

I. Simiti und Elena Chindriş

Die Delépine-Reaktion bei 2-Aryl-4-chlormethyl-oxazolen

15. Mitt. Heterozyklische Verbindungen

Aus der Fakultät für Pharmazie des Institutes für Medizin und Pharmazie, Cluj (Rumänien)
(Eingegangen am 3. August 1970)

Es wurde eine Reihe von 2-Aryl-4-chlormethyloxazolen mit Hilfe der Hantzsch-Reaktion dargestellt und zugleich auch die Delépine-Reaktion angewendet, wobei die entsprechenden Aminomethylderivate erhalten wurden.

The Delépine-Reaction with 2-Aryl-4-chloromethyl-oxazoles

A series of 2-aryl-4-chloromethyloxazoles was synthesised by the Hantzsch-reaction. The simultaneous application of the Delépine-reaction to this series of compounds led to the corresponding aminomethyl derivatives

In vorangegangenen Arbeiten hatten wir uns mit der Darstellung des 2-Aryl-4-chlormethylthiazols befaßt^{1,2)}. Auf Grund der Analogie zwischen dem Thiazol- und dem Oxazolring stellten wir nun einige 2-Aryl-4-chlormethyloxazole, ebenfalls mit Hilfe der Hantzsch-Reaktion, her.

Bei der Darstellung der 2-Aryl-4-chlormethyl-oxazole (III) wurden die entsprechenden Amide (II) mit dem symmetrischen Dichloraceton (I) kondensiert. Unsere Versuche haben gezeigt, daß die beste Methode das Zusammenschmelzen der Komponenten bei 130°–150° ist. Die besten Resultate wurden aber bei der nachträglichen Behandlung mit konz. Schwefelsäure erzielt.

Die dargestellten 2-Aryl-4-chlormethyl-oxazole (III) wurden mit guten Ausbeuten in die entsprechenden Jodderivate (IV) und Urotropiniumsalze (V) überführt, was die Reaktionsfähigkeit des Chloratoms illustriert (vgl. ¹⁾).

Gegenüber konzentrierter Salzsäure und 30proz. Natronlauge erwies sich der Ring als stabil, er wurde jedoch durch 5proz. Salzsäure unter Bildung der entsprechenden Säuren gespalten.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Urotropiniumsalze (V) bei Behandlung der Chlormethyloxazole (III) mit Urotropin in Chloroformlösung leicht darzustellen sind, haben wir ihr Verhalten gegenüber Salzsäure zwecks Darstellung der entsprechenden Aminomethyloxazole (VI) und Anwendung der Delépine-Reaktion geprüft.

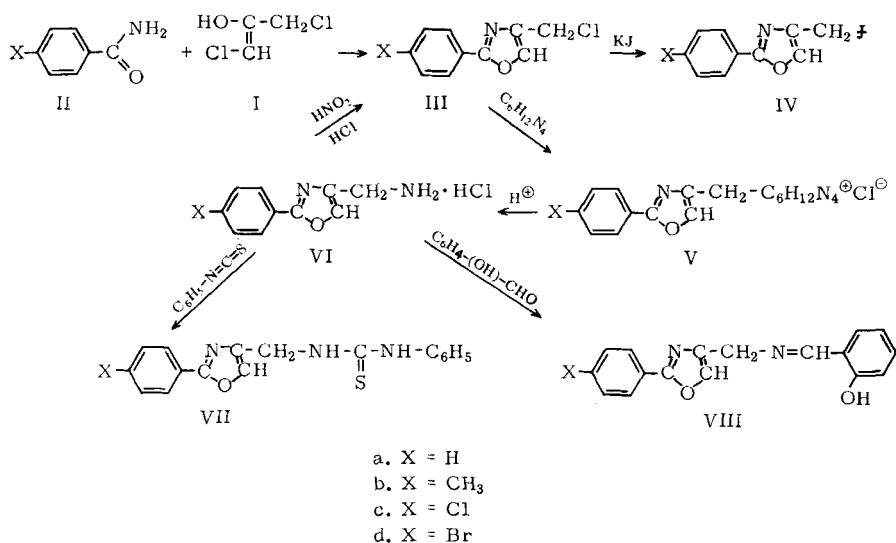
1 Al. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber. 94, 2887 (1961).

