

vom Sdp.<sub>18</sub> 33–34° (4.15 g) isolieren läßt. Die Analyse ergab: C 60.36 H 6.86 S 20.87. Die Konstitution dieses Nebenproduktes ist bis jetzt noch nicht aufgeklärt.

Das kristallin als Rückstand erstarrende Reaktionsprodukt wird mit 2000 ccm heißem Wasser zur Entfernung von überschüss. Pyridin-hydrochlorid extrahiert.

Der in Wasser unlösliche Rückstand (94.0 g) wurde mit verd. Natronlauge in Lösung gebracht. Durch mäßig warme verd. Essigsäure wird das entmethylierte Anetholtrithion (VIII) gefällt (80.5 g). Tiefdunkelrote Kristalle vom Schmp. 190.5°, leicht löslich in Äther und Aceton, schwerer löslich in Methanol bzw. Äthanol. Aus Alkohol kristallisieren langsam derbe Nadeln von permanganatartigem Aussehen.

$C_8H_6OS_3$  (226.3) Ber. C 47.73 H 2.67 S 42.52 Gef. C 48.04 H 3.20 S 42.41

Jodmethyl-Additionsverbindung: Durch Behandeln des entmethylierten Trithions VIII in siedendem Äthanol mit Methyljodid entstehen dunkelrotbraune Kristalle vom Schmp. 222–226°.

$C_{10}H_6OS_3J$  (368.2) Ber. J 34.47 Gef. J 33.75

Dimethylsulfat-Additionsverbindung: Durch Behandeln des entmethylierten Trithions mit Dimethylsulfat in Aceton (mehrstgd. Kochen im Wasserbad) werden nach Verdampfen des Acetons grünelbe Kristalle (Schmp. 235°) gewonnen.

$C_{10}H_{10}O_2S_4$  (338.4) Ber. C 35.47 H 2.98 S 37.91 Gef. C 35.39 H 2.92 S 37.86

Die Analyse deutet auf eine Verseifung des Sulfonium-Salzes der Methylschwefelsäure zum sauren Sulfat.

## 66. Hans Beyer und Wolfgang Lässig: Über Thiazole, VI. Mitteil.\*): Das Verhalten des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters bei der Hantzschschen Thiazolsynthese

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 29. Januar 1951)

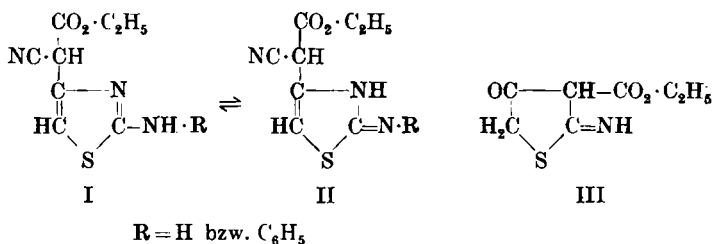
Während die Hantzschsche Thiazolsynthese aus Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester und Thioamiden vom Typus des Thioharnstoffs glatt und in guter Ausbeute vor sich geht, nimmt die gleiche Kondensation mit Thioacet- bzw. Thiobenzamid einen wesentlich anderen Verlauf. So entsteht bei der Umsetzung von Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester mit Thioacetamid vornehmlich 4-Keto-2-ketimino-tetrahydro-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester. Dieselbe Kondensation mit Thiobenzamid führt zum 2-Phenyl-thiazolon-(4). Im Gegensatz zu diesem abweichenden Reaktionsverlauf liefert die Kondensation des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters mit Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid quantitativ den Hydrazothiazol-(2,2')-bis-cyanessigsäure-(4,4')-diäthylester.

In der IV. Mitteilung<sup>1)</sup> konnten H. Beyer und H. Höhn zeigen, daß sich Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester in alkoholischer Lösung glatt mit Thioharnstoff bzw. Phenylthioharnstoff zu [2-Amino-thiazolyl-(4)]- bzw. [2-Phenylamino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (I) kondensieren läßt. Versuche, diese Verbindungen mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat in die entsprechenden Thiazolyl-barbitursäuren überzuführen, blieben erfolglos. Bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure in absolut alkoholischer Lösung wurde aus den beiden obigen Estern der [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester erhalten. Dieser verdankt seine Entstehung der Tautomerie im Sinne der Formeln  $I \rightleftharpoons II$  und anschließender Hydrolyse der Ketimino- bzw. Phenylketimino-zur Ketogruppe.

