

160. Hans Beyer, Christian Bischoff und Gerhard Wolter: Über Thiazole, XXVII. Mitteil.¹⁾: Zur Kenntnis der Thiazolyl-(2)-hydrazone

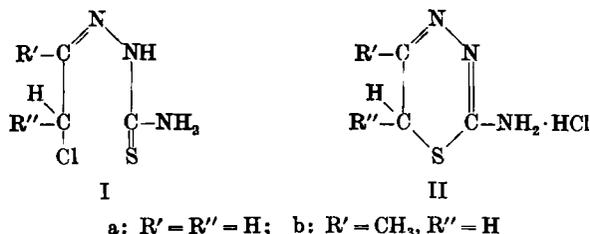
[Aus dem Institut für organische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald]

(Eingegangen am 19. Dezember 1955)

Es wird die Synthese von 25 Thiazolyl-(2)-hydrazonen beschrieben.

Im Anschluß an die in der XII. Mitteil.²⁾ dargelegten Untersuchungen stellten wir aus Thiazolyl-(2)-, 4-Methyl-thiazolyl-(2)-, 4-Phenyl-thiazolyl-(2)- und 4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)-hydrazin³⁾ sowie aus 4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazin³⁾ durch Umsetzung mit 4-Nitro-, 4-Carboxy-benzaldehyd resp. TB VI (Solvoteben), 4-Methoxy-benzaldehyd, Benzalacetone und Alloxan die entsprechenden Thiazolyl-(2)-hydrazone (III) her.

Die Kondensationen der Thiazolyl-(2)-hydrazine selbst mit den genannten Carbonylverbindungen (Verfahren A) erfolgen glatt, ebenso sind die Umsetzungen der betreffenden Thiosemicarbazone mit α -Halogenketoverbindungen (Verfahren B) grundsätzlich bei allen beschriebenen Substanzen möglich, jedoch müssen im Falle des Alloxan-thiosemicarbazons die Bromketone eingesetzt werden. An Stelle des Thiazolyl-(2)-hydrazins und seines 4-Methyl-Derivates ist es zweckmäßiger, von den Thiosemicarbazonen Ia bzw. Ib auszugehen (Verfahren C). Diese reagieren dabei unter Ringschluß zu den 2-Amino-1.3.4-thiodiazinen IIa bzw. IIb, welche, wie wir früher⁴⁾ zeigen konnten, mit Aldehyden unter den gegebenen Versuchsbedingungen in die entsprechenden Thiazolyl-(2)-hydrazone (III) umgelagert werden.



Von den drei möglichen Verfahren A, B und C zur Synthese der Thiazolyl-(2)-hydrazone führen wir jeweils nur das mit den besten Ausbeuten verlaufende an und fassen die Ergebnisse in nachstehender Tafel zusammen.

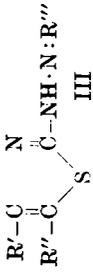
¹⁾ XXVI. Mitteil.: H. Beyer u. G. Ruhlig, Chem. Ber. 89, 107 [1956]; vergl. Ch. Bischoff, Diplomarb. Greifswald 1954 u. G. Wolter, Dissertat. Greifswald 1954.

²⁾ H. Beyer, H. Höhn u. W. Lässig, Chem. Ber. 85, 1122 [1952].

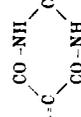
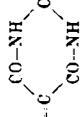
³⁾ Dieses Hydrazin wurde etwa gleichzeitig von Choichi Ban nach der von uns ausgearbeiteten Methode aus Acetyl-thiosemicarbazid und α -Chloracetessigester durch anschließende Verseifung erhalten: J. pharmac. Soc. Japan 73, 533 [1953]; C. A. 48, 9361 [1954]. Weit besser ist es jedoch durch direkte Kondensation von α -Chloracetessigester mit Thiosemicarbazid zugänglich. Über diesen Reaktionsablauf werden wir in Kürze ausführlich berichten.

