

Zur Kenntnis der HUGERSHOFF-Reaktion. VI<sup>1)</sup>

## Die Umsetzung von Acetyl-malonsäureäthylesterthioaniliden und anderen Thion-Thiol-tautomeren Verbindungen mit Brom

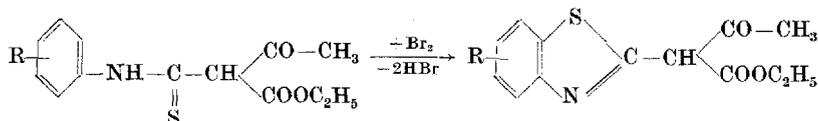
Von GÜNTER BARNIKOW, VERA KATH<sup>2)</sup> und HORST CONRAD<sup>3)</sup>

### Inhaltsübersicht

Acetyl-malonsäureäthylesterthioanilide cyclisieren mit Brom zu Benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylestern. Es wurden Versuche unternommen, auch andere Verbindungen mit Thion-Thiol-Tautomerie in der HUGERSHOFF-Reaktion umzusetzen.

Methantricarbonsäurediäthylestermonothioanilide cyclisieren mit Brom in Eisessig oder Chloroform leicht zu den entsprechenden Benzthiazolyl-(2)-malonestern<sup>4)5)</sup>.

Die Acetyl-malonsäureäthylesterthioanilide<sup>6)</sup> sind dieser Reaktion ebenfalls zugänglich. So erhielten wir aus Ia—c die Benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylester IIa—c.



Ia: R = H

b: R = p-CH<sub>3</sub>

c: R = p-OCH<sub>3</sub>

IIa: R = H

b: R = 6-CH<sub>3</sub>

c: R = 6-OCH<sub>3</sub>

Die Verbindungen IIa—c werden beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure zu den zugehörigen 2-Methyl-benzthiazolen abgebaut.

<sup>1)</sup> V. Mitteilung: G. BARNIKOW u. J. BÖDEKER, Z. Chem. 5, 62 (1965).

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

<sup>3)</sup> H. CONRAD, Teil der Diplomarbeit. Humboldt-Universität Berlin 1965.

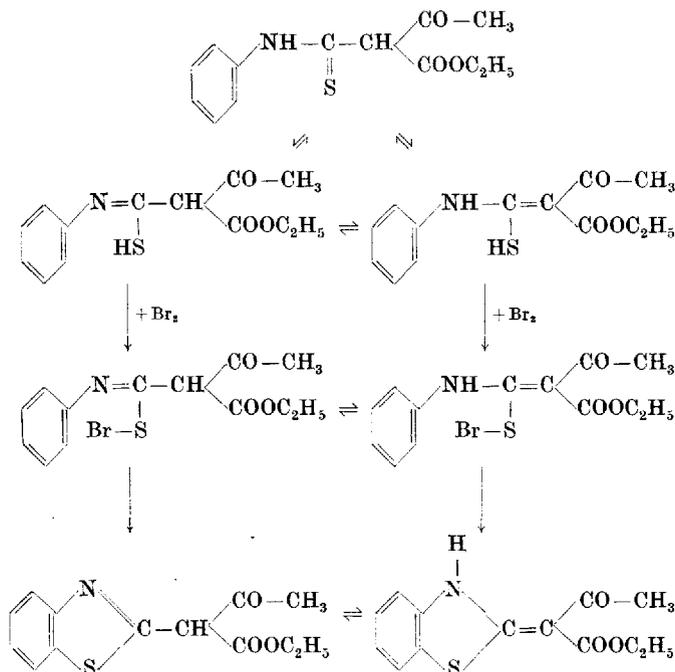
<sup>4)</sup> D. WORRALL u. A. W. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. 62, 424 (1940).

<sup>5)</sup> G. BARNIKOW u. H. KUNZEK, J. prakt. Chem. [4] 30, 13 (1965).

<sup>6)</sup> A. MICHAEL, J. prakt. Chem. [2] 35, 449 (1887); D. WORRALL, J. Amer. chem. Soc. 40, 415 (1918); 46, 2834 (1924).

Die Umsetzung des Cyan-malonsäureäthylesterthioanilids<sup>7)</sup> mit Brom ergab in Eisessig und Chloroform neben Benzthiazolyl-(2)-malonsäure-äthylesteramid beträchtliche Mengen anderer Produkte. Für die in Eisessig als Nebenprodukt auftretende Verbindung halten wir in Analogie zu den Arbeiten anderer Autoren<sup>8)</sup> die Struktur des 2,4-Diphenyl-3,5-bis-[cyano-carbäthoxymethylen]-1,2,4-thiadiazolidins für wahrscheinlich.

