

33. Hans Beyer und Ehrenfried Bulka: Über Thiazole, XIX. Mittel.:*) Über die Bildung von 2-Phenylhydrazino-thiazolen und von 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazinen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]
(Eingegangen am 5. Dezember 1953)

Die Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit α -Halogenketonen führt in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration zu 2-Phenylhydrazino-thiazolen bzw. deren benzidinartig umgelagerten Produkten oder zu 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazinen. Es wird über die Darstellung einiger 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine und des 2-Phenylhydrazino-4.5-dimethyl-thiazols berichtet. Eine Umlagerung der 2-Phenylhydrazino-thiazole durch Salzsäure in die 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine trat nicht ein.

In Verfolg der Untersuchungen von H. Beyer und G. Henseke¹⁾ über 2-Phenylhydrazino-thiazole wurden durch Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit α -Halogenketonen in konz. Salzsäure die isomeren 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine dargestellt.

Die ersten Literaturangaben über die Stoffklasse der 2-Amino-1.3.4-thiodiazine finden sich bei P. K. Bose und Mitarbb.²⁾ Sie erhielten bei der Umsetzung von Thiosemicarbaziden mit α -Halogenketonen in alkoholischer Lösung in Abhängigkeit von den Substituenten entweder Derivate des 2-Amino-1.3.4-thiodiazins oder des isomeren Thiazolyl-(2)-hydrazins. Mit 1-Phenyl-thiosemicarbazid führten die Kondensationen jedoch nur zu Thiazolabkömmlingen³⁾, die bei unsubstituierter 5-Stellung des Thiazolringes durch nachträgliche Behandlung mit Salzsäure benzidinartig in die entsprechenden 2-Amino-5-[*p*-aminophenyl]-thiazole umgelagert wurden. Später fanden J. McLean und F. J. Wilson⁴⁾, die sich mit der Kondensation von Thiosemicarbazid selbst mit α -Halogenketonen befaßten, daß nur in stark salzsaurem Medium 2-Amino-1.3.4-thiodiazine gebildet werden.

Unsere Vermutung, daß auch die Kondensationen von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit α -Halogenketonen in stark saurem Medium zu Derivaten des 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazins führen müßten, hat sich nunmehr bestätigt, z. B. gewannen wir aus 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit Monochloraceton in konz. Salzsäure in fast quantitativer Ausbeute das Hydrochlorid des 2-Amino-5-methyl-4-phenyl-1.3.4-thiodiazins (Ia). In analoger Weise wurden aus 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit 1-Chlor-butanon-(2), 3-Chlor-butanon-(2) und ω -Chlor-acetophenon die 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine Ib, Ic und Id als Hydrochloride isoliert. Die aus den Hydrochloriden erhaltenen freien Basen Ia bis Id sind im Gegensatz zu den am N⁴ unsubstituierten Analoga wasserunlöslich und erweisen sich wesentlich beständiger als diese. Zur näheren Charakterisierung wurden aus den Basen durch Acetylierung die Diacetylverbindungen hergestellt, die sich sicher von der tautomeren Iminoform ableiten.

Hiermit stimmt auch die Beobachtung von J. McLean und F. J. Wilson überein⁴⁾, die vom 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin eine Triacetylverbindung isolieren konnten.

*) XVIII. Mittel.: H. Beyer u. U. Schultz, Chem. Ber. 87, 78 [1954]; vergl. E. Bulka, Diplomarbeit Greifswald, 1951. ¹⁾ Chem. Ber. 83, 247 [1950].

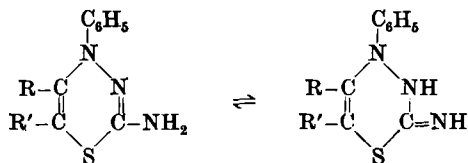
²⁾ C. 1925 I, 528; 1926 I, 1197; 1926 II, 1651; 1927 I, 608; 1927 II, 1706; 1930 II, 3587; 1931 I, 3466. ³⁾ C. 1928 I, 513. ⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1937, 556.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den von P. K. Bose und Mitarbb.²⁾ beschriebenen Monoacetylverbindungen anscheinend um teilacetylierte Produkte oder Gemische.

