

Die Synthese von α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoloessigsäureestern und deren Umlagerung unter elektrophilem Angriff

Johann Gasteiger* und Ulrich Strauß

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München,
Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching

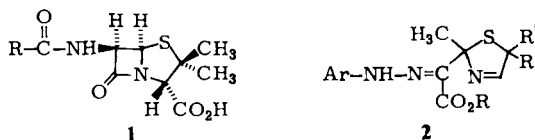
Eingegangen am 26. November 1980

Zwei Wege zu 3-Amino-2-arylazo-2-butensäureestern **6** aus Acetessigsäureestern werden untersucht. Aus den Verbindungen **6** sind mit Hilfe von oligomeren α -Mercaptoaldehyden die α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoloessigsäureester **2** und **9** zugänglich. Die Verbindungen **2** werden am Schwefel acetyliert unter Ringöffnung zu 3-[(Z)-2-(Acylthio)vinylimino]-2-(arylhydrazono)buttersäureestern (**17**).

Synthesis of α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoleacetic Esters and its Rearrangement by Electrophilic Attack

Two pathways to 3-amino-2-arylazo-2-butenic esters **6** starting from acetoacetic esters have been investigated. The esters **6** can be converted with oligomeric α -mercaptoaldehydes to α -arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoleacetic esters **2** and **9**. Acylation of the compounds **2** occurs at sulfur with concomitant opening of the ring system to give 3-[(Z)-2-(acylthio)vinylimino]-2-(arylhydrazono)butanoic esters (**17**).

Acylierungsreaktionen von Thiazolinen sind als Modell für analoge Umsetzungen der Penicilline (**1**) interessant. Wir berichten hier über die Acylierung der ambifunktionalen α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoloessigester (**2**).

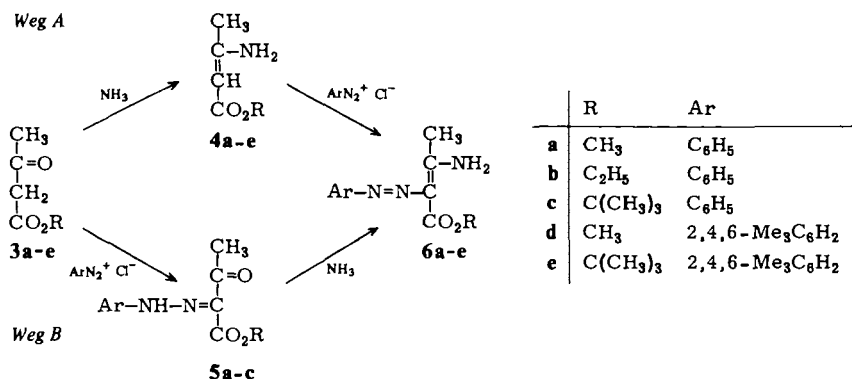


Die Verbindungen **2** bieten sowohl nucleophilen¹⁾ als auch elektrophilen²⁾ Reagentien eine Reihe von Angriffsorten. Ein elektrophiler Angriff erscheint, abgesehen von Positionen im aromatischen Ring, an den beiden Stickstoffatomen der Arylhydrazonogruppierung sowie am Schwefel- und Stickstoffatom des Dihydrothiazolringes möglich.

Darstellung der α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoloessigsäureester **2**

Die Systeme **2** wurden ausgehend von Acetessigestern dargestellt (siehe Schema 1), wobei zwei Wege^{3,4)} erprobt wurden, die beide zum Erfolg führten.

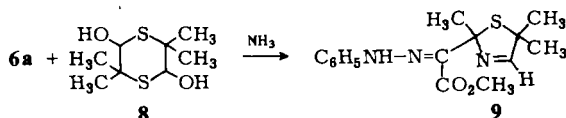
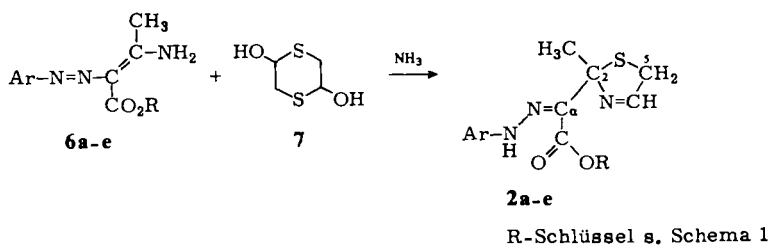
Schema 1



Der Weg A hat sich, vor allem aufgrund der Schnelligkeit der Reaktionsführung, als auch im Hinblick auf Ausbeute als der günstigere erwiesen. Nur bei den säureempfindlichen *tert*-Butylestern ist der Weg B zu bevorzugen (vgl. Tab. 6).

In einer Variante der *Asinger*-Kondensation⁵⁾ wurde 1,4-Dithian-2,5-diol (dimerer Mercaptoacetaldehyd) (7) eingesetzt⁶⁾. Darauf aufbauend entwickelten wir unsere Synthese.

Die Umsetzung der 3-Amino-2-aryloxy-2-butensäureester 6 zu den α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazolesigsäureestern 2a-e kann sowohl mit dimerem (1,4-Dithian-2,5-diol, 7) als auch mit polymerem Mercaptoacetaldehyd durchgeführt werden. Die Ausbeuten sind in beiden Fällen etwa gleich.



Unter der Einwirkung von Ammoniak wird das Dimere bzw. Polymere, die beide in der Reaktionslösung praktisch unlöslich sind, zu Mercaptoacetaldehyd (bzw. seinem Aminal) gespalten. Da dieser nur in einer kleinen Stationärkonzentration vorliegt, ist der intramolekulare Ringschluss zum 2,5-Dihydrothiazol begünstigt.