Betrachtet man die beschriebenen Ringschlüsse als Variante der HUGERSHOFF-Reaktion, so bietet sich für den Mechanismus entsprechend den Cyclisierungen der Thioharnstoffe<sup>9)</sup> folgende Formulierung an.



Wir vermuten auch hier das Auftreten von Disulfiden als Zwischenstufe der Sulfenylhalogenidbildung<sup>10)</sup>.

Die bei der HUGERSHOFF-Reaktion intermediär auftretenden Kryptosulfeniumionen (Sulfenylhalogenide) reagieren analog freien Schwefelkationen<sup>11)</sup>. Es sind labile Produkte, die in den verschiedensten Richtungen weiterreagieren können. Sie sind Schlüsselverbindungen einer Reihe von Reaktionen. Bieten sich ihnen mehrere Möglichkeiten der Reak-

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

<sup>8)</sup> A. HUGERSHOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3130 (1901); F. KURZER u. P. M. SANDERSON, J. chem. Soc. (London) **1959**, 1058.

<sup>9)</sup> G. BARNIKOW u. H. KUNZEK, J. prakt. Chem. [4] **30**, 67 (1965).

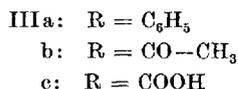
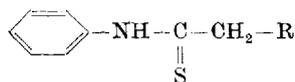
<sup>10)</sup> G. BARNIKOW u. J. BÖDEKER, Z. Chem. **4**, 388 (1964).

<sup>11)</sup> unveröffentlicht.

tion, so bevorzugen sie in der Regel den nucleophilsten Partner, z. B. cyclisieren sie mit Aminogruppen zu 1, 2, 4-Thiadiazolidinen<sup>12)</sup> bzw. Isothiazolen<sup>13)</sup>. In Abwesenheit von Aminogruppen erfolgt der Angriff am aromatischen Kern unter Bildung von Benzthiazolderivaten<sup>9)</sup>. Die Art des gebildeten Endproduktes hängt wesentlich vom verwendeten Lösungsmittel ab<sup>13)</sup><sup>14)</sup>. Dabei sind Konkurrenzreaktionen unter Entstehung mehrerer Verbindungen möglich<sup>13)</sup><sup>14)</sup>, da die Thiadiazolidin- und Isothiazolinbildung zwar durch die größere Nucleophilie der Aminogruppe begünstigt wird, andererseits die Ausbildung des Benzthiazolsystems den größten Energiegewinn bedeutet. Dementsprechend stabilisieren sich die durch Hydrolyse der labilen N-S-Bindung der Thiadiazolidine und Isothiazoline entstehenden Zwischenverbindungen leicht zu Benzthiazolen<sup>12)</sup><sup>13)</sup>.

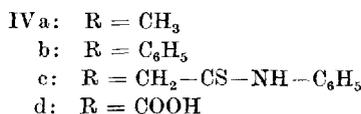
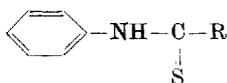
Den Cyclisierungen nach HUGERSHOFF sollten alle Verbindungen zugänglich sein, die entsprechende Thion-Thiol-tautomere Systeme in  $\beta$ -Stellung zu einem aromatischen oder heterocyclischen<sup>15)</sup> Kern enthalten. Zur Ausbildung dieses tautomeren Systems sind in  $\alpha$ -Stellung zur Thiongruppe bewegliche Wasserstoffatome erforderlich.

Wir untersuchten die Einwirkung von Brom auf eine Reihe derartig aufgebauter Verbindungen.



III a ergab in Chloroform eine instabile Zwischenverbindung, die in 70% wäßrigem Äthanol in Phenylacetanilid und Schwefel zerfiel. Die Umsetzung mit Brom hatte im Endergebnis zu einem Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff geführt.

Die Verbindungen III b und c wurden durch Brom völlig gespalten. Ebenso erfolgte bei der Umsetzung von Thioacetanilid, Thiobenzanilid und Dithiomalonsäuredianilid Zerstörung der Ausgangsverbindung unter Abscheidung von Schwefel.



Thiooxanilsäure IV d lieferte mit Brom in Eisessig Phenylsenföl. IV b war schon früher von anderen Autoren<sup>16)</sup> mit Brom umgesetzt worden; auch diese hatten kein 2-Phenyl-benzthiazol erhalten.

<sup>12)</sup> F. KURZER u. P. M. SANDERSON, J. chem. Soc. (London) **1960**, 3240; **1963**, 3336; L. E. A. GODFREY u. F. KURZER, J. chem. Soc. (London) **1963**, 4558.