Versuche, die Stammverbindung I dieser Stoffklasse durch Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit Chloracetaldehyd bzw. α,β -Dichlor-diäthyläther darzustellen, blieben erfolglos, da hierbei stets das ringoffene halogenhaltige Produkt II resultierte, das sich unter den verschiedensten Bedingungen nicht in die Stammverbindung I überführen ließ³⁾. Ebenso gelang es bisher nicht, aus 1-Phenyl-thiosemicarbazid und Desylchlorid das 2-Amino-4.5.6-triphenyl-1.3.4-thiodiazin (If) zu synthetisieren; hier wirken offenbar die drei Phenylgruppen reaktionshemmend ein.

Weiterhin interessierte uns die Frage, ob die 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine auch durch Umlagerung der 2-Phenylhydrazino-thiazole zugänglich seien, sofern die durch H-Ionen bewirkte benzidinartige Umlagerung^{1, 3)} durch Substitution der 5-Stellung im Thiazolring ausgeschlossen ist. Eine derartige Umlagerung hatten J. McLean und F. J. Wilson⁴⁾ und später H. Beyer und Mitarbb.⁶⁾ beim Behandeln des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins mit Salzsäure beobachtet.

Als erstes versuchten wir, das 2-Phenylhydrazino-4-methyl-5-carbäthoxythiazol (IIIa) durch konz. Salzsäure in das 2-Amino-5-methyl-4-phenyl-6-carbäthoxy-1.3.4-thiodiazin (Ie) umzulagern. Als Endprodukt der Umsetzung



(I: R = R' = H)

Ia: R = CH₃, R' = H

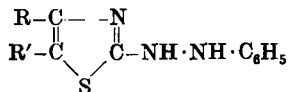
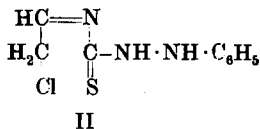
Ib: R = C₂H₅, R' = H

Ic: R = R' = CH₃

Id: R = C₆H₅, R' = H

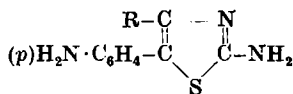
(Ie: R = CH₃, R' = CO₂C₂H₅)

(If: R = R' = C₆H₅)

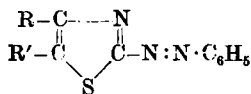


III a: R = CH₃, R' = CO₂C₂H₅

III b: R = R' = CH₃



IV: R = CH₃



V: R = R' = CH₃

wurde jedoch fast quantitativ das 2-Amino-4-methyl-5-[*p*-aminophenyl]-thiazol (IV) isoliert. Demnach ist primär unter dem Einfluß der Säure Verseifung und Decarboxylierung zum 2-Phenylhydrazino-4-methyl-thiazol eingetreten, das sofort der benzidinartigen Umlagerung unterliegt. Selbst die

⁵⁾ H. Beyer u. W. Lässig, Chem. Ber. 86, 1342 [1953].

⁶⁾ H. Beyer, W. Lässig u. G. Ruhlig, Chem. Ber. 86, 764 [1953].

direkte Synthese von Ie durch Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit α -Chlor-acetessigester gelang nicht. Statt dessen wurde quantitativ Ia erhalten. Diese Tatsache läßt sich nur so erklären, daß das intermediär gebildete Ie durch die Salzsäure verseift und dann decarboxyliert wird. Nach Beobachtungen von A. Peratoner⁷⁾ wird α -Chlor-acetessigester bereits beim Erhitzen mit verd. Schwefelsäure in Monochloraceton, Alkohol und Kohlendioxyd gespalten, so daß auch in unserem Fall die Reaktion über Monochloraceton verlaufen sein kann.

Es erschien uns deshalb nur noch der Versuch einer Umlagerung des bisher unbekanntem 2-Phenylhydrazino-4,5-dimethyl-thiazols (IIIb) zu Ic aussichtsreich. Die Synthese von IIIb gelang am besten durch Kondensation von 1-Phenyl-thiosemicarbazid mit 3-Brom-butanon-(2) in alkohol. Lösung. IIIb zeigt die charakteristischen Eigenschaften der 2-Phenylhydrazino-thiazole, wie Oxydierbarkeit zur Azo-Verbindung (V) und Rotfärbung mit konz. Schwefelsäure.

Auch bei IIIb konnte durch Salzsäure keine Umlagerung zu Ic bewirkt werden. Es erscheint uns deshalb nach dem vorliegenden Versuchsmaterial ausgeschlossen, daß sich die 2-Phenylhydrazino-thiazole in die isomeren 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine umlagern lassen. Dieses Verhalten dürfte dem Einfluß des an der Hydrazinogruppe haftenden Phenylkerns zuzuschreiben sein.

