Vergleich der Dissoziationskonstanten von 2-Amino-thiazol- und 2-Amino-oxazol-Derivaten*

Von U. STAUSS, H. P. HÄRTER und O. SCHINDLER
Forschungsinstitut Wander AG, 3001 Bern

Professor Rudolf Signer zum 70. Geburtstag gewidmet

Summary

A description is given for the synthesis by standard methods of 2-Amino-4-phenyl- and 2-Amino-5-phenyl-thiazoles having different *para*-substituents together with the 2-Amino-4-phenyl-oxazole analogues. The pK_a-values were determined for the compounds in alcohol-water-(1:1) at 25°. Of the three classes, the oxazole-derivatives are the least basic and the 5-substitued thiazoles are the most basic. The pK_a-values for all members of the three classes are linearily correlated with the σ_{para}-values of the substituents in the phenyl-ring.

Zur quantitativen Erfassung der Unterschiede zwischen Azolen mit verschiedenen Heteroatomen liegen einige Berechnungen von Bindungsordnungen und Elektronendichten in solchen Fünfring-Heterozyklen vor (z. B. [1]). Im folgenden wird über den Einfluß des Heteroatomes (O bzw. S) auf die Basenstärke in Thiazol- und Oxazol-Derivaten sowie die Änderung des pK_a-Wertes, die der Stellungswechsel eines Substituenten in 2-Amino-thiazolen bewirkt, berichtet. Um vergleichbare Werte in der Thiazol- und Oxazol-Reihe zu erreichen, boten sich vom präparativen Gesichtspunkt aus die 2-Amino-Derivate an, für die in beiden Gruppen brauchbare Synthesewege bekannt sind. Als Substituenten wurden *p*-substituierte Phenylreste gewählt; mit den Hammett-σ-Konstanten standen somit Kennzahlen des elektronischen Effektes zur Verfügung.

Die nicht in der Literatur beschriebenen Vertreter der 2-Amino-4-phenyl-thiazol-Derivate (II, III, IV, Tabelle 1) wurden durch Kondensation von Thioharnstoff mit den entsprechend im Phenylkern substituierten Phenacylbromiden hergestellt [2]. Zur Bereitung der 5-Phenyl-substituierten Vertreter XII bis XVII (Tabelle 1) diente die von HURD und WEHRMEISTER [3] beschriebene Methode. Es hat sich dabei als vorteilhaft erwiesen, die als Ausgangsmaterialien benötigten Diäthylacetale der Phenylacetaldehyde aus den Benzylchloriden durch Grignard-Reaktion mit Orthoameisensäureäthylester herzustellen. Durch Chlorierung dieser Acetale mit Sulfurylchlorid und Reaktion mit Thioharnstoff im Eintopfverfahren wurden die in Stellung 5 phenylsubstituierten 2-Aminothiazole erhalten[1].

Für die Synthese der Oxazol-Derivate XVIII bis XXV (Tabelle 1) hat sich die von R. GOMPPER und O. CHRISTMANN [4] angegebene Methode durch Reaktion von Harnstoff mit einem Phenacylbromid in Dimethylformamid bei 105° als brauchbar erwiesen. In den rohen Reaktionsprodukten ließ sich regelmäßig eine im Dünnschichtchromatogramm[2] rascher als das betreffende 2-Amino-oxazol-Derivat laufende Komponente nachweisen. Aus den Ansätzen zur Bereitung von XIX und XXIII wurde diese Begleitsubstanz durch Chromatographie an Al_2O_3 rein isoliert und mit den 2-Dimethylamino-Derivaten von XIX bzw. XXIII[3] identifiziert.

Die Dissoziationskonstanten wurden UV-spektrometrisch in 50prozentigem Alkohol bei 20° ($\mu = 0{,}05$, Puf-

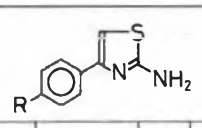
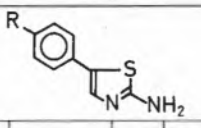
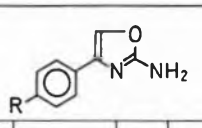
* Eingegangen am 26. Dezember 1972.

[1] XII und XIII wurden durch Oxydation mit Perphthalsäure bzw. Natriumperiodat aus XVI gewonnen.

