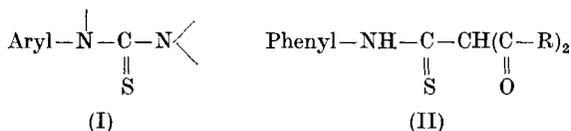


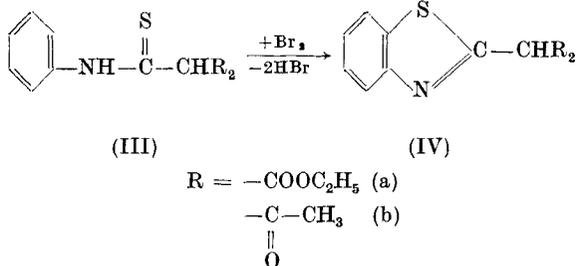
Zur Kenntnis der HUGERSHOFF-Reaktion. II<sup>1)</sup>**Benzthiazolyl-(2)-malonester aus Methantricarbonsäurediäthylestermonothioaniliden. I**VON GÜNTER BARNIKOW UND HERBERT KUNZEK<sup>2)</sup>**Inhaltsübersicht**

o- und p-Kernsubstituierte Methantricarbonsäurediäthylestermonothioanilide lassen sich mit Brom zu substituierten Benzthiazolyl-(2)-malonestern cyclisieren. Die Ringschlußprodukte geben bei der Verseifung die entsprechenden 2-Methyl-benzthiazole.

Während lange Zeit angenommen wurde, daß sich nur Verbindungen des Thioharnstofftyps (I) mit Brom nach HUGERSHOFF<sup>3)</sup> zu Benzthiazolderivaten cyclisieren lassen<sup>4)</sup>, fand WORRALL<sup>5)</sup>, daß auch substituierte Thioamide (II) diesen Ringschluß ergeben.



Er erhielt aus Methantricarbonsäurediäthylestermonothioanilid (III a) mit Brom in Eisessig den Benzthiazolyl-(2)-malonester (IV a)<sup>6)</sup>. Analog stellte er das Acetylacetonylederivat (IV b) her<sup>6)</sup>.



<sup>1)</sup> I. Mitt.: G. BARNIKOW, H. KUNZEK u. M. HOFMANN, J. prakt. Chem. [4] 27, 271 (1965).

<sup>2-6)</sup> s. S. 14.

Diese Variante der HUGERSHOFF-Reaktion wurde bisher nicht näher bearbeitet.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß die Ringschlüsse der substituierten Thioamide auch in Chloroform — dem Standardlösungsmittel der HUGERSHOFF-Reaktion — erfolgreich verlaufen. Allerdings ist Eisessig wegen des bequemeren präparativen Arbeitens vorzuziehen.

Weiterhin konnten wir das Verfahren auf Methantricarbonsäurediäthylestermonothioanilide ausdehnen, deren Phenylkern in *o*- und *p*-Stellung Substituenten erster Ordnung trägt. Geprüft wurden Thioamide mit Methyl- und Methoxygruppen sowie Halogenresten. Die erhaltenen Verbindungen gibt Tab. 1 wieder.

Nach HUGERSHOFF<sup>2)</sup> führt die Umsetzung von Thioharnstoffen mit Brom in äthanolischer Lösung zu 1.2.4-Thiadiazolidinen. Die entsprechenden 2-Amino-benzthiazole entstehen als Nebenprodukt<sup>3)</sup>. Im Gegensatz dazu läßt sich Methantricarbonsäurediäthylestermonothio-*p*-toluidid mit Brom in Äthanol zum Benzthiazol cyclisieren. Der hohe Anteil an Nebenprodukten macht dieses Verfahren unrentabel.

Unseres Erachtens beeinflußt die Art des Lösungsmittels weniger den Ringschluß als die Intermediärverbindungen. Die Reaktion wird dadurch je nach der Stabilität der Zwischenstufen in verschiedene Richtungen gelenkt.

