

VIORICA I. DÉNES, GHEORGHE CIURDARU und MARCELA FĂRCĂŞAN

Über heterocyclische Methylenbasen, III¹⁾

Eine neue Reaktion der Thiolcarbonsäureester

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Volksrepublik Rumänien,
Cluj (Klausenburg)

(Eingegangen am 17. April 1963)

Die 2-Methylacetylarnino-S-acyl-thiophenole erleiden durch Erwärmen eine Umlagerung, die unter Ringschluß zu den entsprechenden *N*-Methyl-2-acyl-methylen-benzthiazolinen führt.

In einer früheren Mitteilung²⁾ hatten wir dargelegt, daß das 2-Methylacetylarnino-S-[4-nitro-benzoyl]-thiophenol (V) am Schmelzpunkt unter Wasserabspaltung in *N*-Methyl-2-[(4-nitro-benzoyl)-methylen]-benzthiazolin übergeht (XII). Weil die Thiolcarbonsäureester die allgemeine Eigenschaft aufweisen, als Acylierungsmittel zu reagieren³⁻⁵⁾, erklärten wir die Entstehung dieses ω -Acylderivats des Benzthiazolins durch eine Wanderung des Acylrestes vom Schwefelatom zur Methylgruppe des *N*-Acetys, d. h. durch eine Selbstacylierung mit gleichzeitiger Schließung des Thiazolinrings.

Um diese Reaktion eingehender zu untersuchen und um uns von ihrer Allgemeingültigkeit zu überzeugen, synthetisierten wir, nach einer von uns ausgearbeiteten Methode (s. Versuchsteil) die 2-Methylacetylarnino-S-acyl-thiophenole I—VII. Mit diesen Substanzen führten wir die erwähnte Reaktion aus und stellten dabei fest, daß beim Erwärmen I—VII mit hohen Ausbeuten in die entsprechenden *N*-Methyl-2-acylmethylen-benzthiazoline (VIII—XIV) übergehen. Wie man aus Tab. 1 ersieht, variiert die Umlagerungstemperatur, wobei die höchste den Verbindungen I und II, die niedrigste der Verbindung VII zukommt.

Tab. 1. Reaktionstemperaturen der 2-Methylacetylarnino-S-acyl-thiophenole und Dissoziationskonstanten der entsprechenden Säuren

R	Reaktionstemperatur (Verbindung)	$10^5 \cdot K_a$ der Säuren $R \cdot CO_2H$
$C_6H_5-CH_2$	200—205° (I)	4.88
C_6H_5	195—200° (II)	6.30
4-Br— C_6H_4	177—179° (III)	10.7
4-Br— C_6H_4	174—180° (IV)	
4-NO ₂ — C_6H_4	167° (V)	37.6
4-NO ₂ — C_6H_4	174—177° (VI)	
3,5-(NO ₂) ₂ C_6H_3	123—126° (VII)	157

1) II. Mitteil.: V. I. DÉNES, M. FĂRCĂŞAN und GH. CIURDARU, Chem. Ber. 96, 174 [1963].

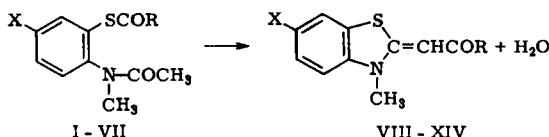
2) V. I. DÉNES und M. FĂRCĂŞAN, Zhur. Obshchei Khim. (J. Gen. Chem.) 32, 199 [1962].

3) C. E. DALGLIESH und F. G. MANN, J. chem. Soc. [London] 1947, 559.

4) A. H. COOK und E. SMITH, J. chem. Soc. [London] 1949, 2329.

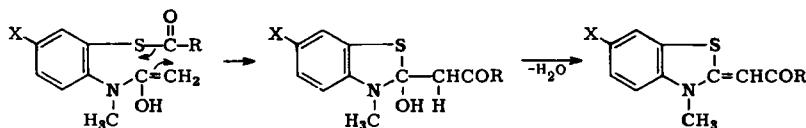
5) T. WIELAND und W. SCHÄFER, Angew. Chem. 63, 146 [1951].

Ein Vergleich zwischen den Reaktionstemperaturen der Acylthiophenole und den Dissoziationskonstanten der entsprechenden Säuren zeigt, daß die Reaktivität der Acylthiophenole mit zunehmender Elektroaffinität der Acylgruppe ansteigt; wir finden also auch in unserem Falle die Regeln der üblichen Acylierungsreaktionen wieder.

