

EHRENFRIED BULKA und HANS BEYER

(Mitbearbeitet von GISELA BRANDENBURG)

Über Thiazole, XXXIX¹⁾**Synthese unsymmetrisch substituierter Hydrazothiazole-(2.2')
und deren Oxydation zu
Azothiazolen-(2.2') bzw. „Thiazolblau“-Farbstoffen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 28. Februar 1959)

Es wird die Darstellung des 1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazids und seine Umsetzung mit α -Halogenketoverbindungen zu unsymmetrisch substituierten Hydrazothiazolen-(2.2') beschrieben. Diese gehen bei der Oxydation entweder in Azothiazole-(2.2') oder, wenn in einem Thiazolring die 5-Stellung unsubstituiert ist, in „Thiazolblau“-Farbstoffe über.

In Weiterführung der Arbeiten über die symmetrisch substituierten Hydrazothiazole-(2.2')²⁾, die bei der Umsetzung von 1 Mol. Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid (Bisthioharnstoff) mit 2 Moll. α -Halogenketoverbindungen entstehen, versuchten wir die Synthese von Hydrazothiazolen-(2.2'), die an den beiden Thiazolkernen verschiedene Substituenten tragen. In Analogie zur Darstellung der 2-Phenylhydrazino-thiazole aus 1-Phenyl-thiosemicarbazid und α -Halogenketoverbindungen³⁾ müßten die unsymmetrisch substituierten Hydrazothiazole-(2.2') aus den bisher nicht beschriebenen 1-[Thiazolyl-(2)]-thiosemicarbaziden zugänglich sein, für deren Synthese zwei verschiedene Möglichkeiten bestanden.

Einmal sollte die Umsetzung der Thiazolyl-(2)-hydrazine mit Rhodanwasserstoffsäure bzw. ihren Salzen, entsprechend der FISCHERSchen Darstellung des 1-Phenylthiosemicarbazids⁴⁾, zu 1-[Thiazolyl-(2)]-thiosemicarbaziden führen. Während Thiazolyl-(2)-hydrazin-hydrochloride mit Kaliumcyanat in wäßr. Lösung bereits in der Kälte zu den entsprechenden 1-[Thiazolyl-(2)]-semicarbaziden⁵⁾ reagieren, verläuft diese Reaktion mit Kalium- bzw. Ammoniumrhodanid nicht so glatt. Beim Zusammengeben der wäßr. Lösungen fallen zunächst die schwerlöslichen rhodanwasserstoffsäuren Salze der Thiazolyl-(2)-hydrazine aus. Bereits G. FODOR und G. WILHELM⁶⁾ hatten versucht, das auf diese Weise erhaltene rhodanwasserstoffsäure Salz des [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazins zum entsprechenden Thiosemicarbazid umzulagern, jedoch ohne Erfolg.

¹⁾ XXXVIII. Mittel.: H. BEYER, G. HENSEKE, E. BULKA, H. DREWS und E. MÜLLER, Chem. Ber. **92**, 1105 [1959].

²⁾ H. BEYER, Chem. Ber. **82**, 143 [1949]; H. BEYER und G. HENSEKE, ebenda **82**, 148 [1949]; H. BEYER und A. KREUTZBERGER, ebenda **84**, 482, 518 [1951].

³⁾ H. BEYER und G. HENSEKE, Chem. Ber. **83**, 247 [1950]; H. BEYER und E. BULKA, ebenda **87**, 223 [1954].

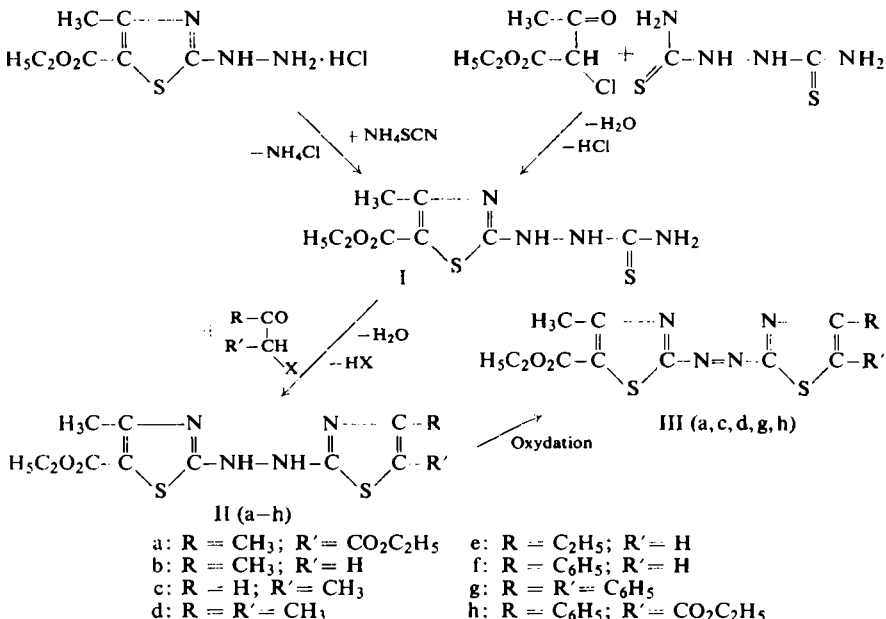
⁴⁾ E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **212**, 324 [1882].

