

N-[3-Cyan-phenyl]-anthranilsäure: Darstellung wie die Nitroverbindung aus *o*-Chlor-benzoësäure und *m*-Amino-benzonitril. Schmp. 205°; Ausb. 63%.

$C_{14}H_{10}O_2N_2$ (238.2) Ber. N 11.78 Gef. N 11.98.

N-*p*-Anisyl-anthranilsäure¹⁸⁾: Aus *o*-Chlor-benzoësäure und Anisidin in Amylalkohol wie oben beschrieben. Ausb. 86% (nach Magidson und Grigorowsky¹⁸⁾ 28%). Schmp. 180–181°; der Misch-Schmp. zeigte keine Erniedrigung.

4. Hans Beyer und Hans Höhn: Über Thiazole, IV. Mitteil.*): Versuche zur Synthese von Thiazolylbarbitursäuren.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald.]

(Eingegangen am 10. August 1949.)

Das Ziel der Untersuchungen ist die Einführung des Thiazolring-systems in die 5-Stellung der Barbitursäure und die Prüfung seines pharmakologischen Einflusses auf die hypnotische Wirkung dieser Stoffklasse. Im folgenden werden die auf verschiedenen Wegen gewonnenen Zwischenprodukte zur Synthese von Thiazolylbarbitursäuren beschrieben,

Seit der Entdeckung des Veronals, der 5,5-Diäthyl-barbitursäure, als wirksamen Hypnotikums durch E. Fischer und J. von Mering¹⁾ hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese Wirkung durch Einführung anderer Substituenten in die 5,5-Stellung der Barbitursäure zu verbessern. Hierbei sind die Heterocyclen fast vollständig vernachlässigt worden. Wir hielten es daher für reizvoll, den Versuch zu unternehmen, das Thiazolringsystem, dessen Auftreten in einer Reihe von Wirkstoffen, wie Vitaminen, Fermenten, Antibioticis, und in der Sulfonamidtherapie von hervorragender Bedeutung ist, in die 5-Stellung der Barbitursäure einzuführen und seinen spezifischen Einfluß auf die Schlafmittelwirkung zu studieren.

Im Jahre 1934 hatten F. E. Hooper und T. B. Johnson²⁾ einen ähnlichen Versuch unternommen, indem sie *symm.* Dichloraceton mit Thioacetamid bzw. Thiobenzamid kondensierten und so 2-Methyl-4-chlormethyl-thiazol bzw. 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol darstellten. Beide Thiazol-Derivate gaben nach der üblichen Malonestersynthese mit Äthylmalonester den flüssigen Äthyl-[2-methyl-thiazolyl-(4)-methyl]-malonester bzw. den ölichen Äthyl-[2-phenyl-thiazolyl-(4)-methyl]-malonester, die anschließend durch Kondensation mit Harnstoff nach der Methode von A. W. Dox und L. Yoder³⁾ in die 5-Äthyl-5-[2-methyl-thiazolyl-(4)-methyl] — bzw. 5-Äthyl-5-[2-phenyl-thiazolyl-(4)-methyl]-barbitursäure übergeführt wurden. Hier ist das C-Atom 4 des Thiazolrings über eine CH₂-Gruppe mit dem C-Atom 5 der Barbitursäure verbunden. Über die physiologische Wirksamkeit dieser beiden Stoffe ist bisher nichts bekannt.

Bei unseren Untersuchungen beschritten wir zunächst den umgekehrten Weg, indem wir geeignet substituierte Barbitursäuren herstellten, um dann

¹⁸⁾ O. J. Magidson u. A. M. Grigorowsky, B. 69, 404 [1936].

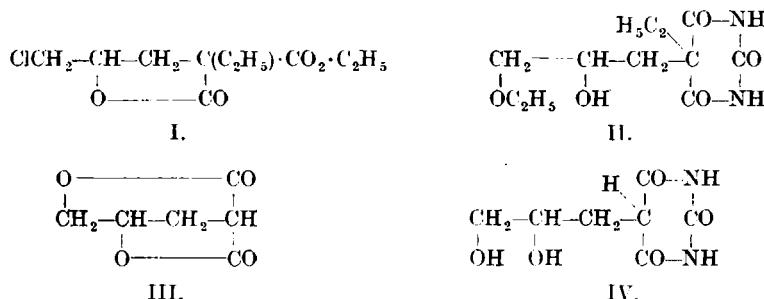
*) III. Mitteil.: B. 82, 148 [1949]. ¹⁾ Therapie der Gegenwart, Jahrg. 1903, Heft 3.

