

125. Hans Beyer, Wolfgang Lässig und Gerhard Ruhlig: Über Thiazole, XV. Mitteil.*): Über die Kondensation von Chloraceton mit Thiosemicarbazid und einige Umlagerungen in der Thiazolreihe

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 9. März 1953)

Die Kondensation von Chloraceton mit Thiosemicarbazid führt in absolut alkoholischer Lösung über *S*-Acetyl-isothiosemicarbazid als faßbarem Zwischenprodukt zum 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid, das andererseits durch Umsetzung von Chloraceton mit Thiosemicarbazid-hydrochlorid in fast quantitativer Ausbeute erhalten wird. Es geht mit Salpetriger Säure in [4-Methyl-thiazolo-(2.3)]-tetrazol über, das auf die gleiche Weise aus 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin erhältlich ist.

Unter bestimmten Reaktionsbedingungen läßt sich 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid sowohl in 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin als auch in 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin intramolekular umlagern. Diese Umlagerungen verlaufen offenbar über *S*-Acetyl-isothiosemicarbazid, da auch dieses durch Wasserabspaltung in die drei soeben genannten Verbindungen überführbar ist.

Die Konstitution des *S*-Acetyl-isothiosemicarbazids konnte auf synthetischem Wege gesichert werden.

In der XII. Mitteil.¹⁾ haben wir Synthesen von Thiazolyl-(2)-hydrazinen beschrieben. Während dort, mit Ausnahme der Darstellung des Thiazolyl-(2)-hydrazins selbst, stets Thiosemicarbazone mit α -halogenierten Ketonen umgesetzt wurden, soll nunmehr über die Reaktionsprodukte, die bei der Kondensation von Thiosemicarbazid bzw. seines Hydrochlorids mit Chloraceton entstehen, und deren Umlagerungen berichtet werden.

Über die Kondensation von Chloraceton mit Thiosemicarbazid liegen in der Literatur nur einige unvollständige Angaben von J. McLean und F. J. Wilson²⁾ vor, auf die wir bereits in der XII. Mitteil.¹⁾ hingewiesen haben. Fest stand lediglich, daß bei dieser Reaktion in konz. salzsaurer Lösung das 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin (IV) gebildet wird, was wir bestätigen können.

Wir fanden nunmehr, daß die Kondensation von Chloraceton mit Thiosemicarbazid in absolut alkoholischer Lösung zu drei verschiedenen kristallisierten Hydrochloriden führt, von denen zwei, nämlich das 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid (II) und das *S*-Acetyl-isothiosemicarbazid (I), in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten.

Wenn man als Primärreaktion der Kondensation die Chlorwasserstoff-Abspaltung zum Thioäther I annimmt, stellt somit II das dritte mögliche Kondensationsprodukt neben den bereits bekannten IV²⁾ und V^{1,2)} dar. Dieser Formulierung entsprechend, gelang es, im Gegensatz zu IV, das eine Triacetyl-Verbindung bildet, in II nur zwei Acetylgruppen einzuführen.

*) XIV. Mitteil.: Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286, 13, [1953]; vergl. G. Ruhlig, Diplomarbeit, Greifswald 1953.

¹⁾ H. Beyer, H. Höhn u. W. Lässig, Chem. Ber. 85, 1122 [1952].

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1937, 556.

1-[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (IX) reagiert, erfolgt mit II auch beim längeren Stehenlassen keine Reaktion.

Nimmt man danach die Konstitution II für die Verbindung, deren Hydrochlorid bei 169° schmilzt, als richtig an, so sind die nachfolgenden Umsetzungen als intramolekulare Umlagerungen anzusehen. Beim Erhitzen mit konz. Salzsäure erhält man quantitativ das bekannte 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin-hydrochlorid (IV) vom Schmp. 224°, das auch durch Erhitzen des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins (V) mit konz. Salzsäure gebildet wird¹⁾. Erwärmt man dagegen das Hydrochlorid von II mit Benzaldehyd in alkoholischer Lösung, so erfolgt (unter gleichzeitiger Umlagerung zu V) Bildung des bekannten Benzaldehyd-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazons (III) vom Schmp. 190–191°, das auf Zusatz von Natriumacetat ausfällt.

