

ERNST BIEKERT, JOHANN SONNENBICHLER  
und DIETER HOFFMANN

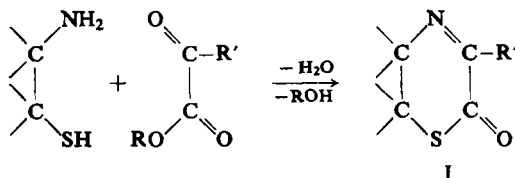
Kondensationen von 1.2-Mercaptoaminen  
mit  $\alpha$ -Ketocarbonsäureestern

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 4. Dezember 1961)

Im Gegensatz zu *o*-Aminophenolen und 1.2-Aminoalkoholen liefern *o*-Amino-thiophenol und 2-Mercapto-äthylamin bei der Kondensation mit  $\alpha$ -Ketoestern ausschließlich Benzthiazolin- und Thiazolidin-Derivate. Die gesuchten 1.4-Thiazinone-(2) konnten nicht erhalten werden.

$\alpha$ -Ketocarbonsäureester bilden mit *o*-Aminophenolen 1.4-Benzoxazinone-(2)<sup>1)</sup>, mit 1.2-Aminoalkoholen 5.6-Dihydro-1.4-oxazinone-(2)<sup>2)</sup>. Im Rahmen dieser Untersuchungen interessierte uns die Reaktion von *o*-Amino-thiophenolen und von 2-Mercapto-aminen mit  $\alpha$ -Ketocarbonsäureestern, wobei die Bildung entsprechender 1.4-Thiazinone-(2) I möglich schien.



Umsetzungen von *o*-Amino-thiophenolen<sup>3)</sup> und 2-Mercapto-aminen<sup>4)</sup> mit Aldehyden und Ketonen sind als Darstellungsmethoden für Benzthiazoline und Thiazolidine gut bekannt. Es war deshalb nicht eindeutig vorauszusagen, ob die Kondensationen mit  $\alpha$ -Ketoestern im Sinne der 6-Ringbildung verlaufen oder diesem Prinzip der 5-Ringbildung folgen. Beide Möglichkeiten bestanden ja in gleicher Weise auch bei den Reaktionen mit Aminophenolen und Aminoalkoholen, deren Umsetzungen mit Aldehyden und Ketonen ebenfalls Benzoxazoline und Oxazolidine liefern<sup>5)</sup>; hier entstehen mit  $\alpha$ -Ketoestern jedoch fast ausschließlich die 1.4-Oxazinone-(2)<sup>1,2)</sup>.

<sup>1)</sup> E. BIEKERT, D. HOFFMANN und F. J. MEYER, Chem. Ber. 94, 1664 [1961].

<sup>2)</sup> E. BIEKERT, D. HOFFMANN und L. ENSLEIN, Chem. Ber. 94, 2778 [1961]; E. BIEKERT und J. SONNENBICHLER, Chem. Ber. 94, 2785 [1961].

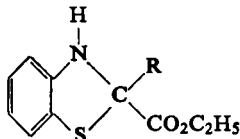
<sup>3)</sup> L. SÄTLER, F. W. ZERBAN, G. L. CLARK und CHIA-CHEN CHU, J. Amer. chem. Soc. 73, 5908 [1951]; A. J. KIPRIANOV und V. A. PORTUJAGINA, Z. obšč. Chim. 25, 2257 [1955], C. A. 50, 9378 b [1956]; H. J. TEUBER und H. WAIDER, Chem. Ber. 91, 2341 [1958].

<sup>4)</sup> A. H. COOK und J. M. HEILBRON, „The Chemistry of Penicillin“, S. 927, Princeton University Press, Princeton 1949; E. D. BERGMANN und A. KALUSZYNER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 78, 289 [1959].

<sup>5)</sup> Vgl. J. W. CORNFORTH in Heterocyclic Compounds (R. C. ELDERFIELD), Bd. 5, S. 391, 429, John Wiley & Sons, New York 1957.