⁴⁾ H. Beyer, W. Lässig u. E. Bulka, Chem. Ber. 87, 1385 [1954].

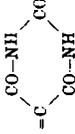
Übersicht über die Versuchsergebnisse



Nr.	Name	R'	R''	R'''	Summen- Formel	Mol.-Gew.	Analyse Ber. N	Geft. N	Farbe u. Krist.-Form	Schmp.	Verf.	Ausb. %
1	4-Nitro-benzaldehyd-[thiazolyl-(2)]- hydrazon	H	H	-CH·C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	C ₁₀ H ₉ O ₂ N ₄ S	248.3	22.57	22.73	rote Nadeln	Zers. 252°	C	96
2	4-Carboxy-benzaldehyd-[thiazolyl- (2)]-hydrazon	H	H	-CH·C ₆ H ₄ ·CO ₂ H(p)	C ₁₁ H ₉ O ₄ N ₃ S	247.3	16.99	17.03	gelbe Nadeln	Zers. 206°	C	79
3	4-Methoxy-benzaldehyd-[thiazolyl- (2)]-hydrazon	H	H	-CH·C ₆ H ₄ ·OCH ₃ (p)	C ₁₁ H ₁₁ ON ₃ S	233.3	18.01	18.03	gelbe Nadeln	Zers. 206°	C	70
4	Benzalacetone-[thiazolyl-(2)]- hydrazon	H	H	-C(CH ₃)·CH·CH·C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ S C ₁₅ H ₁₅ ON ₃ S	243.3 285.3	17.27 14.73	17.20 14.92	gelbe Nadeln gelbe Blättchen	184° 135°	C	68
5	Alloxan-[thiazolyl-(2)]-hydrazon	H	H	$ \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} $	C ₇ H ₅ O ₃ N ₃ S	239.2	29.28	29.31	braune Nadeln	Zers. 350°	B	71
6	4-Nitro-benzaldehyd-[4-methyl-thiazo- lyl-(2)]-hydrazon	CH ₃	H	-CH·C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₄ S C ₁₃ H ₁₂ O ₂ N ₄ S	262.3 304.3	21.36 19.41	21.50 18.41	gelbe Nadeln farbl. Nadeln	Zers. 249-250° 179°	C	81
7	4-Carboxy-benzaldehyd-[4-methyl- thiazolyl-(2)]-hydrazon	CH ₃	II	-CH·C ₆ H ₄ ·CO ₂ H(p)	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₃ S C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	281.3 303.3	16.08 13.86	16.15 13.70	gelbe Nadeln farbl. Nadeln	Zers. 282° 182°	B	89
8	4-Methoxy-benzaldehyd-[4-methyl- thiazolyl-(2)]-hydrazon	CH ₃	H	-CH·C ₆ H ₄ ·OCH ₃ (p)	C ₁₂ H ₁₁ ON ₃ S	247.3	16.99	17.01	farbl. Nadeln	Zers. 181°	C	68
9	Benzalacetone-[4-methyl-thiazolyl- (2)]-hydrazon	CH ₃	H	-C(CH ₃)·CH·CH·C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ S	257.3	16.33	16.60	gelbe Nadeln	Zers. 160°	C	79
10	Alloxan-[4-methyl-thiazolyl-(2)]- hydrazon	CH ₃	II	$ \begin{array}{c} \text{CO-NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO-NH} \end{array} $	C ₈ H ₇ O ₃ N ₃ S	253.2	27.66	27.53	orangefarb. Nadeln	Zers. 350°	A	83