Die analoge Umsetzung von 6a mit dimerem oder oligomerem α -Mercaptoisobutyraldehyd 8 führt zum entsprechenden 2,5-Dihydro-5,5-dimethylthiazol-Derivat 9.

Tab. 1. ¹H-NMR-Daten der α-Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoleessigsäureester **2a** – **e** und **9** (CDCl₃; TMS int. Standard, δ-Werte)

| | R | 2-CH ₃ | 4H | 5-H bzw. 5-CH ₃ | Ar | Ar-CH ₃ | NH |
|-----------|------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------|---------|------------------------------|------------------|
| 2a | 3.73 (s, 3H) | 2.00 (s, 3H) | 7.38 (verbr. s) | 4.05 (verbr. s, 2H) | 6.7–7.3 | – | 11.9 (verbr. s) |
| 2b | 1.29 (t, 3H) 4.23 (q, 2H) | 2.00 (s, 3H) | 7.45 (verbr. s) | 4.11 (verbr. s, 2H) | 6.8–7.4 | – | 12.0 (verbr. s) |
| 2c | 1.48 (s, 9H) | 1.92 (s, 3H) | 7.23 (verbr. s) | 3.95 (verbr. s, 2H) | 6.6–7.2 | – | 12.0 (verbr. s) |
| 2d | 3.68 (s, 3H) | 1.88 (s, 3H) | 7.30 (verbr. s) | 4.00 (verbr. s, 2H) | 6.72 | 2.22 (s, 3H) 2.30 (s, 6H) | 11.8 (verbr. s) |
| 2e | 1.50 (s, 9H) | 1.85 (s, 3H) | 7.25 (verbr. s) | 4.00 (verbr. s, 2H) | 6.75 | 2.22 (s, 3H) 2.30 (s, 6H) | 11.9 (verbr. s) |
| 9 | 3.77 (s, 3H) | 1.95 (s, 3H) | 6.87 (s) | 1.50 (s, 3H) 1.55 (s, 3H) | 6.6–7.5 | – | 11.85 (verbr. s) |

Tab. 2. ¹³C-NMR-Daten der α-Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazoleessigsäureester **2a** – **e** und **9** (CDCl₃; TMS int. Standard, δ-Werte)

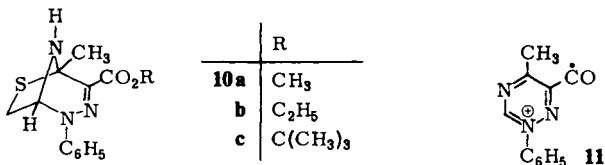
| | 2-CH ₃ | C-2 | C-4 | C-5 | 5-CH ₃ | R | CO ₂ R | C-α | Ar |
|-----------|-------------------|------|-------|------|-------------------|--------------|-------------------|-------|-------------------------------|
| 2a | 31.5 | 93.3 | 159.2 | 46.7 | – | 51.3 | 163.3 | 128.4 | 114.2, 122.4, 129.2, 143.3 |
| 2b | 31.5 | 93.1 | 159.0 | 46.6 | – | 13.7 60.4 | 162.9 | 128.2 | 114.0, 122.2, 129.1, 143.0 |
| 2c | 31.1 | 93.1 | 158.3 | 45.9 | – | 28.1 82.1 | 162.4 | 129.0 | 114.0, 122.3, 129.1, 143.3 |
| 9 | 32.3 | 92.7 | 166.6 | 65.6 | 27.9 30.1 | 51.0 | 163.3 | 128.5 | 114.1, 122.3, 129.1, 143.1 |

Spektren

In Tab. 1 sind die $^1\text{H-NMR-Daten}$ der α -Arylhydrazono-2,5-dihydro-2-methyl-2-thiazolesigsäureester **2** und **9** aufgeführt. Bei den im 2,5-Dihydrothiazolring in Stellung 5 unsubstituierten Verbindungen **2** ($\text{R}' = \text{H}$) erscheint 4-H als verbreitertes Singulett, da Kopplung zu den beiden Protonen an C-5 stattfindet, die damit ebenfalls als verbreitertes Singulett erscheinen. Im System **9** sind die beiden Methylgruppen aufgrund des Ringsystems in verschiedener magnetischer Umgebung, erscheinen daher als zwei getrennte Singulett bei $\delta = 1.50$ und 1.55 . Das Wasserstoffatom der Hydrazonogruppe ist zur Estergruppe brückegebunden und absorbiert daher bei sehr tiefem Feld.

Tab. 2 gibt die $^{13}\text{C-NMR-Daten}$ der Verbindungen **2a**–**c** sowie von **9** wieder. Die Zuordnung ist aufgrund der Aufspaltungen durch die Kopplungen mit Protonen unproblematisch und wird durch Vergleiche mit den entsprechenden Daten der Verbindungen **5** und **6** weiter gestützt.

In den *Massenspektren* von **2b**, **2c** und **9** stellt der Peak 199 den Basispeak dar, bei **2a** ist er der zweithöchste Peak (95%). Er entsteht aus dem Molekülion durch Abspaltung von $\text{R}'\text{CS}$ und ROH . Auch in den zu **2a**–**c** isomeren Verbindungen **10a**–**c** liegt der Basispeak bei 199¹⁾. Dies alles weist dieser Spezies mit der Massenzahl 199 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$) eine besondere Stabilität zu. Es dürfte sich dabei um das Radikalkation **11** handeln.