<sup>13)</sup> J. GOERDELER u. U. KEUSER, Chem. Ber. **97**, 2209, 3106 (1964).

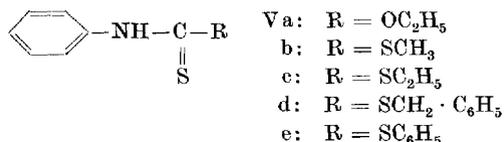
<sup>14)</sup> A. HUGERSHOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3121 (1903).

<sup>15)</sup> A. MAGGILOLO u. G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4226 (1951); siehe auch Zit. <sup>1)</sup>.

<sup>16)</sup> M. A. S. CHAUDHRI, R. D. DESAI u. R. F. HUNTER, J. Indian Chem. Soc. **11**, 249 (1934); C. A. **28**, 5067 (1934).

Die vorstehenden Ergebnisse sind insofern überraschend, als aus Untersuchungen in der Reihe der N-Aryl-thioharnstoffe bekannt ist, daß die Cyclisierungen der HUGERSHOFF-Reaktion auch mit Verbindungen erfolgreich verlaufen, die nur noch ein bewegliches Wasserstoffatom im System enthalten<sup>17)</sup>.

Wir prüften ferner Verbindungen des Typs Va—e auf ihr Verhalten gegen Brom in Chloroform. Als Reaktionsprodukte isolierten wir Schwefel und wechselnde Mengen Anilinhydrobromid. Daneben entstanden übelriechende Gemische der verschiedensten Abbauprodukte. Eine Cyclisierung wurde in keinem Fall beobachtet.



Vom Phenylthiourethan Va ist bekannt, daß es von Jod in alkalischer Lösung zu einem Disulfid oxydiert wird<sup>18)</sup>. Wir versuchten, dieses Disulfid durch Oxydation von Va mit Brom (Molverhältnis 2:1) in Chloroform darzustellen. Dabei erhielten wir weder das Disulfid noch den nach Untersuchungen von ELDERFIELD und SHORT<sup>19)</sup> zu erwartenden Thiocarbanilsäure-S-äthylester sondern ein labiles Produkt bisher unbekannter Struktur, das beim Erwärmen in Äthanol unter Schwefelabscheidung zerfällt.

Auch der Versuch, Phenylthiosemicarbazid zu cyclisieren, blieb erfolglos. Die Verbindung zerfiel bei der Einwirkung von Brom in Anilinhydrobromid und Schwefel.

Die vorstehend beschriebenen Ergebnisse deuten darauf hin, daß der Angriff des Broms in allen Fällen am Schwefel erfolgt. Wir nehmen an, daß die dabei gebildeten instabilen Disulfide bzw. Sulfenylhalogenide unter den von uns verwendeten Standardbedingungen der HUGERSHOFF-Reaktion zerfallen, wobei vorwiegend Schwefel herausgespalten wird. Kernhalogenierung wurde in keinem Fall beobachtet. Sie tritt aber sofort auf, wenn man für die Umsetzung eine schwefelfreie Verbindung benutzt. Phenylharnstoff ergab mit Brom unter den gleichen Bedingungen übereinstimmend mit den Angaben der Literatur<sup>20)</sup> ausschließlich p-Brom-phenylharnstoff.

Demnach greift das Brom bevorzugt an der nucleophilsten Stelle des Moleküls an. Daß für den Angriff eine Thion-Thiol-Tautomerie Vorausset-

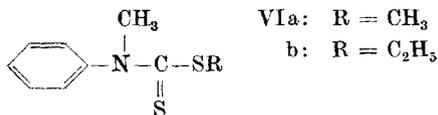
<sup>17)</sup> J. M. SPRAGUE u. A. H. LAND in R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, S. 581—585 (1957).

<sup>18)</sup> E. FROMM, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **42**, 1945 (1909).

<sup>19)</sup> R. C. ELDERFIELD u. F. W. SHORT, *J. org. Chemistry* **18** II, 1092 (1953).

<sup>20)</sup> J. PINNOW, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **24**, 4172 (1891).

zung ist, konnten wir dadurch wahrscheinlich machen, daß wir versuchten, Verbindungen des Typs VIa und b mit Brom umzusetzen.



Sie erwiesen sich unter den üblichen Reaktionsbedingungen als resistent und konnten unverändert rückisoliert werden.