Da die gleiche Umlagerung mit der freien Base II bei Zusatz eines Tropfens Eisessig bedeutend längerer Zeit bedarf, möchten wir die Primärreaktion dieser Umlagerung (als auch der zu IV) als Folge einer von der Wasserstoff-Ionenkonzentration abhängigen Hydrolyse der C–N-Bindung in der 3.4-Stellung des Thiazolonringes in II annehmen. Aus den sich jeweils einstellenden Hydrolyse-Gleichgewichten werden sich die Verbindungen abscheiden, die bei dem betreffenden p_H am schwersten hydrolysierbar sind. Im ersteren Fall wäre dies das Thiodiazin-Derivat IV, das im Vergleich zu den beiden anderen Heterocyclen besondere Stabilität aufweist. Diese zeigt sich vor allem darin, daß IV keinen weiteren Umlagerungen zugänglich ist.

Die durch Hydrolyse eingeleiteten Umlagerungen müßten über das *S*-Acetyl-isothiosemicarbazid (I) als Zwischenprodukt verlaufen. Seine Isolierung gelang hier jedoch nicht. Wie aber eingangs erwähnt wurde, erhielten wir I durch Umsetzung von Chloraceton mit Thiosemicarbazid in absolutem Alkohol und konnten seine Konstitution wie folgt sichern. Zunächst beobachteten wir beim Versetzen des Hydrochlorids I mit Laugen das Auftreten einer tiefblauen Färbung, die auf die Bildung von 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin (V) schließen läßt. Nur auf Zugabe von schwachen Alkalien, z.B. von Soda, gelang es, die farblose, sehr unbeständige Base von I zu isolieren. Der Konstitutionsbeweis für diese Base konnte auf folgendem Wege geführt werden: Kondensiert man Rhodanaceton mit Hydrazinhydrat, so entsteht je nach der Reihenfolge des Zusammengebens der beiden Reaktionspartner entweder das Rhodanaceton-azin (VII) oder das *S*-Acetyl-isothiosemicarbazid-hydrazon (VIII). Letzteres konnte andererseits aus der von uns erhaltenen Base I bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat in etwa 50-proz. Ausbeute erhalten werden. Mit konz. Salzsäure spaltet VIII Thiosemicarbazid-hydrochlorid ab, wodurch seine Konstitution als gesichert anzusehen ist.

Als weitere Stütze für den von uns für die Umlagerungen von II in IV bzw. V angenommenen Mechanismus diene die Überführung des Thioäthers I unter Wasseraustritt in die drei möglichen Kondensationsprodukte II, V (III) oder IV:

1.) Beim Erhitzen der Base von I in absol. Alkohol kann II in 40-proz. Ausbeute isoliert werden.

2.) Mit Benzaldehyd erhält man aus I das Hydrazon III.

3.) I geht mit konz. Salzsäure in IV über.

Mit der Auffindung des Zwischenproduktes I bei der Hantzschschen Thiazol-Synthese mit Thiosemicarbazid und dem neuen Reaktionsprodukt II, dessen Bildung aus dem Thioäther I durch Wasser-Abspaltung aus der Enolform mit dem Proton des N²-Atoms zurückzuführen ist, wurden neue Einblicke in den Reaktionsmechanismus möglich. Da im Gegensatz zu diesem Chemismus in neutraler Lösung bei der Kondensation im sauren Medium halogenhaltige Zwischenprodukte gefaßt werden, behalten wir uns endgültige Aussagen über die Reaktionsmechanismen noch für eine nachfolgende Veröffentlichung vor, bei der über diese Zwischenprodukte berichtet werden soll.

Während der Abfassung der vorliegenden Mitteilung wurde uns von Hrn. Prof. Dr. G. Fodor freundlicherweise eine Arbeit über „Synthese und Struktur des 2-Hydrazino-4-methyl-thiazols“³⁾ übersandt. Nach den Angaben der ungarischen Autoren vermuten wir, daß sie unabhängig von uns das Produkt II isoliert haben. Dafür spricht außer dem von ihnen gefundenen Schmp. 140° für die freie Base auch das Mißlingen der versuchten Umsetzung mit Ammoniumrhodanid zum 1-[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid. Unter Berücksichtigung der von uns beobachteten Umlagerungen dürften die dort durchgeführten Versuche anders zu deuten sein.