11	4-Nitro-benzaldehyd-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoacetylverbindung	C ₉ H ₅	H	= CH·C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₄ S C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N ₄ S	324.3 366.4	17.28 15.29	17.20 15.50	rote Nadeln gelbe Nadeln	Zers. 252° 216°	A	98
12	4-Carboxy-benzaldehyd-(4-phenyl-thiazolyl-(2))-hydrazon Monoacetylverbindung	C ₉ H ₅	H	= CH·C ₆ H ₄ ·CO ₂ H(p)	C ₁₇ H ₁₃ O ₂ N ₂ S C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₂ S	323.3 365.4	13.00 11.50	13.13 11.64	gelbe Nadeln farbl. Nadeln	Zers. 296° 236°	B	86
13	4-Methoxy-benzaldehyd-(4-phenyl-thiazolyl-(2))-hydrazon Monoacetylverbindung	C ₉ H ₅	H	= CH·C ₆ H ₄ ·OCH ₃ (p)	C ₁₇ H ₁₃ ON ₂ S C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₂ S	309.4 351.4	13.58 11.96	13.50 12.14	Blättchen farbl. Nadeln	Zers. 191° 141°	A	84
14	Benzalacetone-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon	C ₉ H ₅	H	= C(CH ₃)·CH:CH·C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ S	319.4	13.16	13.30	gelbe Nadeln	Zers. 195°	A	86
15	Alloxan-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon	C ₉ H ₅	H		C ₁₃ H ₉ O ₃ N ₂ S	315.3	22.22	22.30	orangefarbene Blättchen	Zers. 340-343°	A	82
16	4-Nitro-benzaldehyd-[4,5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoacetylverbindung	C ₉ H ₅	C ₆ H ₅	= CH·C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	C ₂₃ H ₁₇ O ₂ N ₄ S C ₂₄ H ₁₉ O ₂ N ₄ S	400.4 442.5	13.99 12.66	14.09 12.60	rote Nadeln gelbe Blättchen	Zers. 252-253° 184°	B	71
17	4-Carboxy-benzaldehyd-[4,5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoacetylverbindung	C ₉ H ₅	C ₆ H ₅	= CH·C ₆ H ₄ ·CO ₂ H(p)	C ₂₃ H ₁₇ O ₂ N ₂ S C ₂₄ H ₁₉ O ₃ N ₂ S	399.4 441.5	10.52 9.52	10.72 9.75	gelbe Stäbchen	Zers. 307° 147°	B	96
18	4-Methoxy-benzaldehyd-[4,5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoacetylverbindung	C ₉ H ₅	C ₆ H ₅	= CH·C ₆ H ₄ ·OCH ₃ (p)	C ₂₃ H ₁₇ ON ₂ S C ₂₄ H ₁₉ O ₂ N ₂ S	395.5 427.5	10.90 9.83	10.95 10.09	Blättchen farbl. Nadeln	Zers. 251° 195°	B	67
19	Benzalacetone-[4,5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon	C ₉ H ₅	C ₆ H ₅	= C(CH ₃)·CH:CH·C ₆ H ₅	C ₂₃ H ₁₇ N ₂ S	395.5	10.63	10.90	gelbe Stäbchen	Zers. 167°	B	93
20	Alloxan-[4,5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon	C ₉ H ₅	C ₆ H ₅		C ₁₉ H ₁₃ O ₃ N ₂ S	391.4	17.90	18.00	zinnberroter Nadeln	Zers. 330-332°	A	67
21	4-Nitro-benzaldehyd-(4-methyl-5-carb-äthoxy-thiazolyl-(2))-hydrazon Monoacetylverbindung	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	= CH·C ₆ H ₄ ·NO ₂ (p)	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N ₂ S C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₂ S	334.3 376.4	16.76 14.89	16.83 14.97	gelbe Nadeln gelbe Nadeln	Zers. 241° 216°	A	93

Übersicht über die Versuchsergebnisse (Fortsetzung)