KONDENSATIONEN MIT *o*-AMINO-THIOPHENOL

Die Umsetzungen von *o*-Amino-thiophenol mit Brenztraubensäureester, Phenylglyoxylsäureester und Oxalessigester verlaufen einheitlich zu 2-Methyl- (II), 2-Phenylbenzthiazolin-carbonsäure-(2)-äthylester (III) und Benzthiazolin-carbonsäure-(2)-essigsäure-(2)-diäthylester (IV):



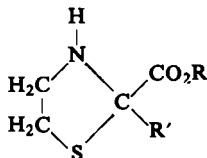
- II: R = CH<sub>3</sub>  
 III: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 IV: R = CH<sub>2</sub>·CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Die Benzthiazolin-Konstitution der Verbindungen II–IV läßt sich u. a. aus den IR-Spektren ableiten: Diese zeigen jeweils eine scharfe N–H-Valenzschwingung zwischen 3356 und 3322/cm (2.98 und 3.01  $\mu$ ). In den Spektren von II und III liegen die Estercarbonylschwingungen bei 1730/cm (5.78  $\mu$ ), im Spektrum von IV tritt eine zusätzliche Bande bei 1715/cm (5.83  $\mu$ ) auf.

## KONDENSATIONEN MIT 2-MERCAPTO-ÄTHYLAMIN

Auch hier werden als einzige Reaktionsprodukte in hohen Ausbeuten Thiazolidinderivate gebildet. Dabei wurden die Umsetzungen unter Bedingungen vorgenommen, die sich zur Darstellung der entsprechenden 5,6-Dihydro-1,4-oxazinone-(2) als optimal erwiesen hatten <sup>2)</sup>.

Mit Phenylglyoxylsäureester entsteht der 2-Phenyl-thiazolidin-carbonsäure-(2)-äthylester (V), mit Oxalessigester der Thiazolidin-carbonsäure-(2)-essigsäure-(2)-diäthylester (VI) und mit Brenztraubensäureester der 2-Methyl-thiazolidin-carbonsäure-(2)-äthylester (VII).



- V: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 VI: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R' = CH<sub>2</sub>·CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 VII: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R' = CH<sub>3</sub>  
 VIII: R = H; R' = CH<sub>3</sub>

Bei der Kondensation von Brenztraubensäure-äthylester mit 2-Mercapto-äthylamin entstand zu 10% die Thiazolidin-carbonsäure VIII. Das bei der Kondensation abgespaltene Wasser hat – bevor es abdestilliert werden konnte – den Ester teilweise hydrolysiert. Die Verbindung VIII ist identisch mit einem aus freier Brenztraubensäure und 2-Mercapto-äthylamin in 98-proz. Ausbeute hergestellten Präparat.

Das Gleichgewicht: Thiazolidin  $\rightleftharpoons$  Schiff'sche Base<sup>6)</sup> scheint bei den Verbindungen V–VIII nahezu vollständig auf seiten der Fünfringe zu liegen.



<sup>6)</sup> Vgl. J. M. SPRAGUE und A. H. LAND in *Heterocyclic Compounds* (R. C. ELDERFIELD) (I. c.<sup>5)</sup>, S. 701.

Dies geht aus folgenden Befunden hervor:

a) In den IR-Spektren der Verbindungen V—VII treten nur die scharfen N—H-Schwingungen bei 3289/cm (3.04  $\mu$ ) auf, während S—H-Valenzschwingungen bei 2604—2551/cm (3.84—3.92  $\mu$ ) fehlen <sup>7)</sup>.

Die scharfen und intensiven Banden der C=O-Valenzschwingungen liegen zwischen 1739 und 1724/cm (5.75 und 5.80  $\mu$ ).

b) Die Verbindungen V—VIII geben mit Nitroprussidnatrium in Hydrogencarbonatlösung keine Reaktion. Erst nach längerem Erwärmen tritt teilweise Purpurfärbung auf.