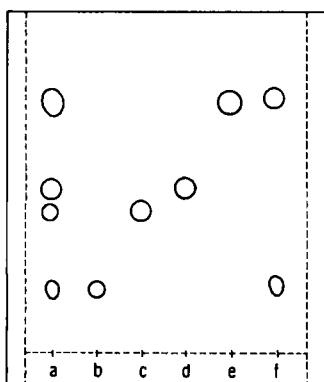


I, VIII:	$R = C_6H_5\cdot CH_2;$	$X = H$
II, IX:	$R = C_6H_5;$	$X = H$
III, X:	$R = 4-Br\cdot C_6H_4;$	$X = H$
IV, XI:	$R = 4-Br\cdot C_6H_4;$	$X = NO_2$
V, XII:	$R = 4-NO_2\cdot C_6H_4;$	$X = H$
VI, XIII:	$R = 4-NO_2\cdot C_6H_4;$	$X = NO_2$
VII, XIV:	$R = 3,5-(NO_2)_2C_6H_3;$	$X = H$

Wir nahmen daher an, daß die Wanderung der Acylgruppe *intramolekular*, durch eine cyclische Elektronenverschiebung, stattfindet, wobei die Acetylgruppe als Enol reagiert. Die räumliche Anordnung der in der Umlagerung in Betracht kommenden Atome (STUARTSche Kalotten-Modelle) würde einen derartigen Mechanismus gestatten:



Um dies nachzuprüfen, führten wir die thermische Reaktion mit einer Mischung von 2-Methylacetylarnino-S-[4-brom-benzoyl]-thiophenol (III) und 5-Nitro-2-methyl-acetylarnino-S-[4-nitro-benzoyl]-thiophenol (VI) aus, worauf die Reaktionsmischung



Dünnschichtchromatographie der durch thermische Reaktion der Mischung III und VI entstandenen Produkte.

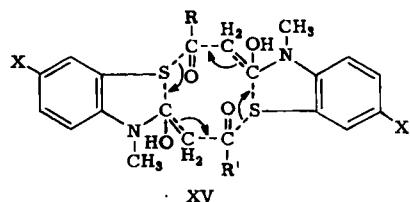
- a) Mischung nach der thermischen Reaktion;
- b) XIII; c) XI; d) XII; e) X
- f) auf 270° erhitzte Mischung von X und XIII

durch Dünnschichtchromatographie getrennt wurde. Das Auftreten von vier diskreten Flecken (Abbild.), verglichen mit dem der Testproben (Start b, c, d und e),

beweist, daß außer den erwarteten 2-Acylmethylene-benzthiazolinens X und XIII auch noch die Produkte XI und XII entstanden sind, die ohne Zweifel das Ergebnis einer *intermolekularen* Reaktion sind.

Die Entstehung der Verbindungen XI und XII kann keineswegs das Ergebnis einer nachfolgenden Transacylierung der einmal entstandenen Acylmethylderivate X und XIII sein, weil unter viel energischeren Bedingungen (s. Versuchsteil) eine Transacylierung zwischen den zwei Produkten nicht beobachtet werden kann (Abbild., Start f).

Was den Mechanismus der *intermolekularen* Reaktion der untersuchten S-Acyl-thiophenole betrifft, ist es nur wenig wahrscheinlich, daß die Acylgruppen als freie Kationen wandern, da die Entstehung der letzteren infolge einer Heterolyse der S-COR-Bindung mit zunehmendem $-I$ -Effekt des Substituenten erschwert sein müßte. Mit den erzielten Ergebnissen in Einklang steht eine cyclische Elektronenverschiebung zwischen zwei S-Acyl-thiophenol-Molekülen, wobei ein Übergangszustand gemäß XV anzunehmen ist.



