

Zur Chemie der 4-Aminothiazolin-2-thione

Karl Gewalt*, Ute Hain und Petra Hartung

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden, DDR-8027 Dresden,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 23. März 1981. Angenommen 9. April 1981)

On the Chemistry of 4-Aminothiazoline-2-thiones

4-Aminothiazolin-2-one-hydrazone **3** are obtained by successive treatment of the title compound **1** with dimethyl sulfate and hydrazinehydrate. The rearrangement of 4-aminothiazolin-2-ylidenmalononitrile **7** derived from **1** yields the 2,4-diamino-thiophene derivatives **8**. Analogously, the 4-aminothiazolin-2-yliden-cyanamides **10** react to form the substituted 2,4-diaminothiazoles **11**. Successive reaction of the ethyl (4-amino-2-thioxo-thiazolanyl-3)-acetates **12** with dimethyl sulfate and malononitrile yields the 3,6-diamino-pyrrolo[2,1-b]-thiazoles **14**.

(*Keywords: 4-Aminothiazoline-2-ylidennitriles; 4-Aminothiazolin-2-one-hydrazone; 2,4-Diaminothiazoles; 2,4-Diamino-thiophenes; Pyrrolo[2,1-b]thiazoles; Thorpe-Cyclization*)

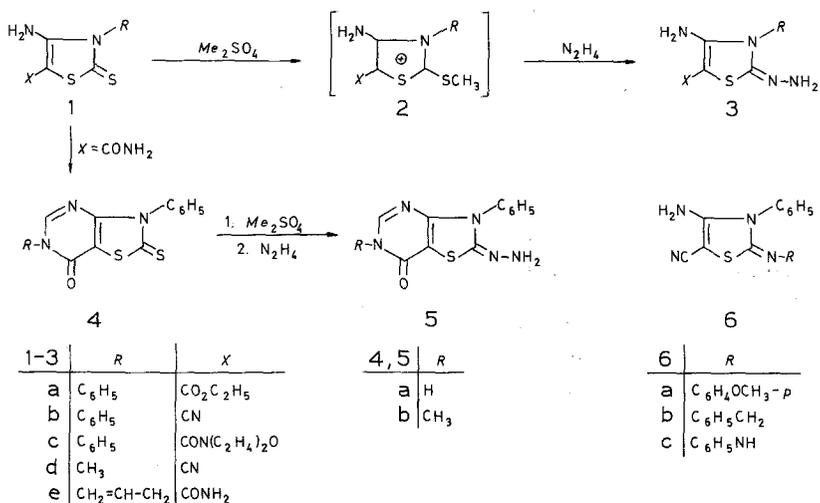
Einleitung

3,5-Disubstituierte 4-Aminothiazolin-2-thione **1** sind von uns in einfacher Weise durch Eintopfreaktion von Schwefel mit Isothiocyanaten und methylenaktiven Nitrilen zugänglich gemacht worden¹. Als polyfunktionelle Verbindungen sind die Thiazolderivate **1**, die strukturell mit den auf anderem Wege hergestellten 4-Aminothiazolin-2-oniminen^{2,3} verwandt sind, bereits zu einigen Folgereaktionen herangezogen worden, wie z. B. zur Synthese von substituierten Thiazolopyrimidonen^{1,4} Thiazolodiazepinen⁵, und Thiazoloisothiazolen⁶. Wir berichten hier über einige Reaktionen von **1**, die unter Austausch des Thionschwefels verlaufen.

Ergebnisse und Diskussion

4-Aminothiazolin-2-on-hydrzone

Hydrzone von Azolonen haben bekanntlich als Komponenten für die oxydative Kupplung nach *Hünig* Bedeutung erlangt. So ist auch die Darstellung von Alkyl- und Arylthiazolin-2-on-hydrzonen aus den entsprechenden Methylmercaptothiazoliumsalsen bereits beschrieben⁷, wegen der konkurrierenden Azinbildung muß aber reversibel blockiertes Hydrazin verwendet werden. Die Thione **1** können in üblicher Weise mit Dimethylsulfat methyliert werden; feste isolierbare Salze **2** bilden



aber nur die Amide **1** ($X = \text{CONH}_2$) sowie **1 d**. (Benötigt man andere 2-Methylthiothiazoliumsalsen **2**, so können aus den Lösungen von **2** z. B. die Iodide oder Perchlorate ausgefällt werden.) Für die Darstellung der Hydrzone **3** (mit befriedigender Reinheit) ist die Isolierung von **2** nicht unbedingt notwendig; eine mit Dimethylsulfat behandelte Lösung von **1** kann direkt mit 80proz. Hydrazinhydrat umgesetzt werden⁸.

