

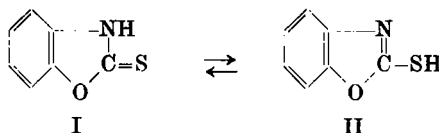
146. Helmut Zinner und Käte Niendorf: Benzazole, III. Mitteil.¹⁾: Zur Tautomerie des Benzoxazolthions

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Rostock]

(Eingegangen am 19. Dezember 1955)

Benzoxazolthion reagiert beim Methylieren mit Diazomethan oder mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung sowohl in der Mercapto- als auch in der Thion-Form. Aus dem so erhaltenen Gemisch von *S*-Methyl- und *N*-Methyl-Derivat können die beiden Komponenten isoliert werden. Das Acetyl- und das Benzoyl-benzoxazolthion leiten sich wahrscheinlich von der Mercapto-Form ab. Eine direkte Umsetzung des Benzoxazolthions mit Sulfonsäurechloriden gelingt nicht; *N*-Sulfonyl-benzoxazolthione lassen sich aus den 2-Sulfamino-phenolen durch Kondensation mit Thiophosgen darstellen.

Kürzlich wurde berichtet²⁾, daß beim Benzoxazol von den beiden diskutierten Formen, der Lactam- und der Lactim-Form, nur die erstere bei chemischen Reaktionen in Erscheinung trat. Durch Einführen von Nitrogruppen in den Benzolkern wurden die Tautomerieverhältnisse im Heteroring nicht prinzipiell verändert; auch das 5.7-Dinitro-benzoxazol¹⁾ reagierte praktisch nur als Lactam. In unsere Untersuchungen über Benzazole bezogen wir das Schwefelanalogon des Benzoxazols, das Benzoxazolthion, ein, das theoretisch auch in einer „Lactam-“ (I) und einer „Lactim-Form“ (II) auftreten kann, die man hier besser als Thion- (I) und Mercapto-Form (II) bezeichnet.



Aus den Angaben der Literatur³⁻⁶⁾ war zu entnehmen, daß bisher bei direkten chemischen Umsetzungen nur Derivate der Mercapto-Form erhalten wurden. Zur Klärung der Frage, ob das Benzoxazolthion wirklich nur in der einen Form reagiert oder ob vielleicht Abkömmlinge beider Formen bei chemischen Reaktionen gebildet werden, schien uns die Methylierung besonders geeignet zu sein.

Die direkte Methylierung des Benzoxazolthions mit Dimethylsulfat oder mit Methyljodid war schon einmal von R. D. Desai und Mitarbb.⁵⁾ versucht worden; über Reinheit und Einheitlichkeit des dabei erhaltenen Öls wurden aber keine Angaben gemacht.

Beim Methylieren des Benzoxazolthions mit Diazomethan bekamen wir als Rohprodukt auch zunächst ein bräunliches Öl, das bei der Wasserdampfdestillation größtenteils überging; als Rückstand verblieben in einer Ausbeute von

¹⁾ II. Mitteil.: H. Zinner u. H. Herbig, Chem. Ber. 88, 1241 [1955].

²⁾ H. Zinner u. H. Herbig, Chem. Ber. 88, 693 [1955].

³⁾ P. Seidel, J. prakt. Chem. [2] 42, 445 [1890].

⁴⁾ F. A. Kalckhoff, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1825 [1883].

⁵⁾ R. D. Desai, R. F. Hunter u. A. Rahman Khan Khalidi, J. chem. Soc. [London] 1934, 1190. ⁶⁾ L. Katz u. M. S. Cohen, J. org. Chemistry 19, 770 [1954].

3.6 % der Theorie (bezogen auf eingesetztes Benzoxazolthion) feine Nadeln, die sich als identisch mit dem *N*-Methyl-benzoxazolthion (III) erwiesen, dessen Struktur durch die Synthese von P. Seidel³⁾ aus 2-Methylamino-phenol und Thiophosgen bewiesen worden war.

Das mit Wasserdampf als farbloses Öl übergegangene Produkt wurde anschließend im Hochvakuum destilliert. Die mit einer Ausbeute von 73 % der Theorie gewonnene, einheitliche, ölige Substanz schien identisch zu sein mit dem *S*-Methyl-benzoxazolthion (IV), das in der Literatur von E. Hoggarth⁷⁾ schon einmal kurz erwähnt worden war. Wir konnten den Beweis für diese Struktur erbringen: Beim Erwärmen mit Salzsäure trat Hydrolyse in Benzoxazon und Methylmercaptan ein. Die Methylgruppe mußte also am Schwefel gebunden sein.