Die IR-Spektren *) der 2-Methylacetylarnino-S-acyl-thiophenole weisen zwei starke Absorptionsbanden zwischen 1660—1655/cm bzw. 1702—1680/cm auf (Tab. 2); diese entsprechen den zwei vorhandenen Carbonylgruppen. Wir schreiben die Bande

Tab. 2. IR-Absorptionsbanden im Bereich 1800—1500/cm der 2-Methylacetylarnino-S-acyl-thiophenole und N-Methyl-2-acylmethylen-benzthiazoline

R	X	2-Methylacetylarnino-S-acyl-thiophenole	N-Methyl-2-acylmethylen-benzthiazoline
C ₆ H ₅ —CH ₂	H	1702 (vs); 1660 (vs); 1600 (w); 1582 (m)	1610 (m); 1595 (m); 1500 (vs)
C ₆ H ₅	H	1685 (s); 1655 (vs); 1595 (w); 1510 (m)	1595 (s); 1570 (s); 1495 (vs)
4-Br—C ₆ H ₄	H	1680 (s); 1655 (vs); 1585 (s); 1570 (sh)	1592 (m); 1560 (m); 1505 (vs)
4-Br—C ₆ H ₄	NO ₂	1685 (s); 1655 (vs); 1598 (w); 1575 (s); 1520 (s)	1595 (w); 1580 (w); 1560 (m); 1515 (s)
4-NO ₂ —C ₆ H ₄	H	1665 (vs); 1602 (m); 1580 (m); 1522 (s)	1575 (s); 1515 (vs); 1500 (vs)
4-NO ₂ —C ₆ H ₄	NO ₂	1690 (s); 1660 (vs); 1602 (m); 1575 (m); 1538 (s); 1525 (s)	1618 (w); 1590 (m); 1515 (s)
3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	H	1660 (vs); 1620 (m); 1580 (w); 1545 (vs); 1530 (sh)	1602 (m); 1572 (m); 1535 (s); 1515 (vs); 1500 (vs)
Bis-[2-methylacetyl- amino-phenyl]-disulfid		1662 (vs); 1580 (m)	

vs = sehr stark; s = stark; m = mittel; w = schwach; sh = Schulter.

*) Die IR-Spektren wurden im Spektrophotometrischen Laboratorium des Instituts von Frau E. HAMBURG mit einem UR-10-Spektrophotometer in Nujol ausgeführt.

von 1702–1680/cm der C=O-Valenzschwingung der Thiolestergruppe zu; die zwischen 1662–1655/cm auftretende Bande entspricht der C=O-Valenzschwingung der N-Acetylgruppe, da sie auch im IR-Spektrum des Bis-[2-methylacetylamino-phenyl]-disulfides bei 1662/cm aufzufinden ist. Eine Ausnahme bilden die Verbindungen V und VII, bei denen die zwei C=O-Valenzschwingungen, wahrscheinlich infolge einer Überlagerung, nicht einzeln erscheinen.

In den IR-Spektren der 2-Acylmethylen-benzthiazoline sind diese Carbonylbanden nicht mehr vorhanden; die höchstliegende Bande erscheint bei ca. 1600/cm, woraus wir auf eine Enol-betain-Struktur schließen.



Die Einführung eines stark elektronegativen Substituenten (z. B. Br) in α -Stellung zum Carbonyl führt zum neuerlichen Erscheinen (bei 1670/cm) einer den Amiden charakteristischen Absorptionsbande *).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE**)

2-Methylacetylamino-S-acyl-thiophenole (allgemeines Verfahren): Man löst 10 mMol 2,3-Dimethyl-benzthiazolummethosulfat in 200 ccm Wasser und erhitzt zum Sieden. Der heißen Lösung wird allmählich $n/10$ NaOH zugesetzt. Anfangs erscheint ein Niederschlag (N-Methyl-2-methylen-benzthiazolin), der sogleich in Lösung geht. Wenn beim Zusatz einer neuen Portion Natronlauge kein Niederschlag mehr erscheint, wird die Lösung schnell abgekühlt und in einem Scheidetrichter 10 mMol Acylchlorid in 100 ccm Benzol zugefügt. Man schüttelt kräftig einige Minuten, trennt die Benzolschicht ab und engt die Benzollösung völlig ein. Die verbliebene Substanz verreibt man mit Petroläther, filtriert und reinigt (s. Tab. 3). Die erhaltenen S-Acyl-thiophenole sind farblose Kristalle, ausgenommen I, das nach dem Chromatographieren an Aluminiumoxyd als sehr dickflüssiges, schwach gelbliches Öl erscheint.

