

HELMUT ZINNER, RENATE REIMANN und ANNELIES WEBER

Benzazole, XII<sup>1)</sup>

### Nitro-benzoxazolthione

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 16. April 1960)

4-, 5-, 6- und 7-Nitro-benzoxazolthione werden dargestellt und mit Diazomethan methyliert. Dabei entsteht immer ein Gemisch aus *N*- und *S*-Methyl-nitro-benzoxazolthion. Der Reaktionsmechanismus der Methylierung wird diskutiert. 5-, 6- und 7-Nitro-benzoxazolthion bilden beim Acetylieren nur *N*-Acetyl-derivate. 4-Nitro-benzoxazolthion läßt sich wegen sterischer Behinderung der 3-Stellung nicht acetylieren.

5- und 6-Nitro-benzoxazolthion sind schon bekannt. Ersteres wurde aus 4-Nitro-2-amino-phenol durch Ringschluß mit Schwefelkohlenstoff in Pyridin<sup>2)</sup> oder mit Methylxanthogenat<sup>3)</sup>, letzteres aus 5-Nitro-2-amino-phenol mit Schwefelkohlenstoff und Kaliumhydroxyd<sup>4)</sup> oder mit Methylxanthogenat<sup>3)</sup> gewonnen. Wir fanden, daß man 5-, 6- und 7-Nitro-benzoxazolthion am besten aus Nitro-amino-phenolen durch Kochen mit Schwefelkohlenstoff, Äthanol und Kaliumhydroxyd darstellt. Das 4-Nitro-benzoxazolthion entsteht auf diesem Wege nur in sehr geringer Ausbeute, das 5,7-Dinitro-benzoxazolthion bildet sich überhaupt nicht. Die Synthese der beiden Verbindungen gelingt durch Umsetzung von 3-Nitro- bzw. 4,6-Dinitro-amino-phenol mit Thiophosgen in Dioxan bei Gegenwart von Natronlauge. Für die Darstellung des Dinitro-benzoxazolthions kann die Lauge weggelassen werden.

Die Nitro-benzoxazolthione scheinen schwächer sauer zu sein als das unsubstituierte Benzoxazolthion<sup>5)</sup>; sie zeigen bei der Methylierung mit Diazomethan geringere Reaktionsgeschwindigkeit (siehe Tab. 1). Um die einzelnen Nitro-benzoxazolthione miteinander vergleichen zu können, führten wir die Methylierung unter gleichen Bedingungen durch, indem wir 0.01 Mol der Nitroverbindung bei + 10° in eine ätherische Diazomethanlösung eintrugen und das Ende der Stickstoffentwicklung abwarteten. Bei der Methylierung entstehen *N*- und *S*-Methylderivate nebeneinander, die entweder auf Grund unterschiedlicher Flüchtigkeit mit Wasserdampf oder auf Grund unterschiedlicher Löslichkeit in Wasser voneinander getrennt werden können. Aus Tab. 1 geht hervor, daß eine Nitrogruppe in verschiedenen Stellungen des Benzolkerns nicht nur die Acidität bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit der Verbindung beeinflußt, sondern auch das Verhältnis von gebildetem *N*- und *S*-Methylderivat. Dabei fällt der gleichgerichtete Gang von Reaktionszeit und gebildeter *N*-Methylverbindung auf.

1) XI. Mitteil.: H. ZINNER und H. WIGERT, Chem. Ber. **93**, 1331 [1960].

2) J. F. DECK und F. B. DAINS, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4986 [1933].

3) L. KATZ und M. S. COHEN, J. org. Chemistry **19**, 758 [1954].

4) R. D. DESAI, R. F. HUNTER und A. R. K. KHALIDI, J. chem. Soc. [London] **1938**, 321.

5) H. ZINNER und K. NIENDORF, Chem. Ber. **89**, 1012 [1956].