[2] System: Heptan-Chloroform-Alkohol-(1:1:1) auf Silicagel-Platten.

[3] Das N,N-Dimethyl-Derivat von XXIII ist von GOMPPER und CHRISTMANN [4] auf eindeutigem Wege synthetisiert worden.

Tabelle 1. Smp. und pK_a-Werte von 2-Amino-thiazol- und 2-Aminooxazol-Derivaten

R																
	σ_{para}		Lit.	Smp.	λ (nm)	pK_a		Lit.	Smp.	λ (nm)	pK_a		Lit.	Smp.	λ (nm)	pK_a
$-NO_2$	0,778	I	[5]	291° (Zers.)	330 370	3,00 ± 0,05 3,00 ± 0,07						XVIII		249-253°	295 310	2,37 ± 0,07 2,33 ± 0,06
$-SO_2CH_3$	0,72	II		247-255°	275	3,12 ± 0,06	XII		260-262°	335 304	3,53 ± 0,07 3,52 ± 0,05	XIX		239-242°	258 275	2,52 ± 0,07 2,57 ± 0,03
$-SOCH_3$	0,49	III		231-234°	275 285	3,39 ± 0,02 3,38 ± 0,05	XIII		242-245°	300 325	3,86 ± 0,03 3,83 ± 0,01					
$-CF_3$	0,54	IV		187-188°	272	3,36 ± 0,05										
-Br	0,232	V	[6]	185-187°	239 272	3,71 ± 0,04 3,67 ± 0,04						XX		185-186°	251 263	3,13 ± 0,05 3,14 ± 0,05
-Cl	0,227	VI	[7]	166-168°	237 270	3,71 ± 0,03 3,66 ± 0,05	XIV		200-201°	320 315	4,08 ± 0,04 4,07 ± 0,04	XXI		170-172°	250 261	3,10 ± 0,02 3,13 ± 0,05
$-C_6H_5$	-0,01	VII	[8]	210-212°	282 293	3,97 ± 0,05 3,98 ± 0,05						XXII		234-236°	247 283	3,42 ± 0,08 3,39 ± 0,06
-H	0	VIII	[9]	143-145°	266 229	4,05 ± 0,04 4,10 ± 0,03	XV	[3]	204-205°	310 315	4,40 ± 0,07 4,40 ± 0,05	XXIII	[4]	139-142°	246 253	3,49 ± 0,05 3,51 ± 0,04
$-SCH_3$	0,00	IX	[8]	173-180°	297	4,01 ± 0,07	XVI		242-243°	340 325	4,41 ± 0,03 4,41 ± 0,07					
$-CH_3$	-0,17	X	[7]	115-120°	234 269	4,29 ± 0,03 4,24 ± 0,06	XVII		205-208°	315 320	4,56 ± 0,04 4,58 ± 0,05	XXIV		159-166 / 169°	246 255	3,67 ± 0,03 3,71 ± 0,03
$-OCH_3$	-0,268	XI	[7]	197-200°	243 273	4,29 ± 0,03 4,28 ± 0,04						XXV		189-191°	262 266	3,72 ± 0,02 3,67 ± 0,05

ferkonzentration 0,025 M) ermittelt. Wenn die Bestimmung an zwei verschiedenen Wellenlängen ausgeführt wurde, so sind die betreffenden Werte in der Tabelle vermerkt. Für einen Versuch zur Diskussion der gefundenen Werte sind zwei Befunde von Bedeutung: die untersuchten Aminoazole haben eine sehr geringe Tendenz, in die Iminoform zu tautomerisieren [10–13], und die Salzbildung erfolgt bevorzugt durch Protonierung am Ring-N-Atom [14]. Für die hier untersuchten Azole wurde dies im UV-Spektrum sichergestellt (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2. Absorptionsmaxima im UV-Spektrum von VIII, XV und XXIII im Vergleich zu *p*-Chloranilin als freie Base und in protonierter Form

	Alkohol	0,01-N HCl / Alkohol
XV	306 nm (17'125) 223 nm (5800)	290 nm (16'625) 217 nm (6 875)
VIII	282 nm (7 350) 255 nm (7 150) 229 nm (21'800)	268 nm (15'100) 215 nm (15'300)
XXIII	268 nm (7 150)	253 nm (10'700)
p-Chloranilin	298 nm (7800) 244 nm (2400)	274 nm (196) 244 nm (950) 216 nm (9 700)

Die Dissoziationskonstanten der drei Gruppen von Aminoazolen sind vom Substituenten im Phenylkern abhängig, und die pK_a-Werte stehen in linearer Beziehung zu den σ_{para}-Konstanten von HAMMETT [15], vgl. Abb. 1.

