

Günter Barnikow und Günter Strickmann¹⁾

Thioncarbonsäureester, II²⁾

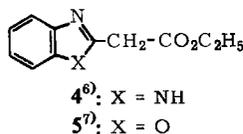
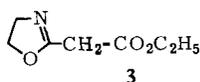
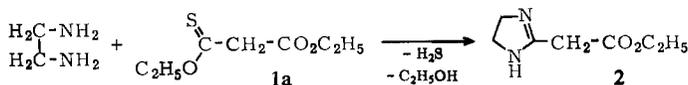
Reaktionen von Monothionmalonsäureestern mit Aminoverbindungen³⁾

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 2. Dezember 1966)

Monothionmalonsäureester (1) reagieren mit Aminen bevorzugt an der Thiocarbonylgruppe. Mit 1,2-Diaminen und 1-Amino-2-hydroxy-Verbindungen entstehen so Imidazolyl-(2)- und Oxazolyl-(2)-essigsäureester (2–5), mit Hydrazinverbindungen 3-Alkoxy-pyrazolone-(5) (7, 8). Andere CH-acide Thioncarbonsäureester verhalten sich analog (12, 15, 16).

Infolge der höheren Reaktivität der Thiongruppe^{4,5)} werden Monothionmalonsäureester wie erwartet von Aminen bevorzugt an der Thiocarbonylgruppe angegriffen. So erhielten wir aus 1,2-Diamino- bzw. 1-Amino-2-hydroxy-Verbindungen und Monothionmalonsäure-diäthylester (1a) Δ^2 -Imidazolinyll-(2)- und Δ^2 -Oxazolinyll-(2)-essigsäure-äthylester (2 und 3), bzw. benzokondensierte Vertreter dieser Heterocyclenklassen.



Die Kondensationen verlaufen unter überraschend milden Bedingungen. So entstehen 2 und 3 bei zweitägigem Aufbewahren der äthanolischen Reaktionslösungen bei Raumtemperatur. Die Darstellung von 4 und 5 erfordert ein- bis dreistündiges Sieden der äthanolischen Lösungen. 4 und 5 waren auch schon auf anderen Wegen erhalten worden^{6,7)}.

1) G. Strickmann, Arbeit im vertieften organ. Praktikum und Teil der Diplomarb., Humboldt-Universität Berlin 1965 und 1966.

2) I. Mitteil.: G. Barnikow und G. Strickmann, Chem. Ber. 100, 1428 (1967).

3) Vortrag zur Haupttagung der Chemischen Gesellschaft 1966 in Leipzig, gehalten am 2. November 1966; s. Referat im Vortragsprogramm S. 42.

4) S. Hünig und K. Hübner, Chem. Ber. 95, 937 (1962).

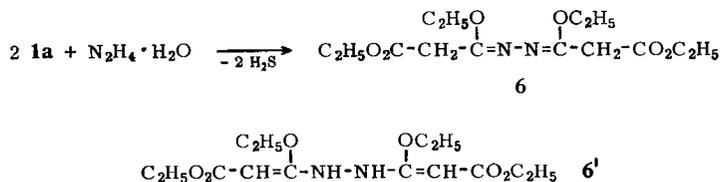
5) G. Barnikow, Liebigs Ann. Chem. 700, 46 (1966).

6) R. A. B. Copeland und A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. 65, 1072 (1943).

7) A. E. van Dormael und J. Nys, Chim. et Ind. 63, 483 (1950).

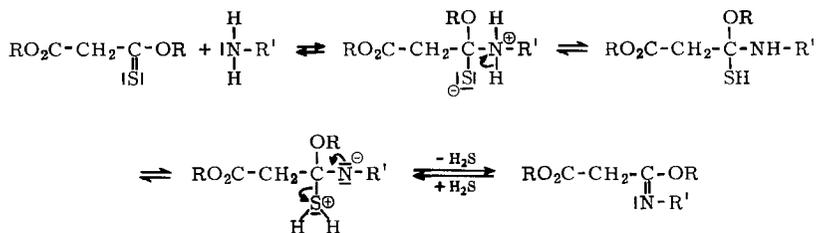
Thioncarbonsäureester werden in der Regel als Thioacylierungsmittel^{8,9)} eingesetzt, können jedoch, wie *Matsui*¹⁰⁾ fand, mit Aminen auch zu Imidsäureestern reagieren. Analog werden Thioamide von Aminen unter Austausch der Aminofunktion oder Bildung eines Amidins angegriffen⁸⁾; die Einwirkung von Hydrazin ergibt Amidrazone^{8,11)}.