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 56, 484 [1934]. ³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 44, 1141 [1922].

anschließend die Thiazol-Synthese auszuführen. Im Jahre 1941 hatten G. S. Skinner und A. P. Stuart⁴⁾ festgestellt, daß α -Alkyl- α -carbäthoxy-butyrolactone sich mit Harnstoff zu den entsprechenden Barbitursäuren kondensieren lassen. Ferner war aus einer Erfahrungsregel⁵⁾, die Dox im Jahre 1923 aufgestellt hatte, bekannt, daß nur solche Barbitursäure-Derivate sich als Schlafmittel eignen sollen, deren Kohlenstoffzahl der Alkyle am C⁵ zusammen mindestens 4, höchstens 8 beträgt. Der Einfluß von N- und S-haltigen Substituenten ist offenbar bisher nicht untersucht worden.

Als Ausgangsstoff für unsere Barbitursäure-Synthesen benutzten wir zuerst das bisher unbekannte α -Äthyl- α -carbäthoxy- δ -chlor- γ -valerolacton (I), das nach dem Verfahren von H. Leuchs⁶⁾ aus Epichlorhydrin und Natrium-äthyl-malonsäurediäthylester erhalten wurde. Dieses Lacton gab bei der Kondensation mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumalkoholat die 5-Äthyl-5-[β -oxy- γ -äthoxy-propyl]-barbitursäure (II). Neben der Aufspaltung des Lactonringes und Kondensation zur Barbitursäure findet hierbei zugleich ein Austausch des δ -Chlor-Atoms gegen die Äthoxygruppe statt.

Entsprechend führte die Umsetzung des β . γ -Dioxy-propyl-malonsäure-dilactons⁷⁾ (III) mit Harnstoff zur 5-[β . γ -Dioxy-propyl]-barbitursäure (IV). Infolge von Materialschwierigkeiten und geringen Ausbeuten konnte die geplante Oxydation der sekundären Alkoholgruppe zum Keton und die anschließende Thiazolsynthese nicht mehr ausgeführt werden.



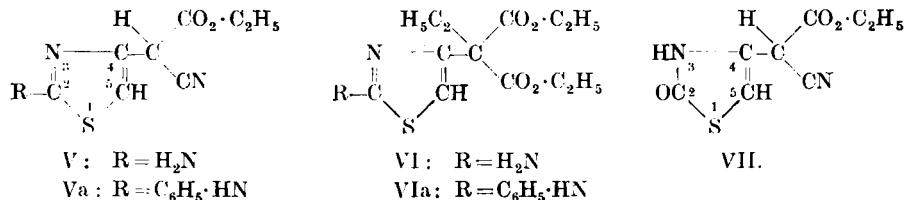
Wir gingen nunmehr dazu über, Thiazol-Derivate darzustellen, die auf Grund ihrer spezifischen Seitenkette zur Barbitursäuresynthese geeignet waren. Zunächst gelangten wir durch Kondensation von Chloracetyl-cyanessigester mit Thioharnstoff in alkoholischer Lösung zu dem gut krystallisierenden [2-Amino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (V). Die analoge Umsetzung mit dem erstmalig dargestellten Äthyl-chloracetyl-malonsäure-diäthylester führte zum Hydrochlorid des Äthyl-[2-amino-thiazolyl-(4)]-malonsäure-diäthylesters (VI), aus dem mit Natriumacetat der freie krystallisierte Ester isoliert wurde.

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 2993 [1941].

⁵⁾ Vergl. Angew. Chem. [A] **59**, 79 [1947].

⁶⁾ W. Traube u. E. Lehmann, B. **32**, 720 [1899]; **34**, 1971 [1901]; H. Leuchs, B. **44**, 1509 [1911]. ⁷⁾ H. Leuchs u. O. Splettstoßer, B. **40**, 307 [1907].

