

Verseifung der Triacetylverbindung von IV

2.5 g Triacetylverbindung von IV ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 10 ccm konz. Salzsäure $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Einengen der Lösung i.Vak. kristallisiert das Hydrochlorid von IV aus. Schmp. 223°; Ausb. 1.4 g (85% d.Th.).

Umsetzungen der *N*-Acetyl-sulfanyl-amid-Produkte von IV mit *p*-Nitro-benzaldehyd

Zu 1.6 g 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-[4-acetylamino-phenylsulfuryl-imid] ($\frac{1}{200}$ Mol) in 30 ccm Eisessig werden 0.75 g *p*-Nitro-benzaldehyd ($\frac{1}{200}$ Mol) gegeben und kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt die Schiffsche Base XVa aus. Aus Pyridin + Alkohol erhält man derbe, gelbe Blättchen vom Schmp. 253–254°. Nach 2tägigem Trocknen über Diphosphorpentoxyd i.Vak. bei 100° ist die Substanz gewichtskonstant; Ausb. 1.65 g (72% d.Th.).

$C_{16}H_{17}O_6N_3S_2$ (459.5) Ber. N 15.24 Gef. N 15.34

1.7 g 3-Amino-4-äthyl-thiazolon-(2)-[4-acetylamino-phenylsulfuryl-imid] ($\frac{1}{200}$ Mol) und 0.75 g *p*-Nitro-benzaldehyd ($\frac{1}{200}$ Mol) werden analog der Methylverbindung in 30 ccm Eisessig umgesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig schmilzt die Verbindung XVb bei 241°. Nach 2tägigem Trocknen über Diphosphorpentoxyd i.Vak. bei 100° ist die Substanz gewichtskonstant; Ausb. 1.8 g (76% d.Th.).

$C_{20}H_{19}O_6N_3S_2$ (473.5) Ber. N 14.79 Gef. N 14.96

222. Hans Beyer, Wolfgang Lässig, Ehrenfried Bulka und Dieter Behrens: Über Thiazole, XXI. Mitteil.*): Die Synthese von alkylsubstituierten 2-Amino-1.3.4-thiodiazinen und deren Umlagerung in 3-Amino-thiazolon-(2)-imide

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 19. Juli 1954)

Die Kondensation von 3-Chlor-butanon-(2) bzw. α -Brom-propional mit Thiosemicarbazid führt in schwach saurem Medium zu den entsprechenden Thiosemicarbazonen Ia und Ib, die sich in alkoholischer Lösung zum 2-Amino-5.6-dimethyl- (IIa) bzw. 2-Amino-6-methyl-1.3.4-thiodiazin (IIb) cyclisieren. Letztere lagern sich beim Erhitzen mit starker Salzsäure in das 3-Amino-4.5-dimethyl (IVa) bzw. 3-Amino-5-methyl-thiazolon-(2)-imid (IVb) um. Beide Verbindungen werden durch Salpetrige Säure desaminiert. Der Nachweis der hierbei gebildeten, substituierten 2-Amino-thiazole erfolgt durch Diazotierung und Kupplung zu Azofarbstoffen. Bei Einwirkung von Benzaldehyd gehen die beiden obengenannten Thiodiazine in die Benzalverbindungen des 4.5-Dimethyl- (Va) bzw. 5-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins (Vb) über. Auch diese lagern sich unter dem Einfluß von H-Ionen in die entsprechenden Thiazolon-(2)-imide um.

Zum Strukturbeweis der bei den einzelnen intramolekularen Umlagerungen auftretenden Endprodukte werden diese auf anderem Wege synthetisch dargestellt. Ferner wird eine Synthese des 5.5'-Dimethyl-azothiazols beschrieben.

Als brauchbarer Nachweis für Thiazolyl-(2)-hydrazine hat sich deren Dehydrierung mit Quecksilberoxyd unter Bildung der entsprechenden Thiazolderivate erwiesen.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über die Kondensationsprodukte des Thiosemicarbazids mit Chloraceton in Abhängigkeit von der

*) XX. Mitteil.: H. Beyer, W. Lässig u. E. Bulka, Chem. Ber. 87, 1385 [1954] (vorstehend); vergl. E. Bulka, Dissertat. Greifswald. 1954. u. D. Behrens, Diplomarb. Greifswald. 1953.

H-Ionenkonzentration des Mediums, die, wie in der vorstehenden XX. Mitteil.*) berichtet wurde, zur Auffindung des wahren 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazins und 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imids geführt haben, interessierte uns die Frage, inwieweit sich die dort vorliegenden Ergebnisse auf andere α -Halogen-keto-Verbindungen übertragen lassen. Da wir bei noch laufenden Arbeiten auf dem Gebiet der Thiazole und Thiodiazine wiederholt beobachten konnten, daß die Phenylgruppe als Substituent den Reaktionsverlauf offenbar in andere Richtung lenkt, wandten wir uns zunächst den aliphatischen α -Halogen-keto-Verbindungen zu, und zwar dem 3-Chlor-butanon-(2) und dem α -Brom-propanal. Hierbei gelang es uns, weitere Beweise für das in der XX. Mitteil.*) am Beispiel des Chloracetons aufgestellte Reaktionsschema zu erbringen.