Während bei den Carbonsäurederivaten **1** (a—e) die Azinbildung zurückgedrängt werden kann, tritt sie bei den entsprechenden Arylderivaten (**1**; $X = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -p) merklich in Erscheinung. Beim Eintragen von Hydrazin in die Lösung von **2** entstehen erwartungsgemäß in allen Fällen die Azine. Ferner ist zu beachten, daß **2** ($X = \text{CN}$) eine gewisse Tendenz zur Entmethylierung besitzt. Die aus den Amiden

1 ($X = \text{CONH}_2$) leicht erhältlichen Thiazolo[4,5-d]pyrimidone (z. B. **4**) lassen sich ebenfalls in einer Eintopfsynthese in die Hydrazone **5** überführen. Der Thionschwefel kann in gleicher Weise auch gegen bestimmte prim. Amine ausgetauscht werden, man erhält so die Imine **6**.

Umlagerung von 4-Aminothiazolin-2-ylidenmalonitrilen

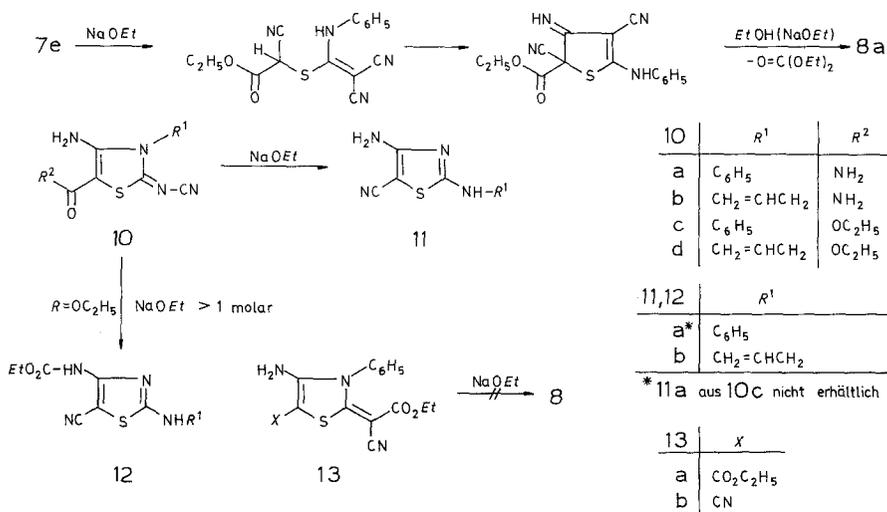
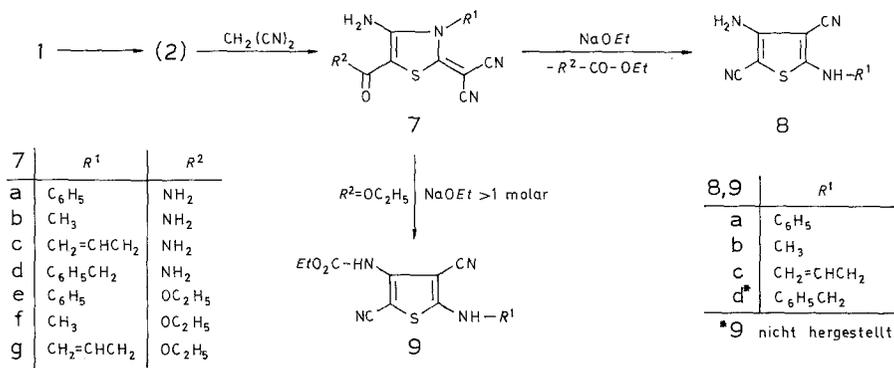
Für die Synthese der Ylidennitrile **7** und **9** ist es ebenfalls nicht notwendig, die Salze **2** zu isolieren, es genügt die sukzessive Behandlung von **1** mit Dimethylsulfat und Malonsäuredinitril/Triethylamin.

Bei der Einwirkung von Natriummethylat (oder Natronlauge) lagern sich die Ylidenmalonitrile **7** zu den substituierten 2,4-Diaminothiophenen **8** um. Letztere sind bekannt: **8a** ist bereits aus Phenylisothiocyanat, Malonsäurenitril und Chloracetonitril hergestellt worden⁹. Als Synthese ist die hier vorgestellte Reaktion deshalb nur insofern interessant, als keine Halogenverbindung benötigt wird. Der Reaktionsverlauf ist für **7e** wiedergegeben: Nach der Deprotonierung der Amino-(Imino)-Gruppe wird die ursprüngliche Nitrilgruppe wiederhergestellt und nach der *Thorpe*-Cyclisierung mit der neu eingebrachten Nitrilgruppe wird die Ethoxycarbonylgruppe alkoholtytisch als Kohlensäureester entfernt; letzteres ist von ähnlichen Ringschlüssen her bekannt¹⁰.