Tab. 1. Methylierung von Benzoxazolthionen mit Diazomethan

Verbindung	Reaktionszeit	Ausbeuten in % d. Th. an <i>N</i> -Methylverb. <i>S</i> -Methylverb.	
Benzoxazolthion	35 Sek.	3.5	78.0
5-Nitro-benzoxazolthion	120 Sek.	6.1	77.3
7-Nitro-benzoxazolthion	150 Sek.	8.0	75.7
6-Nitro-benzoxazolthion	480 Sek.	17.6	68.1
4-Nitro-benzoxazolthion	2.5 Stdn.	64.7	11.9

Die Entscheidung darüber, welche der beiden Verbindungen die *N*- oder *S*-Methylverbindung ist, kann an Hand eines Hydrolyseversuches getroffen werden. Die *S*-Methyl-nitro-benzoxazolthione spalten beim Erhitzen mit Salzsäure Methylmercaptan ab und gehen dabei in Nitro-benzoxazolone<sup>1)</sup> über. Die *N*-Methyl-nitro-benzoxazolthione sind gegen Säuren beständig.

Die Nitro-benzoxazolthione gehören in die Gruppe der Thioamide, für die seit langem eine Tautomerie zwischen Thion-(—NH—CS—) und Mercapto-Form (—N=C(SH)—) diskutiert wird. Diese entspricht der Lactam-Lactim-Tautomerie der Carbonamide. Nach UV- und IR-spektroskopischen Untersuchungen liegen Benzoxazolthion<sup>6)</sup>, 1-Methyl-imidazolthion<sup>7)</sup>, Oxazolthione<sup>8)</sup> und Imidazolthione<sup>8)</sup> als Thione, Benzoxazolon<sup>9)</sup>, Benzthiazolon<sup>10)</sup>, 4-Methyl-thiazolon<sup>7)</sup>, Thiazolon<sup>11)</sup>, Oxazolone<sup>8)</sup> und Imidazolone<sup>8)</sup> nur als Lactame vor.

Aus den IR-Spektren der Nitro-benzoxazolthione ist ebenfalls zu entnehmen, daß die Verbindungen im festen und auch im gelösten Zustand nur in der Thion-Form vorliegen<sup>12)</sup>. In Tab. 2 sind die charakteristischen Banden angegeben, die die Nitro-benzoxazolthione, in Kaliumbromid eingebettet, zeigen. Die Verbindungen weisen eine starke, breite Bande zwischen 3080 und 3200/cm auf, die der NH-Gruppe zuordnen ist. Ein weiterer Hinweis für das Vorliegen der Thion-Form ist die Bande für die N—C—S-Gruppierung bei 1475 bis 1490/cm. Die Bande wird zwar oft durch eine Aromatenschwingung bei 1500 bis 1515/cm verdeckt, erscheint dann aber deutlich als Schulter. Für die Thion-Form spricht auch eine Bande bei 1318 bis 1325/cm, die der C=S-Schwingung zugeordnet werden kann. In Lösung zeigen die Nitro-benzoxazolthione die gleichen charakteristischen Banden mit nur geringen Verschiebungen.

Wenn die Nitro-benzoxazolthione zum Teil in der Mercapto-Form vorlägen, müßte eine Bande für die S—H-Schwingung bei 2550 bis 2750/cm vorhanden sein. In diesem Bereich ist aber weder im Spektrum der festen noch im Spektrum der gelösten Nitro-benzoxazolthione eine deutliche Bande zu finden. Die Mercapto-Form könnte daher nur in äußerst geringer Menge neben der Thion-Form vorliegen.

<sup>6)</sup> M. ST. C. FLETT, J. chem. Soc. [London] 1953, 347.

<sup>7)</sup> M. G. ETTLINGER, J. Amer. chem. Soc. 72, 4699 [1950].

<sup>8)</sup> R. GOMPPER und H. HERLINGER, Chem. Ber. 89, 2825 [1956].

<sup>9)</sup> C. LESPAGNOL, Bull. Soc. pharm. Lille 1955, 71.

<sup>10)</sup> R. F. HUNTER und E. R. PARKEN, J. chem. Soc. [London] 1935, 1755.