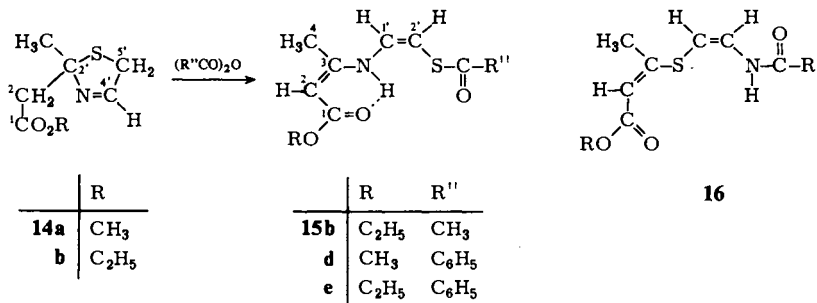
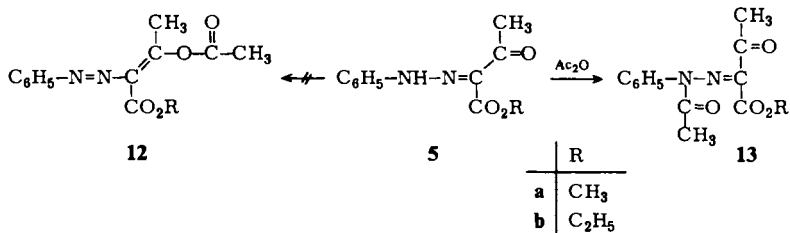
Während nun bei den Verbindungen **10a**–**c** das Molekülion nur mit äußerst schwacher Intensität (0.2–0.6%) auftritt, besitzen die Verbindungen **2a**–**c** doch erheblich intensivere Molekülpeaks (20–50%). Die Abspaltung von CH_2S und ROH erfolgt also in den Verbindungen **2a**–**c** nicht so extrem leicht wie in den Systemen **10a**–**c**.

Acylierung von Modells-substanzen

Bevor die Acylierungen von **2** untersucht wurden, wurden Modells-substanzen eingesetzt, um Teilsysteme isoliert betrachten zu können und um Vergleichssubstanzen zur Konstitutionsaufklärung zu erhalten.

Bereits *Bülow* und *Haider*⁷⁾ führten die Acetylierung von **5b** in Acetanhydrid unter Zinkchlorid-Katalyse durch. Durch Reduktion mit Zinkstaub und verdünnter Schwefelsäure, wobei Acetanilid isoliert wurde, wiesen sie für das von ihnen isolierte Produkt nach, daß Acetylierung am Stickstoff zu **13b** stattgefunden hatte.

Auch bei der Durchführung der Reaktion in 0.2 M Lösung in Ether mit 10 Äquiv. Acetanhydrid, 2 Äquiv. Triethylamin und einer katalytischen Menge Zinkchlorid konnten wir nur die Verbindungen **13a** und **b** isolieren. Obwohl Angriff am Sauerstoff Verbindungen (**12**) mit dem längsten konjugierten System ergeben würde, wird in Wirklichkeit Acylierung am Stickstoffatom benachbart zum Phenylring beobachtet. Ob **13** durch thermodynamische Produktkontrolle aus **12** gebildet wurde, muß noch offen bleiben.



Als zweite Modellsubstanzen, die das andere Teilsystem der Verbindungen **2** enthalten, wurden 2,5-Dihydro-2-methyl-2-thiazollessigsäureester⁸⁻¹⁰⁾ **14** untersucht.

Bei der Acylierung mit Säureanhydriden und Triethylamin in Ether unter Zusatz von Zinkchlorid als Katalysator entstehen unter Öffnung des Dihydrothiazolringes 3-[(Z)-2-(Acythio)vinylamino]-2-butensäureester **15**.

Für die Konstitutionszuordnung waren die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren entscheidend. Im ¹H-NMR-Spektrum von **15b** (Tab. 3) konnte festgestellt werden, daß das System für die Protonen an C-4' und C-5' von **14b** ($\delta = 7.25$ und 3.95) verschwunden war. Dafür waren im olefinischen Bereich Absorptionen entstanden (1'-H und 2'-H). Aus der Kopplungskonstante (7.5 Hz) kann eindeutig auf die *cis*-Konfiguration geschlossen werden. Das Proton am C-1' koppelt noch zusätzlich mit dem Proton am Stickstoffatom (12.0 Hz). Die Absorptionen der Protonen an C-2 und C-4 ($\delta = 4.65$ und 1.97) weisen durch Vergleich mit den entsprechenden Signalen beim 3-Amino-2-butensäure-ethylester (**4b**) ($\delta = 4.51$ und 1.89) auf die konstitutionellen Ähnlichkeiten zwischen **15** und **4** hin.

Gleiches kann aus dem ¹³C-NMR-Spektrum geschlossen werden (Tab. 4). Von besonderer Bedeutung ist weiterhin, daß im ¹³C-NMR-Spektrum von **15b** eine Absorption bei $\delta = 191.8$ auftritt, die eindeutig eine Thiolestergruppe anzeigt. Damit wird die Konstitution **15** endgültig festgelegt und die alternative Konstitution **16**, die aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums noch möglich erscheinen könnte, ausgeschlossen.

Bei der Acylierung der 3-Oxo-2-(phenylhydrazono)buttersäureester **5** erfolgt Angriff am zum Phenylrest benachbarten Stickstoffatom, während bei den 2,5-Dihydro-2-methyl-2-thiazollessigsäureestern **14** Angriff am Schwefel unter Ringöffnung zu 3-[(Z)-2-(Acythio)vinylamino]-2-butensäureestern **15** stattfindet. Wie sieht nun die Situation aus, wenn beide Modellsysteme in einem Molekül, im System **2** vereinigt sind?

