

170. Hans Beyer, Hans Höhn und Wolfgang Lässig: Über Thiazole, XII. Mitteilung*): Synthesen von Thiazolyl-(2)-hydrazinen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 17. Mai 1952)

Es werden die Synthesen des Thiazolyl-(2)-hydrazins sowie des 4-Methyl-, 4-Phenyl- und 4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)-hydrazins und deren Kondensationsprodukte mit Aldehyden und Ketonen beschrieben. Die Umsetzung von 1 Mol. Glucose mit 2 Moll. 4-Phenyl-thiazolyl-(2)-hydrazin in Gegenwart von 1 Mol. Hydrazinhydrat führt zu dem gelben, gut kristallisierenden Glucose-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-osazon.

Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen über Hydrazo-thiazole-(2.2')¹⁾ und 2-Phenyl-hydrazino-thiazole²⁾ interessierte uns die Stoffklasse der Thiazolyl-(2)-hydrazine, über deren Darstellungen und Eigenschaften bisher nur wenige Angaben in der Literatur vorliegen.

Als erste haben sich P. K. Bose und Mitarbb. in einer Reihe von Arbeiten über 1.3.4-Thiodiazine³⁾ u. a. auch mit der Kondensation von Thiosemicarbazid mit ω -Brom-acetophenon beschäftigt und dabei neben dem Hauptprodukt, dem 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin, das 2-Keto-4-phenyl-2.3-dihydro-1.3-thiazol-hydraxon erhalten. Letzteres möchten wir in seiner tautomeren Form als 4-Phenyl-thiazolyl-(2)-hydrazin bezeichnen. Später führten J. McLean und F. J. Wilson⁴⁾ Kondensationen von Chloraceton mit Benzaldehyd-, Aceton- und Acetophenon-thiosemicarbazon durch. Sie erhielten dabei die entsprechenden Hydrazone des 2-Keto-4-methyl-2.3-dihydro-thiazol-hydraxons, oder besser des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins. Die Reindarstellung des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins durch Verseifung der Hydrazone gelang ihnen jedoch nicht. Es konnte lediglich ein Pikrat vom Schmp. 192° isoliert werden. Die Umsetzung von Thiosemicarbazid mit Chloraceton nach der Methode von Bose verlief erfolglos; angeblich soll sich dabei eine Komplexverbindung bilden. Ferner beschreiben die englischen Autoren die Kondensation von Benzaldehyd-thiosemicarbazon mit Chloracetaldehyd zum 2-Keto-2.3-dihydro-thiazol-(2)-benzylidenhydraxon. Dieses wurde jedoch in so geringer Menge erhalten, daß weder eine Hydrolyse noch Umsetzungen durchführbar waren. Dagegen erhielten die Autoren bei der Kondensation von Thiosemicarbazid mit Chloraceton in konz. Salzsäure das 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin als Hydrochlorid, aus dem Ch. Grundmann⁵⁾ die freie Base in beständiger Form darstellen konnte. Schließlich wurde kürzlich über die Darstellung des 2-Hydrazino-thiazol-carbonsäure-(5)-äthylesters berichtet⁶⁾.

Bei der systematischen Bearbeitung des Gebietes der Thiazolyl-(2)-hydrazine konnten wir zunächst durch Kondensation von α,β -Dichloräther mit Benzaldehyd bzw. Acetophenon-thiosemicarbazon in alkohol. Lösung das gut kristallisierende Benzaldehyd- bzw. Acetophenon-thiazolyl-(2)-hydrazon darstellen. Beide Hydrazone wurden durch ihre Monoacetyl-Verbindun-

* XI. Mittel.: B. 85, 1077 [1952]; vergl. W. Lässig, Dissertat., Greifswald 1951.

¹⁾ H. Beyer, B. 82, 143 [1949]; H. Beyer u. G. Henseke, B. 82, 148 [1949].

²⁾ H. Beyer u. H. Henseke, B. 83, 247 [1950].

³⁾ C. 1925 I, 528, 1926 I, 1197, II, 1651, 1927 I, 608, II, 1706, 1930 II, 3567, 1931 I, 3466.

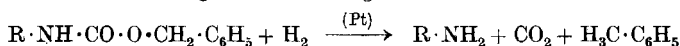
⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1937, 556.

⁵⁾ B. 82, 227 [1949].