So erhält man bei der Kondensation der beiden obengenannten α -Halogen-keto-Verbindungen mit Thiosemicarbazid in schwach saurem Medium das 3-Chlor-butanon-(2)-thiosemicarbazon (Ia) bzw. das α -Brom-propanal-thiosemicarbazon (Ib). Beide cyclisieren sich in Analogie zur Chloraceton-Reihe in alkoholischer Lösung unter Abspaltung von Halogenwasserstoff zum 2-Amino-5.6-dimethyl-1.3.4-thiodiazin (IIa) bzw. zum 2-Amino-6-methyl-1.3.4-thiodiazin (IIb). Diese Thiodiazine erweisen sich ebenfalls als labile cyclische Thiosemicarbazone und lassen sich unter bestimmten Reaktionsbedingungen intramolekular umlagern; z. B. entsteht aus IIa bzw. IIb beim Erhitzen mit starken Mineralsäuren unter Ringverengung das 3-Amino-4.5-dimethyl-thiazolon-(2)-imid (IVa) bzw. das 3-Amino-5-methyl-thiazolon-(2)-imid (IVb). Ferner lagern sich IIa bzw. IIb beim Aufkochen mit Benzaldehyd in alkoholischer Lösung in die Benzalverbindungen IIIa bzw. IIIb des 4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-hydrazins (Va) bzw. des 5-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins (Vb) um.

Andererseits konnten sowohl die Thiazolonimide IVa und IVb als auch die Thiazolylhydrazine Va und Vb durch direkte Synthese dargestellt und damit in ihrer Struktur bewiesen werden.

So erhält man bei der Umsetzung von Thiosemicarbazid mit 3-Chlor-butanon-(2) bzw. α -Brom-propanal in konz. Salzsäure bzw. Bromwasserstoffsäure die Verbindungen IVa bzw. IVb. Ihre nähere Charakterisierung erfolgte durch Behandlung mit Acetanhydrid. Während IVb analog dem 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid eine Triacetylverbindung liefert, ist aus IVa auch unter energiereichen Bedingungen nur eine Diacetylverbindung erhältlich.

Der Konstitutionsbeweis für IVa bzw. IVb ließ sich wie beim 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid*) durch Umsetzung mit Salpetriger Säure (2 Moll.) führen. Die hierbei primär unter Desaminierung der *N*-Aminogruppe in 3-Stellung entstehenden 2-Amino-thiazole, und zwar das 2-Amino-4.5-dimethyl- bzw. das 2-Amino-5-methyl-thiazol, werden im Gegensatz zum 2-Amino-4-methyl-thiazol, das eine Nitrosoverbindung bildet*), durch überschüssige Salpetrige Säure diazotiert. Dieser unterschiedliche Reaktionsverlauf ist auf die Besetzung der 5-Stellung durch die Methylgruppe zurückzuführen. Durch Kupplung der entstandenen Diazoniumsalz-Lösungen mit Dimethylanilin erhält man die entsprechenden Azofarbstoffe der Thiazol-Reihe (VIa bzw. VIb),

die andererseits auch direkt durch Diazotierung des 2-Amino-4,5-dimethyl- bzw. des 2-Amino-5-methyl-thiazols und anschließende Kupplung mit Dimethylanilin darstellbar sind.

Die Synthese der Thiazolyldiazine Va und Vb erfolgte auf dem von uns in der XII. Mitteil.¹⁾ beschriebenen Wege. Bei der Kondensation von 1-Acetylthiosemicarbazid mit 3-Chlor-butanon-(2) in absolut alkoholischer Lösung entstand das *N'*-Acetyl-*N*-[4,5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin, dessen Verseifung zum [4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (Va) führte. Die Darstellung des [5-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazins (Vb) gelang bisher nur durch Verseifung des Acetophenon-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazons, das aus Acetophenon-thiosemicarbazon und α -Brom-propanal erhalten wurde. Im Gegensatz zur Synthese von Va führte die Kondensation von 1-Acetylthiosemicarbazid mit α -Brom-propanal in alkoholischer Lösung nicht zum *N'*-Acetyl-*N*-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin, sondern es trat offenbar durch die dabei freiwerdende Bromwasserstoffsäure intermediär eine Verseifung der Acetylgruppe ein, wodurch der Reaktionsablauf gestört wurde, so daß keine einheitlichen Produkte entstanden. Nimmt man dieselbe Kondensation dagegen in einer mit einem Äquivalent Natriumacetat gepufferten Lösung vor, so bildet sich eigenartigerweise in guter Ausbeute das 5,5'-Dimethyl-azothiazol (VIII), das sich andererseits auch nach einem früher von uns beschriebenen Verfahren²⁾ aus Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid und α -Brom-propanal und nachfolgende Oxydation des zunächst gebildeten Hydrazothiazol-Derivates mit Eisen(III)-chlorid gewinnen läßt und damit in seiner Konstitution gesichert ist.

Die Thiazolyldiazine Va und Vb reagieren bereits in der Kälte mit Benzaldehyd unter Bildung derselben Benzalverbindungen IIIa bzw. IIIb, die, wie oben beschrieben, durch intramolekulare Umlagerung aus IIa bzw. IIb hervorgehen. Schließlich kann man IIIa bzw. IIIb auch durch Umsetzung von Benzaldehyd-thiosemicarbazon mit 3-Chlor-butanon-(2) bzw. α -Brom-propanal erhalten.