Tab. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 3-[(Z)-2-(Acylthio)vinylamino]-2-butensäureester **15** und von 3-Amino-2-butensäure-ethylester (**4b**) (CDCl_3 ; TMS int. Standard, δ -Werte)

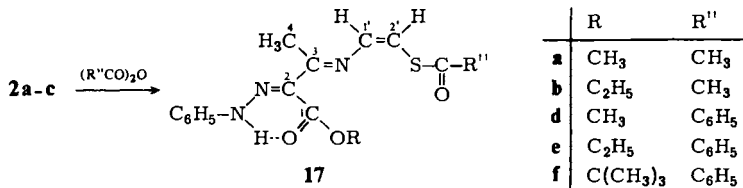
| Verb. | R | 2-H | H ₃ C-4 | NH | 1'-H | 2'-H | R'' |
|------------|------------------------------|------|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--|
| 15b | 1.25 (t, 3H) 4.08 (q, 2H) | 4.65 | 1.97 | 10.33 (br. d, $J = 12.0$ Hz) | 6.67 (dd, $J = 7.5$, 12.0 Hz) | 5.30 (d, $J = 7.5$ Hz) | 2.36 (s, 3H, CH ₃) |
| 15d | 3.58 | 4.68 | 2.00 | 10.43 (br. d, $J = 12.5$ Hz) | 6.77 (dd, $J = 7.5$, 12.5 Hz) | 5.60 (d, $J = 7.5$ Hz) | 7.2-8.2 (m, 5H, C ₆ H ₅) |
| 15e | 1.23 (t, 3H) 4.10 (q, 2H) | 4.67 | 2.00 | 10.40 (br. d, $J = 12.0$ Hz) | 6.77 (dd, $J = 7.5$, 12.0 Hz) | 5.57 (d, $J = 7.5$ Hz) | 7.2-8.2 (m, 5H, C ₆ H ₅) |
| 4b | 1.25 (t, 3H) 4.10 (q, 2H) | 4.51 | 1.89 | 4.8-8.0 (br.) | - | - | - |

 Tab. 4. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten einiger repräsentativer Verbindungen (CDCl_3 ; TMS int. Standard, δ -Werte)

| Verb. | R | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-1' | C-2' | R''CO | R'' | Ar |
|------------|--------------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|---|-------------------------------|
| 15b | 14.5 59.1 | 169.8 | 89.3 | 153.9 | 19.0 | 129.5 | 91.0 | 191.8 | 30.6 | |
| 4b | 14.7 58.6 | 170.5 | 83.8 | 160.7 | 22.0 | | | | | |
| 17a | 51.9 | 166.2 | 126.5 | 162.0 | 17.9 | 131.6 | 116.1 | 189.7 | 30.7 | 116.5, 124.3, 129.2, 143.4 |
| 17f | 28.2 81.0 | 165.2 | 127.4 | 161.6 | 18.1 | 129.1 | 116.1 | 185.9 | 116.5, 123.8, 127.4, 128.8, 132.5, 133.9, 143.5 | |

Acylierung der 2,5-Dihydro-2-methyl- α -phenylhydrazono-2-thiazollessigsäureester **2**

Nach diesen Vorversuchen und mit den Daten der Vergleichsverbindungen bereite die Konstitutionsaufklärung der Acylierungsprodukte **17** der Verbindungen **2a–c** keine Schwierigkeiten mehr.



Tab. 5. ¹H-NMR-Daten der 3-[(Z)-2-(Acylthio)vinylimino]-2-(phenylhydrazono)buttersäureester **17a–e** (CDCl₃; TMS int. Standard, δ -Werte)

| Verb. | R | H ₃ C-4 | NH | 1'-H | 2'-H | R' C ₆ H ₅ |
|------------|------------------------------|--------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 17a | 3.78 | 2.32 | 15.3 (br. s) | 6.63 (A von AB, <i>J</i> = 7.0 Hz) | 7.17 (B von AB, <i>J</i> = 7.0 Hz) | 2.42 (s, CH ₃) 6.9–7.7 (m) |
| 17b | 1.35 (t, 3H) 4.30 (q, 2H) | 2.33 | 15.2 (br. s) | 6.70 (A von AB, <i>J</i> = 7.0 Hz) | 7.25 (B von AB, <i>J</i> = 7.0 Hz) | 2.45 (s, CH ₃) 6.9–7.6 (m) |
| 17d | 3.83 | 2.38 | 15.4 (br. s) | 6.93 (A von AB, <i>J</i> = 7.5 Hz) | 7.33 (B von AB, <i>J</i> = 7.5 Hz) | 7.0–8.2 (m, C ₆ H ₅) 7.0–8.2 (m) |
| 17e | 1.37 (t, 3H) 4.30 (q, 2H) | 2.35 | 15.3 (br. s) | 6.93 (A von AB, <i>J</i> = 7.5 Hz) | 7.30 (B von AB, <i>J</i> = 7.5 Hz) | 7.0–8.2 (m, C ₆ H ₅) 7.0–8.2 (m) |

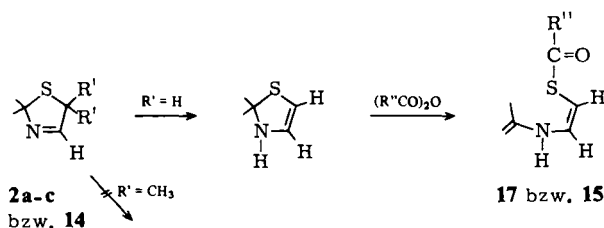
Die ¹H-NMR-Spektren (Tab. 5) zeigen, daß auch hier Ringöffnung unter Ausbildung einer (Acylthio)vinylgruppierung stattgefunden hat. Aus der Größe der Kopplungskonstanten im olefinischen System (7.0–7.5 Hz) folgt die *Z*-Konfiguration. Das Proton an C-1' erscheint nur noch als Dublett, koppelt also nicht noch zusätzlich mit einem NH-Proton wie bei den Verbindungen **15**. Daraus wird geschlossen, daß nicht eine Vinylamino-, sondern eine dazu tautomere Vinylimino-Gruppe vorliegt. Diese Zuordnung wird gestützt durch die sehr tiefe Lage des NH-Protons (δ = 15.2–15.4), die auf die Phenylhydrazonogruppe hinweist.