⁶⁾ B. Prijs, W. Mengisen, S. Fallab u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 35, 187 [1952].

gen charakterisiert. Die Verseifung des Acetophenon-thiazolyl-(2)-hydrazons mit $2n$ Salzsäure lieferte das Thiazolyl-(2)-hydrazin-hydrochlorid (I, $R = R' = H$), das sich jedoch nicht umlösen ließ. Ebenso war es bisher nicht möglich, aus diesem Hydrochlorid die freie Base zu gewinnen, da in alkalischem Medium sofort Zersetzung unter Dunkelblaufärbung eintritt. Diese Erscheinung wurde bereits früher bei dem Hydrazothiazol-(2.2')⁷⁾ beobachtet. Erst mit der Einführung von Substituenten in die 4- oder 5-Stellung des Thiazolkerns tritt eine größere Stabilität der Hydrazinverbindungen in der Thiazolreihe auf. Dennoch läßt sich das Thiazolyl-(2)-hydrazin-hydrochlorid in einer Lösung von Natriumacetat glatt zu verschiedenen Kondensationen verwenden, z. B. bildet es mit Benzaldehyd bzw. Acetophenon die beiden obigen Hydrazone zurück und mit *p*-Acetylamino-benzaldehyd das *p*-Acetylamino-benzaldehyd-thiazolyl-(2)-hydrazon, welches im Hinblick auf das Wirkungsprinzip der Thiosemicarbazone in der Chemotherapie der Tuberkulose von Interesse ist.

Da uns diese Darstellungsweise des Thiazolyl-(2)-hydrazins nicht befriedigte, versuchten wir durch Umsetzung von α,β -Dichloräther mit 1-Acetyl-thiosemicarbazid das *N'*-Acetyl-*N*-[thiazolyl-(2)]-hydrazin zu synthetisieren. Hierbei bewirkte jedoch die frei werdende Salzsäure sofort Verseifung der Acetylgruppe, so daß es nicht gelang, diese Verbindung zu isolieren. Ähnlich verhielt sich die Carbobenzyoxygruppe, die von M. Bergmann⁸⁾ in der Eiweißchemie benutzt wurde, um empfindliche NH_2 -Gruppen zu schützen, wobei eine nachträgliche Abspaltung der Carbobenzyoxygruppe mit katalytisch erregtem Wasserstoff nach folgender Gleichung durchführbar ist:



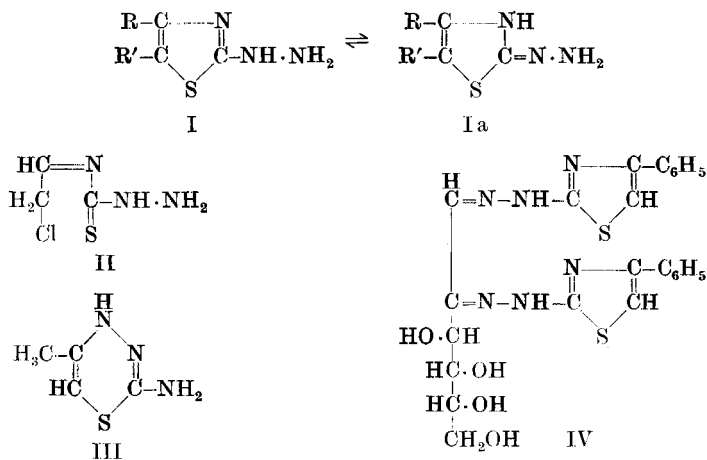
Wir stellten daher zunächst das 1-Carbobenzyoxy-thiosemicarbazid aus Thiosemicarbazid und Carbobenzyochlorid nach Schotten-Baumann her. Auch hier scheiterte dessen Kondensation mit α,β -Dichloräther nach dem unvermeidbaren Auftreten von Salzsäure. Dagegen führte die Kondensation des 1-Carbobenzyoxy-thiosemicarbazids mit Chloraceton fast quantitativ zum Hydrochlorid des *N'*-Carbobenzyoxy-*N*-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin, aus dem mit Natriumacetat die freie Base dargestellt werden konnte. Da der Reduktionsversuch mit Platinschwarz und Wasserstoff jedoch nicht zur gewünschten Abspaltung der Carbobenzyoxygruppe führte, wurden keine weiteren Versuche in dieser Richtung unternommen.