Das *S*-Methyl-benzoxazolthion erstarrte beim Abkühlen zu einer Kristallmasse, die bei 8° wieder schmolz. Es ist bemerkenswert, daß die Substanz ein gut kristallisiertes Monohydrat bildete. Schon bei der Wasserdampfdestillation stellten wir fest, daß das Öl bei genügend guter Kühlung im Kühler und in der Vorlage zu Kristallen erstarrte. Diese gaben beim Trocknen sehr schnell Wasser ab und gingen in ein Öl über, das beim Aufbewahren in einer mit Wasserdampf gesättigten Atmosphäre oder beim Schütteln mit kaltem Wasser wieder in das kristallisierte Monohydrat vom Schmp. 30° überging.

Wir untersuchten nun auch die Methylierung des Benzoxazolthions mit Dimethylsulfat im wäßrigen Medium bei verschiedenen p_H -Werten, um zu sehen, ob die Anteile des gebildeten *S*-Methyl- und des *N*-Methyl-benzoxazolthions vom p_H der Lösung abhängig sind. Es zeigte sich, daß auch in alkalischer Lösung, wo das Natriumsalz des Benzoxazolthions vorliegt, hauptsächlich *S*-Methyl-benzoxazolthion (etwa 70 % der Theorie) neben etwas *N*-Methyl-benzoxazolthion (1.2 % d. Th. bei p_H 9, 0.7 % bei p_H 13) gebildet wird. In saurem Medium erhielten wir wenig *S*-Methyl-benzoxazolthion neben einer größeren Menge von Benzoxazon und Methylmercaptan. Das kann so gedeutet werden, daß das zunächst gebildete *S*-Methyl-benzoxazolthion anschließend durch die anwesende Säure zu Methylmercaptan und Benzoxazon⁸⁾ hydrolysiert wurde. Wahrscheinlich entstand auch bei der sauren Methylierung etwas *N*-Methyl-benzoxazolthion. Dieses konnte aber neben der großen Menge des entstandenen Benzoxazolons nicht isoliert werden.

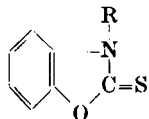
Die Methylierungsversuche zeigten also, daß bei Reaktionen des Benzoxazolthions sowohl die Mercapto- als auch die Thion-Form in Erscheinung tritt. Wahrscheinlich liegt in Lösungen ein Gleichgewicht zwischen beiden vor. In welchen Mengenverhältnissen die Tautomeren vorliegen, kann allerdings nicht gesagt werden, denn es ist möglich, daß sich das Gleichgewicht rasch einstellt und daß die eine Form mit einem Reagens (z. B. die stärker saure Mercapto-Form mit Diazomethan) schneller reagiert als die andere.

Wir versuchten nun, auch durch Acetylieren und Benzoylieren des Benzoxazolthions zu Acylderivaten beider Formen zu kommen, konnten aber nur jeweils ein Acetyl-⁴⁾ (V) und ein Benzoyl-Derivat (VI) isolieren. Es ist

⁷⁾ J. chem. Soc. [London] 1949, 3312.

⁸⁾ Das Benzoxazonon läßt sich bekanntlich in saurem Medium nicht mit Dimethylsulfat methylieren²⁾.

anzunehmen, daß sich die beiden isolierten Acylderivate von der Mercapto-Form ableiten. Ein exakter Strukturbeweis ist uns bisher nicht gelungen; denn die Synthese der *N*-Acyl-benzoxazolthione, die von den zuvor genannten *S*-Acylderivaten verschieden sein müßten, aus 2-Acylamino-phenolen und Thiophosgen führte nur zu einer harzigen Masse.