Während sich das 1.4-Benzthiazinon-(2) mit Stuart-Briegleb-Kalotten infolge der Raumbeanspruchung des Schwefelatoms nicht nachbilden läßt und die Bildung des Benzthiazolinsystems damit verständlich wird, kann das 5.6-Dihydro-1.4-thiazinon-(2)-System spannungsfrei aufgebaut werden. Vermutlich ist jedoch der Thiazolidinringschluß gegenüber der Thiazinonbildung energetisch bevorzugt, was auf den Energieinhalt der Thiolactongruppierung zurückgeführt werden könnte.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen erhielten wir Kenntnis von einer russischen Arbeit, die ebenfalls die Darstellung der Thiazolidine VII und VIII beschreibt <sup>8)</sup>.

Wir danken Herrn Professor Dr. A. BUTENANDT herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Phenyl-benzthiazolin-carbonsäure-(2)-äthylester (III)*: 1.0 g *o*-Amino-thiophenol wird mit 1.45 g *Phenylglyoxylsäure-äthylester* bei 135° Ölbadtemperatur 1 Stde. lang im N<sub>2</sub>-Strom (zur Vermeidung von Disulfidbildung) erhitzt. Nach dem Erkalten wird i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und anschließend aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Schmp. 99°. Ausb. 1.6 g (84% d. Th.).

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (285.3) Ber. C 67.34 H 5.30 N 4.91 S 11.24

Gef. C 67.31 H 5.68 N 5.00 S 11.47

*2-Methyl-benzthiazolin-carbonsäure-(2)-äthylester (II)*: 1.0 g *o*-Amino-thiophenol und 930 mg *Brenztraubensäure-äthylester* werden wie oben, jedoch bei 60° kondensiert. Nach dem Trocknen hinterbleibt ein hellgelbes Öl, das in wenig Benzol aufgenommen und über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Woelm, Akt.-St. 2) chromatographiert wird.

Nach dem Eindampfen des Benzol-Eluats hinterbleiben 1.37 g *Thiazolin II* als gelbes Öl (77% d. Th.), das durch Destillation gereinigt wird. Sdp.<sub>2</sub> 114°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (223.3) Ber. C 59.16 H 5.87 N 6.27 S 14.36

Gef. C 58.98 H 6.12 N 6.37 S 14.17

*Benzthiazolin-carbonsäure-(2)-essigsäure-(2)-diäthylester (IV)*: 2.0 g *o*-Amino-thiophenol und 3.15 g *Oxalessigester* werden, wie bei den obigen Versuchen beschrieben, jedoch auf 80° erwärmt. Nach 20 Min. wird abgekühlt und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und Paraffin i. Vak. getrocknet. Der

<sup>7)</sup> L. J. BELLAMY, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, S. 351, Methuen & Co. Ltd., London 1958.

<sup>8)</sup> Z. N. PAZENKO, *Ukrain. chem. J.* 24, 632 [1958]; *C. A.* 53, 12281 d [1959].

ölige Rückstand wird in wenig Äthanol in der Wärme gelöst. Bei 0° kristallisiert das *Benzthiazolin IV* vom Schmp. 52°. Ausb. 3.1 g (79% d. Th.).

$C_{14}H_{17}NO_4S$  (295.3) Ber. C 56.93 H 5.80 N 4.75 S 10.86  
Gef. C 57.16 H 5.81 N 4.94 S 10.61

*2-Phenyl-thiazolidin-carbonsäure-(2)-äthylester (V)*: Zu 7.7 g (0.1 Mol) *2-Mercapto-äthylamin* in 120 ccm Xylol, 80 ccm Chloroform und 25 ccm Eisessig (pH der Lösung ca. 4) gibt man 17.8 g (0.1 Mol) *Phenylglyoxylsäure-äthylester* und erhitzt 3 Stdn. auf 100°, wobei das Lösungsmittel — zuletzt i. Vak. — langsam abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in wenig Benzol gelöst, auf 0° abgekühlt und filtriert. Nach dem Einengen des Filtrats kristallisiert das *Thiazolidin V* und kann aus Benzol/Benzin-Gemischen umkristallisiert werden. Schmp. 51°. Ausb. 21.2 g (90% d. Th.).