\*) V. Mitteil.: B. 83, 247 [1950]; vergl. W. Lässig, Diplomarbeit, Greifswald 1950.

<sup>1)</sup> B. 83, 14 [1950].

Um diese Tautomeriemöglichkeit und damit die Aufhebung des quasiaromatischen Bindungssystems im Thiazolring auszuschalten, beabsichtigten wir nunmehr, in die 2-Stellung des Thiazolkerns eine Alkyl- oder Arylgruppe einzuführen. Die Kondensation des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters mit Thioacetamid führte jedoch in alkoholischer Lösung nicht zu dem erwarteten [2-Methyl-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester, sondern zum 4-Keto-2-ketimino-tetrahydro-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (III), den bereits E. Benary<sup>2)</sup> durch Umsetzung von Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester mit Kaliumhydrosulfid bzw. Schwefelwasserstoff erhalten hatte. Daneben entstand zuweilen in geringer Menge ein in gelben Nadeln kristallisierendes Nebenprodukt von der Zusammensetzung  $C_7H_9O_2NS$  und dem Schmp. 239–240°, das nicht weiter untersucht wurde.



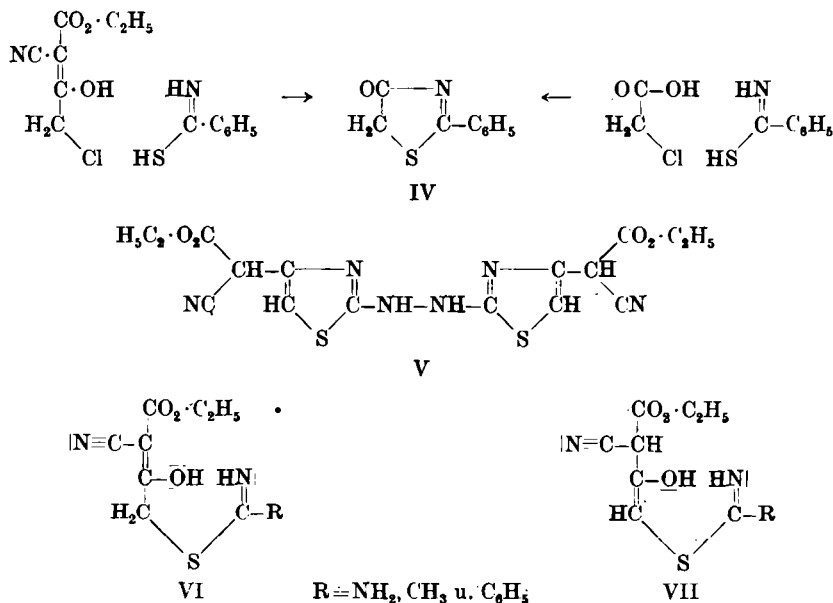
Der anomale Verlauf unserer geplanten Hantzschschen Thiazolsynthese ist offenbar auf die erforderliche hohe Reaktionstemperatur zurückzuführen, wodurch unter dem Einfluß der abgespaltenen Salzsäure sowohl eine weitgehende Zersetzung des Thioacetamids als auch von Zwischenprodukten der Kondensation hervorgerufen wird. Das Auftreten eines starken Schwefelwasserstoffgeruchs deutet darauf hin, daß die Bildung des Esters III aus Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester und Schwefelwasserstoff erfolgt ist. Nimmt man die obige Kondensation in siedendem Amylalkohol vor, so läßt sich auf Grund der erhöhten Temperatur und der damit verbundenen rascheren Zersetzung des Thioacetamids nur der 4-Keto-2-ketimino-tetrahydro-thiophen-carbonsäure-(3)-amylester in guter Ausbeute gewinnen. Hierbei hat gleichzeitig eine Umesterung stattgefunden.