Nr.	Name	R'	R''	R'''	Summen- Formel	Mol.-Gew.	Analyse		Farbe u. Krist.-Form	Schmp.	Verf.	Ansb.-%
							Ber. N	Gef. N				
22	4-Carboxy-benzaldehyd-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoäthylverbindung	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	-CH·C ₆ H ₄ ·(CO ₂ H)(p)	C ₁₅ H ₁₃ O ₄ N ₂ S	333.4	12.61	12.84	gelbliche Nadeln	330°	A	93
					C ₁₇ H ₁₇ O ₄ N ₂ S	373.4	11.25	11.29	farbl. Kristalle	218°		
23	4-Methoxy-benzaldehyd-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoäthylverbindung	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	-CH·C ₆ H ₄ ·OCH ₃ (p)	C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N ₂ S	331.4	13.07	13.23	gelbliche Blättchen	187°	A	85
					C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₂ S	361.4	11.63	12.01	farbl. Nadeln	131°		
24	Benzalacetone-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-hydrazon Monoäthylverbindung	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	=C(CH ₃)·CH·CH·C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₂ S	329.4	12.76	12.72	gelbliche Blättchen	173°	A	98
					C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₂ S	369.4	11.38	11.55	gelbl. Kristalle	132°		
25	Alloxan-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-hydrazon	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	325.3	21.53	21.70	orange-farbene Nadeln	320-323°	A	92

Die Alloxan-thiazolyl-(2)-hydrazone nehmen bei der Behandlung mit Dimethylsulfat zwei Methylgruppen auf, wie an der Verbindung 15 gezeigt werden konnte. Sie dürften in Analogie zu an anderen Barbitursäuren durchgeführten Methylierungen an den N-Atomen des Pyrimidinringes haften. Entsprechend bildet das Alloxan-thiosemicarbazon ein Trimethylderivat, dessen dritte Methylgruppe wahrscheinlich das H-Atom der Sulfhydrylgruppe in der tautomeren Isoform substituiert hat. Die Schmelzpunkte der Methylierungsprodukte liegen, übereinstimmend mit einer von Ch. Grundmann und E. Kober⁵⁾ an anderen Barbitursäuren gemachten Beobachtung, tiefer als die der Grundsubstanzen.

Beschreibung der Versuche

Verfahren A (Verbindungen 10, 11, 13, 14, 15, 20 bis 25)

Beispiel: 4-Nitro-benzaldehyd-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (11): 1.51 g 4-Nitro-benzaldehyd (0.01 Mol) und 1.9 g 4-Phenyl-thiazolyl-(2)-hydrazin (0.01 Mol) werden in je 50 ccm Äthanol gelöst. Nach Vereinigung der beiden Lösungen erhitzt man 15 Min. unter Rückfluß. Beim Abkühlen fällt das gebildete Hydrazon als krist. Niederschlag aus. Er wird aus Pyridin umkristallisiert und mit Wasser und Alkohol nachgewaschen.

Verfahren B (Verbindungen 5, 7, 12, 16 bis 19)

Beispiel: 4-Carboxy-benzaldehyd-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (7): 3.28 g Diäthanolammoniumsalz des 4-Carboxy-benzaldehyd-thiosemicarbazons (= TB VI) (0.01 Mol) werden in 15 ccm Wasser gelöst und 0.93 g Chloraceton

⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 613403; C. 1937 II, 4421, Zusatz zu diesem Patent: C. 1938 I, 1403 (vergl. auch C. 1936 I, 811); Dtsch. Reichs-Pat. 627380; C. 1933 I, 1403; Ch. Grundmann u. E. Kober, Pharmazie 1951, Heft 3, 87.

(0.01 Mol) in 10 ccm Alkohol hinzugefügt. Nach wenigen Minuten trübt sich die Lösung, wobei ein gelber krist. Niederschlag ausfällt. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man noch 10 Min. unter Rückfluß. Nach dem Absaugen kristallisiert man aus Pyridin um und wäscht mit Wasser und Methanol nach.