Die Ausgleichsgeraden für die drei Gruppen entsprechen den folgenden Gleichungen mit den angegebenen Korrelationskoeffizienten:

I bis XI: $pK_a = 3{,}9996 - 1{,}2445 \cdot \sigma_{para}$; $r = 0{,}9960$
XII bis XVII: $pK_a = 4{,}3769 - 1{,}1177 \cdot \sigma_{para}$; $r = 0{,}9925$
XVIII bis XXV: $pK_a = 3{,}4284 - 1{,}2876 \cdot \sigma_{para}$; $r = 0{,}9893$

Als Ergänzung wurde unter den gleichen experimentellen Bedingungen die Beziehung für *para*-substituierte Aniline ermittelt. Die Regressionsgerade ist wie folgt definiert:

$$pK_a = 4{,}17884 - 3{,}17997 \cdot \sigma_{para};\ r = 0{,}9920^4.$$

Der geringe Unterschied der ϱ-Werte für die beiden stellungsisomeren Amino-thiazole ($\varrho_{4\text{-subst.}}/\varrho_{5\text{-subst.}} = 0{,}9$) ist bemerkenswert. In den Derivaten XII bis XVII (Phenylsubstituent in Stellung 5) ist der das Dissoziationsgleichgewicht beeinflussende Substituent durch zwei C-Atome, die Teil einer Ringdoppelbindung sind,

[4] Als ϱ-Wert für dieses Gleichgewicht bei 25° in Alkohol gibt JAFFÉ [16] den Wert 3,535 an.

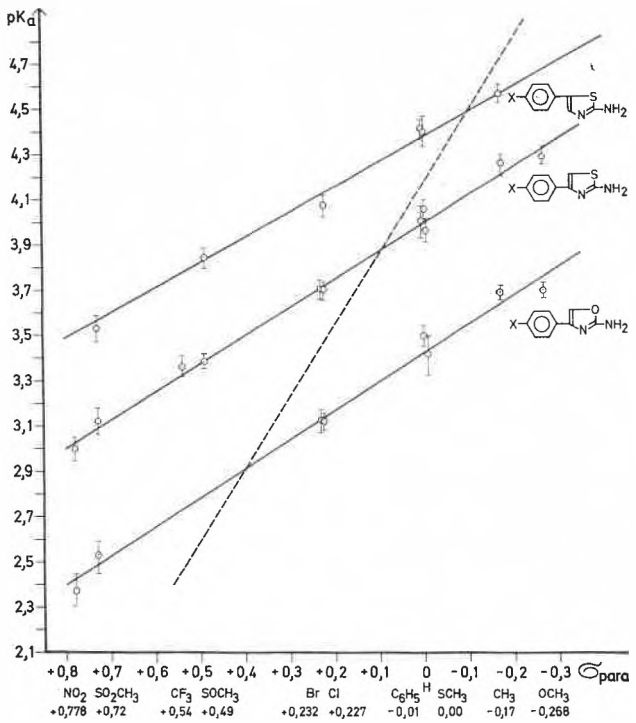


Abb. 1. Beziehung zwischen σ_{para}-Konstanten (Abszisse) und pK_a Werten (Ordinate); ---- Beziehung für *p*-substituierte Aniline

vom N-Atom entfernt, während bei den entsprechenden 4-substituierten Derivaten der Abstand sich auf ein C-Atom beschränkt. Aus einem solchen Unterschied der Abstände wäre ein Verhältnis der ϱ-Werte von 0,3 bis 0,5 zu erwarten [16]. Wir vermögen keine Begründung für die größere Basizität der 5-phenylsubstituierten Thiazole gegenüber den entsprechenden Derivaten mit dem Phenylkern in Stellung 4 zu geben[5].

Zum Befund der um etwa 0,6 pK_a-Einheiten geringeren Basizität der Oxazol-Derivate gegenüber den analog substituierten Thiazolderivaten sind in der Literatur einige analoge Beispiele beschrieben [12, 18]. Der Unterschied läßt sich zwanglos mit der größeren Elektronegativität des Sauerstoffes gegenüber dem Schwefel erklären.