Auch die Kondensation des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters mit Thiobenzamid, das gegenüber sauren Einflüssen beständiger ist als Thioacetamid, führte nicht zum gewünschten [2-Phenyl-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester. Statt dessen bewirkt offensichtlich auch hier die zuerst frei werdende Salzsäure eine Zersetzung der entstandenen Zwischenprodukte. Der Versuch, die Salzsäure durch Zugabe von Pyridin abzufangen, lieferte quantitativ das von Benary<sup>3)</sup> früher dargestellte Pyridiniumbetain des Acetyl-cyanessigsäure-äthylesters. Ging man dagegen vom Natriumenolat des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters aus und behandelte es in verdünnt alkoholischer Lösung mit Thiobenzamid, so gelangte man zum 2-Phenyl-thiazolon-(4) (IV), das andererseits auch durch Verschmelzen von Monochloressigsäure und Thiobenzamid darstellbar war. Bei stärkerem Erhitzen dieser Schmelze bildete sich aus zwei Moll. IV unter Wasseraustritt der Bis-[2-phenyl-thiazolyl-(4)]-äther.

<sup>2)</sup> B. 43, 1943 [1910].

<sup>3)</sup> B. 41, 2399 [1908].

Bei der Bildung des 2-Phenyl-thiazolons-(4) entsteht somit zunächst unter Abspaltung von Chlorwasserstoff die Schwefelbrücke, dann erfolgt wahrscheinlich die übliche Säurespaltung des betreffenden  $\beta$ -Keto-säureesters und schließlich der Ringschluß zum Thiazolon-(4)-Derivat (vergl. nachstehendes Reaktionsschema). Diese Auffassung ließ sich durch die Umsetzung von Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester mit *symm.* Diphenyl-thioharnstoff in siedendem Alkohol erhärten, die quantitativ zum *N.N.*-Diphenyl-*pseudo*-thiohydantoin (4-Keto-2-phenylketimino-3-phenyl-thiazolidin) führte. Letzteres wurde von A. Lange<sup>4)</sup> erstmalig aus *symm.* Diphenyl-thioharnstoff und Monochlor-essigsäure erhalten.



Auf Grund vorliegender Versuchsergebnisse kommen wir zu dem Schluß, daß die Hantzschsche Thiazolsynthese unter Verwendung des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters als  $\alpha$ -Halogenketo-Verbindung – im Gegensatz zu einfachen  $\alpha$ -halogenierten Keto-Verbindungen – nur mit Thioamiden vom Charakter des Thioharnstoffs glatt verläuft. Zum Beispiel läßt sich auch Hydrazin-*N.N'*-bis-thiocarbonsäureamid (Bis-thioharnstoff) leicht mit Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester zum Hydrazothiazol-(2.2')-bis-cyanessigsäure-(4.4')-di-äthylester<sup>5)</sup> (V) kondensieren, der mit Hydrazinhydrat in das entsprechende Dihydrazidin übergeht.

Es erhebt sich nun die Frage, warum der Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester bei der Kondensation mit Thioacet- bzw. Thiobenzamid nicht die erwarteten Thiazolabkömmlinge lieferte. Aus der Literatur ist nach M. Steude<sup>6)</sup> bekannt, daß die Umsetzung von Bromacetyl-essigsäure-äthylester mit Thioacetamid nach halbstündigem Kochen und längerem Stehenlassen den [2-Methyl-thiazolyl-(4)]-essigsäure-äthylester bildet. Wird die

<sup>4)</sup> B. 12, 595 [1880].

<sup>5)</sup> Vergl. H. Beyer, B. 82, 143 u. 148 [1949].

<sup>6)</sup> A. 261, 22 [1891].