Schließlich fanden wir in der Kondensation des α,β -Dichloräthers mit Thiosemicarbazid selbst eine ausgezeichnete Methode zur Synthese des Hydrochlorids des Thiazolyl-(2)-hydrazins, indem wir beide Komponenten in $2n$ Salzsäure so lange schüttelten, bis das Thiosemicarbazid-hydrochlorid völlig gelöst war. Auf Zugabe von Natriumacetat fällt ein farbloses, mikrokristallines Produkt aus, dem die Summenformel $C_3H_6N_3SCl$ zukommt, und dem wir als ringoffenem Zwischenprodukt vorerst die Formel II zuschreiben möchten. Die Konstitutionsaufklärung bearbeiten wir z. Zt. im Zusammenhang mit anderen analogen Zwischenprodukten, die bei der Kondensation von Thiosemicarbaziden mit α -halogenierten Ketoverbindungen isoliert werden konnten. Das obige, labile, in Wasser unlösliche Zwischenprodukt lagert sich in wäßriger Suspension langsam, beim Erwärmen auf 65° spontan unter gleichzeitiger Auflösung in das Hydrochlorid des Thiazolyl-(2)-hydrazins um. Diese Lösung läßt

7) H. Beyer, B. 82, 144 [1949].

8) B. 65, 1192 [1932].

sich acetatgepuffert wieder zu weiteren Umsetzungen verwenden; ihr Gehalt an Thiazolyl-(2)-hydrazin beträgt etwa 90%.



Bei der Synthese des [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazins gingen wir vom 1-Acetyl-thiosemicarbazid aus, das nach Umsetzung mit Chloraceton in alkohol. Lösung nahezu quantitativ das Hydrochlorid des *N'*-Acetyl-*N*-[4-methylthiazolyl-(2)]-hydrazins lieferte. Aus ihm konnte durch vorsichtige saure Verseifung der Acetylgruppe das Hydrochlorid des [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazins (I, R = CH₃, R' = H) gewonnen werden. Letzteres bezeichneten McLean und Wilson⁴) in der tautomeren Form als 2-Keto-4-methyl-2.3-dihydro-thiazol-hydrazon-(2)-hydrochlorid (Ia). Im Gegensatz zu ihren Angaben weist unsere Substanz den wohldefinierten Schmp. 167° und keinerlei hygroskopische Eigenschaften auf. Allein der Schmelzpunkt des Pikrats vom [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (190–192°) stimmt mit dem von den genannten Autoren gefundenen überein. Aus dem Hydrochlorid ließ sich mit Ammoniak die freie kristallisierte Base darstellen.

Nimmt man die Verseifung des *N'*-Acetyl-*N*-[4-methylthiazolyl-(2)]-hydrazins mit starker Salzsäure vor, so erfolgt unter Aufspaltung der 3.4-Bindung im Thiazolkern und erneutem Ringschluß eine intramolekulare Umlagerung zu dem strukturisomeren 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin (III), dessen Pikrat bei 163–164° schmilzt. Dieselbe Umlagerung haben McLean und Wilson⁴) bei der Verseifung des Acetophenon-hydrazons von Ia (R = CH₃, R' = H) mit konz. Salzsäure beobachtet.

Zur näheren Charakterisierung des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins kondensierten wir es mit Acetophenon bzw. Anisaldehyd zu den entsprechenden 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazonen, die als Hydrochloride isoliert wurden. Andererseits ließ sich das Anisaldehyd-4-methyl-thiazolyl-(2)-hydrazonhydrochlorid auch aus Anisaldehyd-thiosemicarbazon und Chloraceton darstellen.

In analoger Weise wie [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin lassen sich [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (I, R = C₆H₅, R' = H), welches Bose auf einem anderen Wege gefunden hatte, und das sehr schwach basische [4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (I, R = R' = C₆H₅) darstellen, indem

man 1-Acetyl-thiosemicarbazid mit ω -Chlor-acetophenon bzw. Desylechlorid in absol. Alkohol umsetzt. Zunächst bilden sich auch hier die betreffenden β -Acetyl-Derivate, die dann verseift werden. Aus beiden Verbindungen entstehen durch Kondensation mit Benzaldehyd das Benzaldehyd-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]- und das Benzaldehyd-[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon, die andererseits auch aus Benzaldehyd-thiosemicarbazon und ω -Chlor-acetophenon bzw. Desylechlorid darstellbar sind.

Von besonderem Interesse erschien uns die Frage, ob die Thiazolyl-(2)-hydrazine ähnlich dem Phenylhydrazin sich mit Monosacchariden zu den entsprechenden Thiazolyl-(2)-hydrazonen bzw. Thiazolyl-(2)-osazonen umsetzen. Zunächst gelang es, aus 1 Mol. Glucose und 2 Moll. [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin in essigsaurer Lösung unter Hinzufügen von 1 Mol. Hydrazinhydrat das Glucose-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-osazon (IV) in gelben Nadeln zu erhalten, die bei 219° schmelzen.