Die Bestimmung der pK_a-Werte verdanken wir dem physikalisch-chemischen Laboratorium (Leitung: Dr. W. MICHAELIS).

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden auf einem Zeiß-Gerät PMQ-2 (Absorptionsmaxima) und einem Perkin-Elmer-Gerät 137-UV (Gesamtspektren) ausgemessen.

2-Amino-4-phenyl-thiazol-Derivate: Die Herstellung dieser Substanzen aus substituierten Phenacylbromiden und Thioharnstoff erfolgte nach üblicher Methode [2].

[5] Das Fehlen eines Substituenten an den C-Atomen 4 und 5, 2-Aminothiazol, hat ein Ansteigen des pK_a-Wertes auf 5,39 zur Folge [17].

Die in der Literatur nicht beschriebenen Vertreter II, III und IV (Tabelle 1) gaben die folgenden Analysenwerte:

		%C	%H	%N	%S
II					
$C_{10}H_{10}N_2O_2S_2$	Ber.	47,2	4,0	11,0	25,2
(254,3)	Gef.	47,2	4,2	11,0	25,5
III					
$C_{10}H_{10}N_2OS_2$	Ber.	50,4	4,2	11,8	26,9
(238,3)	Gef.	50,1	4,2	11,7	27,0
IV					
$C_{10}H_7F_3N_2S$	Ber.	49,2	2,9	11,5	13,1
(244,2)	Gef.	49,4	3,0	11,7	13,8

2-Amino-5-(4-methylthio-phenyl)-thiazol (XVI): In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgerüsteten Dreihalskolben wurden 2,7 g Magnesium mit 40 ml abs. Äther überschichtet. Nach Aktivierung mit einem Kristall Jod wurde zum Sieden erwärmt und unter Rühren langsam 17,3 g *p*-Methylthio-benzylchlorid zugetropft. Nach beendetem Eintragen wurde während 1 Std. weiter gekocht. Nach dem Abkühlen ließ man langsam 15 g Orthoameisensäureäthylester zufließen und kochte unter Rühren während 17 Std. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen und mit 2 N HCl (3 mal), 10prozentiger $KHCO_3$-Lösung (2 mal), Wasser und Sole gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 18,5 g gelbes Öl, wurde im Claisen-Kolben bei 13 Torr destilliert. Nach einem zwischen 77 und 148° übergehenden Vorlauf ging die Hauptmenge, 7,8 g, zwischen 150 bis 158° über; zur Analyse wurde im Claisen-Kolben redestilliert; Kp. 156 bis 160°/13 Torr (4-Methylthio-phenylacetaldehyd-diäthylacetal).

$C_{13}H_{20}O_2S$ Ber. C 65,0 H 8,4 O 13,3 S 13,3; OC_2H_5 37,5%
(240,34) Gef. C 64,9 H 8,3 O 13,0 S 14,3; OC_2H_5 34,6%

Zu einer im Eisbad gerührten Suspension von 3,8 g fein pulverisiertem Thioharnstoff und 6,0 g des oben beschriebenen Acetales wurden innerhalb von 45 Min. 3,7 g Sulfurylchlorid getropft. Anschließend wurde 16 Std. bei 100° gehalten. Zur Reaktionsmischung wurden 40 ml Wasser zugesetzt und 15 Min. auf 100° erhitzt. Die trübe Suspension wurde durch ein Hyflo-Filter filtriert und das Filtrat 2 mal mit Äther ausgeschüttelt (Ätherlösungen verworfen). Nach dem Alkalisieren mit Ammoniak der wässerigen Lösung extrahierte man erschöpfend mit Äther. Die zweimal mit Wasser und Sole gewaschenen Ätherauszüge lieferten 1,4 g Basen als Rückstand, die an 38 g basischen Al_2O_3 chromatographiert wurden. Aus den mit Benzol-Äther (2:8) abgelösten Fraktionen wurden aus Aceton-Äther 280 mg farblose Blättchen, Smp. 242 bis 245°, erhalten.