N-Methyl-2-acylmethylen-benzthiazoline (allgemeines Verfahren): Man erwärmt das in ein Reagenzglas eingeführte S-Acylderivat in einem Metallbad auf die in der Tab. 1 angegebenen Temperaturen, wobei nach Schmelzen starke Schaumbildung einsetzt und Wassertropfen an den Wänden des Reagenzglases erscheinen. Man verreibt mit Äthanol, filtriert und reinigt (s. Tab. 4). Die Misch-Schmpp. mit den nach Lit.⁶⁾ dargestellten N-Methyl-2-acylmethylen-benzthiazolinen zeigen keine Depression.

Thermische Reaktion einer Mischung von III und VI: Eine gut verriebene und in eine Kapillare eingeführte Mischung von III und VI bringt man in ein auf 190° erwärmtes Schwefelsäurebad. Sofort erfolgt Blasenbildung, die Schmelze rötet sich, um nach Beendigung des Aufschäumens wieder fest zu werden. Der Inhalt des Röhrchens wird in Chloroform gelöst und filtriert.

Auf ähnliche Art bereitet man eine chloroformische Lösung einer Mischung von X und XIII, welche vorher auf 270° erwärmt wurde.

*) Unveröffentlichte Daten.

**) Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroheiztisch „Boetius“ bestimmt.

6) KODAK, Engl. Pat. 466269, C. 1937 II, 4393.

Die beiden chloroformischen Lösungen werden neben den Testproben der Substanzen X, XI, XII, XIII, nach der Dünnschicht-Methode chromatographiert. Als Adsorptionsmittel wurde Al₂O₃ (Akt.-Stufe III nach BROCKMANN) verwendet, und als Laufmittel diente eine Mischung von Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff/Diäthyläther (15 : 15 : 2).

Tab. 3. 2-Methylacetylamino-S-acyl-thiophenole

Verbindung	Schmp.	Lösungsmittel	Ausb. % d. Th.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	S
I	sehr dick-flüss. Öl	Al ₂ O ₃ C ₆ H ₆ /Petrol-äther (2 : 1)	fast quant.	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S (299.3)	Ber. 68.20 Gef. 68.10	5.72 6.59	4.61 4.71	10.71 10.48
II	80°	Benzin	42	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ S (285.3)	Ber. 67.34 Gef. 67.57	5.29 5.73	4.90 4.80	11.23 11.19
III	97—98°	Benzin	73	C ₁₆ H ₁₄ BrNO ₂ S (364.2)	Ber. 52.72 Gef. 52.93	3.87 4.24	3.84 4.47	8.80 8.87
IV	175°	wäßr. Äthanol	42	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₄ S (409.3)	Ber. 46.95 Gef. 46.60	3.20 3.28	6.84 7.11	7.83 7.81
V	167°	wäßr. Äthanol	fast quant.	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (330.4)	Ber. 58.18 Gef. 58.30	4.27 4.63	8.48 8.58	9.70 9.48
VI	172° (Zers.)	wäßr. Äthanol	91	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₆ S (375.3)	Ber. 51.20 Gef. 51.38	3.49 3.66	11.20 11.27	8.54 8.64
VII	121—123° (Zers.)	Äthanol	fast quant.	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₆ S (375.3)	Ber. 51.20 Gef. 51.60	3.49 3.41	11.20 11.19	8.54 8.84

Tab. 4. N-Methyl-2-acylmethylen-benzthiazoline

Verbindung	Schmp. (Farbe)	Lösungsmittel	Ausb. % d. Th.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	N
VIII	156.5—157° (farblos)	wäßr. Äthanol	80	C ₁₇ H ₁₅ NOS (282.0)	Ber. 4.91 Gef. 5.51
IX	179.5—180° (gelblich)	wäßr. Äthanol	85	C ₁₆ H ₁₃ NOS (267.3)	Ber. 5.24 Gef. 5.45
X	220—220.5° (zitronengelb)	Äthanol	80	C ₁₆ H ₁₂ BrNOS (346.2)	Ber. 4.06 Gef. 4.26
XI	286—286.5° (orangegegelb)	wäßr. Pyridin	fast quant.	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S (391.2)	Ber. 7.15 Gef. 7.04
XII	300.5—301.5° (zinnoberrot)	Eisessig	87	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ S (312.3)	Ber. 8.97 Gef. 9.10
XIII	322.5—323° (braungegelb)	Pyridin	fast quant.	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅ S (357.3)	Ber. 11.76 Gef. 11.85
XIV	337—341° (orangegegelb oder blutrot)	Pyridin oder Acetanhydrid	92	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅ S (357.3)	Ber. 11.76 Gef. 11.86