Über weitere Kondensationen der Thiazolyl-(2)-hydrazine mit Zuckern sowie über die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten der Kondensationen zwischen Thiosemicarbaziden und α -halogenierten Ketonen in Abhängigkeit von der Wasserstoff-Ionen-Konzentration und der Temperatur wird in Kürze berichtet werden. Daher möchten wir uns die weitere Bearbeitung dieses Gebietes vorbehalten.

Für tatkräftige Mithilfe sind wir unserer Chemotechnikerin, Frln. Ruth Krüger, zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Benzaldehyd-thiazolyl-(2)-hydrazon: 5 g Benzaldehyd-thiosemicarbazon ($1/34$ Mol) werden mit 5 ccm α - β -Dichlor-diäthyläther ($1/34$ Mol + geringem Überschuß) in 15 ccm absol. Alkohol unter Rühren auf 68° erwärmt. Nach einer Stunde fängt man zu der dunkelroten Lösung 20 ccm Petroläther und 20 ccm gesätt. Natriumacetat-Lösung hinzu, wobei das Benzaldehyd-thiazolyl-(2)-hydrazon zunächst in öligor Form ausfällt. Beim Anreiben erstarrt das Öl zu einem Brei gelber Nadeln. Zur Reinigung löst man den Niederschlag in 10 ccm 50-proz. Salzsäure und 30 ccm Alkohol und fällt mit Natriumacetat. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmelzen die hellgelben Nadeln bei 172°; Ausb. 3.2 g (53% d.Th.). Das Hydrazon ist in Alkohol, Essigester, Eisessig und Aceton löslich, dagegen unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther.

$C_{10}H_9N_3S$ (203.3) Ber. C 59.07 H 4.46 N 20.67 Gef. C 59.09 H 4.28 N 20.60

Monoacetylverbindung: 2 g des Hydrazons werden in 5 ccm Essigsäureanhydrid unter schwachem Erwärmen gelöst. Beim Schütteln kristallisieren blaßgelbe, rhombische Blättchen aus, die nach dem Umlösen aus Aceton bei 151° schmelzen.

$C_{12}H_{11}ON_3S$ (245.3) Ber. N 17.13 Gef. N 16.92

Acetophenon-thiazolyl-(2)-hydrazon-hydrochlorid: 9.6 g Acetophenon-thiosemicarbazon ($1/20$ Mol) werden mit 10.7 g α - β -Dichlor-diäthyläther ($3/40$ Mol) in 15 ccm absol. Alkohol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung scheidet sich beim Stehen über Nacht eine hellgelbe Kristallmasse aus, die nach dem Umlösen aus wenig absol. Alkohol derbe, farblose Prismen liefert. Diese färben sich beim Aufbewahren an der Luft oberflächlich gelb; Schmp. 195°. Ausb. nach Aufarbeitung der Mutterlauge insgesamt 8.2 g (64.6% d.Th.).

$C_{11}H_{11}N_3S \cdot HCl$ (253.7) Ber. N 16.56 S 12.63 Gef. N 16.50 S 11.90

Freie Base: 2.5 g des Hydrochlorids ($1/100$ Mol) werden in wenig verd. Alkohol gelöst und die Lösung mit Natriumacetat versetzt. Der dabei auftretende Niederschlag bildet nach dem Umkristallisieren aus Methanol oder Äthanol lange rosafarbene Prismen vom Schmp. 155°.

$C_{11}H_{11}N_3S$ (217.3) Ber. C 60.80 H 5.10 N 19.34 Gef. C 60.84 H 5.09 N 19.20

Monoacetylverbindung: 1 g der freien Base wird in 5 ccm Acetanhydrid kurz aufgeköcht und die Lösung mit 10 ccm Wasser versetzt. Beim Anreiben erhält man nadel-förmige Kristalle, die beim Umlösen aus Äthanol hellbraune, längliche Blättchen bilden; Schmp. 93°.

$C_{13}H_{13}ON_3S$ (259.3) Ber. N 16.21 Gef. N 16.24

Hydrochlorid des Thiazolyl-(2)-hydrazins (I, R = R' = H): 5.1 g Acetophenon-thiazolyl-(2)-hydrazon-hydrochlorid ($1/50$ Mol) werden in 50 ccm Wasser unter Zugabe von 20 ccm 2*n* HCl der Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach etwa 3 Stdn. geht kein Acetophenon mehr über. Die im Kolben verbleibende gelbe Lösung wird i. Vak. zum Sirup eingedampft. Der teilweise kristallisierende Rückstand erstarrt mit absol. Alkohol zu einer hellgelben Kristallmasse. Sie ist in Wasser, Salzsäure und verd. Alkohol leicht löslich, dagegen in absol. Alkohol, Äther und anderen organ. Lösungsmitteln unlöslich. Versuche, die Substanz durch Umkristallisieren rein zu erhalten, waren bisher ohne Erfolg; Rohschmp. 104°. Jedoch konnten damit folgende Umsetzungen durchgeführt werden.