$C_{12}H_{15}NO_2S$  (237.3) Ber. C 60.73 H 6.37 N 5.90 S 13.51  
Gef. C 60.60 H 6.28 N 5.93 S 14.09

*Thiazolidin-carbonsäure-(2)-essigsäure-(2)-diäthylester (VI)*: Zu 3.85 g (0.05 Mol) *2-Mercapto-äthylamin* in 100 ccm Xylol, 60 ccm Chloroform und 15 ccm Eisessig gibt man 9.4 g (0.05 Mol) *Oxalessigsäure-diäthylester* und führt die Kondensation wie oben aus. Der ölige Rückstand wird i. Vak. destilliert. Das *Thiazolidin VI* ist ein farbloses Öl vom Sdp.<sub>0.3</sub> 120°. Ausb. 10.5 g (85% d. Th.).

$C_{10}H_{17}NO_4S$  (247.3) Ber. C 48.56 H 6.93 N 5.66 S 12.97  
Gef. C 48.73 H 7.06 N 5.53 S 12.48

*2-Methyl-thiazolidin-carbonsäure-(2)-äthylester (VII)*: Zu 7.7 g (0.1 Mol) *2-Mercapto-äthylamin* in 120 ccm Xylol, 80 ccm Chloroform und 25 ccm Eisessig fügt man 11.6 g (0.1 Mol) *Brenztraubensäure-äthylester*; unter starker Erwärmung entsteht ein Niederschlag, der sich beim Erhitzen auf 100° weitgehend wieder löst. Im Verlauf von 3 Stdn. wird das Lösungsmittel bei 100° und erniedrigtem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in Benzol gelöst und von Unlöslichem abfiltriert. Nach dem Eindampfen der benzol. Lösung bleibt das *Thiazolidin VII* zurück, das durch Destillation gereinigt wird. Sdp.<sub>0.4</sub> 87°, farbloses Öl. Ausb. 12.5 g (72% d. Th.).

$C_7H_{13}NO_2S$  (175.3) Ber. C 47.97 H 7.48 N 7.99 S 18.30  
Gef. C 48.31 H 7.44 N 8.08 S 18.16

Der benzolunlösliche Anteil liefert aus Äthanol/Wasser (4:1) farblose Kristalle vom Schmp. 179° (Zers.). Ausb. 1.5 g (10% d. Th.). Es handelt sich um die *2-Methyl-thiazolidin-carbonsäure-(2)* (VIII).

*2-Methyl-thiazolidin-carbonsäure-(2)* (VIII): Ähnlich dem vorhergehenden Beispiel werden 3.85 g (0.05 Mol) *2-Mercapto-äthylamin* in 60 ccm Xylol, 40 ccm Chloroform und 15 ccm Eisessig mit 4.4 g (0.05 Mol) *Brenztraubensäure* 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Vertreiben des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Benzol erhitzt und nach dem Abkühlen abfiltriert. Zurück bleibt ein braunes Pulver, das aus Äthanol/Wasser (4:1) umkristallisiert werden kann.

Die *Thiazolidincarbonsäure VIII* zeigt den Schmp. 179° (Zers.), der sehr stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig ist. Ausb. 7.2 g (97% d. Th.).

$C_5H_9NO_2S$  (147.2) Ber. C 40.79 H 6.16 N 9.52 S 21.78  
Gef. C 41.12 H 6.41 N 9.36 S 21.77