Die Konstitutionszuordnung für **17** wird durch die ¹³C-NMR-Daten (Tab. 4) und deren Vergleiche mit den entsprechenden Werten für **15b** untermauert. Insbesondere gilt dies für die Thioestergruppierung und das olefinische System C¹=C². Das C-Atom 2 absorbiert natürlich in den Verbindungen **17** aufgrund der Phenylhydrazonogruppe bei bedeutend tieferem Feld als in **15b**.

Mechanismus

In den Verbindungen **2** und **14** zeigt also das Schwefelatom die größte Nucleophilie gegenüber Acylierung durch Säureanhydride. Eine sonst bei Iminen stattfindende Acy-

lierung zu Enamiden¹¹⁾ wird nicht beobachtet. Darüber hinaus tritt in den Systemen **2a–c** auch nicht, wie bei den Verbindungen **5**, Acylierung der Phenylhydrazonogruppe ein.



Dem Angriff am Schwefel dürfte unter den Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung des 2,5-Dihydrothiazol-Ringes zum 2,3-Dihydrothiazol-System vorausgehen, da bei der Verbindung **9**, bei der diese Isomerisierung nicht erfolgen kann, eine zu **2a–c** analoge Reaktion ausbleibt. Selbst unter bedeutend drastischeren Bedingungen als sie zur Acylierung von **2a–c** nötig sind, kann **9** unverändert zurückgewonnen werden. Die sterische Hinderung des elektrophilen Angriffes aufgrund der beiden Methylgruppen an C-5 in **9** dürfte als Erklärung für diese Reaktionsträgheit nicht ausreichen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung, S. Minker, I. Pils, U. Leibfle und K. Kaufmann für experimentelle Mitarbeit und dem Konsortium für Elektrochemische Industrie, München, für die kostenlose Überlassung von dimerem und polymerem Mercaptoacetaldehyd.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Büchi 510 (unkorrigiert). – IR-Spektren: Perkin-Elmer Gerät 157G und 257. – ¹H-NMR-Spektren: Jeol PMX 60 und Varian A 60; TMS als interner Standard. – ¹³C-NMR-Spektren: Jeol FX 60. – Massenspektren: AEI MS 9 und Varian MAT CH 5.

3-Amino-2-phenylazo-2-butensäure-methylester (**6a**)

Variante A: Zu einer aus 93.0 g (1.00 mol) Anilin und 500 ml 5 N HCl sowie 73.0 g (1.06 mol) Natriumnitrit in 250 ml Wasser bei 0 °C bereiteten Benzoldiazoniumchlorid-Lösung tropft man im Laufe von 30 min 115.0 g (1.00 mol) 3-Aminocrotonsäure-methylester (**4a**), gelöst in 500 ml Ethanol. Dabei soll die Temperatur zwischen 0 und 5 °C liegen. Nach der Zugabe wird noch 1 h bei 0 °C gerührt und unmittelbar vor dem Absaugen auf –5 °C abgekühlt. Vom ausgefallenen Niederschlag wird abgesaugt und dieser sofort in 600 ml Eis/Wasser-Mischung aufgenommen, welche mit 600 ml Methylenchlorid unterschichtet ist. Man gibt soviel konz. Ammoniak zu, bis der gelbe Feststoff vollständig aufgelöst ist. Die nunmehr rotbraune organische Phase wird abgetrennt, die Wasserphase noch einmal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Eis/Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid i. Vak. abgezogen und der feste Rückstand aus 775 ml Tetrachlormethan kristallisiert. Ausb. 208.0 g (68%).

Variante B: 17.80 g (80.0 mmol) **5a** werden in 200 ml absol. Ether gelöst und in Gegenwart von 200 ml frisch regeneriertem Molekularsieb, 3 Å insgesamt 13 d lang immer wieder mit Ammoniak gesättigt und umgerührt. Vom Molekularsieb wird abfiltriert, dieses dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid gewaschen und das Lösungsmittelgemisch zur Trockene abgezogen. Das Rohprodukt wird aus Tetrachlormethan/Hexan umkristallisiert. Ausb. 5.90 g (33%).

Tab. 6. Darstellung von 3-Amino-2-arylozo-2-butensäureestern **6**, Ausbeute in %

| | Weg A | | | Weg B | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 3 → 4 | 4 → 6 | 3 → 6 | 3 → 5 | 5 → 6 | 3 → 6 |
| a | 90 | 68 | 61 | 87 | 33 | 29 |
| b | 92 | 65 | 60 | 95 | 50 | 48 |
| c | 71 | 55 | 39 | 87 | 75 | 64 |
| d | 90 | 72 | 65 | | | |
| e | 71 | 37 | 26 | | | |