Benzaldehyd-thiazolyl-(2)-hydrazon: 1.5 g des Hydrochlorids von I (R = R' = H) ($1/100$ Mol) werden in 5 ccm Alkohol und 3 ccm Wasser gelöst. Nach Zugabe der ber. Menge Natriumacetat erhält man die freie Base, die gleich mit 1 g Benzaldehyd ($1/100$ Mol) in der Hitze umgesetzt wird. Ausb. an Hydrazon 1.7 g (85% d.Th.); Schmp. 173°.

Acetophenon-thiazolyl-(2)-hydrazon: Die entsprechende Kondensation mit 1.2 g Acetophenon ($1/100$ Mol) liefert sofort das Hydrazon vom Schmp. 155°; Ausb. 1.8 g (85% d.Th.).

p-Acetylamino-benzaldehyd-thiazolyl-(2)-hydrazon: Die Darstellung erfolgt wie oben, nur daß an Stelle des Benzaldehyds 1.6 g *p*-Acetylamino-benzaldehyd ($1/100$ Mol) verwendet werden; gelbe Nadeln. Zur Reinigung führt man das Hydrazon zunächst in das entsprechende Hydrochlorid über. Aus dem Hydrochlorid läßt sich in alkohol. Lösung die Base mit Natriumacetat rein ausfällen. Schmp. 244°; Ausb. 1.8 g (72% d.Th.).

$C_{12}H_{12}ON_4S$ (260.3) Ber. N 21.53 Gef. N 21.70

1-Carbobenzoxy-thiosemicarbazid: 4.5 g feingepulvertes Thiosemicarbazid ($1/20$ Mol) werden in 30 ccm Wasser suspendiert und 9 g Carbobenzoxychlorid⁶⁾ ($1/20$ Mol + geringer Überschuß) hinzugefügt, wobei eine ölige Masse entsteht. Unter Kühlen und kräftigem Schütteln gibt man eine Lösung von 2 g Natriumhydroxyd ($1/20$ Mol) in 20 ccm Wasser hinzu; hierbei erfolgt schwache Erwärmung. Innerhalb 10 Min. ist die Reaktion beendet. Die beim Anreiben ausfallenden Kristalle bilden nach dem Umlösen aus Alkohol feine, farblose Blättchen, die bei 180° schmelzen; Ausb. 6 g (53% d.Th.).

$C_9H_{11}O_2N_3S$ (225.3) Ber. N 18.65 Gef. N 18.93

N'-Carbobenzoxy-*N*-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin: 2.25 g 1-Carbobenzoxy-thiosemicarbazid ($1/100$ Mol) erhitzt man in 10 ccm absol. Alkohol mit 1 g Chloraceton ($1/100$ Mol) zum Sieden, bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim längeren Stehen fällt ein dicker Brei rhombischer Blättchen aus, die in verd. Alkohol gelöst und mit konz. Salzsäure als Hydrochlorid vom Schmp. 196° wieder ausgefällt werden; Ausb. 2.5 g (95% d.Th.).

$C_{12}H_{13}O_2N_3S \cdot HCl$ (299.8) Ber. C 48.07 H 4.70 N 14.02 Gef. C 48.17 H 4.77 N 13.92

Freie Base: 1 g des Hydrochlorids wird in verd. Alkohol gelöst und die freie Base mit Natriumacetat gefällt. Aus Alkohol derbe, hellgrüne Prismen vom Schmp. 154–156°.

$C_{12}H_{13}O_2N_3S$ (263.3) Ber. N 15.96 Gef. N 16.30

Umsetzung von α,β -Dichlor-diäthyläther mit Thiosemicarbazid-hydrochlorid: 9.1 g feingepulvertes Thiosemicarbazid ($1/10$ Mol) werden in 50 ccm 2*n* HCl eingetragen. Sobald eine klare Lösung entstanden ist, fügt man weitere 50 ccm 2*n* HCl hinzu, wobei teilweise Abscheidung des Thiosemicarbazid-hydrochlorids eintritt. Alsdann setzt man 21.4 g α,β -Dichlor-diäthyläther ($3/20$ Mol) hinzu und rührt so lange, bis das Hydrochlorid völlig gelöst ist. Man sorgt durch Kühlung dafür, daß die

