

András Benkő, János Zsakó und Péter Nagy

Thiazol-Verbindungen, I

## Synthese einiger 2-Aryl-4-carboxy-thiazole. Der Einfluß der Substituenten auf die Dissoziationskonstanten

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Babeş-Bolyai, Cluj (Klausenburg), Rumänien

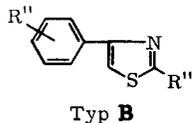
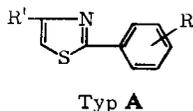
(Eingegangen am 28. Oktober 1966)

■

Fünf im Phenylkern substituierte 2-Phenyl-4-carboxy-thiazole wurden hergestellt und ihre Dissoziationskonstanten in Äthanol/Wasser-Mischungen auf potentiometrischem Wege bestimmt. Als Kombination der *Hammett*- und *Ismajlow*-Gleichung wird die allgemeine Gleichung (9) vorgeschlagen. Die experimentellen Daten bestätigen deren Gültigkeit und belegen die Übertragung des Substituenteneffektes über die zwei verknüpften Ringe.

■

In vorhergegangenen Arbeiten wurden Nitrierungen von Substanzen des Typs A<sup>1,2)</sup> und B<sup>3)</sup> studiert.



Da in Verbindungen des Typs A und B zwei aromatische Systeme mit leicht delokalisierten Elektronen verknüpft sind, kann man annehmen, daß Substituenteneffekte durch beide Kerne übertragen werden. Wir stellten aus dem Brombrenztraubensäureester 1<sup>4)</sup> und substituierten Thiobenzamiden 2a–e die Säuren 3a–e vom Typ A her und prüften den Substituenteneinfluß auf die Dissoziationskonstanten der Säuren 3.

Die Säuren 3a–e wurden nach folgenden Methoden gewonnen: 2c erhielt man aus *p*-Chlor-benzonitril<sup>5)</sup> mit Schwefelwasserstoff und Ammoniak<sup>6)</sup>. Durch Kondensation von 2a, 2c, 2d<sup>7)</sup> und 2e<sup>7)</sup> mit 1 und nachfolgende Hydrolyse der Ester resultierten die Säuren 3a und 3c–e. Die Kondensation nahmen wir vor, wie von *Erlenmeyer*<sup>8)</sup> für die Herstellung von 2-Phenyl-4-carboxy-thiazol (3a) angegeben. Die Säuren 3d und 3e sind bekannt<sup>7)</sup>, wurden aber auf andere Weise erhalten; die Säure 3c ist in der Literatur nicht beschrieben.

1) *Al. Silberg* und *A. Benkő*, Chem. Ber. **97**, 1915 (1964).

2) *Al. Silberg*, *Z. Frenkel* und *L. Cormos*, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. I **1963**, 273, C. A. **61**, 16060 a (1964).

3) *Al. Silberg*, *A. Benkő* und *I. A. Pánczél*, Rev. roum. de Chim. **10**, 617 (1965), C. A. **64**, 723c (1966).

4) *P. F. Kruse*, *M. Gorking* und *K. Griest*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5796 (1954).

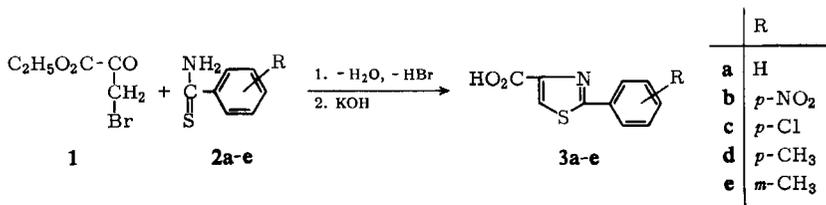
5) Dargestellt analog Org. Syntheses **29**, 75 (1949).

6) Analoge Reaktion mit NaSH: *K. Kindler*, Liebigs Ann. Chem. **450**, 12 (1926).

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

8) *H. Erlenmeyer*, Helv. chim. Acta **27**, 1432 (1944).

Die Säure **3b** ist aus **2b** nicht erhältlich<sup>9)</sup>. Nitriert man die Säure **3a**, so erhält man das *m*- und *p*-Nitroderivat als schwer trennbares Gemisch. Wir stellten **3b** aus 2-[4-Nitro-phenyl]-4-formyl-thiazol<sup>9-12)</sup> durch Oxydation mit Silberoxid mit fast quantitativer Ausbeute her.