Tab. 7. Eigenschaften und analytische Daten der 3-Amino-2-arylozo-2-butensäureester **6a-e**

| Aryl | Ester | Aussehen Schmp. [°C] | Summenformel (Molmasse) | Analyse | | | ¹ H-NMR (CDCl ₃) [δ-Werte] |
|----------------------------------|--------------------|--|--|--------------------------|--------------|----------------|---|
| | | | | C | H | N | |
| 6a phenyl | methyl | orangefote Blättchen 110 (Eiher) | C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ (219.3) | Ber. 60.26 Gef. 60.27 | 5.97 6.14 | 19.16 19.16 | 2.45 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.5–7.7 (m, 6H), 13.1 (br, 1H) |
| 6b phenyl | ethyl | orange Schuppen 102 103 (Ether) ^{a)} | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ (233.3) | Ber. 61.79 Gef. 61.76 | 6.48 6.31 | 18.01 18.14 | 1.35 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.0 7.7 (m, 6H), 13.1 (br, 1H) |
| 6c phenyl | <i>tert</i> -butyl | orangefote Schuppen 102.5–103.5 (Hexan) | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ (261.3) | Ber. 64.35 Gef. 64.54 | 7.33 7.32 | 16.08 16.10 | 1.55 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 7.0–7.7 (m, 6H), 13.2 (br, 1H) |
| 6d 2,4,6-trimethyl-phenyl | methyl | ockergelbe Nadeln 128–130 (CCl ₄) | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ (261.3) | Ber. 64.35 Gef. 64.40 | 7.33 7.59 | 16.08 16.24 | 2.20 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.3–7.5 (br, 1H), 12.7 (br, 1H) |
| 6e 2,4,6-trimethyl-phenyl | <i>tert</i> -butyl | ockergelbe Nadeln 120 (CCl ₄ /Hexan) | C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ (303.4) | Ber. 67.29 Gef. 67.01 | 8.30 8.36 | 13.84 14.10 | 1.50 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 6.75 (s, 2H), 6.9 (br, 1H), 12.5 (br, 1H) |

a) Lit.⁴⁾ 102–103°C.

Darstellung der Verbindungen 6b–e: Analog zu der von **6a**; allerdings wurde wegen der Säurelabilität der *tert*-Butylester bei der Darstellung von **6c** und **e** nach der Variante A die umgekehrte Zugabeweise gewählt, um erst gegen Ende in den sauren Bereich zu kommen.

Die Ausbeuten von **6a–e** sind in Tab. 6, ihre Eigenschaften in Tab. 7 angegeben.

Mercaptoacetaldehyd: In dimerer (**7**) und polymerer Form¹²⁾ eingesetzt.

2,5-Dihydro-2-methyl- α -phenylhydrazono-2-thiazoleessigsäure-methylester (2a): 21.9 g (0.10 mol) **6a**, 15.2 g 1,4-Dithian-2,5-diol (**7**) (0.20 mol, bezogen auf monomeren Mercaptoacetaldehyd) und 40 ml Molekularsieb 3 Å werden bei einem mäßigen Strom Ammoniak in 400 ml Ether 15 h unter Rückfluß gekocht, die Lösung auf Raumtemp. abgekühlt und, mit Ammoniak gesättigt, 2–3 h zur vollständigen Abscheidung des Mercaptoacetaldehyds stehengelassen. Nach dem Absaugen vom Molekularsieb und überschüssigem Mercaptoacetaldehyd wird eingengt, bis der größte Teil des Produkts ausgefallen ist (16.0 g). Dieses wird abgesaugt und gut mit trockenem Ether gewaschen. Weiteres Einengen ergibt nochmals 6.0 g Produkt. Nach Umkristallisieren aus Ether 21.4 g (77%) hellgelbe Rhomben, Schmp. 99–100°C (Ether). – IR (KBr): 3240, 1680, 1650, 1540, 1170 cm^{-1} . – MS (70 eV): $m/e = 277$ (50%, M^+), 231 (52%, $M^+ - \text{CH}_2\text{S}$), 230 (100%, $M^+ - \text{CH}_3\text{S}$), 199 (95%, $M^+ - \text{CH}_2\text{S} - \text{CH}_3\text{OH}$), 172 (81%), 153 (76%), 104 (28%), 100 (44%), 92 (66%), 77 (64%), 65 (68%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (277.3) Ber. C 56.29 H 5.43 N 15.15 Gef. C 56.60 H 5.57 N 15.34

2,5-Dihydro-2-methyl- α -phenylhydrazono-2-thiazoleessigsäure-ethylester (2b): Darstellung analog **2a**, Ausb. 80% hellgelbe Rhomben, Schmp. 107–108°C. – IR (KBr): 3450, 3230, 1670, 1645, 1180 cm^{-1} . – MS (70 eV): $m/e = 291$ (44%, M^+), 245 (52%, $M^+ - \text{CH}_2\text{S}$), 244 (80%, $M^+ - \text{CH}_3\text{S}$), 199 (100%, $M^+ - \text{CH}_2\text{S} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 186 (81%), 168 (46%), 104 (43%), 93 (63%), 92 (58%), 77 (59%), 65 (57%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (291.4) Ber. C 57.71 H 5.88 N 14.42 Gef. C 57.69 H 6.19 N 14.34

*2,5-Dihydro-2-methyl- α -phenylhydrazono-2-thiazoleessigsäure-*tert*-butylester (2c):* Darstellung analog **2a**; Ausb. 76% hellgelbe Rhomben, Schmp. 117°C (Ether). – IR (KBr): 3320, 1670, 1655, 1320, 1150 cm^{-1} . – MS (70 eV): $m/e = 319$ (25%, M^+), 273 (6%, $M^+ - \text{CH}_2\text{S}$), 272 ($M^+ - \text{CH}_3\text{S}$), 263 (32%, $M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 217 (72%), 216 (80%), 199 (100%, $M^+ - \text{CH}_2\text{S} - \text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$), 158 (76%), 104 (37%), 92 (52%), 77 (51%), 65 (45%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (319.4) Ber. C 60.16 H 6.62 N 13.15 Gef. C 60.23 H 6.90 N 12.78

2,5-Dihydro-2-methyl- α -(2,4,6-trimethylphenylhydrazono)-2-thiazoleessigsäure-methylester (2d): Darstellung analog **2a**, Ausb. 68% gelbe Rhomben, Schmp. 113–115°C (Ether). – IR (KBr): 3240, 1680, 1650, 1175, 850 cm^{-1} .