Temperatur 45° nicht überschreitet. Die nach etwa 30 Min. entstandene gelbe Lösung wird filtriert und mit gesätt. Natriumacetat-Lösung rasch bis zur bleibenden Trübung versetzt. Weitere Zugabe von Natriumacetat-Lösung führt zur Abscheidung eines krist. Niederschlages, der sofort abgesaugt und mit absol. Alkohol und Äther gewaschen wird, wodurch rötliche Verunreinigungen entfernt werden. Die so gewonnene farblose Verbindung wird im Vak.-Exsiccator über konz. Schwefelsäure aufbewahrt. Durch Lösen in Aceton und Fällen mit Wasser erhält man federartige Kristalle, die nach dem Trocknen bei 148° sintern und sich bei ungefähr 170° zersetzen.

$C_9H_6N_3S$ Cl (151.6) Ber. C 23.76 H 3.99 N 27.72 Gef. C 23.68 H 4.16 N 27.49

Dieses halogenhaltige Zwischenprodukt (II?) geht beim Erhitzen in Wasser in Lösung und lagert sich zum Thiazolyl-(2)-hydrazin-hydrochlorid (Hydrochlorid von I, R = R' = H) um. Versetzt man die wäßr. Lösung mit Natriumacetat, so läßt sich das Thiazolyl-(2)-hydrazin mit Aldehyden und Ketonen in der oben beschriebenen Weise zu den entsprechenden Hydrazonen kondensieren.

1-Acetyl-thiosemicarbazid: Nach dem Verfahren von M. Freund und C. Meinecke⁹⁾ behandelte man Thiosemicarbazid mit überschüss. Essigsäureanhydrid. Wir erhielten dabei in der Wärme neben 1-Acetyl-thiosemicarbazid das 5-Mercapto-3-methyl-4-acetyl-1.2.4-triazol. Daher änderten wir das Verfahren in der Weise ab, daß molare Mengen von Thiosemicarbazid und Essigsäureanhydrid in Chloroform 4–5 Stdn. erhitzt wurden. Hierbei fällt quantitativ 1-Acetyl-thiosemicarbazid an, das nach dem Umlösen aus 90-proz. Alkohol bei 166° schmilzt.

N'-Acetyl-N-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin: 13.3 g 1-Acetyl-thiosemicarbazid ($\frac{1}{10}$ Mol) werden mit 9.2 g Chloroform ($\frac{1}{10}$ Mol) in 80 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbad etwa 15 Min. erhitzt. Die dabei gebildete, orangefarbene Lösung kocht man kurze Zeit mit Tierkohle auf. Beim Erkalten der filtrierten Lösung scheidet sich ein gelbstichiges Hydrochlorid ab (Ausb. 75% d.Th.). Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich die Ausbeute auf 85–90% erhöhen. Aus Alkohol erhält man farblose Plättchen vom Schmp. 210° (Zers.).

$C_8H_9ON_3S \cdot HCl$ (207.7) Ber. C 34.70 H 4.85 N 20.23 S 15.44
Gef. C 35.00 H 4.84 N 20.10 S 15.05

Freie Base: Aus der Lösung des Hydrochlorids in wenig Wasser läßt sich die Base durch vorsichtige Zugabe von Natriumacetat isolieren. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol bei 207–209°.

$C_8H_9ON_3S$ (171.2) Ber. N 24.54 Gef. N 24.56

[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (I, R = CH₃, R' = H): 5 g gepulvertes N'-Acetyl-N-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin werden in 60 ccm absol. Alkohol und 1 ccm 10% HCl so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis das Hydrazin in Lösung gegangen ist. Alsdann hält man die Temperatur etwa 5 Stdn. bei 50–60°, wobei ein starker Geruch nach Essigester auftritt. Beim Einengen der alkohol. Lösung i. Vak. scheidet sich ein krist. Hydrochlorid ab, das nach dem Umlösen aus Alkohol bei 167° schmilzt.

$C_4H_7N_3S \cdot HCl$ (165.6) Ber. N 25.38 Gef. N 25.05

Freie Base: 1 g des Hydrochlorids wird in wenig Wasser in der Wärme gelöst und unter Kühlung (Eis-Kochsalz) mit 1 ccm konz. Ammoniak-Lösung versetzt, wobei ein blaßgelber Niederschlag ausfällt. Aus wenig Alkohol derbe Nadeln vom Schmp. 105°.