Die Säuren **3a–e** sind in Wasser schwerlöslich. Wir bestimmten die Dissoziationskonstanten daher in Äthanol/Wasser-Mischungen, und zwar potentiometrisch. Wir bereiteten dazu Lösungen in 30-, 50- und 70-proz. Äthanol, die ungefähr 1 mMol/l Säure AH und 0,5 mMol/l NaOH enthielten, und ermittelten die Dissoziationskonstanten durch Messen des pH-Wertes.

Tab. 1. pH-Werte der untersuchten Pufferlösungen und pK-Werte der Säuren **3a–e** in Äthanol/Wasser-Mischungen

Säure	$\sigma$	30-proz. Äthanol pH	30-proz. Äthanol pK	50-proz. Äthanol pH	50-proz. Äthanol pK	70-proz. Äthanol pH	70-proz. Äthanol pK
<b>3a</b>	0.0	4.20	4.10	4.58	4.55	4.96	4.93
<b>3b</b>	0.78	3.99	3.89	4.33	4.27	4.70	4.65
<b>3c</b>	0.227	4.12	4.03	4.57	4.48	4.90	4.86
<b>3d</b>	-0.17	4.25	4.13	4.68	4.60	5.10	5.02
<b>3e</b>	-0.069	4.19	4.11	4.62	4.59	5.03	4.99

Wie aus Tab. 1 ersichtlich, hängen die Dissoziationskonstanten sowohl von der Natur der Substituenten, als auch vom Lösungsmittel ab. Trägt man die ermittelten pK-Werte gegen die *Hammettschen*-Substituentenkonstanten auf (s. Abbild.), so wird die *Hammett-Beziehung* gut erfüllt.

Den Einfluß des Lösungsmittels kann man mit Hilfe der *Ismajlow-Gleichung* (1) wiedergeben<sup>13)</sup>:

$$(\text{pK})_M = (\text{pK})_{\text{H}_2\text{O}} + \lg f_{\text{H}^+}^0 + \lg \frac{f_{\text{A}^-}^0}{f_{\text{HA}}^0} \quad (1)$$

$(\text{pK})_M$  und  $(\text{pK})_{\text{H}_2\text{O}}$  bedeuten dabei pK der Säure im Lösungsmittel M bzw. in Wasser; die Aktivitätskoeffizienten  $f_{\text{H}^+}^0$ ,  $f_{\text{A}^-}^0$  und  $f_{\text{HA}}^0$  sind so definiert, daß die Ausdrücke  $RT \ln f^0$  der Änderung des chemischen Potentials entsprechen, wenn ein

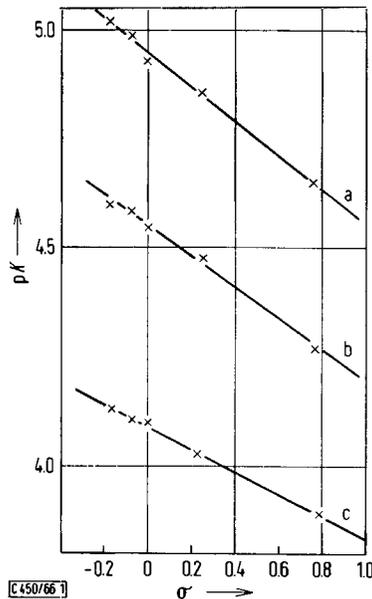
<sup>9)</sup> B. S. Friedman, M. Sparks und R. Adams, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2262 (1937).

<sup>10)</sup> I. Angyal, G. B. Barlin und P. C. Wailes, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1740.

<sup>11)</sup> Ss. G. Fridman, J. allg. Chem. (russ.) **24**, 909 (1954), C. **1955**, 93.

<sup>12)</sup> Al. Silberg, Z. Frenkel und L. Cormos, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. I **1962**, 23 und **1963**, 273, C. **1966**, 6-1005.

<sup>13)</sup> N. A. Ismajlow, „Elektrochimia rastvorov“, Izd. Kharkovsk. Univ. Kharkow **1959**, S. 795, C. **1959**, 15589.



**pK-Werte der Säuren 3a–e in Abhängigkeit von den Hammett-Konstanten; a) in 70-proz., b) in 50-proz., c) in 30-proz. Äthanol**

Grammion bzw. ein Mol der betreffenden Partikel aus unendlich verdünnter wäßr. Lösung in eine unendlich verdünnte nichtwäßr. Lösung (M) überführt wird.