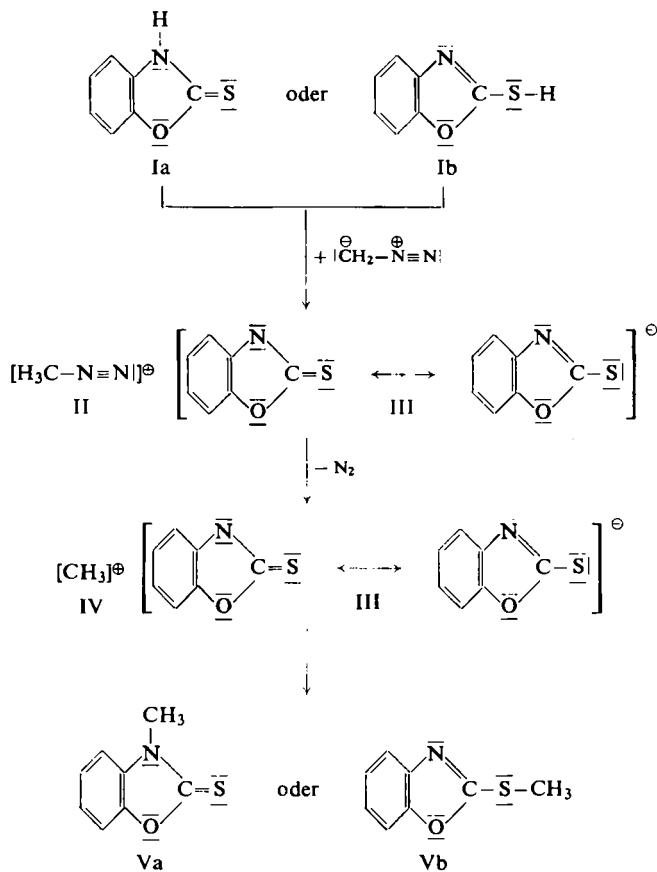
<sup>11)</sup> G. KLEIN und B. PRIJS, Helv. chim. Acta 37, 2057 [1954].

<sup>12)</sup> Für die Anfertigung der IR-Spektren sind wir dem ELEKTROCHEMISCHEN KOMBINAT BITTERFELD zu Dank verpflichtet.

Tab. 2. IR-Spektren (fest in KBr)

-benzoxazolthion	NH	N—C=S	Aromat	C=S	CO
4-Nitro-	3080	1490	1515	1320	—
5-Nitro-	3080	1485	1500	1325	—
6-Nitro-	3200	1493	1510	1318	—
7-Nitro-	3150	1475	1500	1320	—
<i>N</i> -Acetyl-5-nitro-	—	1465	1485	1310	1675
<i>N</i> -Acetyl-6-nitro-	—	1480	1490	1318	1675
<i>N</i> -Acetyl-7-nitro-	—	1480	1490	1320	1675

Die IR-spektroskopischen Untersuchungen stehen nun aber im Gegensatz zu der Auslegung der Methylierungsergebnisse von F. ARNDT<sup>13)</sup>, wonach Benzoxazolthion, Oxazolthione und Nitro-benzoxazolthione in einem Gleichgewicht zwischen Mercapto- und Thion-Form vorliegen müßten. Kürzlich wurden von R. GOMPPER<sup>14)</sup> zwei Arbeiten



<sup>13)</sup> F. ARNDT, Angew. Chem. **61**, 397 [1949]; F. ARNDT und C. MARTIUS, Liebigs Ann. Chem. **499**, 228 [1932]; F. ARNDT, Organic Analysis, Vol. I, S. 197, Interscience Publ. New York 1953.

<sup>14)</sup> Chem. Ber. **93**, 187, 198 [1960].