Kondensation jedoch vorzeitig unterbrochen und schnell Kristallisation herbeigeführt, so erhält man quantitativ S-Acetylimino- $\gamma$ -mercapto-acetessigsäure-äthylester, d. h. die Primärreaktion besteht in der Abspaltung von Bromwasserstoff unter Ausbildung der Schwefelbrücke. Dieses offene Zwischenprodukt der Thiazolsynthese, das bereits Hantzsch intermediär bei allen seinen Kondensationen angenommen hat, ließ sich nach seiner Isolierung merkwürdigerweise unter den verschiedensten Bedingungen nicht mehr in den [2-Methylthiazolyl-(4)]-essigsäure-äthylester überführen. Demnach müßte die Bildung des Thiazolrings unter Wasserabspaltung im Reaktionsknäuel energetisch aufs engste mit der Primärreaktion verknüpft sein. Andererseits reagiert nach Steude<sup>6)</sup> Bromacetyl-essigsäure-äthylester mit Thioharnstoff bereits in der Kälte unter Bildung des [2-Amino-thiazolyl-(4)]-essigsäure-äthylesters, ohne daß hierbei ein Zwischenprodukt gefaßt werden konnte. Unter Zugrundelegung dieser bekannten Versuchsergebnisse sollte man auch bei der Kondensation des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters mit Thioamiden die Ausbildung der Schwefelbrücke unter Abspaltung von Chlorwasserstoff als Primärreaktion annehmen. Für den weiteren Reaktionsverlauf spielt offenbar die Anwesenheit der Cyangruppe eine maßgebliche Rolle. Wir möchten daher unter Zuhilfenahme der Elektronentheorie und unter Berücksichtigung der herrschenden Energieverhältnisse vorerst folgende Deutung für das Versagen des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters bei der Umsetzung mit Thioacet- bzw. Thiobenzamid in Betracht ziehen: Durch den dirigierenden Einfluß der Cyangruppe liegt der Ester in der Enolform (VI) vor, d. h. die C=C-Doppelbindung befindet sich in der  $\alpha,\beta$ -Stellung. Um eine Verschiebung dieser Doppelbindung in die  $\beta,\gamma$ -Stellung (VII) zu erwirken, ist eine zusätzliche Energie notwendig; denn nur beim Vorliegen dieser mesomeren Grenzform kann man mit dem Ringschluß zum Thiazol-Derivat unter Wasseraustritt rechnen. Höchstwahrscheinlich dient die bei der Vereinigung des Protons der Iminogruppe des Thioamids mit der OH-Gruppe des Enols zu Wasser freiwerdende Energie mit zur Deckung des Energieaufwandes bei der Verlagerung der Doppelbindung und damit zur Bildung des quasiaromatischen Thiazolkerns. Folglich kommt der Protonenbeweglichkeit in der Iminogruppe der Pseudof orm des Thioamids und der Ablösungsarbeit des Protons bei der Thiazolringbildung entscheidende Bedeutung zu. Die Protonenbeweglichkeit hängt sicher weitgehend von dem Einfluß des Substituenten R in VI ab. Enthält R ein Schlüsselatom, das größere Elektronenaffinität gegenüber dem C-Atom besitzt — wie z. B. das N-Atom der Aminogruppe des Thioharnstoffs —, so wird das Proton der Iminogruppe auf Grund des A-Effekts<sup>7)</sup> leichter abgespalten. Daher verlaufen die Kondensationen mit Thioharnstoff-Abkömmlingen glatt und in guter Ausbeute. Anders ist es dagegen, wenn R eine Methylgruppe darstellt wie im Thioacetamid. Der desintegrierende Einfluß der Methylgruppe ist gering und daher die Ablösung des Protons der Iminogruppe erschwert. Es kommt also in VI weder zur Wasserabspaltung noch zur Verschiebung der Doppelbindung, sondern die Zwischenprodukte erfahren offenbar bei der herrschenden Reaktionstemperatur weitgehende Zersetzung. Etwas günstiger verläuft die Kondensation beim Thiobenzamid, d. h. bei R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. In diesem Falle reicht die Protonenbeweglichkeit der Iminogruppe teilweise noch zur Wasserbildung mit der OH-Gruppe des Enols aus, aber es erfolgt vorher oder gleichzeitig die Abspaltung von Cyanessigsäure-äthylester und Bildung des 2-Phenyl-thiazolons-(4).

Auf Grund dieser Überlegungen kommen wir in Bezug auf das Verhalten des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters bei der Hantzsch'schen Thiazolsynthese zu dem Schluß, daß, abgesehen von den Energieverhältnissen bei der Ausbildung der Schwefelbrücke und der von außen zugeführten Wärme, folgendes Energieschema für den Reaktionsverlauf von Bedeutung ist:

A) Energieliefernde Reaktionen: Vereinigung von H<sup>⊕</sup> und OH<sup>⊖</sup> zu H<sub>2</sub>O und Bildung des quasiaromatischen Thiazolrings.