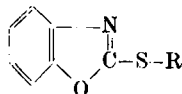
III: R = CH₃-

VIII: R = C₆H₅·SO₂-

IX: R = CH₃·C₆H₄·SO₂-

X: R = CH₃·CO·NH·C₆H₄·SO₂-

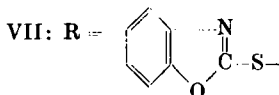
XI: R = CH₃·SO₂-



IV: R = CH₃-

V: R = CH₃·CO-

VI: R = C₆H₅·CO-



Die direkte Synthese der Sulfonyl-benzoxazolthione aus Benzoxazolthion und Sulfonsäurechloriden gelang nicht. Bei allen Umsetzungen (mit Benzol-, *p*-Toluol-, *p*-Acetaminobenzol- und Methansulfonsäurechlorid) isolierten wir neben einem Teil des Ausgangsproduktes überraschenderweise immer ein gleiches Reaktionsprodukt, das Bis-[benzoxazolyl-(2)]-disulfid⁹⁾ (VII). Es hatte also keine Sulfonierung stattgefunden, sondern das Benzoxazolthion wurde statt dessen durch den Luftsauerstoff zu dem Disulfid oxydiert.

Die *N*-Sulfonyl-benzoxazolthione (VIII–XI), die uns für die Austestung auf antibakterielle Eigenschaften interessierten, stellten wir aus den 2-Sulfamino-phenolen durch Kondensation mit Thiophosgen in einer Lösung von Dioxan und Pyridin dar. Es sind gut kristallisierte, beständige Substanzen.

Beschreibung der Versuche

Benzoxazolthion: 27.0 g *o*-Aminophenol werden mit 20 ccm Schwefelkohlenstoff, 2.5 g Kaliumhydroxyd und 10 ccm Äthanol 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man löst die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Kristallmasse in Wasser auf, fällt aus der Lösung das Benzoxazolthion mit 2*n* HCl aus und kristallisiert das Rohprodukt aus Äthanol und Wasser (1:3) um. Ausb. 23 g (61% d. Th.), Schmp. 193° (Lit.¹⁰⁾ 192–193°).

Die Methylierung des Benzoxazolthions

a) 4.5 g Benzoxazolthion werden in 300 ccm Äther gelöst und unter Rühren langsam mit 70 ccm einer 2.5-proz. äther. Diazomethanlösung versetzt. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende braune Öl wird mit Wasserdampf destilliert. Im Destillationskolben kristallisiert beim Abkühlen das *N*-Methyl-benzoxazolthion (III) in feinen Nadeln aus. Diese werden abfiltriert und aus Äthanol und Wasser (1:3) umkristallisiert. Ausb. 0.18 g (3.6% d. Th.), Schmp. 132°.

Das *S*-Methyl-benzoxazolthion (IV) geht bei der Wasserdampfdestillation zunächst als Öl über und erstarrt dann in der mit Eis gekühlten Vorlage als kristallisiertes

⁹⁾ St. v. Chelmicki, J. prakt. Chem. [2] 42, 443 [1890].

¹⁰⁾ Vergl. Beilstein, II. Erg.-W., Bd. 27, S. 224.

S-Methyl-benzoxazolthion-monohydrat ($C_8H_7ONS \cdot H_2O$). Dieses ist schon rein, Schmp. 30° . Das Monohydrat wird im Exsiccator bei Zimmertemp. über Schwefelsäure aufbewahrt, dabei gibt es das Wasser ab und bildet das ölige, wasserfreie *S*-Methyl-benzoxazolthion, das zur Analyse bei 0.01 Torr destilliert wird. Ausb. 3.6 g (73% d. Th.), Schmp. $+8^\circ$, $n_D^{25} = 1.6128$.

C_8H_7ONS (165.2) Ber. C 58.16 H 4.27 N 8.48 Gef. C 58.45 H 4.33 N 8.41

b) 4.5 g Benzoxazolthion werden in 100 ccm Wasser und 20 ccm 2*N*NaOH gelöst. Zu der Lösung gibt man unter Rühren solange tropfenweise 2*N*HCl hinzu, bis sich ein p_H von 9 bis 10 eingestellt hat. Dann werden unter Rühren abwechselnd Dimethylsulfat und 2*N*NaOH in einem Maße hinzugetropft, daß der p_H -Wert der Lösung zwischen 9 und 10 konstant bleibt. Nachdem man im ganzen 5.7 g Dimethylsulfat hinzugefügt hat, rührt man noch 30 Min. bei Zimmertemp. und dann 30 Min. bei 100° , wobei man den p_H -Wert weiterhin konstant hält. Nach dem Erkalten setzt sich das ölige Rohprodukt ab. Es wird, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Dabei erhält man 0.06 g (1.2% d. Th.) *N*-Methyl- und 3.4 g (70% d. Th.) *S*-Methyl-benzoxazolthion.

