

## 221. Hans Beyer und Wolfgang Lässig: Über Thiazole, XVI. Mitteil.\*): Über die Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 4. August 1953)

Bei der Kondensation von  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther mit 1-Phenyl-thiosemicarbazid bzw. 1-[*p*-Sulfonamido-phenyl]-thiosemicarbazid konnten halogenhaltige Zwischenprodukte vom Typ des  $N^4$ -[ $\beta$ -Chlor-äthyliden]- $N^1$ -phenyl-thiosemicarbazids gefaßt werden, die sich in 2-Phenyl- bzw. 2-[*p*-Sulfonamido-phenyl]-hydrazino-thiazol überführen ließen.

In der V. Mitteil.<sup>1)</sup> berichteten wir über die Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther in alkoholischer Lösung. Es wurde dabei neben wenig 2-Phenylhydrazino-thiazol (II) hauptsächlich 2-Amino-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol (III) erhalten, das aus II unter der Einwirkung von H-Ionen durch benzidinartige Umlagerung entsteht. Da der  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther nach V. Traumann<sup>2)</sup> bei Umsetzungen in je 1 Mol. Chloracetaldehyd, Alkohol und Chlorwasserstoff zerfällt und andererseits auch stets geringe Mengen Chlorwasserstoff mit dem Dichloräther in die jeweilige Reaktion eingeschleppt werden, schien die Vermeidung der benzidinartigen Umlagerung von II zu III nur durch Pufferung möglich. Versuche, die in dieser Richtung unternommen wurden, führten jedoch infolge von Nebenreaktionen zu keinem befriedigenden Darstellungsverfahren für II.

Wir fanden nun, daß die Synthese von II besser über ein bei der Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther in alkoholischer Lösung bei etwa 65° als Hydrochlorid in sehr guter Ausbeute entstehendes Zwischenprodukt (I) möglich ist<sup>3)</sup>. Man erhält es auch nahezu quantitativ beim Erhitzen der beiden Reaktionspartner in konz. Salzsäure. Das anfallende Hydrochlorid von I geht beim Erwärmen in einer verdünnt alkoholischen Natriumacetat-Lösung unter Ringschluß in 2-Phenylhydrazino-thiazol (II) über. Auf Grund dieser Reaktion sowie der Analysenergebnisse der Base I, des Hydrochlorids und ihrer Acetyl-Verbindung möchten wir diese Verbindung als  $N^4$ -[ $\beta$ -Chlor-äthyliden]- $N^1$ -phenyl-thiosemicarbazid (I) auffassen.

Da jedoch nach unseren Erfahrungen bei der Kondensation von Thiosemicarbazid mit Chloraceton<sup>4)</sup> auch nachträgliche Umlagerungen der primär durch Ringschluß sich bildenden Heterocyclen erfolgen können, sind auch die Konstitutionsformeln Ia, Ib und Ic in Erwägung zu ziehen.

Aus Ia sollte man beim Ringschluß das bisher unbekannte 3-Phenylamino-thiazolon-(2)-imid (IV) erwarten, während aus Ib das ebenfalls noch nicht dargestellte 4-Phenyl-1.3.4-thiodiazin (V) entstehen müßte. Demgegenüber erhielten wir bei den Ringschlußreaktionen unter den verschiedensten Bedingungen aus I stets nur II. Auch die direkte

\* XV. Mitteil.: Chem. Ber. 86, 764 [1953]; vergl. auch W. Lässig, Dissertat. Greifswald, 1951. Auszugsweise vorgetragen auf der Chemiedozententagung in Braunschweig 1952, siehe Angew. Chem. 64, 593 [1952].

