ind.* 368 (1964).
- <sup>15</sup>G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 223 (1968).
- <sup>16</sup>R. F. Hudson, *Angew. Chem.* **85**, 63 (1973).
- <sup>17</sup>K. N. Houk, R. W. Strozier und J. A. Hall, *Tetrahedron Letters* 897 (1974).
- <sup>18</sup>H. Hoyer, *Chem. Ber.* **89**, 2677 (1956).
- <sup>19</sup>K. Yates, S. L. Klemenko und I. G. Csizmadia, *Spectrochim. Acta A* **25**, 765 (1969).
- <sup>20</sup>R. H. Patton und J. H. Simons, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 2017 (1955).
- <sup>21</sup>W. Ruske und M. Keilert, *Chem. Ber.* **94**, 2695 (1961).
- <sup>22</sup>J. Goerdeler und D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.* **731**, 120 (1970).
- <sup>23</sup>L. A. Spurlock und P. E. Newallis, *J. Org. Chem.* **33**, 2073 (1968).
- <sup>24</sup>A. Takamizawa, K. Hirai und K. Masui, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **36**, 1214 (1963); *C.A.* **60**, 1747 (1964).
- <sup>25</sup>E. Beyer und G. Ruhlig, *Chem. Ber.* **89**, 107 (1956).
- <sup>26</sup>C. S. Giam, E. E. Knaus und F. M. Pasutto, *J. Org. Chem.* **39**, 3565 (1974).
- <sup>27</sup>III. Mitteilung: G. Entenmann, *Organic Mass Spectr.* im Druck.