*2,5-Dihydro-2-methyl- α -(2,4,6-trimethylphenylhydrazono)-2-thiazoleessigsäure-*tert*-butylester (2e):* Darstellung analog **2a**, Ausb. 42%, hellgelbe Rhomben, Schmp. 96°C (Ether/Pentan). – IR (KBr): 3260, 1670, 1655, 1150 cm^{-1} .

Oligomerer α -Mercaptoisobutyraldehyd 8 (analog Lit.¹³⁾: 30.0 g (0.20 mol) frisch destillierter α -Bromisobutyraldehyd¹⁴⁾ werden zu einer Lösung von 12.0 g (0.30 mol) Natriumhydroxid in 200 ml Wasser, welche bei Raumtemp. mit Schwefelwasserstoff gesättigt wurde, unter Stickstoff bei Eiskühlung und intensivem Kühlen so zugetropft, daß die Innentemperatur 15°C nicht übersteigt. Bei langsamer Zugabe scheidet sich sofort ein flockiger, farbloser Niederschlag ab. Es wird noch 1 h bei Eiskühlung gerührt, abgesaugt und kräftig mit Wasser nachgewaschen (1.5 l). Das Produkt wird i. Wasserstrahlvak. getrocknet. Ausb. 19.0 g (91%). – IR (KBr): 3600–3100, 1470, 1050 cm^{-1} . Wegen des extrem unangenehmen, lange haftenden Geruches dieser Verbindung wurde auf weitere Charakterisierung verzichtet. Das IR-Spektrum ist dem von **7** ähnlich, so daß es sich bei **8** um 3,3,6,6-Tetramethyl-1,4-dithian-2,5-diol handeln könnte. Manchmal scheidet

sich an Stelle des flockigen Feststoffes ein halbfestes Öl ab, das aber bei der weiteren Umsetzung zu **9** gleichhohe Ausbeuten ergibt.

2,5-Dihydro-2,5,5-trimethyl- α -phenylhydrazono-2-thiazolensäure-methylester (9): Darstellung analog **2a** mit **8** an Stelle von **7**. **8** ist bedeutend besser als **7** in Ether löslich, so daß die Abtrennung von **8** von **9** durch Kristallisation langwieriger ist. Zudem zeigt **9** eine schlechtere Kristallisationstendenz als die Verbindung **2a**. Ausb. 52% hellgelbe Nadeln, Schmp. 80°C (Ether/Pentan). – IR (KBr): 1740, 1685, 1650, 1550 cm^{-1} . – MS (70 eV): $m/e = 305$ (21%, M^+), 231 (59%, $M^+ - (\text{CH}_3)_2\text{CS}$), 200 (50%), 199 (100%, $M^+ - (\text{CH}_3)_2\text{CS} - \text{CH}_3\text{OH}$), 92 (29%), 77 (32%), 65 (24%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (305.4) Ber. C 58.99 H 6.27 N 13.76 Gef. C 59.16 H 6.54 N 13.46

3-[(Z)-2-(Acetylthio)vinylamino]-2-butensäure-ethylester (15b): 6.80 g (36.4 mmol) **14b** werden in 50 ml trockenem Ether zusammen mit 10 ml Acetanhydrid (10.8 g, 106 mmol), 6 ml Triethylamin (4.36 g, 43 mmol) und einer Spatelspitze Zinkchlorid 2 d unter Rückfluß gekocht. Zur Entfernung überschüssigen Acetanhydrids wird – anfangs unter Eiskühlung, nach 30 min bei Raumtemp. – mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gerührt. Tritt beim Zulösen festen Hydrogencarbonats keine Gasentwicklung mehr ein, werden die Phasen getrennt, die Etherphase noch zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Ether und Triethylamin werden im Rotationsverdampfer abgezogen und aus Ether/Pentan kristallisiert. Ausb. 6.00 g (72%) **15b**, Schmp. 48–49°C (Ether/Pentan 1:10); farblose Nadeln. – IR (KBr): 1710, 1640, 1250, 1180 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (229.3) Ber. C 52.38 H 6.59 N 6.11 Gef. C 52.48 H 6.32 N 6.10

3-[(Z)-2-(Benzoylthio)vinylamino]-2-butensäure-methylester (15d): 3.00 g (17.3 mmol) **14a**, 6.50 g (28.8 mmol) Benzoesäureanhydrid, 3 ml Triethylamin (2.18 g, 21.5 mmol) sowie eine Spatelspitze Zinkchlorid werden in 50 ml trockenem Ether 36 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie oben, jedoch wird 3–4 h in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 40°C gerührt. Man wäscht mehrmals mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Kristallisation erfolgt aus Ether. Ausb. 3.10 g (64%) **15d**, Schmp. 105–106°C (Hexan); hellgelbe Nadeln. – IR (KBr): 3200, 3090, 2950, 1790, 1730, 1670, 1650, 1285, 1250, 1180, 920 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (277.3) Ber. C 60.63 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.83 H 5.40 N 5.17

3-[(Z)-2-(Benzoylthio)vinylamino]-2-butensäure-ethylester (15e): 3.80 g (20.3 mmol) **14b**, 6.8 g (30.1 mmol) Benzoesäureanhydrid, 3 ml Triethylamin (2.18 g, 21.5 mmol) sowie eine Spatelspitze Zinkchlorid werden in 50 ml Ether 5 d unter Rückfluß gekocht. Aufgearbeitet wird wie bei **15b**; Kristallisation aus Ether/Pentan (1:1). Ausb. 3.20 g (54%), Schmp. 88–90°C. – IR (KBr): 3420, 3300, 3080, 2980, 1720, 1665, 1630, 1600, 1530, 1250, 915 cm^{-1} .