Es wäre denkbar, daß die Alkohololyse bereits an den offenkettigen Intermediären oder an **7** selbst stattfindet, zumal wir bereits gezeigt haben, daß 4-Aminothiazolin-2-ylidennitrile mit freier 5-Stellung leicht in **8** umzulagern sind¹¹; eine ähnliche Umlagerung ist auch von *Dehne*¹² beschrieben worden. Dagegen spricht allerdings, daß sich die Umlagerung an den Ylidencyanessigestern **13** nicht erzwingen ließ.

Behandelt man die Ester **7e—g** mit Natriummethylat, dessen Konzentration höher als 1 molar ist, dann wird die Ethoxycarbonylgruppe via Diethylcarbonat auf die neugebildete Aminogruppe übertragen, und man isoliert ausschließlich die substituierten Thienyl-3-carbaminsäureester **9**. (**9** kann deshalb als geringfügige Verunreinigung in den Produkten **8** enthalten sein, die aus **7e—g** hergestellt wurden.) Die Struktur **9** ergibt sich aus den Spektren (UV-Vergleich mit **8**) sowie aus dem Übergang von **9** in **8** beim Erhitzen in NaOH oder HCl.

Die analog zu **7** aus **1** und Cyanamid erhältlichen 4-Amino-thiazolin-2-ylidencyanamide **10** lassen sich in gleicher Weise zu den 2,4-Diaminothiazolderivaten **11** umlagern. Letztere sind ebenfalls dem Typ nach bekannt. **11a** wurde zum Vergleich in Analogie zu **13** aus Phenylisothiocyanat, Cyanamid und Chloracetonitril dargestellt. Die Strukturen **8** und **11** stützen sich deshalb auf Vergleiche mit den auf anderem Wege hergestellten Verbindungen.



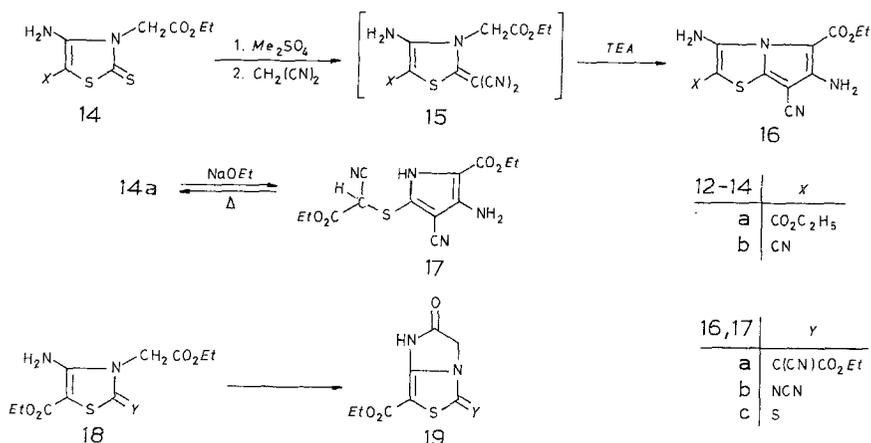
In Analogie zu **9** entstehen aus den Estern **10 c, d** in Gegenwart von stärkerem Natriumalkoholat ausschließlich die substituierten Thiazolyl-3-carbaminsäureester **12**. (**10 c** reagiert auch mit verd. NaOEt nur so.)

3,6-Diamino-pyrrolo[2,1-b]thiazole

Verwendet man für die Synthese von **1** das Ethoxycarbonylmethylisothiocyanat, so resultieren die Thiazolinthione **14** mit aktiver Methylengruppe. Sukzessive Umsetzung von **14** mit Dimethylsulfat und Malonsäuredinitril liefert in Gegenwart von Triethylamin und ohne Isolierung von **15** sofort die substituierten Pyrrolothiazole **16** (**15 a** wurde auch gesondert hergestellt und mit TEA zu **16 a** cyclisiert, mit NaOEt kann **19**, Y = C(CN)₂, als Verunreinigung auftreten).

Der Ablauf einer *Thorpe*-Cyclisierung läßt sich bereits aus den Spektren ableiten. (Für eine Umlagerung von **15** gab es keine Hinweise.)

Die Einwirkung starker Basen auf **16** führt wie bei **7** zur Ringöffnung. Aus **16a** erhält man mit verd. NaOH oder Natriummethylat-Lösung eine Verbindung, der wir die Pyrrolstruktur **17** zuordnen. Dabei stützen wir uns auch auf den Vergleich des UV-Spektrums mit



denen ähnlicher Pyrrole. Das scharfe Singulett im ¹H-NMR-Spektrum (s. experim. Teil) deuten wir als austauschbares CH-acides Proton. Eine mögliche, in Analogie zur Bildung von **8** ablaufende Cyclisierung zum Thienopyrrollderivat bleibt allerdings aus, der Grund dafür dürfte die geringere Elektrophilie der Nitrilgruppe in **17** sein. Beim kurzen Erhitzen in *DMF* recyclisiert die Verbindung unter teilweiser Zersetzung.