Einen weiteren Strukturbeweis für das Vorliegen der Hydrazingruppierung in den Thiazolyl-(2)-hydrazinen fanden wir in der Dehydrierung mit Quecksilberoxyd; eine Methode, die von F. D. Chattaway³⁾ bei aromatischen Hydrazinen angewandt wurde. Danach lassen sich die Thiazolyl-(2)-diazine Va bzw. Vb unter Stickstoffabspaltung in die betreffenden Thiazolbasen VIIa bzw. VIIb überführen. Über einige Modifizierungen dieser Reaktion in Abhängigkeit von den jeweiligen Substituenten in 4- und 5-Stellung am Thiazolkern wird später gesondert berichtet werden.

Entsprechend der Umlagerung des 4-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazins in das 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid*) gehen auch die Thiazolyldiazine Va bzw. Vb und deren Benzalverbindungen IIIa bzw. IIIb unter der Einwirkung von H-Ionen (konz. Salzsäure) in die Thiazolonimide IVa bzw. IVb über.

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

²⁾ H. Beyer, Chem. Ber. 82, 143 [1949]; H. Beyer u. G. Henseke, Chem. Ber. 82, 148 [1949]; H. Beyer u. A. Kreutzberger, Chem. Ber. 84, 482 [1951].

³⁾ J. chem. Soc. [London] 98, 274 [1908].

hierzu steht die Frage, ob die von P. K. Bose⁴⁾ erstmalig dargestellte und als 2-Amino-5-phenyl-1.3.4-thiodiazin bezeichnete Verbindung die von dem Autor angegebene Struktur besitzt. Zur Zeit laufen bei uns Versuche mit aromatisch substituierten Halogen-keto-Verbindungen, die die Klärung dieses Problems zum Ziel haben. Desgleichen bedürfen die von uns in der XIX. Mitteil.⁵⁾ beschriebenen 2-Amino-4-phenyl-1.3.4-thiodiazine auf Grund der obigen Versuchsergebnisse einer nochmaligen Überprüfung.

Beschreibung der Versuche

Kondensationen von Thiosemicarbazid mit 3-Chlor-butanon-(2)

3-Amino-4.5-dimethyl-thiazolon-(2)-imid-hydrochlorid (entspr. IVa): 9.1 g Thiosemicarbazid ($\frac{1}{10}$ Mol) und 10.6 g 3-Chlor-butanon-(2) ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in 75 ccm konz. Salzsäure erhitzt, bis Lösung eingetreten ist. Nach dem Abkühlen wird die schwach getrübbte, rotorangefarbene Lösung filtriert und i.Vak. bei etwa 70° auf $\frac{1}{3}$ ihres Anfangsvolumens eingeeengt, wobei Kristallisation einsetzt. Durch weiteres Einengen läßt sich aus der Mutterlauge eine zweite Fraktion gewinnen; Gesamtausb. 12 g (87% d.Th.). Durch mehrmaliges Umkristallisieren der leicht rosa gefärbten Kristalle aus Alkohol + verd. Salzsäure wird das Hydrochlorid IVa in farblosen, derben Prismen vom Schmp. 242° erhalten.

$C_5H_9N_3S \cdot HCl$ (179.7) Ber. C 33.42 H 5.61 S 17.84 Gef. C 33.40 H 5.63 S 17.85

Freie Base: Das Hydrochlorid wird in warmem Wasser gelöst, abgekühlt und mit konz. Natronlauge versetzt. Das zunächst ausfallende Öl wird allmählich fest. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus Cyclohexan um. Die Base bildet gelbe Nadeln, die an der Luft rasch verharzen; Schmp. 88–90°.

$C_5H_9N_3S$ (143.2) Ber. N 29.35 Gef. N 29.45

Diacetylverbindung: Das Hydrochlorid wird mit einem Überschuß an Acetanhydrid bis zur Lösung gekocht und i.Vak. eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird beim Anreiben mit etwas Aceton fest. Aus Aceton farblose, schief abgeschnittene Blättchen vom Schmp. 193°.

$C_9H_{13}O_2N_3S$ (227.3) Ber. C 47.55 H 5.76 S 14.10 Gef. C 47.50 H 5.72 S 14.00

N'-Acetyl-N-[4.5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid: 13.3 g 1-Acetyl-thiosemicarbazid ($\frac{1}{10}$ Mol) und 10.6 g 3-Chlor-butanon-(2) ($\frac{1}{10}$ Mol) erhitzt man in 50 ccm absol. Alkohol bis zur Lösung auf dem siedenden Wasserbad. In der Kälte scheiden sich allmählich rosa gefärbte Kristalle aus; Ausb. 13.2 g (60% d.Th.). Aus absol. Alkohol farblose Kristalle, die sich an der Luft leicht rosa verfärben; Schmp. 215–216°.