Verfahren C (Verbindungen 1 bis 4, 6, 8, 9)

Beispiel: a) 4-Methoxy-benzaldehyd-[thiazolyl-(2)]-hydrazon (3): 1.51 g Chloracetaldehyd-thiosemicarbazon (Ia) (0.01 Mol) werden in 75 ccm Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung fügt man 1.36 g 4-Methoxy-benzaldehyd (0.01 Mol) hinzu und erhitzt 15 Min. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten versetzt man das Reaktionsgemisch mit einer Natriumacetatlösung und fällt so das Hydrazon als krist. Niederschlag aus, den man aus Aceton umkristallisiert.

Beispiel: b) 4-Nitro-benzaldehyd-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazon (6): 1.65 g 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin-hydrochlorid (IIb) (0.01 Mol) werden zusammen mit 1.51 g 4-Nitro-benzaldehyd (0.01 Mol) in 30 ccm 50-proz. Äthanol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der klaren roten Lösung fällt nach Versetzen mit Natriumacetatlösung das Hydrazon als krist. Niederschlag aus, der aus Pyridin umkristallisiert wird.

Alloxan-thiosemicarbazon: 1.6 g Alloxan-monohydrat (0.01 Mol) werden unter Zusatz von 3 ccm Eisessig in 25 ccm Wasser in der Hitze gelöst und unter Rühren eine heiße Lösung von 0.91 g Thiosemicarbazid (0.01 Mol) in 20 ccm Wasser zugegeben. Die Lösung färbt sich sogleich gelblich und scheidet einen Brei fast farbloser Nadeln ab. Nach wenigen Min. färbt sie sich orange, dann rot, und noch ehe der zunächst gebildete Niederschlag völlig verschwunden ist, fallen bereits die ersten Kristalle des Thiosemicarbazons aus. Nach 45 Min. saugt man heiß ab und wäscht mit verd. Salzsäure, mit Wasser und mit Alkohol nach. Ausb. 2.05 g (96% d.Th.). Aus Alkohol im Soxhlet umkristallisiert, erhält man orangefarbene, derbe Kristalle, die sich oberhalb von 350° zersetzen.

$C_5H_5O_3N_6S$ (215.2) Ber. C 27.91 H 2.34 N 32.55 Gef. C 27.98 H 2.41 N 32.60

Trimethylderivat: 2.15 g Alloxan-thiosemicarbazon (0.01 Mol) werden in einem Rundkolben in eine Lösung von 1.2 g NaOH (0.03 Mol) in 15 ccm Wasser gegeben und durch kräftiges Durchschütteln teilweise in Lösung gebracht. Dann fügt man in 4–5 Portionen 4 g Dimethylsulfat (~ 0.031 Mol) hinzu, wobei nach jeder Zugabe unter mehrmaligem Lüften des Stopfens solange geschüttelt wird, bis die Erwärmung nachgelassen hat. Nach Beendigung der Umsetzung reagiert der Kolbeninhalt sauer und hat seine anfänglich rote Farbe verloren. Man läßt noch ca. 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen und saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab. Ausb. 0.92 g (35% d.Th.). Durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol erhält man gelbe Blättchen, die bei 269° (Zers.) schmelzen.

$C_8H_{11}O_3N_6S$ (257.3) Ber. N 27.22 Gef. N 27.24

Dimethylderivat des Alloxan-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazons: Man versetzt 3.15 g des Hydrazons (0.01 Mol) in einer Lösung von 0.8 g NaOH in 15 ccm Wasser portionsweise mit 2.6 g Dimethylsulfat (~ 0.021 Mol). Nach beendeter Zugabe des Dimethylsulfats erwärmt man noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad, läßt erkalten und saugt nach 2–3 Stdn. den gebildeten Kristallbrei ab. Ausb. 1.9 g (84% d.Th.). Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man orangefarbene Nadelchen, die bei 328° (Zers.) schmelzen.

$C_{15}H_{13}O_3N_6S$ (343.4) Ber. N 20.40 Gef. N 20.57