Für Wasserstoffionen wurden die  $f^0$ -Werte in Äthanol/Wasser-Mischungen von Alexandrow und Ismajlow angegeben<sup>14</sup>); somit ist das zweite Glied der rechten Seite der Gleichung (1) bekannt. Was das letzte Glied betrifft, haben wir früher angenommen<sup>15</sup>), daß es dem elektrostatischen Teil von  $\lg f_{\text{H}^+}^0$  proportional sein muß, so daß man Gl. (1) in der Form

$$(\text{p}K)_M = (\text{p}K)_{\text{H}_2\text{O}} + \lg f_{\text{H}^+}^0 + \alpha \lg f_{\text{el}}^0 \quad (2)$$

schreiben kann. Für den pK-Wert des substituierten  $(\text{p}K_X)_M$  und des nicht substituierten Derivates  $(\text{p}K_H)_M$  im Lösungsmittel M gilt gemäß (2):

$$(\text{p}K_X)_M = (\text{p}K_X)_{\text{H}_2\text{O}} + \lg f_{\text{H}^+}^0 + \alpha_X \lg f_{\text{el}}^0 \quad (3)$$

$$(\text{p}K_H)_M = (\text{p}K_H)_{\text{H}_2\text{O}} + \lg f_{\text{H}^+}^0 + \alpha_H \lg f_{\text{el}}^0$$

Aus der Hammett-Beziehung

$$(\text{p}K_X)_M = (\text{p}K_H)_M - \rho_M \sigma \quad (4)$$

$$\text{bzw. } (\text{p}K_X)_{\text{H}_2\text{O}} = (\text{p}K_H)_{\text{H}_2\text{O}} - \rho_{\text{H}_2\text{O}} \sigma$$

und Gl. (3) erhalten wir:

$$(\text{p}K_X)_{\text{H}_2\text{O}} = (\text{p}K_H)_{\text{H}_2\text{O}} - (\alpha_X - \alpha_H) \lg f_{\text{el}}^0 - \rho_M \sigma \quad (5)$$

<sup>14</sup>) W. W. Alexandrow und N. A. Ismajlow, J. phys. Chem. (russ.) **32**, 404 (1958), C. **1959**, 13709.

<sup>15</sup>) J. Zsakó, L. Almási, M. Giurgiu und A. Hantz, Studii Cercetări Chim. [Cluj] **14**, 271 (1963), C. **1965**, 33-0846.

Aus den Gleichungen (4) und (5) folgt:

$$\rho_{\text{H}_2\text{O}} \sigma = (\alpha_{\text{X}} - \alpha_{\text{H}}) \lg f_{\text{el}}^0 + \rho_{\text{M}} \sigma \quad (6)$$

Gl. (4) ist also nur gültig, wenn  $\alpha_{\text{X}}$  eine lineare Funktion von  $\sigma$  ist, da  $\lg f_{\text{el}}^0$  von  $\sigma$  unabhängig ist. Diese Linearität haben wir schon früher<sup>16)</sup> angenommen, ohne den obigen Beweis zu geben. Sie kann folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$\alpha_{\text{X}} - \alpha_{\text{H}} = -\rho_{\alpha} \sigma \quad \text{oder} \quad \alpha_{\text{X}} = \alpha_{\text{H}} - \rho_{\alpha} \sigma \quad (7)$$

Aus Gleichungen (6) und (7) erhalten wir für die Reaktionskonstante  $\rho$  die Gleichung

$$\rho_{\text{M}} = \rho_{\text{H}_2\text{O}} + \rho_{\alpha} \lg f_{\text{el}}^0 \quad (8)$$

Auf diese Weise haben wir die *Hammett*- und die *Ismajlow*-Beziehung vereinigt, da aus den Gleichungen (2), (4), (7) und (8) die folgende allgemeine Gleichung resultiert:

$$(\rho K_{\text{X}})_{\text{M}} = (\rho K_{\text{H}})_{\text{H}_2\text{O}} + \lg f_{\text{H}^+}^0 + \alpha_{\text{H}} \lg f_{\text{el}}^0 - (\rho_{\text{H}_2\text{O}} + \rho_{\alpha} \lg f_{\text{el}}^0) \sigma \quad (9)$$

Die Gültigkeit dieser Gleichung wurde schon für zwei Verbindungsreihen bewiesen<sup>17)</sup>. Aus den Daten der Tab. 1 errechneten wir die Reaktionskonstanten  $\rho$  für die drei untersuchten Lösungsmittel. Sie sind samt den von *Jaffé* vorgeschlagenen Korrelationsfaktoren<sup>18)</sup>  $r$  in Tab. 2 angegeben.