über den Verlauf der Methylierung von Carbonsäureamiden mit Diazomethan veröffentlicht, wo die Gründe, die gegen den ARNDTSchen Methylierungsmechanismus sprechen, eingehend diskutiert werden und ein neuer Reaktionsverlauf der Methylierung aufgestellt wird. Eine von der ARNDTSchen Auffassung abweichende Deutung der Diazomethanreaktion wird auch von N. KORNBLOM<sup>15)</sup> gegeben. Nach dieser Deutung, der wir uns anschließen möchten, ergibt sich für die Methylierung der Nitro-benzoxazolthione folgendes Bild. Das acide Nitro-benzoxazolthion (Ia oder Ib) bildet mit dem basischen Diazomethan ein Diazoniumsalz (II + III)<sup>16)</sup>. Das Methyldiazonium-Ion (II) geht durch Abspalten von Stickstoff in ein Methyl-Kation (IV) über. Das Nitro-benzoxazolthion-Ion (III) ist nun aber mesomeriefähig; in der einen Grenzformel ist die reaktionsfähige Stelle am N-Atom, in der anderen am S-Atom zu suchen. Das Methyl-Kation hat nun innerhalb des Ionenpaars (IV + III) die Möglichkeit, sich an das N- oder S-Atom unter Bildung der entsprechenden Methylderivate (Va oder Vb) anzulagern.

Nach diesem Reaktionsmechanismus kann keinerlei Aussage über die Tautomeriefähigkeit der Nitro-benzoxazolthione gemacht werden. Das steht im Einklang damit, daß nach den IR-Spektren die Nitro-benzoxazolthione in der Thion-Form vorliegen, aber hauptsächlich Methylderivate der Mercapto-Form bilden. R. GOMPPER<sup>14)</sup> fordert in seinem Methylierungsmechanismus der Carbonsäureamide (Saccharin) für die Bildung der *N*-Methylderivate einen  $S_N2$ , für die Bildung der *O*-Methylderivate einen  $S_N1$ -Charakter. Wie weit sich diese Verhältnisse auf die Methylierung der Nitro-benzoxazolthione übertragen lassen, ist noch nicht zu übersehen. Hierfür sind weitere experimentelle Untersuchungen notwendig.

Beim Acetylieren des 5-, 6- und 7-Nitro-benzoxazolthions mit Acetanhydrid oder mit Acetylchlorid und Pyridin erhält man nur *N*-Acetyl-nitro-benzoxazolthione. *S*-AcetylDerivate konnten wir nicht auffinden, während bei der Methylierung *N*-neben *S*-Methylderivat isoliert wurden. Die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Acetylierung und der Methylierung sind darauf zurückzuführen, daß die beiden Reaktionen nach unterschiedlichen Mechanismen ablaufen und weiterhin auch darauf, daß *S*-Acetylverbindungen energiereicher sind und damit weniger bevorzugt entstehen als *N*-Acetylverbindungen.

Das 4-Nitro-benzoxazolthion läßt sich in Analogie zum 4-Nitro-benzoxazolon nicht acetylieren. Es wird nach dem Behandeln mit Acetanhydrid oder mit Acetylchlorid in Pyridin unverändert zurückgewonnen. Durch die Nitrogruppe in 4-Stellung wird das benachbarte N-Atom sterisch behindert. Da nun selbst hier kein *S*-Acetat entsteht, ist anzunehmen, daß auch beim 5-, 6- und 7-Nitro-benzoxazolthion und beim Benzoxazolthion die Tendenz zur Bildung von *S*-AcetylDerivaten sehr gering ist. Die acetylierten Nitro-benzoxazolthione werden daher oben als *N*-Acetyl-nitro-benzoxazolthione formuliert.

Wir versuchten zunächst, die Struktur dieser Verbindungen durch Synthese aus Nitro-2-acetamino-phenolen mit Thiophosgen zu beweisen. Dabei wird aber die

<sup>15)</sup> N. KORNBLOM, R. A. SMILEY, R. K. BLACKWOOD und D. C. IFFLAND, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 [1955].

<sup>16)</sup> Dabei ist es gleichgültig, ob das Nitro-benzoxazolthion ursprünglich in der Mercapto- oder in der Thion-Form vorgelegen hat; beide liefern das Synion III.