Beschreibung der Versuche

Kondensation von Chloraceton mit Thiosemicarbazid

S-Acetonyl-isothiosemicarbazid-hydrochlorid (I): 91 g gepulvertes Thiosemicarbazid (1 Mol) werden in 750 ccm absol. Alkohol mit 92 g Chloraceton (1 Mol) vermischt und auf ein siedendes Wasserbad gebracht. Nach der Auflösung wird noch weitere 3 Min. erhitzt und dann in eine Eis-Kochsalz-Mischung eingestellt. Innerhalb der ersten 10 Stdn. kristallisiert das 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid-hydrochlorid (II) aus (Ausb. etwa 40% d.Th.). Aus der Mutterlauge scheidet sich beim weiteren Stehen ein in gelben Nadelbüscheln kristallisierendes Hydrochlorid noch unbekannter Konstitution ab. Dieses wird ebenfalls abfiltriert; nach etwa acht Tagen beginnt im Filtrat die Kristallisation von I in derben Prismen. Durch Umkristallisieren aus 80-proz. Alkohol mit Aktivkohle erhält man das Hydrochlorid rein; Schmp. 119 bis 120° (Ausb. 50 g = 27.3% d.Th.).

$C_4H_9ON_3S \cdot HCl$ (183.7) Ber. C 26.15 H 5.49 S 17.45 Cl 19.31

Gef. C 26.21 H 5.55 S 17.51 Cl 19.37

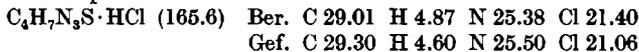
Zur Darstellung der freien Base wird 1 g des Hydrochlorids warm in 5 ccm Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen überschichtet man mit 5 ccm Äther und setzt 3 ccm einer gesätt. Soda-Lösung hinzu. Die ölig ausfallende Base wird durch kräftiges Umrühren im Äther suspendiert, worauf sofort die Kristallisation gelber Nadeln einsetzt. Die Kristalle sind äußerst unbeständig und nur in trockenem Zustand kurze Zeit haltbar; sehr bald erfolgt Verharzung unter Violettfärbung. Die Umkristallisation aus Chloroform ist mit erheblichen Verlusten verbunden; der Schmelzpunkt beträgt unverändert 109°.

$C_4H_9ON_3S$ (147.2) Ber. N 28.55 Gef. N 27.60

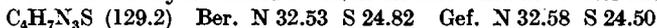
3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid (II): 5.7 g feingepulvertes Thiosemicarbazid-hydrochlorid (0.045 Mol) werden in 80 ccm absol. Alkohol suspendiert und nach Zugabe von 5.4 g Chloraceton (0.06 Mol) etwa zwei Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Aus der vorübergehend klaren, hellgelben Lösung scheidet sich das Hydrochlorid von II ab. Zur Erhöhung der Ausbeute auf etwa 75% stellt man das Reaktions-

³⁾ Acta chim. Acad. Sci. hung. 2, 189 [1952].

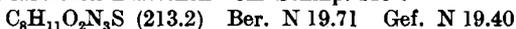
produkt einige Stunden in ein Wasserbad von 35° ein. Nach dem Filtrieren werden die erhaltenen Kristalle zweimal aus absol. Alkohol umkristallisiert. Sie bilden quadratische Blättchen vom Schmp. 169°.



Zur Darstellung der freien Base II werden 1.7 g des Hydrochlorids in wenig Wasser gelöst und unter Eiskühlung 1 ccm 50-proz. Natronlauge hinzugegeben. Der ausfallende, gelbliche Niederschlag kristallisiert aus Chloroform in farblosen Blättchen vom Schmp. 136°. Sowohl das Hydrochlorid als auch die Base sind in Wasser leicht löslich.



Diacetyl-Verbindung von II: 1.3 g der freien Base ($\frac{1}{100}$ Mol) werden mit 10 ccm Acetanhydrid 5 Min. zum Sieden erhitzt. Die entstandene Lösung wird auf die Hälfte des Volumens eingedampft. Die ausfallende Diacetyl-Verbindung kristallisiert aus verd. Essigsäure in farblosen Blättchen vom Schmp. 118°.



Umsetzungen von 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid (II)

Umlagerung von II in 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin (IV): 1.65 g Hydrochlorid von II ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 5 ccm absol. Alkohol und 5 ccm konz. Salzsäure drei Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung kristallisiert das Hydrochlorid von IV in farblosen, derben Kristallen aus. Aus Alkohol umkristallisiert, schmelzen sie bei 224° (McLean und Wilson: Schmp. 228°); Ausb. quantitativ. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem nach McLean hergestellten Produkt zeigt keine Erniedrigung.