Monothionmalonsäureester reagieren mit Hydrazinhydrat in äthanolischer Lösung unter Schwefelwasserstoffabspaltung. Bei der Umsetzung von **1a** und Hydrazinhydrat im Molverhältnis 2 : 1 isolierten wir das Azinderivat **6**.



Das IR-Spektrum von **6** enthält keine νNH -Absorption, aber eine Bande bei 1640/cm, die wir der $\text{N}=\text{C}$ -Bindung zuordnen, sowie die einer unkonjugierten Estercarbonylgruppe entsprechende Bande bei 1740/cm²⁾. Die ebenfalls denkbare Struktur **6'** entfällt somit.

Die Überführung der Thionmalonester in Imidsäureester und die Reaktion von Imidsäureester-hydrochloriden mit Schwefelwasserstoff zu Thionestern^{2,12)} bilden einen reversiblen Prozeß, dessen Gleichgewicht im ersten Fall durch Entweichen des Schwefelwasserstoffs aus der siedenden Lösung zugunsten der Imidsäureester, im zweiten durch Abfangen desamins mit Chlorwasserstoff zugunsten der Thionester verschoben wird.



Amide der Mono- und Dithionmalonsäure¹³⁾ reagieren mit Hydrazinen über eine Amidrazonzwischenstufe zu Pyrazolonen-(5) bzw. Pyrazolen^{5,14)}. Monothionmalon-

⁸⁾ R. N. Hurd und G. DeLaMater, *Chem. Reviews* **61**, 45 (1961).

⁹⁾ W. Walter und K.-D. Bode, *Angew. Chem.* **78**, 517 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 447 (1966).

¹⁰⁾ M. Matsui, *Mem. Coll. Sci., Kyoto Imp. Univ.* **3**, 247 (1912), *C. A.* **6**, 1612 (1912).

¹¹⁾ *Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl., Bd. IX, S. 769, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

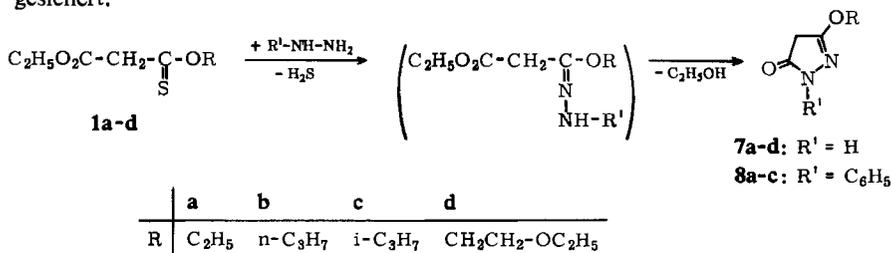
¹²⁾ U. Schmidt, E. Heymann und K. Kabitzke, *Chem. Ber.* **96**, 1478 (1963).

¹³⁾ A. Michael, *J. prakt. Chem.* [2] **35**, 449 (1887); G. Barnikow und H. Kunzek, ebenda [4] **29**, 323; G. Barnikow, V. Kath und D. Richter, ebenda **30**, 63 (1965); G. Barnikow, ebenda **32**, 254 (1966).

¹⁴⁾ D. E. Worrall, *J. Amer. chem. Soc.* **44**, 1551 (1922); **46**, 2832 (1924); A. Weissberger und H. D. Porter, ebenda **65**, 732 (1943); G. Barnikow, H. Kunzek und D. Richter, *Liebigs Ann. Chem.* **695**, 49 (1966).

säureester sollten dementsprechend 3-Alkoxy-pyrazolone-(5), Dithionmalonsäureester hingegen 3,5-Dialkoxy-pyrazole ergeben.

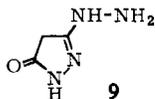
Die 3-Alkoxy-pyrazolone-(5) **7a–d** erhielten wir, wie erwartet, aus **1a–d** und Hydrazinhydrat¹⁵⁾. Phenylhydrazin reagierte analog; die Cyclisierung erforderte infolge der geringeren Basizität des substituierten Stickstoffs Katalyse durch Triäthylamin. Der Primärangriff des Phenylhydrazins an der Thiocarbonylgruppe und damit die Struktur der 3-Alkoxy-1-phenyl-pyrazolone-(5) **8a–c** ist durch die Synthese von **6** gesichert.