3-[(Z)-2-(Acetylthio)vinylimino]-2-(phenylhydrazono)buttersäure-methylester (17a): 1.00 g (3.61 mmol) **2a** in 20 ml absol. Ether, 3 ml Acetanhydrid (3.25 g, 32 mmol), 1 ml Triethylamin (0.73 g, 7.2 mmol) und eine Spatelspitze Zinkchlorid werden 18 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung analog der Darstellung von **15b**; Kristallisation aus Ether. Ausb. 0.73 g (63%), Schmp. 111°C (Ether); quaderförmige, leuchtendorange Kristalle. – IR (KBr): 3400, 3060, 2960, 1705, 1115 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (319.4) Ber. C 56.41 H 5.36 N 13.15 Gef. C 56.62 H 5.48 N 13.32

3-[(Z)-2-(Acetylthio)vinylimino]-2-(phenylhydrazono)buttersäure-ethylester (17b): 3.00 g (10.3 mmol) **2b**, 5 ml Acetanhydrid (5.4 g, 52 mmol), 3 ml Triethylamin (2.18 g, 21.5 mmol) und etwas Zinkchlorid werden in 50 ml Benzol 18 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie bei **15b**; Kri-

stallisation aus Ether/Pentan (1:1). Ausb. 1.80 g (52%), Schmp. 102–103 °C (Ether/Pentan); feine orange Nadeln. – IR (KBr): 3400, 3070, 2980, 1690, 1270, 1105 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (333.4) Ber. C 57.64 H 5.74 N 12.60 Gef. C 57.40 H 5.59 N 12.77

3-[(Z)-2-(Benzoylthio)vinylimino]-2-(phenylhydrazono)buttersäure-methylester (17d): 1.00 g (10.8 mmol) **2a**, 6.80 g (30.1 mmol) Benzoesäureanhydrid, 3 ml Triethylamin (2.18 g, 21.5 mmol) und etwas Zinkchlorid werden in 50 ml Benzol 20 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie bei **15b**; Kristallisation aus Aceton/Hexan (1:1). Ausb. 2.60 g (63%), Schmp. 112.5–113 °C; verfilzte gelbe Nadeln. – IR (KBr): 3400, 3060, 2950, 1710, 1675, 1210, 1115, 910 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (381.5) Ber. C 62.97 H 5.02 N 11.01 Gef. C 62.98 H 5.10 N 11.24

3-[(Z)-2-(Benzoylthio)vinylimino]-2-(phenylhydrazono)buttersäure-ethylester (17e): 3.00 g (10.3 mmol) **2b**, 6.80 g (30.1 mmol) Benzoesäureanhydrid, 3 ml Triethylamin (2.18 g, 21.5 mmol) und etwas Zinkchlorid werden in 50 ml Benzol 30 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie bei **15b**. Kristallisation aus Ether/Petrolether (3:1). Ausb. 2.10 g (52%), Schmp. 122–123 °C (Methanol); verfilzte gelbe Federn. – IR (KBr): 3400, 3070, 2980, 1695, 1675, 1200, 1110, 910 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (395.5) Ber. C 63.77 H 5.35 N 10.62 Gef. C 63.80 H 5.48 N 10.50

3-[(Z)-2-(Benzoylthio)vinylimino]-2-(phenylhydrazono)buttersäure-tert-butylester (17f): 1.05 g (3.29 mmol) **2c**, 2.70 g (12.0 mmol) Benzoesäureanhydrid, 1 ml Triethylamin (0.73 g, 7.2 mmol) und etwas Zinkchlorid werden in 50 ml trockenem Ether 18 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie bei **15b**; Kristallisation aus Ether/Pentan (1:1). Ausb. 0.80 g (57%), Schmp. 111 °C (Ether/Pentan), feine orange Nadeln. – IR (KBr): 3400, 3070, 2980, 1690, 1665, 1190, 1110, 910 cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (423.5) Ber. C 65.23 H 5.95 N 9.92 Gef. C 65.24 H 5.83 N 10.10

¹⁾ J. Gasteiger, U. Strauß und U. Schubert, *Angew. Chem.*, im Druck.

²⁾ Kurzmitteilung: J. Gasteiger und U. Strauß, *Heterocycles* **16**, 199 (1981).

³⁾ ^{3a)} J. Züblin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **11**, 1419 (1878). – ^{3b)} C. Bülow und P. Neber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45**, 3736 (1912). – ^{3c)} *Org. React.* **10**, 1 (1959).

⁴⁾ B. Prager, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 3600 (1901).

⁵⁾ F. Asinger und H. Offermanns, *Angew. Chem.* **79**, 953 (1967).

⁶⁾ P. Dubs und M. Pesaro, *Synthesis* **1974**, 294.

⁷⁾ C. Bülow und E. Haider, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **35**, 919 (1902).

⁸⁾ F. Asinger, M. Thiel und G. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **610**, 33 (1957).

⁹⁾ I. Ugi und E. Wischhöfer, *Chem. Ber.* **95**, 136 (1962).

¹⁰⁾ J. Gasteiger, U. Strauß, R. Treibs und U. Schubert, Veröffentlichung in Vorbereitung.

¹¹⁾ Vgl. Zitate in: G. R. Lenz, *Synthesis* **1978**, 489.

¹²⁾ Erhältlich vom „Konsortium für Elektrochemische Industrie“, D-8000 München 70.

¹³⁾ O. Hromatka und R. Haberl, *Monatsh. Chem.* **85**, 1088 (1954).

¹⁴⁾ F. Asinger, E. C. Witte und W. Schäfer, *Liebigs Ann. Chem.* **697**, 146 (1966).