



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **240 544 A1**4(51) C 07 D 277/12
C 07 D 277/18**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 280 132 1	(22)	30.08.85	(44)	05.11.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD
(72)	Rudorf, Wolf-Dieter, Doz. Dr. Dipl.-Chem.; Haase, Cornelia, Dipl.-Chem., DD

(54)	Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 4-Methyl-Δ^4-thiazolinen
------	--

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 4-Methyl- Δ^4 -thiazolinen. Dabei werden CH-acide Nitrile, Cyanamid bzw. Sulfonamide in Dimethylformamid nacheinander mit Natriumhydrid, einem Isothiocyanat und Propargylbromid zur Reaktion gebracht oder die entsprechenden Mercaptoverbindungen IV in Gegenwart einer Base mit Propargylbromid umgesetzt. Die intramolekulare Cyclisierung zu den 4-Methyl- Δ^4 -thiazolinen kann durch Erhitzen des Rohproduktes entweder in einem geeigneten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart von p-Toluensulfonsäure bzw. Trifluoressigsäure, oder bis zur Schmelze vervollständigt werden. 4-Methyl- Δ^4 -thiazoline können als Zwischenprodukte, insbesondere für die Herstellung biologisch aktiver Substanzen, Verwendung finden.

Erfindungsanspruch:

- Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 4-Methyl- Δ^4 -thiazolinen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Aroyl-, Hetaryl-, Cinnamoyl-, Arylsulfonyl- oder Cyanogruppe und Z Stickstoff oder die Gruppierung C–CN bedeuten sowie R^2 für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht, **gekennzeichnet dadurch**, daß
 - CH-acide Nitrile, Cyanamid bzw. Sulfonamide der allgemeinen Formel II in Dimethylformamid nacheinander mit Natriumhydrid, einem Isothiocyanat und Propargylbromid zur Reaktion gebracht werden oder
 - die im Falle der CH-aciden Nitrile primär gebildeten Natriumsalze III durch Ansäuern zunächst in die Mercaptoverbindungen IV überführt und diese dann in Gegenwart einer Base — vorzugsweise Kaliumcarbonat in Acetonitril oder Natriummethylat in Methanol — mit Propargylbromid umgesetzt werden.
- Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die intramolekulare Cyclisierung zu den substituierten 4-Methyl- Δ^4 -thiazolinen I vervollständigt wird, indem das Rohprodukt entweder in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. n-Butanol, Toluol, Xylen bzw. Dimethylformamid, oder bis zur Schmelze erhitzt wird oder in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Benzen in Gegenwart von p-Toluensulfonsäure bzw. Trifluoressigsäure, in der Siedehitze behandelt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten 4-Methyl- Δ^4 -thiazolinen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Aroyl-, Hetaryl-, Cinnamoyl-, Arylsulfonyl- oder Cyanogruppe und Z Stickstoff oder die Gruppierung C–CN bedeuten sowie R^2 für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht.

Substituierte 4-Methyl- Δ^4 -thiazoline sind Zwischenprodukte für organische Synthesen. Sie können für die Herstellung biologisch aktiver Substanzen eine breite Anwendung finden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Derartig substituierte 4-Methyl- Δ^4 -thiazoline sind bisher noch nicht beschrieben worden. Bekannt ist, daß zur Synthese von Thiazolinen verschiedene Methoden existieren. Nach den bisher bekannten Verfahren sind die 4-Methyl- Δ^4 -thiazoline jedoch nicht erhältlich.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung dieser neuen Verbindungen auf der Basis von leicht zugänglichen Ausgangsprodukten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, substituierte 4-Methyl- Δ^4 -thiazoline nach einem einfachen Verfahren herzustellen. Erfindungsgemäß werden substituierte 4-Methyl- Δ^4 -thiazoline der allgemeinen Formel I hergestellt, indem

- CH-acide Nitrile, Cyanamid bzw. Sulfonamide der allgemeinen Formel II in Dimethylformamid nacheinander mit Natriumhydrid, einem Isothiocyanat und Propargylbromid zur Reaktion gebracht werden
- die im Falle der CH-aciden Nitrile primär gebildeten Natriumsalze III durch Ansäuern zunächst in die Mercaptoverbindungen IV überführt und diese dann in Gegenwart einer Base — vorzugsweise Kaliumcarbonat in Acetonitril oder Natriummethylat in Methanol — mit Propargylbromid umgesetzt werden.