Beschreibung der Versuche

2-Amino-5-methyl-4-phenyl-1.3.4-thiodiazin-Hydrochlorid (Ia): 20 g 1-Phenyl-thiosemicarbazid (0.12 Mol) und 11.5 g Monochloraceton (0.125 Mol) werden in 65 cm konz. Salzsäure ca. 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Unter Auflösung des 1-Phenyl-thiosemicarbazids tritt allmählich eine Farbvertiefung der Lösung von Gelb über Braunrot nach Violett ein. Beim Abkühlen erstarrt die Reaktionslösung zu einem dicken Kristallbrei. Rohausb. 25 g (85% d.Th.). Aus verd. Salzsäure/Methanol umkristallisiert; erhält man das Hydrochlorid in farblosen sechseckigen Blättchen vom Schmp. 220° (Zers.).

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot HCl$ (241.7) Ber. N 17.38 S 13.27 Cl 14.67 Gef. N 17.52 S 13.45 Cl 15.20

Freie Base: Das Hydrochlorid wird in warmem Wasser gelöst, abgekühlt und filtriert. Dann gibt man in der Kälte tropfenweise Ammoniak hinzu. Hierbei fällt die freie Base als gelbliches Öl, das nach kurzer Zeit feinkristallin wird, an. Beim Umlösen aus verd. Alkohol kristallisiert sie in langen, gelbbraunen Spießen vom Schmp. 136° (Zers.).

$C_{10}H_{11}N_3S$ (205.3) Ber. C 58.50 H 5.40 N 20.47 S 15.62
Gef. C 58.57 H 5.48 N 20.47 S 15.25

Diacetyl-Verbindung: Man erhitzt das Hydrochlorid mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid auf dem siedenden Wasserbad. Unter Gelbfärbung tritt allmählich Lösung ein. Man engt i. Vak. ein; der zurückbleibende Sirup wird beim Anreiben kristallin. Aus dem feinkristallinen Brei werden durch zweimaliges Umlösen aus wäßrigem Aceton farblose, gut ausgebildete, dreiseitige Prismen vom Schmp. 138° erhalten.

$C_{14}H_{15}O_2N_3S$ (289.4) Ber. N 14.53 $(CH_3CO)_2$ 29.76 Gef. N 14.54 CH_3CO 29.60

2-Amino-5-äthyl-4-phenyl-1.3.4-thiodiazin-Hydrochlorid (Ib): 3.3 g 1-Phenyl-thiosemicarbazid (0.02 Mol) und 2.5 g 1-Chlor-butanon-(2)⁸⁾ (0.024 Mol)

⁷⁾ Gazz. chim. ital. **22** II, 40 [1892].

⁸⁾ Die beiden isomeren Chlorbutanone wurden nach Angaben von M. O. Forster u. H. E. Fierz, J. chem. Soc. [London] **93**, 675 [1908], dargestellt und in einer von J. R. Catch und Mitarbb.¹⁰⁾ beschriebenen Kolonne, gefüllt mit keramischen Berl-Sattellkörpern 2 × 2 mm, getrennt.

werden in 10 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Wasser unter Rückfluß bis zur Lösung gekocht. Beim Erkalten scheidet sich aus der dunkelgefärbten Lösung das Hydrochlorid als Kristallbrei ab. Rohausb. 3.2 g (64% d.Th.). Das Hydrochlorid wird zur Reinigung aus verd. Salzsäure/Alkohol umgelöst, hierbei scheidet es sich in farblosen rechteckigen Blättchen ab. Schmp. 216° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_3S \cdot HCl$ (255.8) Ber. N 16.43 Gef. N 16.38

Freie Base: Man löst das Hydrochlorid in warmem Wasser, filtriert und versetzt mit Ammoniak. Die ölig abgeschiedene Base wird nach einiger Zeit fest. Durch Umlösen aus verd. Methanol erhält man die freie Base in hellgelben sechsseitigen Plättchen vom Schmp. 109°.

$C_{11}H_{13}N_3S$ (219.3) Ber. N 19.16 Gef. N 19.52

Diacetyl-Verbindung: Das Hydrochlorid wird in Essigsäureanhydrid bis zur Lösung gekocht. Beim Eingießen in Wasser scheidet sich die Diacetyl-Verbindung amorph ab. Durch Umlösen aus verd. Essigsäure fällt sie in farblosen, rautenförmigen Kristallen an. Schmp. 127°.