Als nächster Schritt wurde die Verseifung der CN-Gruppe im [2-Amino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester versucht. Sie führte im alkalischen Medium unter gleichzeitiger Verseifung der Estergruppe wohl zur entsprechenden Malonsäure, die aber beim Ansäuern mit Essigsäure spontan Kohlendioxyd abspaltete. Außerdem zeigte der Geruch nach Schwefelwasserstoff eine Veränderung des Thiazolrings an. Nahm man dagegen die Verseifung in absolut alkoholischer Lösung mit konz. Schwefelsäure vor, so entstand nicht das erwartete Malonester-Derivat, sondern unter hydrolytischer Abspaltung der Aminogruppe des Thiazolrings der [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (VII) in Form perlmutterartig glänzender Blättchen.



Dieser Reaktionsverlauf steht im Einklang mit Beobachtungen von V. Traumann⁸⁾, der feststellte, daß *N*-monoalkylierte und -arylierte 2-Amino-thiazole unter dem Einfluß von konzentrierten Säuren in Thiazolone-(2) übergehen. Später befaßten sich G. Young und S. I. Crookes⁹⁾ mit dem gleichen Problem und erhielten bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf 2-Amino-thiazol bzw. dessen Derivate bei 250° im Bombenrohr neben geringen Mengen Thiazolon-(2) Ammoniak bzw. monoalkylierte Amine.⁹⁾

Um den erhaltenen [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester näher zu charakterisieren, wurde er unter milden Bedingungen in alkoholischer Lösung mit Hydrazinhydrat unter Addition des Hydrazins an die CN-Gruppe in das entsprechende Hydrazidin übergeführt. Erst bei höherer Temperatur wird auch die Estergruppe in das Hydrazid verwandelt.

Zur Stützung der vorliegenden Versuchsergebnisse wurde ferner der Chloracetyl-cyanessigester in alkoholischer Lösung mit Phenylthioharnstoff zum [2-Phenylamino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (Va) kondensiert. Bei der Behandlung dieses Esters mit absol. Alkohol und konz. Schwefelsäure wurde unter Abspaltung von Anilin, das durch die Rungesche Chlorkalkreaktion nachweisbar war, der gleiche [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (VII) erhalten. Hier erfolgt die Bildung des Thiazolon-(2)-Derivats noch leichter als im ersten Falle. Schließlich wurde der Äthyl-[2-phenyl-amino-thiazolyl-(4)]-malonsäure-diäthylester (VIa) dargestellt und in ein krystallisiertes Pikrat übergeführt.

Die Kondensationsversuche mit den vorstehenden Thiazol-Derivaten und Harnstoff i. Ggw. von Natriumalkoholat führten bisher nicht zu krystallisierten Barbitursäure-Derivaten. Sowohl der [2-Amino-thiazolyl-(4)]-cyanessigester als auch der [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigester lieferten unter den ver-

⁸⁾ A. 249, 45 [1888].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 89, 59 [1906].

schiedensten Versuchsbedingungen stets nur dunkelbraune harzige Stoffe. Als wesentlich stabiler gegenüber dem Kondensationsmittel erwies sich erwartungsgemäß der [2-Amino-thiazolyl-(4)]-äthylmalonester, aus dem ein amorphes Produkt erhalten wurde, das aber an der Maus bei einer Dosierung von 50 bis 750 mg/kg weder hypnotische noch toxische Wirkungen zeigte. Die Versuche zur Synthese von Thiazolyl-barbitursäuren werden fortgesetzt.

Der Firma C. F. Boehringer & Soehne, Mannheim-Waldhof, sagen wir für die Unterstützung durch Chemikalien und Mikroanalysen sowie für die Durchführung der Tierschutzeversuche unseren ganz besonderen Dank.

Beschreibung der Versuche.

α -Äthyl- α -carbäthoxy- δ -chlor- γ -valerolacton (I): Zu einer Lösung von 11.5 g Natrium (0.5 Mol) in absolutem Alkohol läßt man bei 0° nacheinander 130 g Äthylmalonester (etwa 0.7 Mol) und 46.3 g Epichlorhydrin (0.5 Mol) zufließen. Hierbei erwärmt sich die klare Lösung, jedoch soll die Temperatur nicht über 50° ansteigen. Allmählich scheidet sich eine breiige Masse ab. Am nächsten Tage versetzt man die Natriumverbindung mit alkoholischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion, destilliert den Alkohol i. Vak. ab, gibt Wasser hinzu und äthert mehrmals aus. Das nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Öl zeigt den Sdp.₁₀ 170–175°; Ausb. 40%.