$C_7H_{11}ON_3S \cdot HCl$ (221.7) Ber. C 37.92 H 5.45 N 18.95 Gef. C 37.84 H 5.45 N 18.50

Freie Base: Man löst das Hydrochlorid in wenig Wasser und gibt vorsichtig eine gesättigte Natriumacetat-Lösung hinzu. Die Base fällt sofort kristallin an und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 204–205°.

$C_7H_{11}ON_3S$ (185.2) Ber. N 22.69 Gef. N 22.80

[4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid (entspr. Va): 7 g N'-Acetyl-N-[4.5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid werden in 70 ccm absol. Alkohol unter Zusatz von 1 ccm konz. Salzsäure bis zur Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Dann hält man die Temperatur etwa 5 Stdn. auf 50–60°, wobei Geruch nach Essigsäureäthylester auftritt. Die Lösung wird vorsichtig i.Vak. eingeeengt, der ausgeschiedene Kristallbrei abgesaugt und aus absol. Alkohol umkristallisiert; Schmp. 169–171°.

$C_5H_9N_3S \cdot HCl$ (179.7) Ber. N 23.38 Gef. N 23.10

Freie Base: Die wäbr. Lösung des Hydrochlorids versetzt man unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak-Lösung und erhält einen krist. Niederschlag, der nach dem Umlösen aus Alkohol bei 132° schmilzt.

$C_5H_9N_3S$ (143.2) Ber. N 29.35 Gef. N 29.15

⁴⁾ C. 1925 I, 528.

⁵⁾ H. Beyer u. E. Bulka, Chem. Ber. 87, 223 [1954].

Benzaldehyd-[4.5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon-hydrochlorid (IIIa): 9 g Benzaldehyd-thiosemicarbazon ($1/20$ Mol) werden mit 5.6 g 3-Chlor-butanon-(2) ($1/20$ Mol) in 35 ccm absol. Alkohol etwa 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die entstandene gelbe Lösung wird heiß filtriert; beim Abkühlen erstarrt sie zu einem Brei gelb gefärbter Nadeln; Ausb. 10.5 g (79% d.Th.). Nach dem Umlösen aus absol. Alkohol schmilzt das Hydrochlorid IIIa bei 221–222°.

Freie Base:

a) Das Hydrochlorid wird in verd. Alkohol gelöst. Auf Zusatz von gesätt. Natriumacetat-Lösung fallen gelbe Nadeln aus, die in verd. Alkohol heiß gelöst und mit Wasser wieder ausgefällt werden; Schmp. 195°.

b) 4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-hydrazin wird in Alkohol unter Zugabe von Benzaldehyd kurz aufgeköcht. Beim Verdünnen mit Wasser fällt die Benzal-Verbindung in gelben Nadeln aus. Sie schmilzt nach dem Umlösen aus verd. Alkohol bei 194–195°.

$C_{12}H_{13}N_3S$ (231.3) Ber. C 62.31 H 5.66 N 18.17 S 13.86

Gef. C 62.42 H 5.70 N 18.32 S 14.10

3-Chlor-butanon-(2)-thiosemicarbazon (Ia): 9.1 g Thiosemicarbazid ($1/10$ Mol) werden in 50 ccm warmer 2*n* HCl gelöst und filtriert. In diese Lösung gibt man unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise 10.6 g 3-Chlor-butanon-(2) ($1/10$ Mol). Es setzt bald Kristallisation ein. Nachdem die Gesamtmenge des Halogenketons zugegeben ist, wird noch $1/2$ Sde. gerührt, dann der Niederschlag abgesaugt und mit eiskaltem Alkohol gewaschen. Da die Substanz im trockenen Zustand sofort verharzt, mußte auf Schmelzpunkt und Analyse verzichtet werden, jedoch wurden mit dem Produkt nachstehende Reaktionen durchgeführt.

Ringschlußreaktionen des 3-Chlor-butanon-(2)-thiosemicarbazons (Ia)

a) zum 2-Amino-5.6-dimethyl-1.3.4-thiodiazin-hydrochlorid (IIa) durch schwaches Erwärmen von Ia in alkohol. Lösung. Die Lösung färbt sich gelb und siedet auf. In der Kälte scheidet sich ein Brei feiner Nadeln ab, der abgesaugt und mit eiskaltem Alkohol gewaschen wird. Ausb. 1.5 g (83% d.Th.); nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt das Hydrochlorid bei 176°.

$C_6H_9N_3S \cdot HCl$ (179.7) Ber. N 23.38 Gef. N 23.30

Freie Base: Man löst das Hydrochlorid in wenig Wasser, versetzt mit konz. Ammoniak-Lösung, saugt die gelblichen Kristalle ab und löst noch einmal aus wenig absol. Alkohol um; Schmp. 128°.

$C_8H_9N_3S$ (143.2) Ber. N 29.35 Gef. N 29.28

b) zum 3-Amino-4.5-dimethyl-thiazolon-(2)-imid-hydrochlorid (IVa) durch Erwärmen von Ia in konz. Salzsäure, wobei Lösung erfolgt. Dann kocht man noch etwa 5 Min.; beim Erkalten scheidet sich ein krist. Niederschlag aus, der nach Umkristallisation aus Alkohol + verd. Salzsäure bei 240–242° schmilzt (vergl. oben).

c) zum Benzaldehyd-[4.5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (IIIa) durch Umsetzung von 1.8 g Ia ($1/100$ Mol) in heißer alkohol. Lösung mit 1.1 g Benzaldehyd ($1/100$ Mol) und Hinzufügen einer gesätt. Natriumacetat-Lösung. Beim nochmaligen Aufkochen kristallisiert die Benzal-Verbindung IIIa in gelben Nadeln aus, die nach dem Umlösen aus verd. Alkohol bei 195° schmelzen (vergl. oben).