$C_{10}H_{10}N_2S$ Ber. C 54,0 H 4.5 N 12,6 S 28,9%
(222,30) Gef. C 53,7 H 4,6 N 12,5 S 29,0%

2-Amino-5-(4-methylsulfonyl-phenyl)-thiazol (XII): Eine auf −5° abgekühlte Lösung von 100 mg XVI in 85 ml Chloroform wurde mit 3,0 ml einer 5,6prozentigen Perphthalsäurelösung in Chloroform (entsprechend 2 relative Mole) versetzt und 24 Std. bei −5° gehalten. Die Lösung schüttelte man 4 mal mit je 20 ml 2 N Na_2CO_3 und 2 mal mit Wasser aus, trocknete über Na_2SO_4 und dampfte ein. Der Rückstand, 104 mg, lieferte aus Methanol 93 mg gelbe Blättchen, Smp. 257 bis 261°; aus Methanol umkristallisiert Smp. 260 bis 267°.

$C_{10}H_{10}N_2O_2S_2$ Ber. C 47,2 H 4,0 N 11,0 S 25,2%
(254,32) Gef. C 47,2 H 4,0 N 11,0 S 25,1%

2-Amino-5-(4-methylsulfinyl-phenyl)-thiazol (XIII): Eine Lösung von 190 mg XVI in 35 ml Alkohol und 0,30 ml Eisessig versetzte man mit 190 mg Natrium-*meta*-perjodat (entsprechend 1,05 relativem Mol) gelöst in 2 ml Wasser. Nach 20 Std. Stehen bei 20° wurde im Vakuum eingedampft und der Rück-

stand nach üblicher Methode in basische und neutrale Anteile zerlegt. Die Basen, 116 mg, lieferten aus Methanol 70 mg farblose Klötze, Smp. 242 bis 245°.

$C_{10}H_{10}N_2OS_2$	Ber.	C 50,4	H 4,2	N 11,8	S 26,9%
(238,3)	Gef.	C 50,5	H 4,3	N 11,9	S 26,8%

Die Vertreter XIV und XVII wurden nach dem für XVI beschriebenen Verfahren hergestellt. Analysenresultate:

		% C	% H	% N	% S
XIV					
$C_9H_7ClN_2S$	Ber.	51,3	3,4	13,3	15,2
(210,7)	Gef.	51,8	3,3	13,3	15,2
XVII					
$C_{10}H_{10}N_2S$	Ber.	63,1	5,3	14,7	16,9
(190,3)	Gef.	63,0	5,1	14,6	16,7

2-Amino-4-(4-methylsulfonyl-phenyl)-oxazol (XIX): 45,4 g *p*-Methylsulfonylphenacylbromid und 50 g Harnstoff gelöst in 150 ml Dimethylformamid wurden während 63 Std. auf 105° erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, in 500 ml Chloroform-Äther (1:4) aufgenommen und ausgeschüttelt, mit je 70 ml 2 N HCl (4mal), Wasser (1mal) und 2 N HCl (1mal). Die wässerigen Lösungen passierten einen zweiten Scheidetrichter, wo sie mit 400 ml Chloroform-Äther (1:4) nachextrahiert wurden; Rückstand der Chloroform-Äther-Lösungen: 140 mg (verworfen). Aus den vereinigten wässerigen Lösungen wurden nach üblicher Methode die Basen gewonnen: 4,9 g. Aus Aceton 0,37 g, Smp. 225 bis 235°; aus Methanol umkristallisiert unregelmäßig geformte Plättchen, Smp. 239 bis 242°.

$C_{10}H_{10}N_2O_3S$	Ber.	C 50,4	H 4,2	N 11,8	S 13,5%
(238,3)	Gef.	C 50,3	H 4,3	N 11,7	S 13,6%

Die Mutterlaugen, 4,5 g, wurden an 150 g basischem Al_2O_3 chromatographiert. Dabei wurden aus den mit Benzol-Chloroform (1:1) abgelösten Fraktionen noch 0,27 g XIX, Smp. 233 bis 242°, gewonnen. Die Fraktionen, die unmittelbar vor XIX abgelöst wurden, lieferten aus Aceton-Hexan gelbe Platten, Smp. 119 bis 121°; aus Aceton-Hexan umkristallisiert Smp. 123 bis 125°; 2-Dimethylamino-4-(4-methylsulfonyl-phenyl)-oxazol.