$C_{10}H_{15}O_4Cl$ (234.6) Ber. C 51.15 H 6.43 OC₂H₅ 19.18
Gef. C 51.51 H 6.31 OC₂H₅ 19.11.

5-Äthyl-5-[β -oxy- γ -äthoxy-propyl]-barbitursäure (II): 3.45 g Natrium (0.15 Mol) werden in 40 ccm absolutem Alkohol gelöst, die Lösung unter Rühren bei 10–15° mit 11.7 g α -Äthyl- α -carbäthoxy- δ -chlor- γ -valerolacton (0.05 Mol) versetzt und 6 g fein gepulverter Harnstoff (0.1 Mol) hinzugefügt. Unter fortgesetztem Rühren läßt man die Temperatur nach einer Stunde auf 35° und schließlich nach 8 Std. auf 70° ansteigen, wobei sich ein harziger Reaktionsprodukt abscheidet. Man vertreibt den Alkohol i. Vak., säuert mit 2 n HCl an und extrahiert den Rückstand erschöpfend mit Äther. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein gut krystallisierendes Produkt; Ausb. 75%.

Die Säure löst sich in warmem Wasser, verd. Natronlauge, sowie in Aceton, Pyridin und Dioxan; sie ist unlöslich in Benzol und absolutem Äther. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol oder Essigester schmilzt sie bei 164°. Ihr Geschmack ist bitter. Im Tierschutzeversuche an der Maus zeigt sie weder hypnotische noch toxische Wirkungen¹⁰⁾.

$C_{11}H_{18}O_5N_2$ (258.2) Ber. C 51.12 H 7.05 N 10.84 OC₂H₅ 17.43.
Gef. C 51.22 H 7.27 N 10.52 OC₂H₅ 17.12.

5-[β - γ -Dioxy-propyl]-barbitursäure (IV): 0.37 g Natrium (0.016 Mol) werden in 25 ccm absolutem Alkohol gelöst und unter Röhren bei 10–15° mit 0.57 g β - γ -Dioxy-propyl-malonsäure-dilacton⁷⁾ (III) (0.004 Mol) und 0.48 g fein gepulvertem Harnstoff (0.008 Mol) versetzt. Innerhalb von 8 Std. läßt man die Wasserbadtemperatur auf 50 bis 55° ansteigen. Die Lösung trübt sich bald und es beginnt die Abscheidung fester Produkte. Man saugt den Niederschlag ab, löst ihn in wenig Wasser und säuert mit absolutem Alkohol-Salzsäure an. Nach etwa 2 Tagen beginnt die Krystallisation von IV. Falls sie nicht eintritt, dampft man zur Trockne ein und extrahiert mit absolutem Alkohol, aus dem sich die Verbindung umlösen läßt.

$C_7H_{10}O_5N_2$ (202.1) Ber. C 41.56 H 4.99 N 13.85 Gef. C 41.92 H 5.43 N 14.08.

[2-Amino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (V): 19 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester¹¹⁾ (0.1 Mol) werden warm in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 7.6 g gepulvertem Thioharnstoff (0.1 Mol) versetzt. Beim Erhitzen auf dem Wasserbade beginnt alsbald die Abscheidung eines krystallinen Niederschlages, der in der Kälte abgesaugt wird; Ausb. fast quantitativ.

¹⁰⁾ Die Dosis betrug bei subkutaner Injektion 25–750 mg/kg.

¹¹⁾ E. Benary, B. 41, 2399 [1908].

Der entstandene Ester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln, wie Äther, Aceton, Alkohol, Chloroform und Benzol, schwer bzw. unlöslich. Durch Umkristallisation aus Eisessig oder Pyridin bildete er farblose Nadeln, die jedoch keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten; bei 220° trat Dunkelfärbung und ab 250° Verkohlung ein. Auf Grund der sauren Reaktion des H-Atoms der Methingruppe des Cyanessigesters gab V kein Hydrochlorid.

$C_8H_9O_2N_3S$ (211.1) Ber. C 45.48 H 4.31 N 19.90 OC_2H_5 21.32
Gef. C 45.45 H 4.31 N 20.00 OC_2H_5 21.70.