Um die intramolekulare Cyclisierung zu den 4-Methyl- Δ^4 -thiazolinen I zu vervollständigen, kann es erforderlich sein, das Rohprodukt entweder in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. n-Butanol, Toluol, Xylen bzw. Dimethylformamid, oder bis zur Schmelze zu erhitzen. Der gleiche Effekt wird erzielt, wenn man das Rohprodukt in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Benzen, in Gegenwart von p-Toluensulfonsäure bzw. Trifluoressigsäure in der Siedehitze behandelt.

Die Gleichungen 1 und 2 veranschaulichen das erfindungsgemäße Verfahren, nach dem beispielsweise die Verbindungen der Tabelle 1 darstellbar sind.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

2-(Benzoyl-cyano-methylen)-4-methyl-3-phenyl- Δ^4 -thiazolin

Zu einer Lösung von 7,25 g Benzoylacetoneitril in 60 ml absolutem Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Rühren portionsweise 1,2 g Natriumhydrid zu. Ohne weitere Kühlung werden anschließend 6,8 g Phenylisothiocyanat zugetropft. Man rührt weitere 2 Std. bei Raumtemperatur, kühlt danach erneut auf 0°C und fügt 6 g Propargylbromid hinzu. Nach 3 Std. wird das Reaktionsgemisch in 300 ml Eiswasser gegossen und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Diesen löst man in 300 ml Benzen, fügt 20 g p-Toluensulfonsäure hinzu und erhitzt 2 Std. unter Rückfluß. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

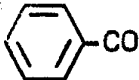
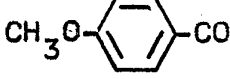
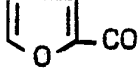
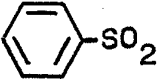
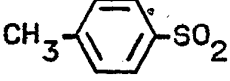
Beispiel 2:2-Cyanimino-4-methyl-3-phenyl- Δ^4 -thiazolin

Analog Beispiel 1 unter Verwendung von 2,1 g Cyanamid. Der nach dem Eingießen in Eiswasser ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert.

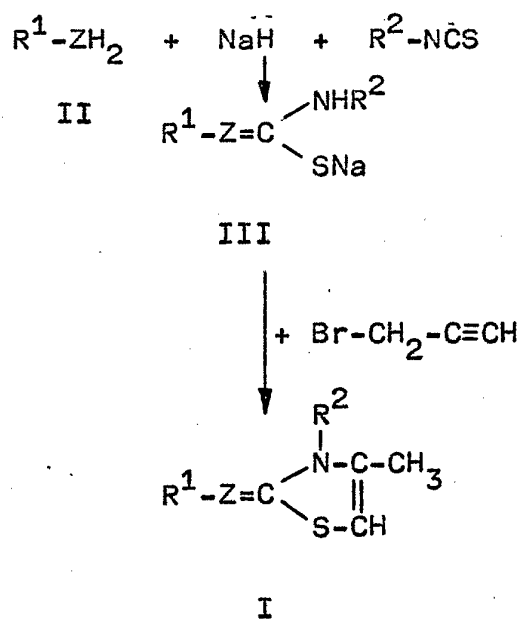
Beispiel 3:2-(p-Methoxybenzoyl-cyano-methylen)-4-methyl-3-phenyl- Δ^4 -thiazolin

Analog Beispiel 1 unter Verwendung von 8,8 g p-Methoxybenzoylacetonitril. Nach der Zugabe von 1,2 g Natriumhydrid und 6,8 g Phenylisothiocyanat wird 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann in 300 ml Eiswasser eingegossen, von einer eventuell gebildeten Trübung abfiltriert und mit kalter, verdünnter Salzsäure versetzt. Man saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn. 3,1 g der so erhaltenen Mercaptoverbindung werden in 40 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 2 g Kaliumcarbonat versetzt und 3 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann gibt man unter mäßiger Kühlung 1,2 g Propargylbromid hinzu und rührt weitere 3 Std. bei Raumtemperatur. Am Ende der Umsetzung wird kurz zum Sieden erhitzt und abfiltriert. Das Filtrat engt man ein, saugt den gebildeten Niederschlag ab und bringt diesen zum Schmelzen. Die erkaltete Schmelze wird aus Ethanol umkristallisiert.

Tabelle 1

R ¹	Z	R ²	Schmp. °C	Ausb. %
	C-CN	C ₆ H ₅ -	219-221	55
	C-CN	C ₆ H ₅ -	278-279	70
	C-CN	C ₆ H ₅ -	240-242	63
	C-CN	C ₆ H ₅ -	287-289	78
	C-CN	C ₆ H ₅ -	256-258	76
CN	N	C ₆ H ₅ -	175-180	58
	N	C ₆ H ₅ -	154-156	33
	N	C ₆ H ₅ -	170-171	42

Gleichung 1



Gleichung 2