Umlagerung von II in 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin (V) (als Benzal-Verbindung III): Die Geschwindigkeit dieser Umlagerung ist deutlich vom p_{H} der Lösung und der Temperatur abhängig.

a) 1.65 g Hydrochlorid von II ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 10 ccm Alkohol mit 1.1 g Benzaldehyd ($\frac{1}{100}$ Mol) kurz aufgekocht. Nach Zugabe von 1 g Natriumacetat in 4 ccm Wasser fällt sofort das 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazon des Benzaldehyds (III) in gelben Nadeln aus.

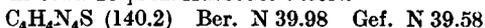
b) 1.3 g II ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 10 ccm Alkohol und 4 ccm Wasser gelöst und mit 1.1 g Benzaldehyd ($\frac{1}{100}$ Mol) unter Zusatz eines Tropfens Eisessig erhitzt. Hier fällt erst nach längerem Erhitzen die Benzal-Verbindung aus. Ohne Erwärmen benötigt diese Umsetzung etwa drei Stdn. bis zur vollständigen Reaktion.

Vergleichsweise sei hier die Benzalhydrazon-Bildung mit dem 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin (V)¹ beschrieben: 1.65 g Hydrochlorid von V ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 10 ccm verd. Alkohol in der Kälte gelöst und mit 1.1 g Benzaldehyd ($\frac{1}{100}$ Mol) versetzt. Auf Zugabe von gesätt. Natriumacetat-Lösung fällt sofort die Benzal-Verbindung III aus.

Die jeweils nahezu quantitativ erhaltene Base wird aus Alkohol umgelöst und zeigt den Schmp. 190–191°.

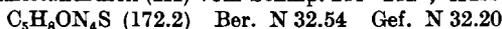
[4-Methyl-thiazolo-(2.3)]-tetrazol (VI), a) 3.3 g Hydrochlorid von II ($\frac{1}{50}$ Mol) werden in 20 ccm *n* HCl gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit $\frac{1}{50}$ Mol Natriumnitrit-Lösung versetzt. Nach einiger Zeit scheiden sich dunkelbraune Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle in Form farbloser Blättchen (VI) vom Schmp. 114–115° erhalten werden; Ausb. 60% d. Theorie.

b) 1.65 g Hydrochlorid von V ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 10 ccm *n* HCl gelöst und wie oben beschrieben mit Natriumnitrit-Lösung ($\frac{1}{100}$ Mol) versetzt. Unter sofortiger Verfärbung scheidet sich ein dunkelbraunes Harz ab, das allmählich kristallin erstarrt. Beim vorsichtigen Auslaugen mit Alkohol gelingt es, eine hellgelbe, krist. Substanz (vermutlich die Nitroso-Verbindung) zu isolieren, die beim Erhitzen in Wasser die unter a) beschriebene Verbindung VI in etwa 25-proz. Ausbeute liefert.



1-[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-semicarbazid (IX): 1.65 g Hydrochlorid von V ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 5 ccm Wasser kalt aufgelöst und mit einer Lösung von 0.7 g Ka-

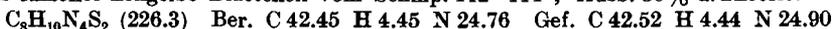
liumcyanat ($1/_{100}$ Mol + Überschuß) in 3 ccm Wasser versetzt. Es erfolgt sofort Reaktion und Ausscheidung hellgelber Kristalle. Aus Wasser mit wenig Alkohol und A-Kohle blaßgelbe Kristalldrusen (IX) vom Schmp. 211–212°; Ausb. quantitativ.



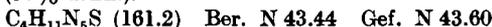
Versuchte man die gleiche Umsetzung mit 1.65 g des Hydrochlorids von II ($1/_{100}$ Mol), so erfolgte hier nur langsam eine Violettfärbung der Lösung. Selbst nach 24stdg. Stehenlassen hatte sich kein Niederschlag gebildet. Beim Erhitzen erhielt man schließlich dunkelbraune Harze, aus denen keine krist. Stoffe isoliert werden konnten.