Die Alkoxy-pyrazolone **7a** und **8a** sind auch aus den entsprechenden Ketenacetalen¹⁶⁾ bzw. Imidsäureestern¹⁷⁾ und Hydrazinen erhältlich.

Die IR-Spektren der Pyrazolone zeigen, daß für **8a, b** im festen Zustand die Ketostruktur und nicht wie bei den 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolonen-(5)^{18,19)} die tautomere 5-Hydroxy-pyrazol-Struktur wahrscheinlich ist (keine OH- und NH-Valenzabsorptionen; $\nu\text{C}=\text{O}$ für **8a**: 1720/cm, **8b**: 1710/cm; $\nu\text{C}=\text{N}$ für **8a**: 1625/cm, **8b**: 1620/cm). Die Spektren der Verbindungen **7a–c** weisen breite, wenig strukturierte Banden auf, die auf starke Wasserstoffbrückenbindungen im festen Zustand deuten.

7a ergibt mit Hydrazinhydrat in äthanolischer Lösung eine Verbindung, deren Eigenschaften und IR-Spektrum die Struktur des 3-Hydrazino- Δ^2 -pyrazolons-(5) (**9**) annehmen lassen, das aus **7a** durch nucleophile Substitution gebildet wird und auch in einer Eintropfreaktion aus **1b, d** und einem Überschuß Hydrazinhydrat entsteht. Weitere Untersuchungen zur Sicherung der Struktur werden gegenwärtig durchgeführt.



In gleicher Weise wie die Monothionmalonsäureester reagierten der *p*-Nitro- α -äthoxycarbonyl-thionzimtsäure-isopropylester²⁾ (**10**) und der Cumarin-thioncarbonsäure-(3)-isopropylester²⁾ (**12**) mit Hydrazinhydrat unter Schwefelwasserstoffentwicklung. Während **10** das Pyrazolon **11** lieferte, blieb die Reaktion bei **12** auf der Imidsäureesterstufe **13** stehen, da die geringe Reaktivität der Carbonylgruppe des Cumarins eine Cyclisierung verhinderte.

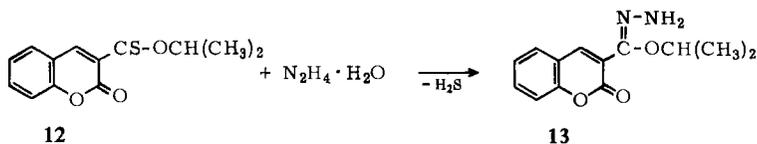
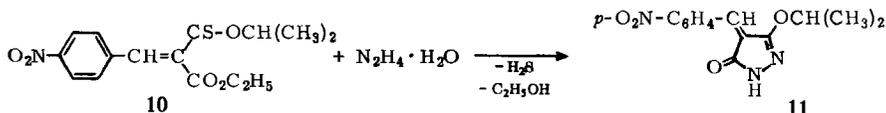
15) Vorgetragen anlässlich der Chemiedozententagung 1965 in Potsdam am 5. Juli 1965 im Rahmen eines Vortrages über „Synthese und Reaktionen *N*-substituierter Thioamide der Malonsäure“.

16) H. D. Porter, A. Weissberger und W. A. Gregory, Amer. Pat. 2439 098, C. A. **42**, 4081 (1948).

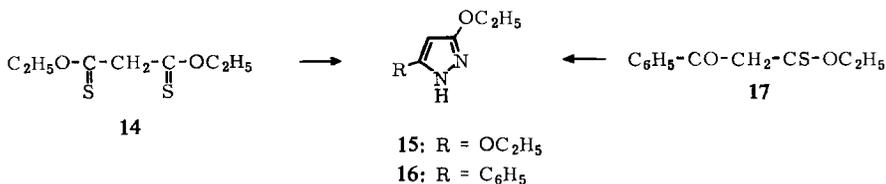
17) W. A. Gregory, Amer. Pat. 2472 581, C. A. **43**, 6930 (1949).

18) L. Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, 706 (1895).

19) W. Pelz, W. Püschel, H. Schellenberger und K. Löffler, Angew. Chem. **72**, 967 (1960).



Setzt man den Dithionmalonsäure-diäthylester (14)²⁾ mit Hydrazinhydrat um, so reagieren beide Thiongruppen. Es resultiert 3,5-Diäthoxy-pyrazol (15).



Die Reaktion von Benzoyl-thionessigsäure-äthylester (17)²⁾ mit Hydrazinhydrat führt zu 3-Äthoxy-5-phenyl-pyrazol (16).