Umlagerungen in der 3-Chlor-butanon-(2)-Reihe

a) 0.9 g [4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid ($1/200$ Mol) werden in konz. Salzsäure etwa 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert eine Substanz aus, die nach dem Umlösen aus Alkohol + verd. Salzsäure bei 242° schmilzt; Ausb. 0.45 g (50% d.Th.). Der Misch-Schmp. mit dem Hydrochlorid des 3-Amino-4.5-dimethyl-thiazolon-(2)-imids zeigt keine Erniedrigung.

b) 1.4 g Benzaldehyd-[4.5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (IIIa) kocht man mit 50 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß und treibt dann den Benzaldehyd mit Wasserdampf ab. Aus der zurückgebliebenen Lösung erhält man beim Einengen

i. Vak. einen Sirup, der beim Anreiben mit Alkohol kristallin wird. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol + verd. Salzsäure zeigen die Kristalle den Schmp. 241–242°. Der Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt ist der gleiche.

c) 0.9 g 3-Amino-5.6-dimethyl-1.3.4-thiodiazin-hydrochlorid (IIa) ($\frac{1}{200}$ Mol) erhitzt man etwa 5 Min. mit konz. Salzsäure. Auch hier entsteht das gleiche Thiazolonimid-Derivat wie bei a) und b) vom Schmp. 241–242°; Ausb. 0.4 g (45% d.Th.).

d) 0.9 g 3-Amino-5.6-dimethyl-1.3.4-thiodiazin-hydrochlorid (IIa) ($\frac{1}{200}$ Mol) werden in alkohol. Lösung mit 0.55 g Benzaldehyd ($\frac{1}{200}$ Mol) erhitzt und dann eine gesätt. Natriumacetat-Lösung hinzugefügt. Die ausfallende Benzal-Verbindung IIIa schmilzt nach Umkristallisation aus verd. Alkohol bei 194–195°. Der Misch-Schmelzpunkt mit der oben auf anderem Wege dargestellten freien Base zeigt keine Erniedrigung.

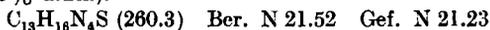
Weitere Reaktionen in der 3-Chlor-butanon-(2)-Reihe

4.5-Dimethyl-thiazol-pikrat: 1.8 g [4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid (Va) ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 30 ccm Wasser gelöst und 3 g Quecksilberoxyd ($\frac{15}{1000}$ Mol) hinzugefügt. Die Mischung wird mit konz. Natriumacetat-Lösung versetzt, worauf kräftige Gasentwicklung einsetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und das Thiazol mit Wasserdampf destilliert. Es geht schon mit den ersten 20–30 ccm Destillat über, wird in Äther aufgenommen, mittels gesätt. alkohol. Pikrinsäure-Lösung gefällt und das Pikrat aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 186°; Ausb. 2.6 g (75% d.Th.).



p-Dimethylamino-phenyl-azo-[4.5-dimethyl-thiazol]

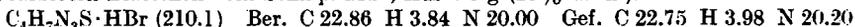
a) 6.4 g 2-Amino-4.5-dimethyl-thiazol ($\frac{1}{20}$ Mol) werden in der üblichen Weise in salzsaurer Lösung mit 3.4 g Natriumnitrit ($\frac{1}{20}$ Mol) diazotiert. Die Diazoniumsalz-Lösung wird unter gutem Umrühren in eine Lösung von 5.5 g Dimethylanilin ($\frac{1}{20}$ Mol) in verd. Salzsäure eingegossen. Nach Zusatz von konz. Natriumacetat-Lösung wird der entstandene, dunkelrote Farbstoffniederschlag filtriert, mit wenig Alkohol und Äther gewaschen und durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Wasser gereinigt. Schmp. 218 bis 219°; Ausb. 8.2 g (63% d.Th.).



b) 9 g 4.5-Dimethyl-thiazolon-(2)-imid-hydrochlorid ($\frac{1}{20}$ Mol) werden in 50 ccm 2n HCl gelöst und unter Eiskühlung eine Lösung von 3.4 g Natriumnitrit ($\frac{1}{10}$ Mol) in Wasser hinzugegossen. Sobald die N_2O -Entwicklung beendet ist, wird die entstandene Diazoniumsalz-Lösung, wie unter a), mit Dimethylanilin gekuppelt. Nach Reinigung, wie unter a), erweist sich der Farbstoff als identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

Kondensationen von Thiosemicarbazid mit α -Brom-propanal

3-Amino-5-methyl-thiazolon-(2)-imid-hydrobromid (IVb): 9.1 g Thiosemicarbazid ($\frac{1}{10}$ Mol) und 13.7 g α -Brom-propanal ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in 50 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dann engt man die rote Lösung i. Vak. bei etwa 75° ein. Der zurückbleibende rote Sirup kristallisiert beim Anreiben mit wenig Alkohol. Aus 96-proz. Alkohol kristallisiert das Hydrobromid IVb in farblosen Blättchen vom Schmp. 211°; Ausb. 5 g (25% d.Th.).