Die sich vom Cyanamid und vom Cyanessigester ableitenden Ylidennitrile **18a, b** weichen der gewünschten Cyclisierung durch Lactambildung aus. Die resultierenden Imidazo[1,2-*c*]thiazolderivate **19a, b** entstehen auch aus **19c**. (Charakteristisch für die Struktur **19** ist im IR-Spektrum C=O bei 1780 cm⁻¹.)

Das 3-Benzylthiazolin-2-ylidenmalonitril **7d** geht ebenfalls keine *Thorpe*-Cyclisierung ein und erleidet, wie schon angegeben, ausschließlich eine Umlagerung zu **8d**.

Das Pyrrolo[2,1-*b*]thiazolsystem, auf anderem Wege hergestellt, ist bekannt¹⁴; Diaminoderivate sind unseres Wissens nicht beschrieben.

Dank

Dem VEB Chemiekombinat Bitterfeld danken wir für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

4-Aminothiazolin-2-on-hydrzone **3 a—e**

0,02 mol **1 a** werden mit 0,03 mol Dimethylsulfat in 5 ml Acetonitril 1 h unter Rückfluß erhitzt.

Für die Darstellung von **3 a—c** wird die erkaltete nötigenfalls mit 3—5 ml Methanol verdünnte und filtrierte Lösung unter Wasserkühlung (etwa 15 °C) und Rühren in eine Lösung von 5 ml 80proz. Hydrazinhydrat in 7—10 ml Methanol eingetroppt (CH₃SH!). Nach weiterem einstündigen Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man mit 120—150 ml Wasser und saugt nach ca. 1 h ab.

Für die Darstellung von **3 d, e** wird nach dem Erkalten das abgeschiedene Methosulfat **2** abgesaugt und dieses unter Wasserkühlung und Rühren in die angegebene Hydrazinhydratlösung eingetragen. Danach verfährt man weiter wie für **3 a** beschrieben. (Für **3 e** kann die Ausb. durch Einengen im Vakuum und Verdünnen mit wenig Wasser erhöht werden.)

3 a: Schmp. 143—145 °C (Propanol), Ausb. 80%.

C₁₂H₁₄N₄O₂S (278,3). Ber. C 51,79, H 5,07, N 20,14, S 11,50.
Gef. C 51,70, H 5,14, N 20,03, S 11,75.

Azin: Schmp. 254 °C Z. (Eisessig).

3 b: Schmp. 219—221 °C (Nitromethan), Ausb. 75%.

C₁₀H₅N₅S (231,2). Ber. C 51,94, H 3,92, N 30,29, S 13,84.
Gef. C 51,44, H 3,90, N 30,36, S 14,46.

3 c: Schmp. 184—186 °C (Propanol), Ausb. 55%.

C₁₄H₁₇N₅O₂S (319,3). Ber. C 52,66, H 5,37, N 21,93, S 10,02.
Gef. C 53,14, H 5,61, N 22,29, S 10,45.

3 d: Schmp. 206—208 °C (Propanol), Ausb. 70%.

C₅H₇N₅S (169,2). Ber. C 35,50, H 4,17, N 41,41.
Gef. C 35,12, H 4,00, N 41,40.

3 e: Schmp. 154—156 °C (Propanol), Ausb. 45%.

C₇H₁₁N₅OS (213,2). Ber. C 39,43, H 5,20, N 32,85, S 15,00.
Gef. C 39,17, H 5,25, N 31,92, S 14,69.

7-Oxo-3-phenylthiazolof[4,5-d]pyrimidin-2-thion (**4 a**)

In Abänderung einer in ¹ angegebenen Vorschrift erhitzt man 2,1 g (10 mmol) **1** (R = C₆H₅, X = NH₂) 3 h in 20 ml 100% Ameisensäure unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird abgesaugt. Ausb. 2 g (77%), Schmp. 323—325 (Eisessig).

6-Methyl-7-oxo-3-phenylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-2-thion (4b)

2,6 g (10 mmol) **4a** wird in verd. NaOH gelöst und mit überschüssigem Dimethylsulfat gerührt. Nach 2 h wird abgesaugt. Schmp. 250—254 °C, Rohausb. 2 g (75%).

2-Hydrazono-3-phenyl-4H-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on 5a

Ein Gemisch von 2,6 g (10 mmol) **4a**, 1,9 g (15 mmol) Dimethylsulfat und 50 ml Acetonitril wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung tropft man unter Rühren und Wasserkühlung in 3 ml 80% Hydrazinhydrat, das man vorher mit 10 ml Methanol verdünnt hat. Nach 1 h wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Bis 360 °C nicht geschmolzen, ab 300 °C Verfärbung. Ausb. 76%.

$C_{11}H_9N_5OS$ (259,2). Ber. C 50,96, H 3,50, N 27,02.
Gef. C 50,60, H 3,56, N 26,18.