Wir vermuten, daß der Angriff des Broms an der Thiolform des Thioamids erfolgt und der Ringschluß über Sulfenylbromide als Zwischenstufen verläuft.

So gelang es uns, auch das Natriumsalz des Methantricarbonsäurediäthylestermonothioanilids in Chloroform zu cyclisieren. Es dürfte sicher sein, daß in dieser Verbindung die Thiolform durch das Natrium fixiert ist; zumal Alkylierungen an der Natriumverbindung in Äthanol<sup>7)</sup> und Äther<sup>8)</sup> stets zu S-Alkylderivaten führten.

Die Benzthiazolyl-(2)-malonester lassen sich in die Natriumverbindungen überführen. Diese konnten bisher weder in Äthanol noch in Äther alkyliert bzw. acyliert werden. Auch die Addition an Senföle blieb aus.

Beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure werden die Estergruppen der Benzthiazolyl-(2)-malonester verseift. Die Säuren decarboxylieren sofort.

<sup>2)</sup> H. KUNZEK, Teil der Diplomarbeit. Humboldt-Universität Berlin 1964.

<sup>3)</sup> A. HUGERSHOFF, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3130 (1901); **36**, 3121 (1903).

<sup>4)</sup> M. A. S. CHAUDHRI, R. D. DESAI u. R. F. HUNTER, J. Indian chem. Soc. **11**, 256 (1934).

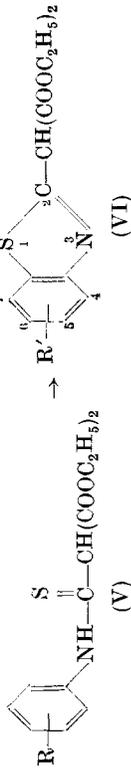
<sup>5)</sup> D. WORRALL, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2966 (1939).

<sup>6)</sup> D. WORRALL u. A. W. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. **62**, 424 (1940).

<sup>7)</sup> S. RUHEMANN, J. chem. Soc. (London) **93**, 621 (1908).

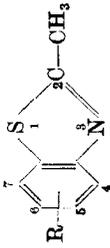
<sup>8)</sup> J. ROSS, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3672 (1933).

Tabelle 1  
Kernsubstituierte Benzthiazolyl-(2)-malonester



Ausgangs- bindung (V) R—	Benzthiazolyl-(2)- malonester (VI) R'—	Schmp. °C	Ausbeute %	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse ber./gef.		
						C	H	N
o-CH <sub>3</sub> —	4-CH <sub>3</sub> —	134,5—135	70	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	307,38	58,61	5,58	4,56
p-CH <sub>3</sub> —	6-CH <sub>3</sub> —	164—164,5	57	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	307,38	58,72	5,58	4,46
o-CH <sub>3</sub> O—	4-CH <sub>3</sub> O—	146,5—147	46	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S	323,38	58,61	5,58	4,56
p-CH <sub>3</sub> O—	6-CH <sub>3</sub> O—	177,5—178	31	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> S	323,38	58,86	5,69	4,72
p-Cl—	6-Cl	194—195	9,2 (roh)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>4</sub> S	327,80	55,71	5,30	4,33
p-Br—	6-Br—	192,5—193	10,0 (roh)	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>4</sub> S	372,26	55,94	5,46	4,41
						55,71	5,30	4,33
						55,85	5,46	4,47
						51,30	4,31	4,27
						51,62	4,48	4,12
						45,17	3,79	3,76
						45,28	3,84	3,83

Tabelle 2  
Kernsubstituierte 2-Methyl-benzthiazole



R-	Schmp. °C	Sdp. °C	Ausbeute %	Summenformel	Mol.-Gew.	C	H	N	Schmp. des Pikrats
4-CH <sub>3</sub> -	38	—	78	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NS	163,24	66,22 66,28	5,56 5,74	8,58 8,50	156—157°C
6-CH <sub>3</sub> -	—	254—256	83	Analyse des Jodäthylats, C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> JNS	319,22	41,39 41,28	4,42 4,75	4,39 4,53	184—184,5
4-CH <sub>3</sub> O-	89—90	—	—	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NOS	179,24	60,31 60,56	5,06 5,25	—	155—155,5
6-CH <sub>3</sub> O-	—	—	68	—	—	—	—	—	176—176,5
6-Cl-	85—86,5	—	36	—	—	—	—	—	142—143
6-Br-	84—86	—	28	—	—	—	—	—	—

Es entstehen die 2-Methylbenzthiazole<sup>6)</sup>. Die so dargestellten Verbindungen gibt Tab. 2 wieder.