Freie Base: Man versetzt die wäbr. Lösung des Hydrobromids mit konz. Natronlauge. Aus verd. Alkohol umgelöst, bildet IV b gelbe Stäbchen vom Schmp. 110°.

Triacetyl-Verbindung: 1.3 g der freien Base werden in 10 ccm Acetanhydrid erwärmt, beim Abkühlen fallen Kristalle aus, die nach Umlösen aus Aceton bei 196° schmelzen.



Acetophenon-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon: 19.3 g Acetophenon-thiosemicarbazon ($\frac{1}{10}$ Mol) und 13.7 g α -Brom-propanal ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in 100 ccm

*) M. Erne u. H. Erlenmeyer (Helv. chim. Acta 31, 652 [1948]): Schmp. 186–187°.

absol. Alkohol bis zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Aus der gelbbraunen Lösung scheidet sich nach Abkühlung auf Zugabe von gesätt. Natriumacetat-Lösung ein gelber Kristallbrei ab. Aus verd. Alkohol fast farblose Nadeln vom Schmp. 186°. Löslich in Aceton, Alkohol und Benzol, unlöslich in Wasser und Äther; Ausb. 18.5 g (80% d.Th.).

$C_{12}H_{13}N_3S$ (231.3) Ber. C 62.31 H 5.66 N 18.17 Gef. C 62.30 H 6.10 N 18.30

Die Monoacetylverbindung entsteht durch Erwärmen des Hydrazons mit Acetanhydrid. Aus Aceton gelbe Nadeln vom Schmp. 143°.

$C_{14}H_{15}ON_3S$ (273.3) Ber. N 15.38 Gef. N 15.49

5-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin (Vb): 11.6 g Acetophenon-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon ($1/20$ Mol) verseift man in 60 ccm Wasser, 40 ccm Alkohol und verd. Salzsäure ($1/10$ Mol) und treibt das gebildete Acetophenon in 4 Std. mit Wasserdampf über. Die zurückgebliebene, gelbe Lösung engt man bei 60° i.Vak. ein, bis Kristallisation einsetzt. Nach dem Umkristallisieren aus 96-proz. Alkohol schmilzt das Hydrochlorid bei 178°.

$C_4H_7N_3S \cdot HCl$ (165.6) Ber. C 29.01 H 4.87 N 25.37 Gef. C 29.14 H 4.85 N 25.16

Freie Base: Sie entsteht aus dem Hydrochlorid mit Natronlauge unter Eiskühlung und bildet aus Alkohol farblose Nadeln, die sich an der Luft bald violett färben und zwischen 90° und 100° unscharf schmelzen.

Benzaldehyd-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (IIIb)

a) 9 g Benzaldehyd-thiosemicarbazon ($1/20$ Mol) werden in 50 ccm 96-proz. Alkohol mit 10 g α -Brom-propanal-hydrat ($7/100$ Mol) 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der klaren gelben Lösung scheidet sich bei 0° das Hydrobromid in farblosen Nadeln aus, die nach Umlösen aus 96-proz. Alkohol bei 218° schmelzen. Versetzt man die klare Lösung sofort mit überschüss. gesätt. Natriumacetat-Lösung, so fällt ein gelber Kristallbrei aus. Aus 96-proz. Alkohol umkristallisiert, bildet das Hydrazon IIIb farblose Nadeln vom Schmp. 206°, die in Alkohol, Chloroform, Benzol und Dioxan löslich, dagegen in Wasser und Äther unlöslich sind; Ausb. 9.8 g (90% d.Th.).

b) 1.6 g [5-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid ($1/100$ Mol) löst man kalt in 20 ccm 50-proz. Alkohol und versetzt mit 1.1 g Benzaldehyd ($1/100$ Mol). Nach kurzem Umschütteln fügt man konz. Natriumacetat-Lösung hinzu, worauf das Hydrazon IIIb vom Schmp. 206° ausfällt.

$C_{11}H_{11}N_3S$ (217.3) Ber. C 60.80 H 5.10 N 19.34 Gef. C 60.87 H 5.14 N 19.45

Monoacetylverbindung: 2.1 g des Hydrazons werden mit 10 ccm Acetanhydrid erwärmt. Der erhaltene Kristallbrei gibt beim Umkristallisieren aus Dioxan gelbe, rhombische Blättchen vom Schmp. 134°.

$C_{13}H_{13}ON_3S$ (259.3) Ber. N 16.21 Gef. N 16.18

α -Brom-propanal-thiosemicarbazon-hydrobromid (Ib): 8.5 g Thiosemicarbazid-hydrobromid ($1/20$ Mol) werden in 20 ccm 5n HBr suspendiert und unter Kühlung mit Eiswasser 7 g α -Brom-propanal ($1/20$ Mol) in 30 Min. unter Rühren hinzugeetrofft. Nach mehrtägigem Stehenlassen fallen aus der klaren, gelben Lösung farblose, feinkristalline Blättchen vom Schmp. 125° aus; Ausb. 13 g (90% d.Th.). Die Substanz läßt sich nicht unverändert umkristallisieren.