Acetylgruppe abgespalten, oder es findet kein Ringschluß statt. Nach den IR-Spektren (siehe Tab. 2) sind die Acetylderivate, wie vermutet, *N*-Substitutionsprodukte. Dementsprechend tritt in den IR-Spektren die Bande für die  $N-C=S$ -Gruppierung bei 1465 bis 1480/cm auf. Die Schwingung wird durch die Acetylgruppe abgeschwächt und macht sich neben der Aromatenschwingung bei 1485 bis 1490/cm in allen Fällen nur als Schulter bemerkbar. Weiterhin ist die Bande für die  $C=S$ -Schwingung bei 1310 bis 1320/cm vorhanden. Die *N*-Acetyl-benzoxazolthione zeigen bei 1675/cm eine starke Bande, die bei den unsubstituierten Nitro-benzoxazolthionen nicht vorhanden ist und die der  $C=O$ -Gruppierung zugeordnet werden kann.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### *Nitro-benzoxazolthione*

1. *4-Nitro-benzoxazolthion*: Man löst 0.4 g *Natriumhydroxyd* in 1.0 ccm Wasser, fügt 15 ccm Dioxan, 1.54 g (0.01 Mol) *3-Nitro-2-amino-phenol* und dann tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 1.5 g *Thiophosgen* in 5 ccm Dioxan hinzu, läßt 16 Stdn. bei 20° stehen, gießt in Wasser, läßt einige Stdn. stehen und kristallisiert das dabei ausfallende Rohprodukt aus Äthanol/Wasser (1:1) unter Verwendung von Aktivkohle um. Ausb. 0.5 g (26% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 220°.

$C_7H_4N_2O_3S$  (196.2) Ber. C 42.85 H 2.05 N 14.28 Gef. C 42.70 H 2.23 N 14.26

2. *5-Nitro-benzoxazolthion*: 1.54 g *4-Nitro-2-amino-phenol*, 4.5 ccm *Schwefelkohlenstoff*, 1.5 g *Kaliumhydroxyd* und 6.0 ccm Äthanol werden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann destilliert man die flüssigen Bestandteile ab, löst den Rückstand in heißem Wasser, filtriert, säuert das Filtrat mit Essigsäure an und kristallisiert das dabei abgeschiedene Rohprodukt aus Äthanol/Wasser (1:1) unter Verwendung von Aktivkohle um. Ausb. 1.3 g (66% d. Th.), gelbliche Nadeln, Schmp. 241°.

3. *6-Nitro-benzoxazolthion* wird mit 1.54 g *5-Nitro-2-amino-phenol* dargestellt, wie zuvor beschrieben. Ausb. 1.28 g (65% d. Th.), grüngelbe Nadeln, Schmp. 230°.

4. *7-Nitro-benzoxazolthion* wird aus 1.54 g *6-Nitro-2-amino-phenol* gewonnen, wie unter 2. angegeben. Ausb. 0.98 g (50% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 227°.

$C_7H_4N_2O_3S$  (196.2) Ber. C 42.85 H 2.05 N 14.28 Gef. C 42.62 H 1.82 N 14.15

5. *5,7-Dinitro-benzoxazolthion*: Man schüttelt eine Lösung von 1.99 g (0.01 Mol) *4,6-Dinitro-2-amino-phenol* in 20 ccm Dioxan mit 1.5 g *Thiophosgen* in 5 ccm Dioxan etwa 30 Min., läßt 16 Stdn. bei etwa 20° stehen, filtriert das abgeschiedene Rohprodukt ab und kristallisiert aus Äthanol/Wasser (1:1) um. Dabei erhält man die Verbindung zunächst als Monohydrat, das in der Trockenpistole durch 6stdg. Erhitzen auf 65° bei 12 Torr entwässert wird. Ausb. 0.85 g (35% d. Th.), Schmp. 192.5°.