Derartige Verbindungen wurden bisher entweder durch Ringschluß der o-Aminothiophenole mit Säurederivaten<sup>9)</sup> oder nach der JACOBSON-Reaktion durch oxydativen Ringschluß der Thioacetanilide mit  $K_3[Fe(CN)_6]$  in alkalischer Lösung<sup>10)</sup> synthetisiert. Auch die in Tab. 2 enthaltenen substituierten 2-Methyl-benzthiazole wurden schon auf diesen Wegen von anderen Autoren erhalten.

Die von uns benutzte Synthese der 2-Methyl-benzthiazole läßt sich gemeinsam mit dem Ringschluß als Eintopfreaktion ausführen. Das Ringschlußprodukt wird dabei nicht isoliert, sondern nach Zugabe von Wasser durch Kochen verseift. Als Ausgangsmaterial kann das Rohprodukt der Senföladddition<sup>11)</sup> verwendet werden. Die Ausbeute an 2,4-Dimethyl-benzthiazol betrug bei dieser Arbeitsweise bezogen auf o-Toluidin 27% d. Theorie.

### Beschreibung der Versuche

#### Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Benzthiazolyl-(2)-malonester

Zu 1/100 Mol des Methantricarbonsäurediäthylestermonothioanilids<sup>11)</sup> gelöst in etwa 50 ml Eisessig tropft man unter Rühren bei Zimmertemperatur die Lösung von 1/100 Mol Brom in 10 ml Eisessig. Die Lösung wird 10–20 Minuten gerührt und in viel Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt ist meist mit Nebenprodukten verunreinigt. Es wird aus Äthanol oder Benzin umkristallisiert.

#### Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 2-Methyl-benzthiazole

Der Benzthiazolyl-(2)-malonester wird in einem mehrfachen Überschuß an konzentrierter Salzsäure 3–4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit Wasser verdünnt und eventuell filtriert. Nach Alkalisieren läßt sich das Benzthiazol mit Wasserdampf überreiben. Flüssige Benzthiazole werden ausgeäthert und destilliert, feste Verbindungen saugt man ab.

#### 2,4-Dimethyl-benzthiazol

o-Toluidin wird über das Ammoniumdithiocarbamat in o-Tolylsenfö überführt. Kp.<sub>20</sub> 120°. Ausbeute 71%<sup>11)</sup>.

1/10 Mol o-Tolylsenfö werden mit 1/10 Mol Natriummalonester in 100 ml abs. Äthanol umgesetzt<sup>11)</sup>. Man erhält 28 g gelbgefärbtes Rohöl, das in 100 ml Eisessig gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 4,7 ml Brom in 10 ml Eisessig unter Rühren versetzt wird. Man rührt 15–20 Minuten, gibt danach 15 ml Wasser zu und kocht 4 Stunden unter Rückfluß. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt, alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat äthert man aus, trocknet und dampft den Äther ab. Farblose Kristalle. Schmp. 36–37°. Ausbeute 6,2 g (38% d. Th.).

Ausbeute, bezogen auf o-Toluidin, 27% d. Theorie.

<sup>9)</sup> A. W. HOFMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 8, 1223 (1880).

<sup>10)</sup> P. JACOBSON, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 1067 (1886).

<sup>11)</sup> G. BARNIKOW u. H. KUNZEK, J. prakt. Chem. **29**, 323 (1965).

Berlin, II. Chemisches Institut der Humboldt-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 14. Juli 1964.