2 I. Simiti und M. Farkas, Bull. Soc. chim. France 9, 3862 (1968).

Bei der Behandlung der Amine mit HNO_2 zwecks Darstellung der Alkohole haben wir in Gegenwart eines Überschusses an konz. Salzsäure erneut die entsprechenden Chlormethylderivate (III) erhalten, die identisch sind mit denen, die durch die direkte Methode dargestellt wurden.

Die Amine VI wurden sowohl durch Darstellung der Thioharnstoffderivate VII als auch durch Kondensation mit Salicylaldehyd zu den Schiffischen Basen VIII charakterisiert. Letztere bilden mit Kupfer Komplexverbindungen. Wird das phenolische-OH acetyliert, so ist die Darstellung der Komplexverbindungen nicht mehr möglich.

Das IR-Spektrum des 2-Phenyl-4-chlormethyloxazols ist mit dem des 2-Phenyl-4-chlormethylthiazols¹⁾ identisch; es weist ebenso wie das letztere eine Bande bei 3100 cm^{-1} auf, die für die nichtsubstituierte CH-Gruppe in Stellung 5 charakteristisch ist und die bei Einführen eines Substituenten verschwindet.



Beschreibung der Versuche

2-Aryl-4-chlormethyloxazole, III a–d

0,01 Mol Amid (II) und 0,01 Mol symm. Dichloracetone (I) werden in einem Reagenzglas mit dicken Wänden auf einem Ölbad geschmolzen. Die Temperatur wird 1 Std. zwischen 120° – 130° gehalten (für III c–d, 130° – 150°). Anschließend wird der Ansatz 1/2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, dann mit 5 ml Schwefelsäure versetzt, auf Eis gegossen und filtriert. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

Tabelle 1

	X	Schmp. (Verd. Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N %	
				Ber.:	Gef.:
III a	H	55,5– 56° ³⁾	C ₁₀ H ₈ ClNO (193,6)	7,23	6,99
III b	CH ₃	94 – 95°	C ₁₁ H ₁₀ ClNO (207,7)	6,74	6,54
III c	Cl	97 – 98° Äthanol	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ NO (228,1)	6,14	6,14
III d	Br	115 –116° Äthanol	C ₁₀ H ₇ BrClNO (272,5)	5,13	5,14

2-Aryl-4-jod-methyloxazole IV a–d

0,01 Mol III und 0,01 Mol Kaliumjodid werden in Äthanol 45 Min. gekocht. Die Lösung wird heiß filtriert. Beim Erkalten scheidet sich ein Niederschlag von perlmutterartig glänzenden Kristallen ab. Es wird aus Aethanol umkristallisiert.

Tabelle 2

	X	Schmp. (Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N %	
				Ber.:	Gef.:
IV a	H	94– 95°	C ₁₀ H ₈ JNO (285,0)	4,91	4,73
IV b	CH ₃	127–128°	C ₁₁ H ₁₀ JNO (299,1)	4,68	4,56
IV c	Cl	139–140°	C ₁₀ H ₇ ClJNO (319,5)	4,38	4,16
IV d	Br	150–151°	C ₁₀ H ₇ BrJNO (363,9)	3,84	4,05

2-Aryl-4-hexamethylentetraminiummethyloxazolchlorid, V a–d

0,005 Mol III a–d werden mit 0,8 g Urotropin und 20 ml Chloroform versetzt, das Gemisch 1 1/2 Std. gekocht, anschließend abgekühlt, der Niederschlag filtriert und aus absol. Aethanol umkristallisiert.