N-Acetyl-Derivat: 2.11 g [2-Amino-thiazolyl-(4)]-cyanessigester (0.01 Mol) gehen beim Erhitzen mit 10 ccm Acetanhydrid in Lösung. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, nimmt in Alkohol auf, kocht kurz mit Tierkohle und erhält aus dem Filtrat farblose Nadeln vom Schmp. 193° unter Rotfärbung und Zersetzung; Ausb. 2 g.

$C_{10}H_{11}O_3N_3S$ (253.1) Ber. C 47.41 H 4.38 N 16.60 OC_2H_5 17.78
Gef. C 47.60 H 4.51 N 16.75 OC_2H_5 18.05.

Äthyl-chloracetyl-malonsäure-diäthylester: In 300 ccm absol. Äther trägt man 12.5 g Natrium (0.5 Mol) in Drahtform ein und lässt langsam eine Lösung von 94 g Äthylmalonester (0.5 Mol) in 100 ccm absol. Äther zufließen. Die Reaktion setzt sofort unter Wasserstoff-Entwicklung ein. Das Zutropfen der Esterlösung wird so reguliert, daß die Reaktion unter mäßigem Sieden zu Ende geht. Zu der stark gekühlten Lösung (Eis-Kochsalz) gibt man allmählich unter Rühren eine Lösung von 56.5 g Chloracetylchlorid (0.5 Mol) in 50 ccm absol. Äther hinzu. Nachdem das Zufüllen beendet ist, wird noch eine halbe Stunde ohne äußere Kühlung gerührt, bis der Geruch nach Chloracetylchlorid verschwunden ist. Dann lässt man noch etwa 5 Std. stehen, versetzt das orangefarbt gefärbte Reaktionsprodukt mit Wasser und trennt anschließend die Ätherschicht ab. Nach wiederholtem Ausäthern werden die äther. Auszüge gesammelt, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther vertrieben. Durch Destillation i. Hochvak. wird der Ester als farbloses Öl (1. Fraktion) in 40-proz. Ausbeute erhalten. Sdp._{0.8} 114.5–116°, Sdp._{1.3} 121.5–123°.

$C_{11}H_{17}O_5Cl$ (264.6) Ber. C 49.89 H 6.46 $(OC_2H_5)_2$ 34.01
Gef. C 49.93 H 6.43 OC_2H_5 34.42.

Äthyl-[1.2-Dichlor-vinyl]-malonsäure-diäthylester: Als 2. Fraktion wurde bei der Hochvak.-Destillation ein dickflüssiges, blaßgelbliches Öl erhalten vom Sdp._{1.3} 144–147°; Ausb. 15–20%.

$C_{11}H_{16}O_4Cl_2$ (283.1) Ber. C 46.63 H 5.68 Cl 25.08 $(OC_2H_5)_2$ 31.79
Gef. C 46.68 H 5.56 Cl 25.50 OC_2H_5 31.53.

Äthyl-[2-amino-thiazolyl-(4)]-malonsäure-diäthylester (VI): Eine Lösung von 8 g Äthyl-chloracetyl-malonsäure-diäthylester (0.3 Mol) in 50 ccm Alkohol wird längere Zeit auf dem Wasserbade mit 2.3 g fein gepulvertem Thioharnstoff (0.3 Mol) erhitzt und der Alkohol i. Vak. abgedampft, bis Krystallisation einsetzt, diese wird durch Zugabe von alkohol. Salzsäure vermehrt. Das abgeschiedene Hydrochlorid wird in der Kälte abgesaugt und mit einem Alkohol-Äther-Gemisch (1:10) nachgewaschen. Durch Einengen des Filtrats lässt sich die Ausbeute erhöhen; Gesamtausb. 95%.

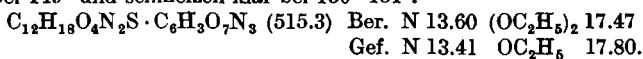
Das Hydrochlorid ist leicht löslich in Wasser, ziemlich löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, Essigester und Benzol. Zur Reinigung löst man es in wenig Alkohol und fällt mit Äther. Es bildet weiße Nadelbüschel vom Schmp. 145°.

$C_{12}H_{18}O_4N_2S \cdot HCl$ (322.7) Ber. C 44.62 H 5.95 N 8.68 $(OC_2H_5)_2$ 27.89
Gef. C 44.46 H 5.89 N 8.52 OC_2H_5 28.30.