$C_4H_7N_3S$ (129.2) Ber. N 32.53 Gef. N 32.42

Acetophenon-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon-hydrochlorid: 1.65 g [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid ($\frac{1}{100}$ Mol) löst man in der Wärme in wenig Wasser und versetzt mit einer Lösung von 1.8 g Acetophenon ($\frac{1.5}{100}$ Mol) in 10 ccm Alkohol. Dann erwärmt man 5 Min. und läßt erkalten. Der sich abscheidende krist. Niederschlag wird mit Benzol gewaschen und aus Butanol umgelöst. Das Hydrochlorid bildet Stäbchenbüschel vom Schmp. 149°. Das von McLean u. Wilson⁴⁾ aus Chloroform und Acetophenon-thiosemicarbazon erhaltene Produkt soll bei 154° schmel-

⁹⁾ B. 29, 2515 [1896].

zen; das von uns nach diesem Verfahren hergestellte Hydrochlorid zeigte jedoch ebenfalls den Schmp. und Misch-Schmp. von 149°.

$C_{12}H_{13}N_3S \cdot HCl$ (267.8) Ber. N 15.69 Gef. N 15.84

Anisaldehyd-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon: 10.5 g Anisaldehyd-thiosemicarbazon ($\frac{1}{20}$ Mol) erhitzt man in 100 ccm Alkohol mit 4.6 g Chloraceton ($\frac{1}{20}$ Mol) auf dem Wasserbade. Aus der zunächst klaren Lösung scheidet sich ein krist. Niederschlag aus, der nach dem Umlösen aus Alkohol-Aceton (10:1) bei 205–206° schmilzt; Ausb. quantitativ. Beim Stehen an der Luft färbt sich das farblose Hydrochlorid gelb bis gelbbraun.

Das gleiche Hydrochlorid erhält man bei der Kondensation von [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin mit Anisaldehyd.

$C_{12}H_{13}ON_3S \cdot HCl$ (283.8) Ber. N 14.81 Gef. N 14.62

Freie Base: Man löst das Hydrochlorid in wäbr. Alkohol und versetzt mit Natriumacetat. Aus Alkohol oder Benzol Nadeln vom Schmp. 185° (Zers.).

$C_{12}H_{13}ON_3S$ (247.3) Ber. N 17.00 Gef. N 17.08

Umlagerung von [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin in das isomere 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin (III): Kocht man das Hydrochlorid oder die freie Base des [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazins bzw. des *N'*-Acetyl-*N*-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazins etwa 5 Min. mit konz. Salzsäure, so kristallisiert beim Abkühlen das Hydrochlorid von III aus, das bei 224° (McLean und Wilson: 228°) schmilzt. Es erwies sich durch die Misch-Schmelzpunkte des Hydrochlorids und des Pikrats mit den durch direkte Synthese hergestellten Verbindungen als identisch.

N'-Acetyl-*N*-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid: 4 g feingepulvertes 1-Acetyl-thiosemicarbazid ($\frac{3}{100}$ Mol) und 4.7 g ω -Chlor-acetophenon ($\frac{3}{100}$ Mol) werden in 70 ccm absol. Alkohol so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die rotorangefarbene Lösung wird mit Tierkohle behandelt und filtriert. In der Kälte — u. U. erst unter Eiskühlung — scheidet sich das Hydrochlorid in Nadeln ab. Durch Einengen der Lösung steigt die Gesamtausbeute auf 90% d. Theorie. Nach dem Umlösen aus wenig Alkohol schmilzt das Salz bei 219° (Zers.).

$C_{11}H_{11}ON_3S \cdot HCl$ (269.7) Ber. N 15.58 Gef. N 15.45

[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (I, R = C_6H_5 , R' = H): 5 g der vorstehend beschriebenen Acetyl-Verbindung werden in 50 ccm absol. Alkohol mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade 1 Stde. erhitzt, wobei ein starker Geruch nach Essigester auftritt. In einer Kältemischung kristallisiert das Hydrochlorid aus, das nach dem Umlösen aus wenig Alkohol und Zusatz von Äther prismatische Nadeln bildet, die bei 110° sintern und bei 113° schmelzen. Dasselbe Hydrochlorid läßt sich in einem Arbeitsgang gewinnen, wenn man Acetyl-thiosemicarbazid und ω -Chlor-acetophenon in Alkohol 1 Stde. auf dem Wasserbade und dann nach Hinzufügen von 1 ccm 10*n* HCl eine weitere Stde. erhitzt. Engt man dann die Lösung i. Vak. ein, so ist die Ausbeute quantitativ.