$C_{15}H_{17}O_2N_3S$ (303.4) Ber. N 13.85 Gef. N 13.97

2-Amino-5.6-dimethyl-4-phenyl-1.3.4-thiodiazin-Hydrochlorid (Ic): 10 g 1-Phenyl-thiosemicarbazid (0.06 Mol) und 6.4 g 3-Chlor-butanon-(2^o) (0.06 Mol) erhitzt man in 40 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden. Hierbei tritt heftiges Schäumen und Rotviolett-färbung ein. Die Reaktion ist beendet, wenn sich das 1-Phenyl-thiosemicarbazid vollständig gelöst hat. Die Kristallisation tritt erst unter Eiskühlung ein. Rohausb. 8.6 g (56% d.Th.). Die auf diese Weise erhaltenen rosa gefärbten, sternförmigen Kristalle werden durch mehrmaliges Umlösen aus verd. Salzsäure/Alkohol rein erhalten. Schmp. 232° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_3S \cdot HCl$ (255.8) Ber. N 16.43 S 12.53 Gef. N 16.70 S 12.80

Freie Base: Aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids erhält man durch Zugabe von Ammoniak die freie Base. Die zuerst abgeschiedenen öligen Tropfen werden bei einigem Stehenlassen fest. Zum Umkristallisieren eignet sich am besten Methanol, aus dem die Base in derben, braunen Stäbchen anfällt. Schmp. 146°.

$C_{11}H_{13}N_3S$ (219.3) Ber. N 19.16 S 14.62 Gef. N 19.22 S 14.60

Diacetyl-Verbindung: Man erhitzt das Hydrochlorid mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad, bis es gelöst ist. Dann engt man i. Vak. ein und reibt den erhaltenen Sirup an. Beim Umlösen aus wäßr. Methanol fällt die Diacetyl-Verbindung in farblosen Rauten an. Schmp. 137°.

$C_{15}H_{17}O_2N_3S$ (303.4) Ber. $(CH_3CO)_2$ 28.38 Gef. CH_3CO 28.50

2-Amino-4.5-diphenyl-1.3.4-thiodiazin-Hydrochlorid (Id): 3.35 g 1-Phenyl-thiosemicarbazid (0.02 Mol) und 3.09 g ω -Chlor-acetophenon (0.02 Mol) werden in 25 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Ausgangsstoffe vereinigen sich zu einem Öl, das sich am Boden des Reaktionsgefäßes sammelt. Nach ca. 30 Min. ist eine klare, leicht grünlich gefärbte Lösung entstanden, gleich darauf setzt Kristallisation in der siedend heißen Lösung ein. Rohausb. 5.5 g (90% d.Th.). Man kristallisiert mehrmals aus verd. Salzsäure/Alkohol um und erhält das Hydrochlorid in farblosen Nadeln vom Schmp. 201° (Zers.).

$C_{15}H_{13}N_3S \cdot HCl$ (303.8) Ber. N 13.83 S 10.55 Cl 11.67 Gef. N 13.90 S 10.55 Cl 11.58

Freie Base: Das Hydrochlorid löst man in Wasser und gibt Ammoniak hinzu, worauf die freie Base weiß und feinkristallin ausfällt. Zum Umkristallisieren wird sie in siedendem Alkohol gelöst und in der Siedehitze tropfenweise solange Wasser zugegeben, bis eine leichte Trübung eintritt. Nach dem Erkalten scheidet sich die freie Base im Verlauf von einigen Stunden in Form von derben, braunen Rhomben ab. Schmp. 146°.

$C_{15}H_{13}N_3S$ (267.3) Ber. C 67.39 H 4.90 N 15.72 S 11.99
Gef. C 66.70 H 4.79 N 15.70 S 12.84

Diacetyl-Verbindung: Das Hydrochlorid wird, wie bei der Darstellung der anderen Diacetyl-Verbindungen, mit Essigsäureanhydrid behandelt. Aus wäßrigen

Aceton umkristallisiert, bildet die Diacetyl-Verbindung farblose dreiseitige Prismen vom Schmp. 149°.