$C_4H_8N_3BrS \cdot HBr$ (291.0) Ber. C 16.51 H 3.12 N 14.44 Gef. C 16.47 H 3.00 N 14.30

Ringschlußreaktionen des α -Brom-propanal-thiosemicarbazons (Ib)

a) zum 2-Amino-6-methyl-1.3.4-thiodiazin (IIb): 14.5 g Ib werden in 50 ccm absol. Alkohol schwach erwärmt, bis Lösung eintritt. Beim Erkalten scheidet sich nach einiger Zeit ein Hydrobromid als farbloser Niederschlag ab, das nach Waschen mit absol. Alkohol und Trocknen bei 167° schmilzt; Ausb. 6 g (60% d.Th.).

$C_4H_7N_3S \cdot HBr$ (210.1) Ber. C 22.86 H 3.84 N 20.00 Gef. C 22.64 H 4.02 N 19.80

Die freie Base erhält man aus dem Hydrobromid beim Versetzen der wäßr. Lösung mit halbkonz. Natronlauge; Schmp. 112°.

Diacetylverbindung: 1.3 g der freien Base werden mit 8 ccm Acetanhydrid erwärmt; der erhaltene Niederschlag liefert beim Umlösen aus Dioxan farblose Stäbchen vom Schmp. 134°.

$C_8H_{11}O_2N_3S$ (213.2) Ber. N 19.71 Gef. N 19.85

b) zum Benzaldehyd-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (IIIb): 2.9 g Ib ($\frac{1}{100}$ Mol) löst man in 20 ccm 50-proz. Alkohol und versetzt mit 1.1 g Benzaldehyd ($\frac{1}{100}$ Mol). Man kocht kurz auf und fügt gesätt. Natriumacetat-Lösung im Überschuß hinzu. In der Wärme scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der nach Umkristallisieren aus 96-proz. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 206° bildet; Ausb. 1.5 g (75% d.Th.).

c) zum 3-Amino-5-methyl-thiazolon-(2)-imid (IVb): 2.9 g Ib werden mit 30 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure und 30 ccm 96-proz. Alkohol unter Rückfluß erhitzt. Die rote Lösung wird in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet. Man erhält farblose Blättchen vom Schmp. 210°. Misch-Schmp. mit dem oben dargestellten Produkt zeigt keine Erniedrigung.

Umlagerungen in der α -Brom-propanal-Reihe

a) 1.6 g [5-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin-hydrochlorid ($\frac{1}{100}$ Mol) erhitzt man 30 Min. in 15 ccm 40-proz. Bromwasserstoffsäure zum Sieden und engt die entstandene rote Lösung i.Vak. ein. Der rote Sirup kristallisiert beim Anreiben in Alkohol. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bildet das Hydrobromid farblose Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. mit der oben beschriebenen Verbindung IVb 211°. Ausb. 0.3 g (15% d.Th.).

b) 2-Amino-6-methyl-1.3.4-thiodiazin-hydrobromid (IIb) wird in alkohol. Lösung mit Benzaldehyd aufgeköcht, auf Zugabe von Natriumacetatlösung fällt das Benzaldehyd-[5-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (IIIb) vom Schmp. 206° aus.

c) 2-Amino-6-methyl-1.3.4-thiodiazin-hydrobromid (IIb) wird mit konz. Bromwasserstoffsäure erhitzt. Beim Abkühlen kristallisieren farblose Blättchen des Hydrobromids vom 3-Amino-5-methyl-thiazolon-(2)-imid (IVb) vom Schmp. 211°.

Weitere Reaktionen in der α -Brom-propanal-Reihe

Darstellung des 5.5'-Dimethyl-azothiazols-(2.2') (VIII)

a) 13.3 g 1-Acetyl-thiosemicarbazid ($\frac{1}{10}$ Mol) werden mit 13.7 g α -Brom-propanal ($\frac{1}{10}$ Mol) und 8.2 g wasserfreiem Natriumacetat in 60 ccm absol. Alkohol etwa 3 Stdn. gerührt und gegen Ende der Reaktion auf etwa 60° erwärmt. Die noch warme, dunkelrote Lösung wird filtriert. Nach längerem Stehenlassen bei 0° fällt ein roter krist. Niederschlag aus, der nach dem Umlösen aus Dioxan sechseckige rote Blättchen bildet; Schmp. 223° (Zers.). Sie lösen sich in Alkohol, Aceton, Benzol und Chloroform, dagegen nicht in Wasser oder Äther; Ausb. 8 g (35% d.Th.).

$C_8H_8N_4S_2$ (224.3) Ber. C 42.83 H 3.59 N 24.98 S 28.59

Gef. C 42.94 H 3.66 N 25.00 S 28.10

b) 3.75 g Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid ($\frac{1}{40}$ Mol) und 7 g α -Brom-propanal ($\frac{1}{20}$ Mol) werden in 40 ccm absol. Alkohol etwa 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die klare, grünlich gefärbte Lösung wird nach dem Erkalten mit einer konz. Lösung von Eisen(III)-chlorid in verd. Salzsäure versetzt, wobei die Azoverbindung VIII sofort auskristallisiert. Ausb. nach Umlösen aus Dioxan 4.5 g (80% d.Th.); Schmp. 223° (Zers.).