2-Hydrazono-6-methyl-3-phenylthiazolo[4,5-d]pyrimidin-7-on (5b)

Ein Gemisch von 2,75 g (10 mmol) **4b**, 7 ml Acetonitril und 1,9 g (15 mmol) Dimethylsulfat wird 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung tropft man unter Rühren und Wasserkühlung in 2—2,5 ml mit 10 ml Methanol verdünntem 80% Hydrazinhydrat. Nach 30 min wird 100 ml Wasser eingerührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Bis 360 °C nicht geschmolzen, Ausb. 80%.

$C_{12}H_{11}N_5OS$ (273,2). Ber. C 52,74, H 4,06, N 25,63, S 11,70.
Gef. C 53,08, H 4,03, N 26,27, S 12,20.

4-Amino-5-cyan-3-phenylthiazolin-2-on-imine 6a—c

4,6 g **1b** werden mit 3,8 g Dimethylsulfat in 10 ml Acetonitril 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 10 ml Methanol verdünnt und nötigenfalls filtriert.

Zur klaren Lösung setzt man ein Gemisch von 25 mmol des betreffenden Amins und 3 g Triethylamin zu und erhitzt im Wasserbad 30 min auf 70 °C. Nach dem Erkalten wird in Wasser eingerührt, abgesaugt oder abdekantiert und umkristallisiert.

6a: Schmp. 196—198 °C (Ethanol), Ausb. 4 g (63%).

$C_{17}H_{14}N_4OS$ (322,3). Ber. C 63,85, H 4,38, N 17,38.
Gef. C 63,68, H 4,45, N 17,49.

6b: Schmp. 201—203 °C (Propanol), Ausb. 2,9 g (48%).

$C_{17}H_{14}N_4S$ (306,3). Ber. C 66,65, H 4,61, N 18,29.
Gef. C 66,55, H 4,69, N 18,53.

6c: Schmp. 193—195 °C (Propanol), Ausb. 3,3 g (61%).

$C_{16}H_{13}N_5S$ (307,3). Ber. C 62,53, H 4,26, N 22,79.
Gef. C 62,33, H 4,62, N 22,88.

4-Aminothiazolin-2-ylidennitrile 7, 10, 13

Ein Gemisch von 20 mmol **1**, 3,8 g (30 mmol) Dimethylsulfat und 15—20 ml Acetonitril erhitzt man 30 min unter Rückfluß. Nach dem Erkalten (ausge-

fallene feste Methosulfate werden durch Methanolzusatz wieder gelöst) werden nacheinander 1,85 g (28 mmol) Malonsäuredinitril bzw. 3,4 (30 mmol) Cyanessigester oder 1,3 g (30 mmol) Cyanamid und 6–8 ml Triethylamin eingerührt und das Gemisch 0,5 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Das kalte Reaktionsgemisch rührt man in 150 ml Wasser ein und saugt ab.

7 a: Schmp. 284—286 °C (*DMF*), Ausb. 4,3 g (76%).

$C_{13}H_9N_5OS$ (283,2). Ber. C 55,12, H 3,20, N 24,73, S 11,30.
Gef. C 55,25, H 3,41, N 23,94, S 10,49.

7 b: Schmp. 277—279 °C (Eisessig), Ausb. 3,2 g (72%).

$C_8H_7N_5OS$ (221,2). Ber. C 43,44, H 3,19, S 14,46.
Gef. C 42,77, H 3,40, S 13,12.

7 c: Schmp. 260—264 °C (Propanol), Ausb. 3,7 g (75%).

$C_{10}H_9N_5OS$ (247,2). Ber. C 48,58, H 3,65, N 28,33.
Gef. C 48,51, H 3,68, N 28,92.

7 d: Schmp. 268—270 °C (Eisessig), Ausb. 4,4 g (74%).

$C_{14}H_{11}N_5OS$ (297,3). Ber. C 56,56, H 3,73.
Gef. C 55,34, H 4,17.

7 e: Schmp. 236—238 °C (Propanol), Ausb. 5 g (80%).

$C_{15}H_{12}N_4O_2S$ (312,3). Ber. C 57,69, H 3,87, N 17,94, S 10,25.
Gef. C 57,81, H 3,80, N 17,76, S 10,23.

7 f: Schmp. 270—272 °C (Eisessig), Ausb. 3 g (60%).

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ (250,2). Ber. C 48,00, H 4,02, N 22,39, S 12,79.
Gef. C 48,52, H 4,15, N 22,25, S 12,60.

7 g: Schmp. 159—161 °C (Propanol), Ausb. 4,2 g (76%).

$C_{12}H_{12}N_4O_2S$ (276,3). Ber. C 52,17, H 4,38, N 20,28, S 11,58.
Gef. C 52,06, H 4,44, N 20,40, S 11,31.

10 a: Schmp. 237—239 °C (Eisessig), Ausb. 3 g (57%).