<sup>7)</sup> Vergl. E. Müller, Neuere Anschauungen der organ. Chemie, Verlag Springer, Berlin 1940, S. 66 usw. u. S. 143–144.

B) Energieverbrauchende Reaktionen: Verschiebung der C=C-Doppelbindung in der Enolform des Esters VI aus der  $\alpha,\beta$ - in die  $\beta,\gamma$ -Stellung (VII) und ferner die Ablösung des Protons aus der Iminogruppe des Thioamids.

Je stärker der Energieverbrauch bei B) ansteigt, um so eher wird die Grenze erreicht, bei der die Kondensation zum Thiazolkern nicht mehr möglich ist. Durch Anwendung höherer Reaktionstemperaturen, d. h. durch Zuführung von Wärmeenergie, läßt sich diese Grenze zwar überschreiten, aber gleichzeitig steigt damit die Reaktionsgeschwindigkeit von Nebenreaktionen, wie z. B. der zersetzende Einfluß der abgespaltenen Salzsäure, so daß diese schließlich Hauptreaktion werden und die Thiazolsynthese verhindern.

### Beschreibung der Versuche

#### Kondensationsversuch des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters mit Thioacetamid

9.5 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester<sup>8)</sup> ( $1/20$  Mol) und 7.5 g Thioacetamid ( $1/10$  Mol) werden in 80 ccm absol. Alkohol gelöst und  $1/2$  Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Der nach dem Abkühlen abfiltrierte Kristallbrei, bestehend aus gelben Nadeln und farblosen Blättchen, wird zur Entfernung des beigemengten Ammoniumchlorids mit Wasser behandelt. Durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Amylalkohol, in welchem die gelben Nadeln wesentlich schwerer löslich sind als die farblosen Blättchen, lassen sich beide Stoffe trennen.

Der leichter lösliche Teil, 4-Keto-2-ketimino-tetrahydro-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (III), bildet aus Äthanol farblose rhombische Blättchen vom Schmp. 219° (Zers.) (nach Benary<sup>2)</sup>: Schmp. 219–220°, unter Zers.).

$C_7H_9O_3NS$  (187.2) Ber. C 44.87 H 4.86 Gef. C 44.91 H 5.06

Diacetylverbindung: Schmp. 106° (nach Benary: Schmp. 108–109°).

Neben III entsteht in geringer Menge eine schwerer lösliche Verbindung, die gelbe Nadeln vom Schmp. 239–240° bildet.

$C_7H_7O_2NS$  (169.1) Ber. C 49.68 H 4.14 S 18.91  $OC_2H_5$  26.61 Mol.-Gew. 169.1

Gef. C 50.15 H 4.28 S 18.92  $OC_2H_5$  26.70 „ „ 176 (Rast)

Da es sich hierbei ebenfalls um ein Spaltprodukt handelt, wurde es nicht weiter untersucht.

4-Keto-2-ketimino-tetrahydro-thiophen-carbonsäure-(3)-amylester: 4.7 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester ( $1/40$  Mol) und 3.7 g Thioacetamid ( $1/20$  Mol) werden in 50 ccm Amylalkohol zum Sieden erhitzt. Bei 108° tritt plötzlich Abscheidung von Ammoniumchlorid und Gelbfärbung der Lösung ein. Nach dem Einengen des Filtrats scheiden sich gelbliche Kristalle ab, die nach dem Umlösen aus Äthanol farblos werden und bei 196° schmelzen; Ausb. 6 g.

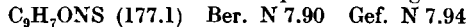
$C_{10}H_{13}O_3NS$  (229.2) Ber. N 6.11 S 14.00 Gef. N 6.30 S 13.62

#### Kondensation des Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylesters mit Thiobenzamid

Zu einer mit Natronlauge neutralisierten wäßr. Lösung von 4.7 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester ( $1/40$  Mol) in 30 ccm Wasser fügt man eine Lösung von 3.4 g Thiobenzamid ( $1/40$  Mol) in 30 ccm Alkohol und erwärmt auf dem Wasserbade. Bei etwa 80° tritt Reaktion ein und es scheidet sich ein rötliches, gelbfluoreszierendes Öl ab, das nach dem Abkühlen mit Äther ausgeschüttelt wird. Bereits bei der Zugabe des Äthers beginnt die Abscheidung eines amorphen gelben Pulvers. Nach 2 Tagen wird das ent-

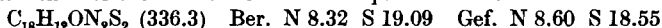
<sup>8)</sup> E. Benary, B. 41, 2399 [1908].

standene 2-Phenyl-thiazolon-(4) (IV) abfiltriert, in Pyridin gelöst und mit Alkohol in Form hellgelber kleiner Nadelchen vom Schmp. 165–167° gefällt; Ausb. 6.5 g (75%).