$C_{12}H_{14}N_2S$	Ber.	C 54,1	H 5,3	N 10,5	S 12,0%
(266,3)	Gef.	C 54,0	H 5,4	N 10,6	S 12,0%

Die übrigen Oxazol-Derivate wurden nach analogem Verfahren bereitet. Die Analysen der nicht in der Literatur beschriebenen Vertreter sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

		% C	% H	% N	
XVIII					
$C_9H_7N_3O_3$	Ber.	52,7	3,4	20,7	
(205,2)	Gef.	53,2	3,6	20,7	
XX					
$C_9H_7BrN_2O$	Ber.	45,2	3,0	11,7	Br 33,4
(239,1)	Gef.	45,1	3,0	11,1	Br 32,8
XXI					
$C_9H_7ClN_2O$	Ber.	55,5	3,6	14,4	Cl 18,2
(194,6)	Gef.	55,6	3,9	14,3	Cl 18,0
XXII					
$C_{15}H_{12}N_2O$	Ber.	76,3	5,1	11,9	
(236,3)	Gef.	76,3	5,2	11,8	
XXIV					
$C_{10}H_{10}N_2O$	Ber.	69,0	5,8	16,1	
(174,3)	Gef.	69,1	5,9	16,2	
XXV					
$C_{10}H_{10}N_2O_2$	Ber.	63,2	5,3	14,7	O 16,8
(190,2)	Gef.	63,3	5,4	14,7	O 17,3

Literaturverzeichnis

[1] E. J. Vincent, R. Phan-Tan-Luu, J. Metzger und J. M. Surzur, *Bull. Soc. Chim. France 1966*, 3524; B. Zurawski, *Bull. Acad. Pol. Sci. 14* (1966) 481; R. Phan-Tan-Luu, L. Bouscasse, E. J. Vincent und J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France 1967*, 3283; M. Gelus, P. M. Vay und G. Berthier, *Theoret. Chim. Acta 9* (1967) 182; W. Adam und A. Grimison, *ibid. 7* (1967) 342.

[2] R. H. Wiley, D. C. England und L. C. Behr, *Org. Reactions VI* (1951) 367, J. Wiley & Sons, New York.

[3] Ch. D. Hurd und H. L. Wehrmeister, *J. Amer. Chem. Soc. 71* (1949) 4007.

[4] R. Gompper und O. Christmann, *Chem. Ber. 92* (1954) 1944.

[5] K. D. Kulkarni, S. S. Sabnis und B. S. Kulkarni, *J. Sci. & Ind. Res. (India) 19C* (1960) 6; *Chem. Abstr. 54* (1960) 22576c.

[6] G. N. Mahapatra, *J. Indian Chem. Soc. 33* (1956) 527; G. Vernin und J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France 1963*, 2498.

[7] G. Vernin und J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France 1963*, 2498.

[8] L. C. King und R. J. Hlavacek, *J. Amer. Chem. Soc. 72* (1950) 3722.

[9] M. T. Bogert und M. Chertcoff, *J. Amer. Chem. Soc. 46* (1924) 2864.

[10] S. J. Angyal und C. L. Angyal, *J. Chem. Soc. 1952*, 1461.

[11] R. Gompper und F. Effenberger; *Chem. Ber. 92* (1959) 1928.

[12] H. Najer, J. Armand, J. Menin und N. Voronine, *C. R. Acad. Sci.* (Paris) *260* (1965) 4343; H. Najer, R. Giudicelli und J. Menin, *Bull. Soc. Chim. France 1967*, 2040.

[13] W. Loop, H. J. May und H. Baganz, *Chem. Ber. 102* (1969) 230.

[14] J. M. Sprague und A. H. Land, in R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Band 5, S. 591, New York 1957.

[15] Werte von D. H. McDaniel und H. C. Brown, *J. Org. Chem. 23* (1958) 420.

[16] H. H. Jaffé, *Chem. Rev. 53* (1953) 191.

[17] A. Albert, R. Goldacre und J. Phillips, *J. Chem. Soc. 1948*, 2240.

[18] V. A. Bren, V. I. Minkin, A. D. Garnovskii, E. V. Botkina und B. S. Tenaisechuk, *Reakts. Sposobnost Org. Soedin 1968*, 651; *Chem. Abstr. 70* (1969) 77 168 p.