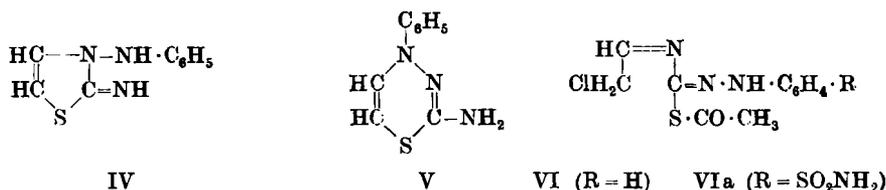
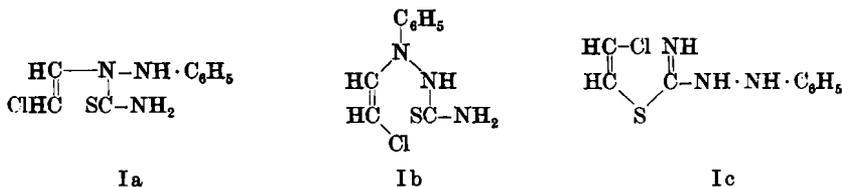
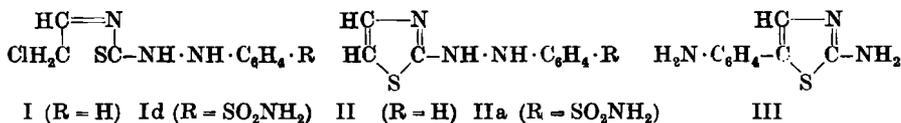
1) H. Beyer u. G. Henseke, Chem. Ber. 83, 247 [1950].

2) Liebigs Ann. Chem. 249, 36 [1888].

3) Die Verbindung wurde bereits in der V. Mitteilung<sup>1)</sup> erwähnt, jedoch konnte der Konstitutionsbeweis damals noch nicht erbracht werden.

4) H. Beyer, W. Lässig u. G. Ruhlig, Chem. Ber. 86, 764 [1953].

Darstellung von V durch Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther in konz. Salzsäure gelang bisher nicht. Statt dessen wurde bei kurzem Erhitzen quantitativ das Hydrochlorid von I oder nach 24stdg. Erhitzen z.Tl. III gebildet.



Eine rückläufige Umlagerung von V bzw. von IV über II nach III möchten wir aus Analogiegründen zu den Umlagerungen in der Thiosemicarbazidreihe<sup>3)</sup> ausschließen. Die noch zu erwägende Konstitution Ic scheidet aus, da die aus dem Zwischenprodukt I gewonnene Acetyl-Verbindung sich bei der Prüfung mittels der „verzögerten“ Nitroprussidnatrium-Reaktion von F. Lynen und E. Reichert<sup>5)</sup> als *S*-Acetyl-Verbindung (VI) erweist.

Interessant ist ferner, daß unabhängig davon, ob  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther, Chloracetaldehyd bzw. dessen Hydrat oder Chloracetal mit 1-Phenyl-thiosemicarbazid kondensiert werden, stets das Hydrochlorid von I entsteht, sofern die Acidität des Mediums mindestens der einer 2*n* Salzsäure entspricht. Das Hydrochlorid von I läßt sich aus heißer verd. Salzsäure gut umkristallisieren, ohne daß eine Reaktion eintritt. Erst in neutraler Lösung erfolgt beim Kochen merklich Ringschluß zu II, der auf Zugabe von Natriumacetat vollständig wird.

Die von uns entwickelte Darstellungsmethode für II konnte ferner mit Erfolg zur Synthese des 2-[*p*-Sulfonamido-phenyl]-hydrazino-thiazols (IIa) angewandt werden. Auch hier bleibt die Kondensation des *p*-Sulfonamido-phenyl-thiosemicarbazids mit  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther in saurem Medium auf der Stufe des *N*<sup>4</sup>-[ $\beta$ -Chlor-äthyliden]-*N*<sup>1</sup>-[*p*-sulfonamido-phenyl]-thiosemicarbazids (Id) stehen, das als Hydrochlorid isoliert und ebenfalls als *S*-Acetyl-Verbindung (VIa) charakterisiert wurde. Aus Id entsteht beim Erhitzen mit Natriumacetat unter Ringschluß IIa.