$C_9H_9N_3S \cdot HCl$ (227.7) Ber. N 18.45 Gef. N 18.28

Zur Darstellung des freien Hydrazins löst man das Hydrochlorid in Wasser und fällt mit Natriumacetat-Lösung. Aus Alkohol fast farblose Nadeln, die bei 169° unter Braunfärbung schmelzen.

$C_9H_9N_3S$ (191.2) Ber. N 21.98 Gef. N 21.85

Benzaldehyd-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon: 4.5 g [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid ($\frac{1}{50}$ Mol) werden in 30 ccm Alkohol in der Wärme gelöst und mit 2.1 g Benzaldehyd ($\frac{1}{50}$ Mol) in 20 ccm Alkohol versetzt. Nach kurzem Schütteln fällt das Hydrazon-hydrochlorid als dicker Kristallbrei aus. Dasselbe Salz läßt sich durch Kondensation von molaren Mengen Benzaldehyd-thiosemicarbazon und ω -Chlor-acetophenon erhalten. Aus Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 219°. Die Misch-Schmelzpunkte beider Produkte zeigen keine Erniedrigung.

$C_{16}H_{13}N_3S \cdot HCl$ (315.8) Ber. N 13.31 Gef. N 13.10

Das freie Hydrazon gewinnt man aus der verd. alkohol. Lösung des Hydrochlorids nach Zugabe von Natriumacetat; es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 189°.

$C_{16}H_{13}N_3S$ (279.3) Ber. N 15.05 Gef. N 15.21

Glucose-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-osazon (IV): 1.8 g Glucose ($1/100$ Mol) werden mit 3.8 g [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin ($1/50$ Mol) und 0.5 g Hydrazinhydrat ($1/100$ Mol) in 100 ccm 50-proz. Alkohol unter Hinzufügung von 2.5 ccm Eisessig auf dem Wasserbade unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach einigen Stunden hat sich ein gelbbraunes Kristallinat abgeschieden. Man kocht mit Alkohol aus und kristallisiert den Rückstand aus Eisessig um, wobei gelbe Nadeln vom Schmp. 224° erhalten werden; diese sind in Pyridin löslich. $[\alpha]_D^{20}$: +0.20° · 100/9.45 · 0.25 = +8.5° (in Pyridin).

$C_{24}H_{24}O_4N_6S_2$ (524.6) Ber. C 54.94 H 4.61 N 16.02 Gef. C 54.51 H 4.59 N 15.85

N'-Acetyl-N-[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin: 5.3 g gepulvertes 1-Acetyl-thiosemicarbazid ($1/25$ Mol) und 9.2 g Desylchlorid ($1/25$ Mol) werden in 50 ccm absol. Alkohol gelöst und 15 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man der klaren, orangefarbenen Lösung Wasser zu, wobei ein gelber Kristallbrei ausfällt. Dann wäscht man mit verd. Alkohol und Äther nach. Beim Umkristallisieren aus Alkohol erhält man gelbliche Nadeln vom Schmp. 236°.

$C_{17}H_{15}ON_3S$ (309.4) Ber. N 13.59 Gef. N 13.66

[4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (I, R = R' = C_6H_5): Zu 5 g der vorstehend beschriebenen Acetylverbindung in 50 ccm Alkohol fügt man 2 ccm konz. Salzsäure hinzu und erhitzt einige Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß. Nach 2–3 Stdn. ist eine klare Lösung entstanden, die stark nach Essigester riecht. Nach dem Erkalten, wobei zuweilen unverseifte Acetylverbindung ausfällt, die abfiltriert wird, versetzt man die Lösung mit Natriumacetat-Lösung. Der hierbei ausfallende Kristallbrei bildet beim Umlösen aus Benzol schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 181°.

$C_{15}H_{13}N_3S$ (267.3) Ber. N 15.72 Gef. N 15.84

Benzaldehyd-[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon: Beim Erhitzen von 0.8 g [4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin ($3/1000$ Mol) mit 0.32 g Benzaldehyd ($3/1000$ Mol) in 30 ccm Alkohol scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der nach dem Umlösen aus Pyridin und wenig Wasser derbe gelbliche Kristalle bildet, die bei 240° sintern und bei 245° schmelzen.

Das gleiche Hydrazon erhält man, wenn man 3.6 g Benzaldehyd-thiosemicarbazon ($1/50$ Mol) mit 4.6 g Desylchlorid ($1/50$ Mol) in 50 ccm Alkohol auf dem Wasserbade erhitzt. Der Misch-Schmelzpunkt der beiden Hydrazone zeigt keine Erniedrigung.

$C_{22}H_{17}N_3S$ (355.4) Ber. N 11.82 Gef. N 11.85