Darstellung des 2-Phenyl-thiazolons-(4) aus Monochloressigsäure und Thiobenzamid: 13.7 g Thiobenzamid ( $\frac{1}{10}$  Mol) werden mit 9.5 g Monochloressigsäure ( $\frac{1}{10}$  Mol) gut vermischt und im Schwefelsäurebad vorsichtig geschmolzen. Bei 70° erfolgt Umsetzung unter Temperaturanstieg. Man hält noch etwa 5 Min. bei 100° und nimmt nach dem Abkühlen in Aceton auf. Alsbald scheidet sich ein dicker Kristallbrei ab. Nach dem Umlösen aus 96-proz. Essigsäure bildet das Hydrochlorid des 2-Phenyl-thiazolons-(4) derbe orangefarbene Prismen, die sich an der Luft langsam, bei 120° spontan zersetzen. Mit Wasser tritt Hydrolyse ein, wobei sich die freie Base in amorpher Form abscheidet. Durch Lösen in Pyridin und Fällen mit Alkohol kristallisiert sie in feinen hellgelben Nadeln vom Schmp. 165–167°.

Bis-[2-phenyl-thiazolyl-(4)]-äther: a) Bildet sich aus Thiobenzamid und Monochloressigsäure durch stärkeres Erhitzen auf freier Flamme. Unter heftiger Chlorwasserstoff-Entwicklung nimmt die Schmelze braunrote Farbe an. Der Rückstand wird in 50 ccm Alkohol aufgenommen und der erhaltene Niederschlag aus Pyridin umkristallisiert. Rhombische Stäbchen vom Schmp. 255–257°.



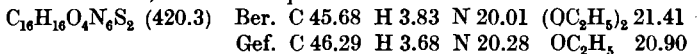
b) Durch Schmelzen von 2-Phenyl-thiazolon-(4) mit wasserfreiem Zinkchlorid und Aufnehmen des Reaktionsprodukts in Pyridin läßt sich derselbe Äther isolieren.

#### Darstellung von *N,N*-Diphenyl-*pseudo*-thiohydantoin

4.7 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester ( $\frac{1}{40}$  Mol) werden mit 5.7 g *symm.* Diphenylthioharnstoff ( $\frac{1}{40}$  Mol) in 50 ccm Alkohol zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser scheidet sich beim Erkalten ein Niederschlag farbloser Blättchen ab. Nach dem Umlösen aus 50-proz. Äthanol schmelzen sie bei 175–176° (nach Lange<sup>4</sup>); Schmp. 176°; Ausb. 5.4 g = 90% d.Theorie.

#### Hydrazothiazol-(2,2')-bis-cyanessigsäure-(4,4')-diäthylester (V)

19 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester ( $\frac{1}{10}$  Mol) werden mit 7.5 g Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid ( $\frac{1}{20}$  Mol) in 500 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Abscheidung eines dicken Niederschlages erfolgt. Durch mehrmaliges Auskochen mit Wasser läßt sich das nicht völlig umgesetzte Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid entfernen. Der Niederschlag ist in fast allen organ. Lösungsmitteln unlöslich. Durch Umlösen aus Acetanhydrid, dem etwas konz. Schwefelsäure zugesetzt wird, erhält man farblose haarartige Kristallbüschel, die bis 300° nicht schmelzen; Ausb. fast quantitativ.



Mit konz. Salpetersäure tritt intensive Rotfärbung ein.

Dihydrazidin: 3 g des Diesters werden mit 1 g Hydrazinhydrat in 3 ccm Alkohol erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich lange gelbe Nadeln ab; Schmp. 175° (Zers.).