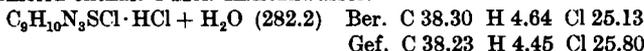
Die Oxydation von IIa mit Eisen(III)-chlorid in verd. Aceton liefert eine hellbraune Azo-Verbindung. Die Verbindung IIa löst sich sowohl in verd. Säuren als auch in Laugen; die alkalischen Lösungen werden durch Luftsauerstoff rasch oxydiert. Die Base IIa ist in Wasser wenig löslich, zeigt jedoch bei Testversuchen in vitro eine deutliche Hemmwirkung auf das Wachstum von Staphylokokken.

<sup>5)</sup> Angew. Chemie 68, 47 [1951], Liebigs Ann. Chem. 574, 11 [1951].

Im Gegensatz zur Hantzschschen Thiazolsynthese in neutralem Medium, bei der primär Abspaltung von Halogenwasserstoff unter Bildung eines Thioäthers erfolgt, haben wir hier erstmalig im sauren Medium als Primärreaktion eine Wasserabspaltung aus der Carbonylgruppe des Aldehyds und der  $N^4$ -Aminogruppe des Phenylthiosemicarbazids beobachtet. In diesem Zusammenhang sei auf die Kondensation von Thiosemicarbazid mit  $\alpha$ - $\beta$ -Dichlordiäthyläther hingewiesen, bei der ebenfalls ein analoges halogenhaltiges Zwischenprodukt isoliert werden konnte<sup>6</sup>). Über weitere durch Kondensation anderer  $\alpha$ -Halogenketo-Verbindungen mit Thiosemicarbazid darstellbare, halogenhaltige Zwischenprodukte wird in Kürze berichtet werden.

#### Beschreibung der Versuche

$N^4$ -[ $\beta$ -Chlor-äthyliden]- $N^1$ -phenyl-thiosemicarbazid (I): a) 10 g fein gepulvertes 1-Phenyl-thiosemicarbazid ( $^{6/100}$  Mol) werden in 50 ccm Äthanol suspendiert und nach Versetzen mit 15 ccm  $\alpha$ - $\beta$ -Dichlor-diäthyläther ( $^{6/100}$  Mol + geringem Überschuß) auf 65° erwärmt. Nach 1 Stde. wird die hellbraune, klare Lösung i. Vak. bis zum Sirup eingengt, der nach Aufnahme in 200 ccm Äther und Zugabe einiger Tropfen konz. Salzsäure einen kristallinen Niederschlag liefert. Die schwach braun gefärbten Stäbchen des Hydrochlorids von I schmelzen nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Alkohol: konz. Salzsäure: Wasser (1:1:3) bei 114–116°; Ausb. 14 g (87% d. Th.). Das Hydrochlorid enthält 1 Mol. Kristallwasser.

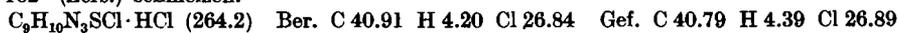


b) 16.7 g fein gepulvertes 1-Phenyl-thiosemicarbazid ( $^{1/10}$  Mol) werden in 75 ccm konz. Salzsäure (d 1.9) suspendiert und unter kräftigem Rühren mit 16 g  $\alpha$ - $\beta$ -Dichlor-diäthyläther ( $^{1/10}$  Mol + Überschuß) versetzt. Unter Selbsterwärmung geht das 1-Phenyl-thiosemicarbazid in Lösung. Zum Schluß erhitzt man kurze Zeit zum Sieden, gibt zu der schwach violetten Lösung 30 ccm Alkohol und 60 ccm Wasser sowie etwas Tierkohle, kocht nochmals auf und filtriert. Beim Erkalten scheidet sich das Hydrochlorid von I in langen, farblosen Nadeln ab. Die Ausb. kann durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. noch gesteigert werden; Gesamtausb. nahezu quantitativ.

c) An Stelle des Dichloräthers kann man nach Verfahren b) 15.2 g Chloracetal ( $^{1/10}$  Mol) verwenden und erhält bei gleicher Aufarbeitung das Hydrochlorid von I fast quantitativ.