c) Beim Methylieren von 4.5 g Benzoxazolthion bei p_H 13, wie unter b) beschrieben, gewinnt man 0.035 g (0.7% d. Th.) *N*-Methyl- und 3.6 g (73% d. Th.) *S*-Methyl-benzoxazolthion.

d) 4.5 g Benzoxazolthion werden mit 4.8 g Dimethylsulfat und 75 ccm Wasser auf dem Wasserbad erhitzt, wobei ein intensiver Geruch nach Methylmercaptan auftritt. Nach 30 Min. ist die Methylierung beendet, man gibt 4*N*NaOH bis zur alkalischen Reaktion hinzu und erhitzt kurze Zeit, um das überschüss. Dimethylsulfat zu zerstören. Durch eine anschließende Wasserdampfdestillation werden 1.27 g (25% d. Th.) *S*-Methyl-benzoxazolthion abdestilliert; im Destillationskolben kristallisieren nach dem Neutralisieren 2.10 g (52% d. Th.) Benzoxazolthion aus.

Acetyl-benzoxazolthion (V): a) 1.5 g Benzoxazolthion werden in 20 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 1.5 g Acetylchlorid versetzt. Nach einigen Stdn. gießt man in 100 ccm Wasser und kristallisiert das dabei ausgefallene Rohprodukt aus Äthanol um. Ausb. 0.8 g (42% d. Th.), farblose Tafeln, Schmp. 117° .

b) 1.5 g Benzoxazolthion werden mit 4.0 g Acetanhydrid 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt, anschließend mit 15 ccm Wasser geschüttelt und die dabei ausfallenden Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.15 g (60% d. Th.).

Benzoyl-benzoxazolthion (VI): 1.5 g Benzoxazolthion werden in 20 ccm Pyridin gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 2.1 g Benzoylchlorid in 6 ccm Pyridin versetzt. Man bewahrt 6 Stdn. bei Zimmertemp. auf, gießt in 100 ccm Wasser und kristallisiert den ausgefallenen Niederschlag nach dem Abfiltrieren und Trocknen aus absol. Äthanol um. Ausb. 1.5 g (58% d. Th.), Nadeln, Schmp. 117° .

$C_{14}H_9O_2NS$ (255.3) Ber. C 65.87 H 3.55 N 5.49 Gef. C 65.86 H 3.40 N 5.20

N-Sulfonyl-benzoxazolthione

a) *N*-Benzolsulfonyl-benzoxazolthion (VIII): Die Lösungen von 2.5 g 2-Benzolsulfamino-phenol¹¹⁾ in 25 ccm Dioxan und von 1.4 g Thiophosgen in 10 ccm Dioxan werden vereinigt und in Eiswasser vorsichtig abgekühlt, ohne daß das Dioxan auskristallisiert. Dann gibt man tropfenweise und unter weiterer Kühlung 10 ccm Pyridin hinzu, läßt noch 60 Min. bei Zimmertemp. stehen, filtriert und gießt das Filtrat in 250 ccm Wasser. Das dabei ausfallende Rohprodukt wird unter Verwendung von Aktivkohle zweimal aus Äthanol und Wasser (4:1) umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (45% d. Th.), Nadeln, Schmp. 123° .

$C_{13}H_9O_3NS_2$ (291.3) Ber. C 53.59 H 3.11 N 4.82 Gef. C 53.93 H 3.26 N 5.05

b) *N*-*p*-Toluolsulfonyl-benzoxazolthion (IX): Aus 2.6 g 2-*p*-Toluolsulfamino-phenol¹¹⁾ werden, wie unter a) beschrieben, 1.7 g (56% d. Th.) reine Substanz gewonnen. Nadeln, Schmp. 113.5° .