Beschreibung der Versuche²⁰⁾

*Δ*²-Imidazolinyll-(2)-essigsäure-äthylester (2)

a) Durch zweitägiges Stehenlassen einer Lösung von 5,28 g (30 mMol) *Monothionmalonsäure-diäthylester* (1a) und 1,8 g (30 mMol) *1,2-Diamino-äthan* in 15 ccm Äthanol bei Raumtemp. Farblose Prismen aus Ligroin (90–100°), Schmp. 111–113°, Ausb. 1,58 g (34%).

b) 1stdg. Sieden einer äthanol. Lösung von 0,95 g (5 mMol) *1-Thion-malonsäure-3-äthylester-1-O-isopropyl-ester* (1c) und 0,3 g (5 mMol) *1,2-Diamino-äthan* ergab 0,75 g (97%) 2, identifiziert durch Mischprobe.

C₇H₁₂N₂O₂ (156,2) Ber. C 53,83 H 7,75 N 17,94 Gef. C 53,98 H 7,79 N 17,90

*Δ*²-Oxazolinyll-(2)-essigsäure-äthylester (3): Aus 1,76 g (10 mMol) 1a und 0,6 g (10 mMol) *2-Amino-äthanol-(1)* in 10 ccm Äthanol nach zweitägigem Aufbewahren bei Raumtemp., Vertreiben des Lösungsmittels und Destillieren des Rückstands. Farblose Kristalle, Schmp. 55–56°, Sdp.₁₆ 118–120°, Ausb. 0,81 g (51%).

C₇H₁₁NO₃ (157,2) Ber. C 53,49 H 7,06 N 8,91 Gef. C 53,24 H 6,90 N 9,20

Benzimidazolyl-(2)-essigsäure-äthylester (4): Durch 3stdg. Sieden einer Lösung aus 3,52 g (20 mMol) 1a, 2,16 g (20 mMol) *o-Phenylendiamin* und 25 ccm Äthanol. Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. 128–129° (Lit.⁶⁾: 128,5–129,5°), Ausb. 2,3 g (56%).

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204,2) Ber. C 64,69 H 5,92 N 13,72 Gef. C 64,79 H 5,84 N 13,92

²⁰⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Benzoxazolyl-(2)-essigsäure-äthylester (5): Eine Lösung von 1.76 g (10 mMol) **1a** und 1.1 g (10 mMol) *o*-Amino-phenol in 20 ccm Äthanol wird 2 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen, dann 1 Stde. gekocht. Farblose Blättchen aus Benzol, Schmp. 55–56.5° (Lit. 7): 65–66°, Ausb. 0.95 g (46%).

C₁₁H₁₁NO₃ (205.2) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83 Gef. C 63.99 H 5.58 N 7.25

Bis-[1-äthoxy-2-äthoxycarbonyl-äthyliden]-hydrazin (6): Die Lösung von 1.76 g (10 mMol) **1a** und 0.25 g (5 mMol) *Hydrazinhydrat* in Äthanol wird bis zur Beendigung der Schwefelwasserstoffentwicklung zum Sieden erhitzt. Farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. 38–39.5°, Ausb. 1.53 g (97%).

C₁₄H₂₄N₂O₆ (316.4) Ber. C 53.15 H 7.65 N 8.86 Gef. C 53.39 H 7.85 N 8.84

3-Alkoxy-pyrazolone-(5) (7a–d, 8a–c) (Tab.) — *Allgemeine Vorschrift*: 10 mMol des *Thionesters 1* werden mit 10 mMol *Hydrazinhydrat* in 20–25 ccm Äthanol nach kurzem Stehenlassen bei Raumtemp. 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Verbindungen werden aus Benzin, Benzol oder Äthanol umkristallisiert. **7d** fiel als Öl an.

Die Umsetzungen mit *Phenylhydrazin* verlaufen analog. Der Reaktionslösung wird 1 ccm *Triäthylamin* zugesetzt.