$C_{11}H_9N_5OS$ (259,2). Ber. C 50,96, H 3,50, N 27,02.
Gef. C 49,99, H 3,52, N 26,45.

10 b: Schmp. 208—210 °C (Ethanol), Ausb. 2,7 g (54%).

$C_8H_9N_5OS$ (223,2). Ber. C 43,05, H 4,06, N 31,38, S 14,34.
Gef. C 42,94, H 4,13, N 31,50, S 14,43.

10 c: Schmp. 222—224 °C (Propanol), Ausb. 4,4 g (75%).

$C_{13}H_{12}N_4O_2S$ (288,3). Ber. C 54,16, H 4,20, N 19,44, S 11,10.
Gef. C 53,36, H 4,35, N 18,81, S 11,86.

10 d: Schmp. 181—183 °C (Propanol), Ausb. 2,5 g (50%).

$C_{10}H_{12}N_4O_2S$ (252,2). Ber. C 47,62, H 4,80, N 22,22, S 12,67.
Gef. C 47,62, H 4,89, N 22,22, S 13,36.

13a: Schmp. 287—289 °C (Propanol/Eisessig), Ausb. 5,9 g (66%).

$C_{17}H_{17}N_3O_4S$ (359,3). Ber. C 56,82, H 4,77, N 11,70, S 8,90.
Gef. C 56,75, H 4,64, N 11,89, S 8,96.

13b: Schmp. 310—312 °C (DMF), Ausb. 5 g (64%).

$C_{15}H_{12}N_4O_2S$ (312,2). Ber. C 57,69, H 3,87, N 17,94.
Gef. C 57,78, H 3,87, N 17,94.

Substituierte 2,4-Diamino-thiophene **8** und -thiazole **11**

10 mmol **7a—d** bzw. **10a, b** werden in einer Lösung von 0,8—0,9 g Na oder 10 mmol **7e—g** bzw. **10d** in einer Lösung von 0,6 g Na in 25 ml absol. Ethanol 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in 50—60 ml Wasser ein, säuert mit verd. HCl schwach an und saugt ab. Umkristallisiert wird aus *n*-Propylalkohol.

8a: Schmp. 221—223 °C (Lit.⁹ 222—224 °C, ident. im IR-Spektrum), Ausb. 1,8 g (75%) aus **7a**; 1,5 g (62%) aus **7b**.

UV (EtOH) λ_{max} in nm (log ϵ): 259 (4,22), 295 (3,95), 338 (4,00).

8b: Schmp. 214—216 °C, Ausb. 1,5 g (83%) aus **7b**; 1,2 g (66%) aus **7f**.

$C_7H_6N_4S$ (178,1). Ber. C 47,19, H 3,39, N 31,45, S 17,96.
Gef. C 47,21, H 3,42, N 32,02, S 17,75.

8c: Schmp. 176—178 °C, Ausb. 1,6 g (78%) aus **7c**, 1,7 g (82%) **7g**.

$C_9H_8N_4S$ (204,2). Ber. C 52,94, H 3,95, N 27,44, S 15,67.
Gef. C 52,93, H 4,06, N 27,41, S 15,11.

8d: Schmp. 186—188 °C, Ausb. 1,8 g (70%).

$C_{13}H_{10}N_4S$ (254,2). Ber. C 61,41, H 3,96, N 22,04, S 12,59.
Gef. C 61,61, H 3,91, N 21,89, S 11,52.

11a: Schmp. 197—199 °C, Ausb. 1,1 g (56%).

(Im Schmp. und IR-Spektrum identisch mit einem nach ¹³ aus Phenylisothiocyanat, Cyanamid und Chloracetonitril hergestellten Präparat.) UV (EtOH), λ_{max} in nm (log ϵ): 251 (4,21), 328 (4,28).

11b: Schmp. 158—160 °C (Ethanol), Ausb. 1 g (55%) aus **10b**; 1,2 g (66%) aus **10d**.

$C_7H_8N_4S$ (180,2). Ber. C 46,66, H 4,48, N 31,10, S 17,76.
Gef. C 46,86, H 4,56, N 31,22, S 17,91.

Thienyl-3- und Thiazolyl-4-carbaminsäureester **9, 12**

10 mmol **7e—g** bzw. **10c, d** werden in einer Lösung von 1 g Na in 25 ml absol. Ethanol wie für **8** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Umkristallisiert wird aus *n*-Propylalkohol.

9a: Schmp. 215—217 °C, Ausb. 1,8 g (58%), IR (KBr): NH 3 250, CN 2 230, 2 200, CO 1 710 cm^{-1} . UV (EtOH) λ_{max} in nm (log ϵ): 252 (4,22), 304 s (3,83), 334 (4,00).

$C_{15}H_{12}N_4O_2S$ (312,2). Ber. C 57,69, H 3,87, N 17,94.
Gef. C 57,72, H 3,73, N 17,35.