$C_{14}H_{11}O_3NS_2$ (305.4) Ber. C 55.04 H 3.63 N 4.59 Gef. C 55.34 H 3.87 N 4.85

¹¹⁾ J. Troeger u. P. W. Uhlmann, J. prakt. Chem. 51, 441 [1895].

c) *N*-[*p*-Acetamino-benzolsulfonyl]-benzoxazolthion (X): 3.0 g 2-[*p*-Acetamino-benzolsulfonyl]-phenol²⁾ werden in 16 ccm Pyridin gelöst, mit 30 ccm Dioxan versetzt und auf 0° abgekühlt. Unter Schütteln läßt man dann bei 0° 1.4 g Thio-phosgen in 10 ccm Dioxan zutropfen und arbeitet wie unter a) auf. Ausb. 0.9 g (26% d. Th.), Nadeln, Schmp. 149° (Zers.).

$C_{15}H_{12}O_4N_2S_2$ (348.4) Ber. C 51.71 H 3.47 N 8.04 Gef. C 52.00 H 3.77 N 7.75

d) *N*-Methansulfonyl-benzoxazolthion (XI): Aus 1.9 g 2-Methansulfamino-phenol (siehe unten) erhält man, wie unter a) beschrieben, 1.0 g (44% d. Th.) reine Substanz. Nadeln, Schmp. 136°.

$C_8H_7O_3NS$ (229.3) Ber. C 42.00 H 3.08 N 6.11 Gef. C 42.01 H 3.33 N 6.36

2-Methansulfamino-phenol: 2.2 g *o*-Aminophenol werden in 20 ccm Pyridin gelöst, mit 2.5 g Methansulfonylchlorid versetzt und etwa 16 Std. bei Zimmer-temp. aufbewahrt. Dann gießt man in 150 ccm eiskalte, 10-proz. Salzsäure und extrahiert dreimal mit je 60 ccm Essigester. Die vereinigten Extrakte werden auf 20 ccm eingeeengt; den Rest des Lösungsmittels läßt man langsam verdunsten, dabei scheidet sich eine Kristallmasse ab, die dann aus Benzol umkristallisiert wird. Ausb. 1.8 g (48% d. Th.), Nadeln, Schmp. 113°.

$C_7H_7O_3NS$ (187.2) Ber. C 44.91 H 4.85 N 4.48 Gef. C 45.26 H 4.89 N 7.42

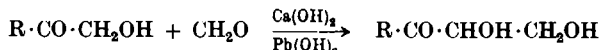
147. Karl Heinz Krüger: Über die Synthese von Verbindungen vom Typ des α,β -Dihydroxy-propio-phenons und deren Umwandlung in α -Diketone

[Aus dem Institut für Katalysforschung, Rostock, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin]

(Eingegangen am 19. Dezember 1955)

α -Hydroxy-ketone mit primärer Hydroxygruppe geben bei der Kondensation mit Formaldehyd α,β -Dihydroxy-ketone, aus denen sich leicht 1 Mol. Wasser unter Bildung von α -Diketonen abspalten läßt.

Die autokatalytisch verlaufende Kondensation des Formaldehyds läßt sich bekanntlich durch α -Hydroxy-carbonylverbindungen beschleunigen¹⁾. Als besonders wirksam haben sich in dieser Hinsicht Benzoylcarbinol und Derivate des Benzoylcarbinols erwiesen²⁾, durch deren Verwendung die Geschwindigkeit der bei Gegenwart von $Ca(OH)_2$ oder $Pb(OH)_2$ verlaufenden Kondensation des Formaldehyds erheblich gesteigert und der Gehalt an Glykolaldehyd in 20-proz. Formaldehydlösungen nach 75-proz. Umsetzung des Formaldehyds auf etwa 50% erhöht werden kann³⁾. Unter den Bedingungen der Kondensation reagieren die als Katalysatoren eingesetzten Phenacylalkohole mit Formaldehyd zunächst unter Bildung von α,β -Dihydroxy-propio-phenonen:



¹⁾ A. Kusin, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 619, 1494, 2169 [1935]; C. 1936 II, 1546; C. 1937 I, 330; C. 1937 II, 3323; C. 1938 II, 2936; C. 1939 I, 4329; C. 1939 II, 2912.

²⁾ W. Langenbeck, Tagungsber. 1953 d. Chem. Gesellsch. d. DDR, Berlin 1954, S. 120.

³⁾ W. Langenbeck, VI. Mitteil. über die Formaldehydkondensation, J. prakt. Chem. (im Druck).