Dargestellte 3-Alkoxy-pyrazolone-(5) **7a–c, 8a–c**

-Δ ² -pyrazolon-(5)	Farbe und Kristallform	% Ausb. Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
3-Äthoxy- (7a)	farblose Nadeln	81 174–175 ^{a)}	C ₅ H ₈ N ₂ O ₂ (128.1)	Ber. 46.87 Gef. 46.97	6.29 6.15	21.86 21.75
3-Propyloxy- (7b)	farblose Prismen	30 148–149°	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ (142.2)	Ber. 50.69 Gef. 50.61	7.09 7.23	19.72 19.92
3-Isopropyl-oxy- (7c)	farblose Prismen	60 153–154.5°	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ (142.2)	Ber. 50.69 Gef. 50.54	7.09 7.18	19.72 20.28
3-Äthoxy-1-phenyl- (8a)	farblose Prismen	74 114.5–116 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (204.2)	Ber. 64.69 Gef. 64.53	5.92 5.85	13.72 13.62
3-Propyloxy-1-phenyl- (8b)	farblose Kristalle	25 77.5–79°	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218.3)	Ber. 66.04 Gef. 66.42	6.47 6.42	12.84 12.98
3-Isopropoxy-1-phenyl- (8c)	farblose Kristalle	78 66–68°	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218.3)	Ber. 66.04 Gef. 66.39	6.47 6.44	12.84 13.13

a) Lit. 16): Schmp. 177°.

b) Lit. 16, 17): Schmp. 116–117.5°.

3-Hydrazino-Δ²-pyrazolon-(5) (9)

a) 0.6 g (4,7 mMol) **7a** werden in Äthanol mit 0.5 ccm *Hydrazinhydrat* 30 Min. zum Sieden erhitzt. Farblose Nadeln aus Dimethylformamid, Schmp. 184–185° (Zers.), Ausb. 0.09 g (17%).

b) Durch Istdg. Erhitzen einer äthanol. Lösung von 1.9 g (10 mMol) *1-Thion-malonsäure-3-äthylester-1-O-propylester (1b)* mit einem Überschuß *Hydrazinhydrat*, Ausb. 0.6 g (53%). Analog aus 2.2 g (10 mMol) *1-Thion-malonsäure-3-äthylester-1-O-[β-äthoxy-äthylester] (1d)*, Ausb. 0.84 g (74%).

C₃H₆N₄O (114.1) Ber. C 31.58 H 5.30 N 49.10 Gef. C 31.65 H 5.11 N 49.30

3-Isopropoxy-4-[p-nitro-benzyliden]-Δ²-pyrazolon-(5) (11): Man läßt ein Gemisch aus 1.85 g (5.7 mMol) *p-Nitro-α-äthoxycarbonyl-thionzimtsäure-isopropylester (10)* und der

äquimolaren Menge *Hydrazinhydrat* kurze Zeit reagieren und erhitzt dann 1 Stde. auf dem Wasserbad. Bronzefarbene Blättchen aus Dimethylformamid, Schmp. 301–303°, Ausb. 0.30 g (53%).

$C_{13}H_{13}N_3O_4$ (275.3) Ber. C 56.72 H 4.76 Gef. C 56.64 H 4.77

Cumarin-carbohydrazonsäure-(3)-isopropylester (13): Durch 3stdg. Sieden einer äthanol. Lösung von 1.24 g (5 mMol) *Cumarin-thioncarbonsäure-(3)-isopropylester (12)* und 0.25 g (5 mMol) *Hydrazinhydrat*. Gelbe Blättchen aus Dimethylformamid, Schmp. 208–209.5°, Ausb. 0.60 g (49%).

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.38 Gef. C 63.50 H 6.06 N 10.99

3.5-Diäthoxy-pyrazol (15): Beim Zusammengeben von 1.92 g (10 mMol) *Dithionmalonsäure-diäthylester (14)* und 0.5 g (10 mMol) *Hydrazinhydrat* in 10 ccm Äthanol setzt sofort starke Schwefelwasserstoffentwicklung ein, nach deren Abklingen die Lösung 1 Stde. gekocht wird. Farblose Kristalle aus Petroläther, Schmp. 86–86.5°, Ausb. 0.47 g (30%).

$C_7H_{12}N_2O_2$ (156.2) Ber. C 53.83 H 7.75 N 17.94 Gef. C 53.60 H 7.50 N 17.72

3-Äthoxy-5-phenyl-pyrazol (16): Durch 2stdg. Sieden einer äthanol. Lösung von 2.08 g (10 mMol) *Benzoyl-thionessigsäure-äthylester (17)* und 0.5 g (10 mMol) *Hydrazinhydrat*. Farblose Nadeln aus wäbr. Äthanol, Schmp. 124.5–125.5°, Ausb. 1.3 g (69%).

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188.2) Ber. C 70.19 H 6.43 N 14.88 Gef. C 70.20 H 6.76 N 15.04

[511/66]