$C_7H_3N_3O_5S$  (241.2) Ber. C 34.86 H 1.25 N 17.42 Gef. C 35.25 H 1.40 N 17.53

### *Methyl-nitro-benzoxazolthione*

In eine Lösung von 1.0 g *Diazomethan* in 100 ccm Äther werden bei +10° 1.96 g (0.01 Mol) eines fein gepulverten *Nitro-benzoxazolthions* eingetragen. Man läßt bei 10° stehen, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist, destilliert den Äther ab und destilliert den Rückstand mit Wasserdampf. Die *S*-Methylderivate gehen dabei über, fallen aus dem Kondensat aus und werden aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Die *N*-Methylderivate bleiben im Destillationsrückstand, werden nach dem Abkühlen abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert.

Das Gemisch aus *N*- und *S*-Methyl-4-nitro-benzoxazolthion wird besser durch fünfmaliges Auskochen mit je 20 ccm Wasser getrennt. Die *N*-Methylverbindung bleibt dabei ungelöst zurück, wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Die in Lösung gegangene *S*-Methylverbindung erhält man durch Eindampfen i. Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol/Wasser (1:1). In Tab. 3 sind die Methyl-nitro-benzoxazolthione aufgeführt. Die Ausbeuten sind Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 3. Methyl-nitro-benzoxazolthione  
Summenformel:  $C_8H_6N_2O_3S$  (210.2) Ber. C 45.71 H 2.88 N 13.33

-benzoxazolthion	Schmp. °C	Analyse		
		C	H	N
<i>N</i> -Methyl-4-nitro-	175	Gef. 45.92	2.93	13.46
<i>S</i> -Methyl-4-nitro-	120	Gef. 46.04	2.93	13.32
<i>N</i> -Methyl-5-nitro-	219	Gef. 45.82	3.07	13.13
<i>S</i> -Methyl-5-nitro-	159	Gef. 46.03	2.99	13.42
<i>N</i> -Methyl-6-nitro-	193	Gef. 45.72	2.82	13.22
<i>S</i> -Methyl-6-nitro-	126	Gef. 45.47	2.69	13.15
<i>N</i> -Methyl-7-nitro-	211	Gef. 45.91	2.99	13.47
<i>S</i> -Methyl-7-nitro-	138	Gef. 45.82	3.01	13.35

*Hydrolyse der S-Methyl-nitro-benzoxazolthione:* 1.05 g (0.005 Mol) eines *S*-Methyl-nitro-benzoxazolthions werden 10 Stdn. mit 20 ccm 20-proz. Salzsäure gekocht, wobei *Methylmercaptan* entweicht. Dann gibt man 100 ccm Wasser hinzu und kristallisiert die ausgefallenen *Nitro-benzoxazolone* um. Diese zeigen die früher angegebenen Eigenschaften<sup>17)</sup>.

*N-Acetyl-nitro-benzoxazolthione:* 1.96 g (0.01 Mol) eines *Nitro-benzoxazolthions* werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* 4 Stdn. in einem Wasserbad auf 100° erhitzt. Das nach dem Abkühlen ausgefallene Rohprodukt wird abfiltriert, das Filtrat mit 50 ccm Wasser versetzt, wobei weiteres Rohprodukt ausfällt. Das Acetat des 5-Nitro- wird aus Äthanol/Wasser (3:1), das des 6-Nitro- aus Isopropylalkohol, das des 7-Nitro-benzoxazolthions aus Isobutylalkohol umkristallisiert. Das *N*-Acetyl-5-nitro-benzoxazolthion kristallisiert zunächst mit 1 Mol. Äthanol, das durch Erhitzen i. Vak. auf 65° abgegeben wird.

Tab. 4. *N*-Acetyl-nitro-benzoxazolthione  
Summenformel:  $C_9H_6N_2O_4S$  (238.3) Ber. C 45.37 H 2.54 N 11.76

- <i>N</i> -acetyl-benzoxazolthion	Ausb. in % d. Th.	Schmp. °C	Analyse		
			C	H	N
5-Nitro-	84	137	Gef. 45.15	2.86	11.59
6-Nitro-	71	176	Gef. 45.14	3.02	11.73
7-Nitro-	76	142	Gef. 45.19	3.01	11.61

<sup>17)</sup> H. ZINNER, H. HERBIG, I. WISTUP und H. WIGERT, Chem. Ber. 92, 407 [1959].