3 B. A. Jansen und M. Szelke, J. chem. Soc. (London) 1961, 405.

Tabelle 3

	X	Schmp. (Abs. Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N %	
				Ber.:	Gef.:
Va	H	195–196°	C ₁₆ H ₂₀ N ₅ OCl (333,8)	20,97	20,63
Vb	CH ₃	205–207°	C ₁₇ H ₂₂ N ₅ OCl (347,8)	20,13	20,49
Vc	Cl	202–204°	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₅ OCl (368,2)	19,01	18,89
Vd	Br	207–208°	C ₁₆ H ₁₉ BrN ₅ OCl (412,7)	16,96	16,58

2-Aryl-4-aminomethyloxazolchlorid, VI a–d

a) 1 g V wird mit 20 ml absol. Äthanol und 2,5 ml HCl versetzt, 24 Std. bei Raumtemperatur gelassen und von Zeit zu Zeit geschüttelt. Das abgeschiedene Ammoniumchlorid wird abfiltriert, das Filtrat fast zur Trockne eingengt. Es wird aus abs. Äthanol umkristallisiert.

b) 1,5 g V werden in 30 ml Äthanol gelöst, mit 6 ml konz. HCl versetzt, auf dem siedenden Wasserbad 1 Std. gelassen. Die Lösung wird abgekühlt, filtriert und anschließend auf dem Wasserbad zur Trockne verdunstet. Der Rückstand besteht aus perlmutterartig glänzenden Kristallen.

Da sich bei manchen Verbindungen zusammen mit dem Ammoniumchlorid auch das Aminhydrochlorid ablagert, wird der Niederschlag mit Wasser aufgenommen, mit 10proz. NaOH zersetzt und das Amin anschließend mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit einer mit HCl gesättigten Lösung versetzt, wobei das Hydrochlorid desamins entsteht. Es werden so sehr reine Aminhydrochloride in guten Ausbeuten gewonnen. Die nach Methode a und b dargestellten Verbindungen zeigen keine Schmp.-Depression.

Tabelle 4

	X	Schmp. (Abs. Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N %	
				Ber.:	Gef.:
VI a	H	235–237°	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ OCl (210,7)	13,29	13,24
VI b	CH ₃	249–250°	C ₁₁ H ₁₃ N ₂ OCl (224,7)	12,46	12,11
VI c	Cl	253–255°	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₂ OCl (245,1)	11,42	11,74
VI d	Br	270°	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₂ OCl (289,6)	9,67	9,53

Thioharnstoffderivate, VII a–d

0,10 g VI werden mit 5 ml Äthanol und der äquiv. Menge Na_2CO_3 versetzt. Es werden 0,135 g Phenylisothiocyanat dazugegeben, und der Ansatz wird 1–2 Min. erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser ausgefällt u. aus Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 5

	X	Schmp. (Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N %	
				Ber.:	Gef.:
VII a	H	139–140° (wäßr. Äthanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ (309,4)	13,58	13,61
VII b	CH_3	167° (wäßr. Äthanol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ (323,4)	12,99	13,00
VII c	Cl	164–165°	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}$ (343,8)	12,22	12,19
VII d	Br	185°	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$ (388,3)	10,82	10,89

Schiffsche Basen, VIII a–d

0,20 g VI werden in 5 ml Wasser gelöst und mit der äquiv. Menge Na_2CO_3 versetzt, die in der Mindestmenge von Wasser gelöst wurde. Die Lösung wird mit 0,09 g in 2 ml Äthanol gelöstem Salicylaldehyd versetzt. Bei Zusatz von Wasser entsteht ein gelber Niederschlag. Es wird filtriert und aus verd. Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 6

	X	Schmp. (Verd. Äthanol)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N %	
				Ber.:	Gef.:
VIII a	H	80°	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (278,3)	10,06	10,35
VIII b	CH_3	110–111°	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (292,3)	9,58	9,85
VIII c	Cl	105°	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (312,7)	8,95	9,22
VIII d	Br	120–121°	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (357,2)	7,84	8,10