Tab. 2. Reaktionskonstanten und Korrelationsfaktoren

Lösungsmittel	$\rho$	$r$
30-proz. Äthanol	0.263	0.989
50-proz. Äthanol	0.356	0.987
70-proz. Äthanol	0.394	0.988

Mit den  $\text{pK}$ -Werten der einzelnen Säuren in verschiedenen Lösungsmitteln kann man die Proportionalitätsfaktoren  $\alpha_{\text{X}}$  der Gl. (3) und auch die  $(\rho K_{\text{X}})_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werte ausrechnen.

Tab. 3. Proportionalitätsfaktoren  $\alpha_{\text{X}}$  und Dissoziationskonstanten der Säuren **3** in Wasser

Säure	$\alpha_{\text{X}}$	$(\text{pK})_{\text{H}_2\text{O}}$	Säure	$\alpha_{\text{X}}$	$(\text{pK})_{\text{H}_2\text{O}}$
<b>3a</b>	2.50	3.62	<b>3d</b>	2.65	3.66
<b>3b</b>	1.80	3.49	<b>3e</b>	2.64	3.64
<b>3c</b>	2.27	3.59			

Aus den  $\alpha$ - und  $(\text{pK})_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werten erhält man die folgenden Konstanten:

$$\alpha_{\text{H}} = 2.51 \quad \rho_{\alpha} = 0.90 \quad (\rho K_{\text{H}})_{\text{H}_2\text{O}} = 3.62 \quad \rho_{\text{H}_2\text{O}} = 0.172$$

<sup>16)</sup> J. Zsakó, L. Almasi, M. Giurgiu und A. Hantz, J. allg. Chem. (russ.) **35**, 1866 (1965), C. A. **64**, 3331 d.

<sup>17)</sup> J. Zsakó, M. Giurgiu, L. Almasi und A. Hantz, Rev. roum. de Chim. **11**, 1019 (1966).

<sup>18)</sup> H. H. Jaffé, Chem. Reviews **53**, 191 (1953).

Aus diesen Werten kann man mit Hilfe der Gl. (9) die Dissoziationskonstanten der Säuren **3a–e** vom Typ A für verschiedene Lösungsmittel errechnen (Tab. 4). Der Vergleich mit den experimentellen Daten zeigt gute Übereinstimmung und damit die Gültigkeit der Gl. (9).

Tab. 4. Mit Hilfe der Gl. (9) berechnete  $pK$ -Werte der Säuren **3a–e** in verschiedenen Lösungsmitteln

Säure	Wasser	Äthanol				
		30-proz.	50-proz.	70-proz.	90-proz.	100-proz.
<b>3a</b>	3.62	4.09	4.49	4.96	6.26	10.15
<b>3b</b>	3.49	3.89	4.24	4.65	5.77	9.34
<b>3c</b>	3.58	4.03	4.41	4.87	6.12	9.91
<b>3d</b>	3.65	4.14	4.54	5.03	6.37	10.33
<b>3e</b>	3.63	4.11	4.51	4.99	6.29	10.22

Die Gültigkeit der *Hammett*-Beziehung lehrt, daß elektronische Substituenteneffekte durch den Thiazolring übertragen werden. Die untersuchten Säuren sind stärker als die entsprechend substituierten Benzoesäuren. Wie erwartet, sind die Reaktionskonstanten  $\rho$  wegen der größeren Entfernung der Substituenten vom Reaktionszentrum viel kleiner als im Falle der substituierten Benzoesäuren (Tab. 5).

Tab. 5. Mit Hilfe der Gl. (8) berechnete Reaktionskonstanten der Säuren **3a–e** im Vergleich mit denen der substituierten Benzoesäuren

Reihe	Wasser	Äthanol				
		30-proz.	50-proz.	70-proz.	90-proz.	100-proz.
Säuren <b>3a–e</b>	0.172	0.262	0.324	0.401	0.626	1.045
Benzoesäuren	1.000	—	1.423	—	—	2.278

## Beschreibung der Versuche

Die *Dissoziationskonstanten* bestimmten wir auf potentiometrischem Wege. Da die Silber-salze der Säuren **3a–e** schwerlöslich sind, konnten wir nicht Ketten ohne Überführung herstellen. Außerdem war es unmöglich, als Indikatorelektrode eine Wasserstoffelektrode zu benutzen, weil unsere Säuren HA durch Wasserstoff reduziert würden. Deshalb wurde die EMK der folgenden Kette gemessen:

Glaselektrode/alkoholische Lösung von HA und NaA/wäßr. Kalomelektrode

Die gemessene EMK enthält ein unbekanntes Flüssigkeits-Flüssigkeits-Potential; man kann den pH-Wert nicht unmittelbar ausrechnen. Wir stellten deshalb je eine Eichkurve pH-EMK für die verschiedenen Äthanol/Wasser-Mischungen auf. Diese Kurve erhielten wir durch Messen der EMK der gleichen Ketten mit alkoholischen  $10^{-2}$ – $10^{-5} m$  Lösungen von HCl. Die entsprechenden Aktivitätskoeffizienten wurden durch Interpolation von Literaturangaben<sup>19)</sup> erhalten.