5-Methyl-thiazol-pikrat (entspr. VIb): 1.6 g 5-Methyl-thiazolyl-(2)-hydrazin-hydrochlorid ($\frac{1}{100}$ Mol) werden in 25 ccm Wasser von Zimmertemperatur gelöst und mit 4 g feingepulvertem Quecksilberoxyd versetzt. Nach mehrfachem Umschütteln der Mischung ist die Abspaltung des Stickstoffs in etwa 24 Stdn. beendet. Die Lösung wird alkalisch gemacht, das Methylthiazol mit Wasserdampf übergetrieben, ausgeäthert und als Pikrat gefällt; Schmp. 169°.

$C_6H_8NS \cdot C_6H_5O_2N$, (328.3) Ber. N 17.07 Gef. N 17.30

p-Dimethylamino-phenyl-azo-[5-methyl-thiazol]

a) 5.7 g ($\frac{1}{20}$ Mol) 2-Amino-5-methyl-thiazol werden nach den üblichen Regeln in salzsaurer Lösung mit 3.4 g Natriumnitrit ($\frac{1}{20}$ Mol) diazotiert. Die Diazoniumsalz-Lösung wird unter gutem Umrühren in eine Lösung von 5.5 g Dimethylanilin ($\frac{1}{20}$ Mol) in verd. Salzsäure eingegossen. Aus der entstandenen Lösung wird die Base des Farbstoffs mit konz. Ammoniak-Lösung vollständig gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Auflösen in Salzsäure und erneute Fällung mit Ammoniak, anschließend wird mit Wasser gut ausgewaschen und i.Vak. getrocknet. Schmp. 207°; Ausb. 8.0 g (65% d.Th.).

$C_{12}H_{14}N_4S$ (246.3) Ber. N 22.75 Gef. N 22.83

b) 8.3 g 5-Methyl-thiazolon-(2)-imid-hydrochlorid ($\frac{1}{20}$ Mol) werden in 50 cm³ 2*n* HCl gelöst und eine Lösung von 3.4 g Natriumnitrit ($\frac{1}{10}$ Mol) in wenig Wasser unter Eiskühlung hinzugegotft. Sobald die N₂O-Entwicklung beendet ist, wird die gelbe Diazoniumsalz-Lösung, wie unter a), mit Dimethylanilin gekuppelt. Der Farbstoff erweist sich nach der Reinigung als identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

223. Hans Beyer, Wolfgang Lässig und Ulrich Schultz: Über Thiazole, XXII. Mitteil.*): Über das 2-Hydrazino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin und dessen Umlagerung in das 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-hydrazon

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 19. Juli 1954)

Die Kondensation von Chloraceton mit Thiocarbohydrazid führt in 2*n* salzsaurer Lösung zum Mono-chloraceton-thiocarbohydrazon, das beim Erhitzen in alkoholischer Lösung zum 2-Hydrazino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin cyclisiert wird. Dieses lagert sich bei der Einwirkung von konz. Salzsäure intramolekular in das 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-hydrazon um. Ebenso geht die Monobenzal-Verbindung des 2-Hydrazino-5-methyl-1.3.4-thiodiazins auf Zugabe von 2*n*HCl in der Hitze unter Ringverengung in das strukturisomere Benzaldehyd-[3-amino-4-methyl-thiazolon-(2)]-azin über. Aus diesem erhält man mit Benzaldehyd eine Dibenzal-Verbindung, die andererseits auch aus dem 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-hydrazon mit 2 Moll. Benzaldehyd darstellbar ist.

Die Konstitution des 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-hydrazons wurde durch Desaminierung der *N*-Aminogruppe in 3-Stellung des Benzaldehyd-[3-amino-4-methyl-thiazolon-(2)]-azins mit 2 Moll. Salpetriger Säure bewiesen. Hierbei findet gleichzeitig Nitrosierung in 5-Stellung des Thiazolkerns unter Bildung von Benzaldehyd-[4-methyl-5-nitroso-thiazolyl-(2)]-hydrazon statt, das in Laugen löslich ist.

In Parallele zu den in den vorangehenden Mitteilungen XX¹⁾ und XXI*) beschriebenen Untersuchungen, die die Strukturaufklärung alkylsubstituierter 2-Amino-1.3.4-thiodiazine und 3-Amino-thiazolon-(2)-imide zum Ziel hatten, beschäftigten wir uns mit den Kondensationsmöglichkeiten von α -Halogenketo-Verbindungen mit Thiocarbohydrazid, SC(NH·NH₂)₂, in Abhängigkeit von der H-Ionen-Konzentration. Aus der Literatur sind bisher nur Konden-

*) XXI. Mitteil.: H. Beyer, W. Lässig, E. Bulka u. D. Behrens, Chem. Ber. 87, 1392 [1954] (vorstehend); vergl. U. Schultz, Dissertat. Greifswald, 1954.

¹⁾ H. Beyer, W. Lässig u. E. Bulka, Chem. Ber. 87, 1385 [1954].