$C_{19}H_{17}O_2N_3S$ (351.4) Ber. N 11.96 $(CH_3CO)_2$ 24.50 Gef. N 12.03 CH_3CO 24.90

2-Amino-4-methyl-5-[*p*-aminophenyl]-thiazol (IV): 2 g 2-Phenylhydrazino-4-methyl-5-carbäthoxy-thiazol⁹⁾ erhitzt man in 15 ccm konz. Salzsäure zum Sieden. Hierbei färbt sich die Lösung dunkel und schäumt heftig. Nachdem eine klare Lösung entstanden ist, wird vorsichtig auf dem Wasserbad zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wird mit verd. Salzsäure aufgenommen, filtriert und mit verd. Kalilauge versetzt. Den ausgeschiedenen Niederschlag saugt man ab und kristallisiert ihn aus verd. Alkohol um. Die so erhaltenen Kristalle befreit man von den anhaftenden Harzen durch Übergießen mit siedendem Wasser und Zugabe von Methanol bis zur Lösung. Dann wird mit Kieselgur versetzt, kurz aufgeköcht und filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich die Base in hellbraunen Blättchen ab. Schmp. 181° (Beyer u. Henseke¹⁾ 182–183°, Bose²⁾ 181°).

Dihydrochlorid: Man löst die Base in wenig siedender verd. Salzsäure; beim Abkühlen kristallisiert das Dihydrochlorid in langen Nadeln vom Schmp. 279° (Beyer u. Henseke¹⁾ unscharf oberhalb von 260°).

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot 2HCl$ (278.2) Ber. S 11.52 Cl 25.49 Gef. S 12.34 Cl 25.50

2-Phenylhydrazino-4.5-dimethyl-thiazol-Hydrobromid (IIIb): 8.3 g 1-Phenyl-thiosemicarbazid (0.05 Mol) und 8 g 3-Brom-butanon-(2)¹⁰⁾ (0.05 Mol) werden in 70 ccm absol. Alkohol ca. 1½ Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Mischung erwärmt sich etwas und unter Gelbfärbung geht das 1-Phenyl-thiosemicarbazid in Lösung. Kurze Zeit darauf setzt die Kristallisation des Hydrobromids ein, die man evtl. durch Anreiben herbeiführen muß. Nun läßt man einige Zeit in der Kälte stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit eiskaltem Alkohol. Das Hydrobromid bildet gelbliche unregelmäßige Blättchen, die bei längerem Stehen an der Luft eine grüne Färbung annehmen. Ausb. 11.5 g. Schmp. 137.5° (Zers.).

Das Hydrobromid läßt sich aus Alkohol nur unter teilweiser Oxydation zur Azo-Verbindung umlösen. Beim Lösen in Wasser tritt infolge der geringen Basizität der in 5-Stellung substituierten 2-Phenylhydrazino-thiazole Hydrolyse ein, und es scheidet sich die freie Base ab. Das Hydrochlorid gibt mit konz. Schwefelsäure eine purpurrote Färbung.

Aus der Mutterlauge des obigen Ansatzes erhält man nach Verdünnen mit Wasser und Versetzen mit Ammoniak noch 1 g der freien Base. Gesamtausbe. 86% d. Theorie.

$C_{11}H_{13}N_3S \cdot HBr$ (300.2) Ber. N 14.00 Gef. N 13.51

Freie Base: Durch Versetzen einer Lösung des Hydrobromids in wäßrigem Aceton oder Alkohol mit Ammoniak. Das gelblich gefärbte, zusammengeballte Rohprodukt kann durch vorsichtiges Umlösen aus Äthanol/Dioxan/Wasser kristallisiert erhalten werden. Es bildet hellgelbe, längliche Blättchen, die an der Luft oberflächlich zur orangefarbenen Azo-Verbindung oxydiert werden. Die Base gibt mit konz. Schwefelsäure eine purpurrote Färbung. Schmp. 170° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_3S$ (219.3) Ber. N 19.16 Gef. N 19.20

2-Phenylazo-4.5-dimethyl-thiazol (V): Man löst das Hydrobromid des 2-Phenylhydrazino-4.5-dimethyl-thiazols in Aceton und kocht einige Minuten mit einer wäßrigen Eisen(III)-chlorid-Lösung. Dann gibt man in der Hitze bis zur Trübung Wasser hinzu. Beim Erkalten scheidet sich die Azoverbindung ab, die aus verd. Aceton umgelöst, in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 96° kristallisiert. Die Azo-Verbindung gibt mit konz. Schwefelsäure ebenfalls eine purpurrote Färbung.

$C_{11}H_{11}N_3S$ (217.3) Ber. N 19.34 Gef. N 19.35

⁹⁾ H. Beyer u. G. Henseke, Chem. Ber. 83, 252 [1950].

¹⁰⁾ J. R. Catch, D. F. Elliott, D. H. Hey u. E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] 1948, 272.