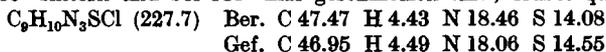
d) Zu demselben Ergebnis führt die Umsetzung nach Verfahren b), wenn an Stelle des Dichloräthers 9.65 g Chloracetaldehyd ( $^{1/10}$  Mol) verwendet werden.

Wasserfrei erhält man das Hydrochlorid von I, wenn man es in wasserfreiem Aceton löst und zum Sieden erhitzt. Es bildet dann farblose, verfilzte Nadelbüschel, die bei 162° (Zers.) schmelzen.

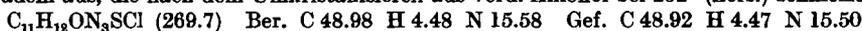


Löst man das bei 162° schmelzende Hydrochlorid in wasserhaltigen Lösungsmitteln, so kristallisiert wieder die kristallwasserhaltige Modifikation vom Schmp. 114–116° aus.

Freie Base I: 2.64 g des Hydrochlorids von I ( $^{1/100}$  Mol) werden in 10 ccm verd. Aceton gelöst. Auf Zugabe von wäßr. Natriumacetat-Lösung fällt die Base kristallin aus. Nach erneutem Auflösen aus Aceton + Wasser bildet sie farblose, rhombische Blättchen, die ab 160° sintern und bei 183° klar geschmolzen sind; Ausb. quantitativ.



S-Acetyl-Verbindung (VI): 1 g der freien Base I wird in 6 ccm Acetanhydrid zum Sieden erhitzt und die Lösung mit viel Wasser verdünnt. Hierbei fallen rhombische Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 232° (Zers.) schmelzen.



<sup>6</sup>) Vergl. H. Beyer, H. Höhn u. W. Lässig, Chem. Ber. 85, 1123 [1952].

Löst man VI in verd. Alkohol und fügt Nitroprussidnatrium und einen Tropfen Kalilauge hinzu, so tritt allmählich analog der Verseifungsgeschwindigkeit des Esters eine Violettfärbung auf. Diese Reaktion spricht für das Vorliegen einer *S*-Acetylgruppe.

2-Phenylhydrazino-thiazol (II): 2.64 g des Hydrochlorids von I ( $1/100$  Mol) werden in 25 ccm Alkohol gelöst und nach Zugabe von 3 g Natriumacetat ( $2/100$  Mol + geringem Überschuß) in 6 ccm Wasser 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Eingießen der hellbraunen Lösung in 250 ccm Wasser fällt die Base II als Öl aus. Sie wird mit Chloroform extrahiert und bildet daraus derbe, gelbe Kristalle. Bei der Umkristallisation aus verd. Alkohol erhält man rhombische, derbe Spieße, die bei  $148^{\circ}$  unter Braunfärbung schmelzen; Ausb. 1.2 g (63% d.Th.).

2-Amino-5-[*p*-amino-phenyl]-thiazol (III): 1.9 g II ( $1/100$  Mol) werden in 5 ccm Alkohol und 5 ccm konz. Salzsäure 2 Min. gekocht. Beim Erkalten kristallisiert das Dihydrochlorid von III in farblosen Nadeln, die erst oberhalb von  $300^{\circ}$  schmelzen; Ausb. quantitativ.