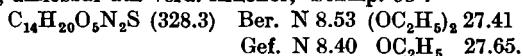
Den freien basisch reagierenden Ester erhält man aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids durch Zugabe von Natriumacetat-Lösung in Form derber Nadeln, die in absol. Alkohol, Aceton, Chloroform und Essigester löslich sind, schwerer in Äther, Benzol und Wasser. Aus verd. Alkohol lässt er sich gut umkristallisieren; Schmp. 128°.

$C_{12}H_{18}O_4N_2S$ (286.2) Ber. C 50.31 H 6.36 N 9.78 $(OC_2H_5)_2$ 31.45
Gef. C 50.85 H 6.30 N 9.83 OC_2H_5 31.80.

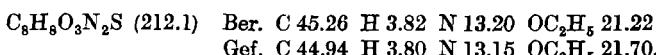
Pikrat: Aus alkohol. Lösung hellgelbe Tafeln, aus wäfr. Alkohol verfilzte Nadeln; sie sintern bei 149° und schmelzen klar bei 150—151°.



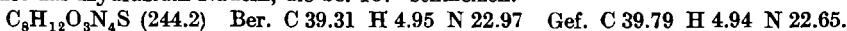
N-Acetyl-Verbindung: 2 g Ester werden mit 10 ccm Acetanhydrid auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdampfen i.Vak. hinterbleibt ein Öl, das durch Anreiben mit Petroläther in Nadeln krystallisiert. Das Acetyl-Derivat ist in Alkohol, Aceton und Äther löslich, umlösbar aus verd. Alkohol; Schmp. 93°.



[Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (VII): Zu 27 g [2-Amino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (0.125 Mol) fügt man ein Gemisch von 27 ccm konz. Schwefelsäure und 220 ccm absol. Alkohol und erhitzt auf dem Wasserbade. Nach etwa 2—3 Stdn., sofern der gesamte Ester in Lösung gegangen ist, lässt man erkalten. Hierbei krystallisieren perlmuttartig glänzende Blättchen aus, die sich aus fast allen organischen Lösungsmitteln umlösen lassen. Schmp. 152—153°; Ausb. 20 g (etwa 80% d.Th.).



Hydrazidin: 3.15 g [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigester versetzt man in alkohol. Lösung (15 ccm absol. Alkohol) mit 1 g Hydrazinhydrat, wobei Erwärmung eintritt und beide Komponenten klar in Lösung gehen. Man erwärmt noch kurz auf dem Wasserbade; beim Abkühlen scheidet sich ein dicker Krustallbrei ab. Aus Methanol bildet das Hydrazidin Nadeln, die bei 167° schmelzen.



[2-Phenylamino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (Va): 9.12 g Phenylthioharnstoff werden in 40 ccm siedendem absolutem Alkohol gelöst und mit 11.37 g Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester (je 0.06 Mol) versetzt, wobei die Kondensation in fast quantitativer Ausbeute eintritt. Der Ester krystallisiert aus Eisessig in eisblumenartigen Krystallen, die sich bei 200° dunkelbraun färben und bei 207—208° schmelzen.



Acetyl-Verbindung: 0.5 g Ester werden 10 Min. mit 5 ccm Acetanhydrid zum Sieden erhitzt und anschließend mit dem gleichen Vol. Wasser kurz aufgekocht. In der Kälte krystallisiert das Acetyl-Derivat, das aus Essigsäure umgelöst werden kann und bei 129° schmilzt.



Verseifungsversuch mit [2-Phenylamino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester: Beim Erhitzen des Esters mit konz. Schwefelsäure und absolutem Alkohol auf dem Wasserbade entstand unter hydrolytischer Abspaltung des Anilins der gleiche [Thiazolon-(2)-yl-(4)]-cyanessigsäure-äthylester (VII) vom Schmp. 153° wie oben.

Dasselbe Produkt VII erhält man vorwiegend, wenn man bei der Darstellung des [2-Phenylamino-thiazolyl-(4)]-cyanessigsäure-äthylesters (Va) (s. oben) so verfährt, daß man sowohl den Chloracetyl-cyanessigsäure-äthylester als auch den Phenylthioharnstoff in alkohol. Lösung gleichzeitig erhitzt. Hierbei bewirkt offenbar die bei der Kondensation abgespalte Salzsäure die Hydrolyse der Phenylaminogruppe unter Bildung des Thiazolon-(2)-Derivats, was auf eine leichtere Abspaltbarkeit dieser Gruppe schließen läßt.