### Beschreibung der Versuche

#### Acetyl-malonsäureäthylesterthioanilide

0,05 Mol Natrium werden in siedendem Xylol mit einem Metallrührer zu Staub zer schlagen. Man kühlt auf 60–80° ab, fügt 0,06 Mol Acetessigester portionsweise zu und rührt nach Abklingen der Reaktion noch 30 Minuten. Nach der Addition von 0,025 Mol des Senföls wird 5 bis 6 Stunden gerührt und über Nacht stehengelassen. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Äther und löst in Eiswasser. Die gelbe Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert, das ausgeschiedene gelbe Öl mit Äther aufgenommen und über Calciumchlorid getrocknet. Das beim Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl erstarrt beim Reiben mit dem Glasstab. Die erhaltenen Verbindungen sind empfindlich gegen Alkohol und Wasser.

Ia: Ausbeute 5 g, 75,4% der Theorie. Schwach gelb gefärbte Prismen nach zweimaligem vorsichtigem Umkristallisieren aus 70% Äthanol. Schmp. 82,5° [Lit.<sup>6)</sup> 82–83°]. Reinausbeute 3,5 g, 52,7% der Theorie.

Ib: Gelbe Kristalle. Schmp. 78–80°. Ausbeute 3,4 g, 49% der Theorie.

Ic: Gelbe Kristalle. Schmp. 96,5–97° [Lit.<sup>6)</sup> 97–98°]. Ausbeute 2,5 g, 34% der Theorie.

#### Benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylester

Die Cyclisierung der Acetyl-malonsäureäthylesterthioanilide wurde nach einer für die Umsetzung von Methantricarbonsäurediäthylestermonothioaniliden schon früher<sup>5)</sup> veröffentlichten allgemeinen Vorschrift durchgeführt.

IIa: Benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylester.

Ansatzgröße 3,52 g Ia. Rohschmp. 123–125°. Rohausbeute 2,05 g, 59% der Theorie. Gelbliche Kristalle aus Benzin (90–100°). Reinschmp. 133°. Reinausbeute 1,2 g, 34% der Theorie.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  (263,32)

ber.: C 59,30 H 4,98; N 5,32;  
gef.: C 59,22; H 4,82; N 5,58.

IIb: 6-Methyl-benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylester.

Ansatzgröße 2,8 g Ib. Rohschmp. 125–127°. Rohausbeute 2 g, 58% der Theorie. Farblose Blättchen aus Benzin (80–90°). Reinschmp. 137°. Reinausbeute 0,6 g, 21,5% der Theorie.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  (277,35)

ber.: C 60,63; H 5,45; N 5,05;  
gef.: C 60,49; H 5,64; N 5,37.

IIc: 6-Methoxy-benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylester.

Ansatzgröße 2,5 g I.c. Rohschmp. 155°. Rohausbeute 1,2 g, 48% der Theorie. Farblose, kleine Nadeln aus Benzin und Aceton. Reinschmp. 160,5°. Reinausbeute 0,6 g, 24% der Theorie.

$C_{14}H_{15}NO_4S$  (293,35) ber.: C 57,32; H 5,15; N 4,78;  
gef.: C 57,37; H 4,98; N 4,63.

### 2-Methyl-benzthiazol aus Benzthiazolyl-(2)-acetessigsäureäthylester

1 g IIa wurde mit 20 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden am Rückfluß gekocht, die Lösung verdünnt und alkalisiert. Nach Wasserdampfdestillation wurde das Destillat ausgeäthert und die ätherische Lösung destilliert. Das nach Entfernen des Äthers zurückbleibende 2-Methyl-benzthiazol wurde in Äthanol aufgenommen und als Pikrat identifiziert. Schmp. 153°.

### Umsetzung des Cyan-malonsäureäthylesterthioanilids mit Brom in Eisessig

Cyan-malonsäureäthylesterthioanilid wurde unter den gleichen Bedingungen wie die Verbindungen Ia—c cyclisiert. Am Ende der Bromzugabe fiel ein gelber Niederschlag aus. Weiße Kristalle aus Äthanol. Zp. 205°. Berechnet für Benzthiazolyl-(2)-malonsäureäthylesteramid

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$  (264,31) ber.: C 54,53; H 4,57; N 10,59;  
gef.: C 54,93; H 4,38; N 10,90.

Das nach dem Abtrennen der obigen Substanz verbleibende Filtrat wurde in Wasser gegossen und die ausgeschiedene gelbe Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln. Schmp. 167° unter Rotfärbung. Berechnet für 2,4-Diphenyl-3,5-bis-[cyanocarbäthoxy-methylen]-1,2,4-thiadiazolidin:

$C_{24}H_{20}N_4O_4S$  (460,52) ber.: C 62,59; H 4,37; N 12,16; S 6,96;  
gef.: C 62,35; H 4,74; N 12,38; S 6,83.

### Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Verbindungen IIIa—c, IVa—d, Va—e und VIa, b mit Brom in Chloroform bzw. Eisessig

In Chloroform: Die zu untersuchende Substanz wurde in Chloroform gelöst oder suspendiert und unter Rühren pro Mol der Verbindung ein Mol Brom gelöst in etwas Chloroform langsam zugetropft, so daß die Lösung annähernd farblos blieb. Es setzte meist HBr-Entwicklung ein. Nach Zugabe des Broms wurde zum Sieden erhitzt und einige Zeit unter Rückfluß gekocht. Ausgefallene Niederschläge wurden abgetrennt und gesondert aufgearbeitet. Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand verarbeitet.

In Eisessig: Die in Eisessig gelöste oder suspendierte Verbindung wurde langsam mit der äquivalenten Menge Brom (gelöst in Eisessig) versetzt, danach noch 30 Minuten stehengelassen und in eine größere Menge Wasser gegossen. Ausgefallene Niederschläge trennt man vor dem Eingießen ab.

Phenylthiourethan Va in Chloroform: Aus der Chloroformlösung fielen glänzende schuppige Kristalle aus. Der Zersetzungspunkt war unterschiedlich: 220°, 258°, 266°. Die Ausbeuten schwankten zwischen 13 bis 20%. Es handelte sich um Anilinhydrobromid<sup>21)</sup> 22).

<sup>21)</sup> A. W. HOFMANN, Liebigs Ann. Chem. 74, 128 (1850).

<sup>22)</sup> I. NITTA, T. WATANABE u. I. TAGUCHI, Bull. Chem. Soc. Japan 34, 1405 (1936); C. A. 56, 11025e (1962).

$C_6H_7N \cdot HBr$  (174,05)      ber.: C 41,40; H 4,63; N 8,04; Br 45,93;  
 gef.: C 41,50; H 4,66; N 8,09; Br 46,6.

Die wäßrige Lösung des Hydrobromids wurde alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergegangene Anilin wurde als Acetanilid identifiziert. Schmp. 114°.

Va wurde mit Brom im Molverhältnis 2:1 umgesetzt. Das Brom wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren zugetropft, die Lösung erwärmte sich stark. Das Chloroform wurde im Vakuum abgezogen, der weiße Rückstand aus Äthanol vorsichtig umkristallisiert. Schmp. 229–230°. Kleine weiße Kristalle. Bei einem Ansatz von 3,62 g Va wurden 3,05 g erhalten. Gef.: C 58,90; H 5,26; N 11,20. Wird die alkoholische Lösung der Verbindung stärker erwärmt, so fällt Schwefel aus.

Ve in Eisessig: Die nach Zugabe des Broms klare Lösung schied beim Eingießen in Wasser kristallisierten Schwefel aus. Rhombische Kristalle. Schmp. 116°. Ausbeute 85,4% der Theorie.

IIIa in Chloroform: Während der Bromzugabe schied sich Schwefel in verhältnismäßig großer Menge ab. Nach Vertreiben des Chloroforms blieb eine gelb-braune Substanz zurück, die zweimal aus 70% Äthanol umkristallisiert wurde. Neben Schwefel wurden weiße Blättchen erhalten. Schmp. 117°. [Lit.<sup>23)</sup> für Phenylacetanilid 116–117°]. Ausbeute für 0,01 Mol eingesetztes IIIa 1,5 g, 70,4% der Theorie.

$C_{13}H_{13}NO$  (211,27)      ber.: C 79,59; H 6,20; N 6,63;  
 gef.: C 79,45; H 6,33; N 6,44.

### p-Brom-phenylharnstoff

0,04 Mol Phenylharnstoff wurden in Chloroform suspendiert und wie üblich umgesetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Weiße, glänzende schuppige Kristalle. Zersetzung bei langsamem Erhitzen bei 296°. Bei raschem Erhitzen schmolz die Verbindung bei 223°, erstarrte wieder bei 227° und zersetzte sich bei 296°. Ausbeute 5,1 g 60,8% der Theorie.

$C_7H_7BrN_2O$  (215,07)      ber.: C 39,09; H 3,28; N 13,02; Br 37,21;  
 gef.: C 39,49; H 3,43; N 13,44; Br 37,60.

<sup>23)</sup> A. REISSERT u. A. MORÉ, Ber. dtsch. chem. Ges. **39**, 3298 (1906).

Berlin, II. Chemisches Institut der Humboldt-Universität zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 7. Januar 1965.