<sup>19)</sup> Ssprawotschnik Chimika, Goss'chimizdat, Bd. III., S. 474, Moskau-Leningrad 1952.

Aus der EMK der entsprechenden Ketten bestimmten wir mit Hilfe der Eichkurven den pH-Wert der untersuchten Pufferlösungen. Mit den so ermittelten pH-Werten errechneten wir die Dissoziationskonstanten mit Hilfe der Gl. (10)<sup>15-17</sup>:

$$K = f_{\pm} a_{\text{H}^+} \frac{[\text{H}^+] + [\text{NaOH}]}{[\text{HA}] - [\text{NaOH}] - [\text{H}^+]} \quad (10)$$

wo  $f_{\pm}$  der durchschnittliche Aktivitätskoeffizient,  $a_{\text{H}^+}$  Aktivität der Wasserstoffionen,  $[\text{H}^+]$ ,  $[\text{NaOH}]$ ,  $[\text{HA}]$  die entsprechenden analytischen Konzentrationen sind.

Da unsere Lösungen  $10^{-3}$  m waren, setzten wir  $f_{\pm} = 1$ .

Bei der Ausrechnung der Werte  $\rho$ ,  $\alpha_X$ ,  $(pK_X)_{\text{H}_2\text{O}}$ ,  $\alpha_H$ ,  $\rho_\alpha$ ,  $(pK_H)_{\text{H}_2\text{O}}$  und  $\rho_{\text{H}_2\text{O}}$  (siehe Tabellen 2 und 3 und Gleichung (9)) benutzten wir die Methode der kleinsten Quadrate.

*p*-Chlor-thiobenzamid: Die Lösung von 6.0 g *p*-Chlor-benzonitril<sup>5</sup> in 8 ccm Äthanol wurde mit 15 ccm einer gesätt. Lösung von Ammoniak in Äthanol versetzt. Man leitete etwa 8–10 Stdn. lang einen Schwefelwasserstoff-Strom durch und destillierte das Äthanol ab. Nach dem Erkalten schieden sich 5.1 g gelbe Kristalle ab. Schmp. 124–125°.

*Allgemeine Methode zur Darstellung der Säuren 3a, 3c–e*: Man löste 29 mMol **2a, 2c–e** in möglichst wenig Äther und erhitze nach Zusatz von 29 mMol Brombrenztraubensäure-äthylester (**1**) 30 Min. unter Rückfluß. Dann destillierte man den Äther ab und erwärmte das Reaktionsgemisch noch 30 Min. auf dem Wasserbad. Es bildete sich ein Niederschlag der Ester von **3**, die man mit 35 mMol KOH in Äthanol durch 30 Min. Rückflußkochen hydrolysierte. Nach Abkühlen wurde mit Salzsäure neutralisiert. Man filtrierte, wusch mit kaltem Wasser und kristallisierte mehrmals aus *o*-Xylol bzw. aus Wasser um.

*2-[4-Nitro-phenyl]-thiazol-carbonsäure-(4) (3b)*: 1.17 g (5 mMol) *2-[4-Nitro-phenyl]-4-formyl-thiazol* wurden bei 65–70° mit 3.0 g (13 mMol) Silberoxid in 15 ccm Dioxan und 15 ccm Wasser behandelt. Nach Abkühlen fügte man 2n KOH hinzu, filtrierte und fällte das Thiazol **3b** mit Salzsäure. Aus Wasser Schmp. 236°. Ausb. fast quantitativ.

-thiazol-carbonsäure-(4)	Schmp.	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse	
				Ber. N	Gef. N
2-Phenyl- ( <b>3a</b> )	173° (Wasser)	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	205.2	6.82	6.80
2-[4-Nitro-phenyl]- ( <b>3b</b> )	236° ( <i>o</i> -Xylol)	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	250.2	11.15	11.46
2-[4-Chlor-phenyl]- ( <b>3c</b> )	189° ( <i>o</i> -Xylol)	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub> S	239.7	5.84	5.62
2-[ <i>p</i> -Tolyl]- ( <b>3d</b> )	174° ( <i>o</i> -Xylol)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S	219.3	6.38	6.12
2-[ <i>m</i> -Tolyl]- ( <b>3e</b> )	155° ( <i>o</i> -Xylol)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> S	219.3	6.38	6.21

[450/66]