Umsetzung von Rhodanaceton mit Hydrazinhydrat

a) Rhodanaceton-azin (VII): Zu einer Lösung von 6 g Rhodanaceton⁴⁾ ($1/_{20}$ Mol) in 20 ccm Alkohol wird unter Eiskühlung und kräftigem Rühren eine Lösung von 1.25 g 98-proz. Hydrazinhydrat ($1/_{40}$ Mol) in 15 ccm Alkohol eingetropf. Danach fügt man 12.5 ccm 2*n* HCl hinzu, worauf sofort die Abscheidung des Ketazins VII einsetzt. Aus Alkohol hellgelbe Blättchen vom Schmp. 112–114°; Ausb. 50% d.Theorie.



b) *S*-Acetonyl-isothiosemicarbazid-hydrazon (VIII): In eine Lösung von 2.5 g Hydrazinhydrat ($1/_{20}$ Mol) in 35 ccm absol. Alkohol wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Turbinieren eine Lösung von 3 g Rhodanaceton ($1/_{40}$ Mol) in 20 ccm absol. Alkohol eingetropf. Die hellgelb gefärbte Lösung wird noch etwa 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann i. Vak. bis auf 15 ccm eingedampft. Die sich abscheidenden Kristalle von VIII bilden aus Alkohol hellgelbe, spießige Blättchen vom Schmp. 178° (Zers.); Ausb. 1.2 g (30% d.Th.).



1.8 g *S*-Acetonyl-isothiosemicarbazid-hydrochlorid (I) ($1/_{100}$ Mol) werden in 30 ccm Alkohol suspendiert. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren fügt man nacheinander 0.4 g Natriumhydroxyd ($1/_{100}$ Mol) in wenig Wasser und 0.5 g Hydrazinhydrat ($1/_{100}$ Mol) hinzu. Der nach etwa 2 Stdn. gebildete Niederschlag wird aus Alkohol unter Zusatz von wenig A-Kohle umgelöst. Es entstehen die gleichen Kristalle von VIII wie unter b) vom Schmp. und Misch-Schmp. 178°; Ausb. 0.7 g (43.4% d.Th.). Die Substanz löst sich in kalter konz. Salzsäure; nach kurzer Zeit scheidet sich Thiosemicarbazid-hydrochlorid aus, das durch Schmelzpunkt und Analyse identifiziert werden kann.

Kondensationen von *S*-Acetonyl-isothiosemicarbazid-hydrochlorid (I)

a) Selbstkondensation zu 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin-hydrochlorid (IV): 1.8 g I ($1/_{100}$ Mol) werden in einer Mischung von 10 ccm Alkohol und 10 ccm konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen auf die Hälfte des Volumens kristallisiert beim Abkühlen das Hydrochlorid von IV aus. Schmp. 224° (McLean und Wilson: 228°); Ausb. 66% d.Theorie.

b) Kondensation mit Benzaldehyd zum Benzaldehyd-4-methyl-thiazolyl-(2)-hydrazon (III): 0.9 g ($1/_{200}$ Mol) I in 6 ccm Alkohol + 6 ccm Wasser werden mit 0.55 g Benzaldehyd ($1/_{200}$ Mol) in 2 ccm Alkohol erhitzt. Aus der hellgelben Lösung fällt beim Versetzen mit gesätt. Natriumacetat-Lösung die Benzal-Verbindung III in hellgelben Nadeln aus. Aus Alkohol umkristallisiert, zeigen sie den Schmp. 190–191°; Ausb. 75% d.Theorie. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus Chloraceton und Benzaldehydthiosemicarbazon erhaltenen Produkt zeigt keine Erniedrigung.

c) Selbstkondensation zum Hydrochlorid des 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imids (II): 1.8 g ($1/_{100}$ Mol) I werden in 30 ccm Alkohol mit 1 g feingepulvertem Kaliumacetat 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Die entstehende rote Lösung wird heiß filtriert und auf 0° abgekühlt. Beim Einleiten von Chlorwasserstoffgas fällt das Hydrochlorid von II als hellgelber Niederschlag aus. Aus wenig absol. Alkohol quadratische Kristalle vom Schmp. 168–169°; Ausb. 57% d.Theorie.

Der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus Chloraceton und Thiosemicarbazid-hydrochlorid erhaltenen Produkt liegt ebenfalls bei 168°.

⁴⁾ J. Tscherniac, J. chem. Soc. [London] 115, 7071 [1919].