9b: Schmp. 223—224 °C, Ausb. 1,6 g (64%).

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ (250,2). Ber. C 48,00, H 4,02, N 22,39, S 12,79.
Gef. C 47,99, H 4,08, N 23,69, S 12,75.

9c: Schmp. 215—217 °C, Ausb. 0,9 g (30%).

$C_{12}H_{12}N_4O_2S$ (276,3). Ber. N 20,28, S 11,58.
Gef. N 19,90, S 12,48.

12a: Schmp. 202—204 °C, Ausb. 1,5 g (51%), IR (KBr): CN 2200, CO 1700 cm^{-1} . UV (MeOH) λ_{max} in nm (log ϵ): 248 (4,17), 326 (4,23).

$C_{13}H_{12}N_4O_2S$ (288,3). Ber. C 54,16, H 4,20, N 19,44, S 11,10.
Gef. C 54,70, H 4,14, N 19,61, S 11,47.

12b: Schmp. 166—168 °C, Ausb. 1,8 g (72%).

$C_{10}H_{12}N_4O_2S$ (252,2). Ber. C 47,62, H 4,80, N 22,22, S 12,62.
Gef. C 47,50, H 4,65, N 22,87, S 12,82.

4-Amino-3-ethoxycarbonylmethyl-thiazolin-2-thione **14**

Analog nach ¹: Zu einem Gemisch von 0,1 mol Cyanessigester (a) bzw. Malonsäuredinitril, 3,2 g Schwefel, 0,1 mol Ethoxycarbonylmethylisothiocyanat und 12 ml Dimethylformamid tropft man unter Rühren 12 ml Triethylamin zu, die Temperatur soll 50 °C nicht übersteigen. (Bei **14a** empfiehlt es sich, das Amin mit vorzulegen und das Isothiocyanat zuzutropfen. Nach 3 h Rühren und Stehen über Nacht wird in 200—400 ml Wasser eingerührt und nach dem Erstarren des abgetrennten Öls abgesaugt.

14a: Schmp. 150—152 °C (Ethanol), Ausb. 74%.

$C_{10}H_{14}N_2O_4S_2$ (290,2). Ber. C 41,38, H 4,86, N 9,65, S 22,05.
Gef. C 41,61, H 4,96, N 9,59, S 22,35.

14b: Schmp. 187—189 °C (Nitromethan), Ausb. 65%.

$C_8H_9N_3O_2S_2$ (243,2).

4-Amino-2-dicyanmethyl-3-ethoxycarbonylmethylthiazolin-5-carbonsäureethylester (**15a**)

Es wird nach der für **16a** angegebenen Vorschrift gearbeitet, aber mit 3 ml Triethylamin oder einer Lösung von 0,46 g Na in 10 ml absol. Ethanol in der Kälte und 0,5 h Rühren. Schmp. 175—177 °C (Ethanol), Ausb. 60%, IR: CO 1700, 1760, CN 2220 cm^{-1} . Bildet beim Kochen in Ethanol/TEA das mit **14a** identische Produkt.

3,6-Diaminopyrrolo[2,1-b]thiazole **16**

10 mmol **12** erhitzt man in 10—12 ml Acetonitril mit 2 g (16 mmol) Dimethylsulfat 1 h unter Rückfluß. Die Lösung wird unter Rühren mit 1 g (15 mmol) Malonsäuredinitril und 4,5 ml Triethylamin versetzt und 1 h im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser eingerührt und abgesaugt.

16 a: Schmp. 216—217 °C (Eisessig), Ausb. 1,6 g (49%).

$C_{13}H_{14}N_4O_4S$ (322,3). Ber. C 48,45, H 4,38, N 17,39, S 9,92.
Gef. C 48,42, H 4,44, N 17,00, S 9,78.

IR (KBr): CO 1680, 1690, CN 2220, NH 3230, 3370, 3430, 3500 cm^{-1} .

16 b: Schmp. 250—252 °C (Propanol oder Nitromethan), Ausb. 1,85 g (67%).

$C_{11}H_9N_5O_2S$ (275,2). Ber. C 48,00, H 3,30, N 25,45, S 11,62.
Gef. C 47,65, H 3,41, N 24,87, S 11,35.

IR (KBr): CO 1690, CN 2200, 2230 cm^{-1} .

3-Amino-4-cyan-5-cyan(ethoxycarbonyl)methylthio-pyrrol-2-carbonsäureethylester (17)

1 g **16 a** wird in einer Lösung von 0,3 g Na in 10 ml absol. Ethanol 0,5 h im Wasserbad erhitzt. Unter Kühlung wird mit verd. HCl neutralisiert, mit Wasser verdünnt und abgesaugt. Schmp. 135—137 °C (Nitromethan), Ausb. 0,45 g. IR (KBr): CO 1690, 1750, CN 2230, 2260 $sw\ cm^{-1}$.