*N*<sup>4</sup>-[ $\beta$ -Chlor-äthyliden]-*N*<sup>1</sup>-[*p*-sulfonamido-phenyl]-thiosemicarbazid (Id): 11.7 g *p*-Sulfonamido-phenyl-thiosemicarbazid ( $1/20$  Mol) werden in 75 ccm 2*n* Salzsäure suspendiert, mit 8 g  $\alpha,\beta$ -Dichlor-diäthyläther ( $1/30$  Mol + geringem Überschuß) versetzt und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur kräftig gerührt. Das Ausgangsmaterial geht in Lösung, und es scheiden sich gleichzeitig lanzettförmige Kristalle ab. Nach dem Absaugen löst man diese in heißem, wäßrigen Aceton, kocht kurz mit Tierkohle auf und versetzt das Filtrat mit konz. Salzsäure. Hierbei fällt das Hydrochlorid von Id in Form farbloser, prismatischer Kristalle aus. Schmp.  $192^{\circ}$  (Zers.); Ausb. 10.3 g (60% d.Th.).  $C_9H_{11}O_2N_4S_2Cl \cdot HCl$  (343.3) Ber. C 31.49 H 3.52 N 16.32 Gef. C 31.19 H 3.68 N 16.40

Freie Base Id: 1 g des Hydrochlorids werden in 3 ccm Alkohol und 2 ccm Wasser heiß gelöst und die Lösung mit gesättigter Natriumacetat-Lösung versetzt, wobei die Base Id in farblosen, rhombischen Blättchen ausfällt. Nach dem Umlösen aus Aceton + Wasser schmilzt sie bei  $202^{\circ}$  (Zers.).

$C_9H_{11}O_2N_4S_2Cl$  (306.8) Ber. C 35.23 H 3.61 N 18.26 Gef. C 35.86 H 3.50 N 18.28

*S*-Acetyl-Verbindung (VIa): 1 g der Base Id wird in 6 ccm Acetanhydrid heiß gelöst; in der Kälte fällt die Acetyl-Verbindung quantitativ aus. Nach Umlösen aus Pyridin + Wasser i. Ggw. von Tierkohle bildet sie farblose Blättchen vom Schmp.  $185^{\circ}$  (Zers.); Ausb. theoretisch.

$C_{11}H_{13}O_3N_4S_2Cl$  (348.8) Ber. N 16.06 S 18.38 Gef. N 16.26 S 18.63

2-[*p*-Sulfonamido-phenyl-hydrazino]-thiazol (IIa): 3.5 g des Hydrochlorids Id werden in 10 ccm Alkohol mit einer Lösung von 1.7 g Natriumacetat in 4 ccm Wasser versetzt und 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus der roten Lösung fällt beim langsamen Verdünnen mit Wasser ein hellroter, kristalliner Niederschlag aus, der zur Reinigung in verd. Salzsäure heiß gelöst und mit Tierkohle behandelt wird. Aus dem Filtrat scheidet sich auf Zugabe von konz. Salzsäure das Hydrochlorid von IIa in Form farbloser Stäbchen ab; Schmp.  $196^{\circ}$  (Zers.). Löst man dieses in 80-proz. Alkohol und fügt eine Natriumacetat-Lösung hinzu, so kristallisiert die freie Base IIa in Prismen aus, die nach mehrmaligem Umlösen aus 80-proz. Alkohol fast farblos erhalten werden. Schmp.  $190^{\circ}$  (Zers.); Ausb. 2 g (77% d.Th.).

$C_9H_{10}O_2N_4S_2$  (270.3) Ber. N 20.72 Gef. N 20.56

2-[*p*-Sulfonamido-phenyl]-azothiazol: 1 g des Hydrochlorids von IIa wird in wenig verd. Aceton gelöst und mit Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt, wobei sich die Azo-Verbindung sofort in Form hellbrauner, rhombischer Kristalle abscheidet. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton + Wasser bei  $189^{\circ}$  (Zers.).

$C_9H_9O_2N_4S_2$  (268.3) Ber. N 20.88 Gef. N 21.10