Äthyl-[2-phenylamino-thiazolyl-(4)]-malonsäure-diäthylester (VIa): 7.9 g Äthyl-chloracetyl-malonsäurediäthylester (0.03 Mol) und 4.6 g Phenylthioharnstoff (0.03 Mol) werden in 25 ccm absolutem Alkohol etwa 1—2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die salzaure Lösung wird mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, vom

Natriumchlorid filtriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene dickflüssige Öl wird i. Hochvak. im Säbelkolben destilliert: Sdp._{1,3} 226–227°; Ausb. 65–75%. Nach Tagen begann die ölige Flüssigkeit zu krystallisieren.

$C_{18}H_{22}O_4N_2S$ (362.3) Ber. N 7.73 $(OC_2H_5)_2$ 24.84 Gef. N 7.60 OC_2H_5 25.01.

Pikrat: Aus Alkohol pockenartige gelbe Krystalle, die bei 110° sintern und bei 124° klar schmelzen.

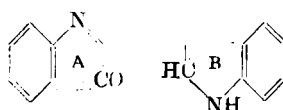
$C_{18}H_{22}O_4N_2S \cdot C_6H_3O_7N_3$ (591.4) Ber. N 11.84 $(OC_2H_5)_2$ 15.22
Gef. N 12.08 OC_2H_5 15.46.

5. Paul Seidel: Über Indoxylrot.

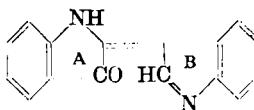
(Aus Daisbach, Baden, eingegangen am 20. August 1949.)

Es werden die bei der Umsetzung des Indoxylrots mit Oxindol, Hydrogensulfit, Alkali, Permanganat und Salpetriger Säure entstehenden Reaktionsprodukte sowie ein bei seiner Dimerisation in Pyridin gebildetes Nebenprodukt beschrieben und Konstitutionsformeln für die erhaltenen Verbindungen abgeleitet.

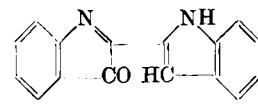
Bei der Dimerisation von Indoxylrot (I)¹⁾ durch Pyridin entsteht neben einem farblosen dimeren Zwischenprodukt²⁾, welches sich durch Erwärmen mit Essigsäure in Dehydro- α' -desoxy-indirubin (II) verwandelt, ein dunkelblauer Farbstoff. Dieser Vorgang ist analog der Bildung der von W. Madelung und P. Siegert³⁾ aus α,α' -Indolyl- β -indolon (III) erhaltenen indigoiden violettblauen Verbindung. Entsprechend der von Madelung und Siegert für diesen Farbstoff vorgeschlagenen Formel eines Diindoxyl-indins (IV) würde dem Dimeren des Indoxylrots die Formel eines Diindoxyl-indigos (V) zuzuschreiben sein.



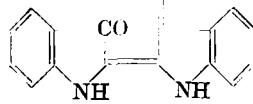
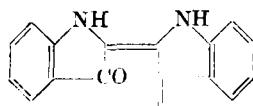
I.
Indoxylrot
 α,β' -Indolyl- β -indolon



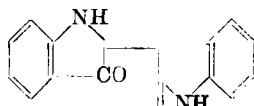
II.
Dehydro- α' -desoxy-indirubin



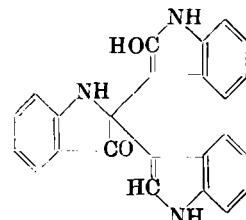
III.
 α,α' -Indolyl- β -indolon



IV.



V.



VI.

Indoxylrot lagert in Eisessig leicht 1 Mol. Oxindol an. Diese Anlagerung erfolgt in Analogie mit der Bildung von α -Diindyl-isatin⁴⁾ aus Indoxylrot und Indol, so daß man der entstehenden Verbindung die Konstitution VI als α -Oxindolyl- α -indolyl-isatin zusprechen kann.

¹⁾ B. 77, 797 [1944]. ²⁾ B. 77, 795 [1944]. ³⁾ B. 57, 228, 232 [1924]. ⁴⁾ B. 77, 805 [1944].