NMR (*DMSO-d*₆): CH_3CH_2 1,23 t, 4,22 q; 1,29 t, 4,27 q; CH 5,50 s.
UV (*MeOH*) λ_{max} 246, 268 s, 307 nm.

$C_{13}H_{14}N_4O_4S$ (322,3). Ber. C 48,45, H 4,38, N 17,39, S 9,92.
Gef. C 48,43, H 4,45, N 17,67, S 10,13.

7-Ethoxycarbonyl-2-oxo-1,3H-imidazo[1,2-c]thiazol-5-yliden-cyanessigsäureethylester (19 a)

Es wird nach der für **16 a** angegebenen Vorschrift gearbeitet, an Stelle von Malonsäuredinitril wird Cyanessigsäureethylester verwendet: Schmp. 305—308 °C (Ethanol), Ausb. 2,5 g (78%), IR (KBr): CO 1790, 1690, CN 2210 cm^{-1} .

$C_{13}H_{13}N_3O_5S$ (323,3). Ber. C 48,30, H 4,05, N 13,00.
Gef. C 47,96, H 4,10, N 12,62.

5-Cyanimino-7-ethoxycarbonyl-2-oxo-1,3H-imidazo[1,2-c]thiazol (19 b)

7,2 g (25 mmol) **14 a** und 4,7 g Dimethylsulfat werden in 20 ml Acetonitril 0,5 h erhitzt. Man setzt 1,5 g Cyanamid zu und tropft unter Rühren und Wasserkühlung eine Lösung von 1,7 g Na in 35 ml absol. Ethanol zu. Nach 0,5 h wird in Wasser eingerührt, 0,5 ml Eisessig zugesetzt und abgesaugt. Ab 287 °C Z. bis 360 °C nicht geschmolzen (Eisessig), Ausb. 2,5 g (40%).

IR (KBr): CO 1700, 1785, CN 2190 cm^{-1} .

$C_9H_8N_4O_3S$ (252,2). Ber. C 42,86, H 3,20, N 22,22, S 12,64.
Gef. C 42,24, H 3,18, N 22,87, S 12,81.

2-Oxo-5-thioxo-1,3H-imidazo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäureethylester (19 c)

0,5 g **14 a** werden in einer Lösung von 0,2 g Na in 8 ml absol. Ethanol in der Wärme klar gelöst. Nach einigen Stehen kristallisiert **17 c** aus. Schmp. 254—256 °C, ab 245 °C. (Eisessig), Ausb. 0,3 g. IR (KBr): C=O 1690, 1790 cm^{-1} .

$C_8H_8N_2O_3S_2$ (244,2). Ber. C 39,35, H 3,30, N 11,47.
Gef. C 39,27, H 3,47, N 10,82.

Literatur

- ¹ *Gewald K.*, J. prakt. Chem. **32**, 26 (1966).
- ² *Singh A., Uppal A. S.*, Austral. J. Chem. **28**, 1049 (1975).
- ³ *Ram V. J.*, J. Ind. Chem. Soc. **52**, 240 (1975).
- ⁴ *Devani M. B., Shishoo C. J., Pathak U. S., Parikh S. H., Radhakrishnan A. V., Padhya A. C.*, Arzneim.-Forsch. **27**, 1652 (1977).
- ⁵ *Maier K. H., Hromatka O.*, Mh. Chem. **102**, 1010 (1971).
- ⁶ *Gewald K., Hain U., Römhild G.*, DDR-Pat.-Anm. WP C 07 D/223 797 (1980).
- ⁷ *Hünig S., Balli H.*, Liebigs Ann. Chem. **609**, 160 (1957).
- ⁸ *Gewald K., Hain U., Kleinert M.*, DDR-Pat.-Anm. WP C 07 D/221 966 (1980).
- ⁹ *Gompper R., Kutter E.*, Angew. Chem. **74**, 251 (1962); *Laliberte R., Medawar G.*, Canad. J. Chem. **48**, 2709 (1970); **49**, 1372 (1971); vgl. *Gewald K.*, Chimia **34**, 101 (1980); *Hentschel M.*, Dissertation TU Dresden (1974).
- ¹⁰ Vgl. z. B. *Corrington D. E. L., Clarke K., Scrowston R. M.*, Tetrahedron Lett. **1971**, 1075.
- ¹¹ *Gewald K., Hentschel M.*, J. prakt. Chem. **318**, 343 (1976).
- ¹² *Dehne H., Krey P.*, Pharmazie **31**, 218 (1976); **33**, 687 (1978).
- ¹³ *Gewald K., Blauschmidt P., Mayer R.*, J. prakt. Chem. **35**, 97 (1967).
- ¹⁴ *Paolini J. P.*, in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (*Weißberger A., Taylor E. C.*, Hrsg.), Vol. 30, S. 79. New York: J. Wiley. 1977.