⁵⁾ H. BEYER und W. SCHINDLER, Chem. Ber. **86**, 1410 [1953].

⁶⁾ Acta chim. Acad. Sci. hung. **2**, 189 [1952].

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß die Isomerisierung der rhodanwasserstoffsäuren Salze der Thiazolyl-(2)-hydrazine zu 1-[Thiazolyl-(2)]-thiosemicarbaziden weitgehend von den Substituenten am Thiazolring abhängt. Relativ am besten verläuft die Umlagerung bei Anwesenheit einer Carbäthoxygruppe in 5-Stellung des Thiazolkerns. So bildet sich aus dem [4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-hydrazinhydrochlorid und Ammoniumrhodanid bei 15stdg. Erhitzen in absol. Äthanol das 1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid (I) in ca. 50-proz. Ausbeute.

Eine zweite Möglichkeit zur Darstellung von I besteht in der Umsetzung von 1 Mol. Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid mit 1 Mol. α -Chlor-acetessigester, sofern dabei nur eine Thiocarbonamidgruppe zum Ring geschlossen wird. Dieser Weg erschien aussichtsreich, da wir früher durch Kondensation von Dithiobiuret mit α -Halogenketoverbindungen unter bestimmten Bedingungen die Thiazolyl-(2)-thioharnstoffe⁷⁾ isolieren konnten, die als Ausgangsmaterial für unsymmetrisch substituierte Dithiazolyl-(2,2')-amine dienen. In der Tat läßt sich I in ca. 45-proz. Ausbeute erhalten, wenn man die Kondensation von Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid mit α -Chlor-acetessigester nicht wie üblich in Äthanol, sondern in Wasser durchführt. Als Nebenprodukt entsteht das 4,4'-Dimethyl-5,5'-dicarbäthoxy-hydrazothiazol-(2,2') (IIa). Beide Verbindungen sind auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten in Äthanol gut zu trennen. Die zweite Methode besitzt gegenüber der ersten wesentliche Vorteile, da sie leichter zugängliche Ausgangsmaterialien und erheblich kürzere Reaktionszeiten bedingt.



I ist gut löslich in Äthanol und bildet mit Salzsäure ein Hydrochlorid. Der Konstitutionsbeweis für I wurde durch Kondensation mit α -Chlor-acetessigester zum

⁷⁾ H. BEYER und G. BERG, Chem. Ber. 89, 1602 [1956].

Hydrazothiazol IIa und dessen Oxydation zur entsprechenden Azoverbindung IIIa geführt. Beide Substanzen stimmen mit den früher von uns beschriebenen⁸⁾ überein.

Durch Umsetzung von I mit Chloraceton, α -Brom-propionaldehyd-hydrat, 3-Chlorbutanon-(2), 1-Chlorbutanon-(2), ω -Chlor-acetophenon, Desylchlorid und α -Chlorbenzoylessigester in Äthanol ließen sich die entsprechenden unsymmetrisch substituierten Hydrazothiazole-(2.2') IIb–h darstellen. Die freien Basen sind farblose Substanzen, die sich jedoch oberflächlich leicht verfärben, da sie bereits durch Luft-sauerstoff in die Oxydationsprodukte übergehen. Mit Salzsäure bilden die Hydrazothiazole-(2.2') Dihydrochloride und bei der Acetylierung mit Acetanhydrid beständige, farblose Diacetylverbindungen.

Bei der Oxydation mit Natriumnitrit in saurer bzw. mit Eisen(III)-chlorid in acetonischer Lösung gehen die Hydrazothiazole-(2.2') IIa, c, d, g und h in die Azothiazole-(2.2') IIIa, c, d, g und h über. Es sind orangefarbene bis tiefrote Substanzen, die meist gut kristallisieren.

Ein abweichendes Verhalten zeigen die Verbindungen IIb, e und f gegenüber Oxydationsmitteln. Hierbei entstehen keine Azoverbindungen, sondern es treten zunächst violett- bis tiefblaue Lösungen auf, aus denen sich die Farbstoffe IVb, e und f isolieren lassen. Am besten verläuft die Reaktion mit Wasserstoffperoxyd. Diese charakteristische Farbreaktion weist darauf hin, daß chinoide „Thiazolblau“-Farbstoffe vorliegen dürften.

In der XXX. Mitteil.⁹⁾ wurde die Oxydation von 2-Anilino-thiazolen, Dithiazolyl-(2.2')-aminen, Thiazolyl-(2)-hydrazonen und *N,N*-Diphenyl-*N'*-[thiazolyl-(2)]-hydrazinen, die in 5-Stellung des Thiazolkerns ein H-Atom tragen, zu den entsprechend substituierten blauen bis violetten 2.2'-Diimino- $\Delta^{3,3'}$ -bithiazolinylienen-(5.5') beschrieben. Als Voraussetzung für diese oxydative Verknüpfung zweier Thiazolkerne in 5-Stellung ergaben sich zwei Bedingungen: Erstens muß die 5-Stellung unsubstituiert sein, und zweitens muß sich in der 2-Stellung eine substituierte Aminogruppe befinden, die noch ein H-Atom trägt. Beide Bedingungen sind bei den Hydrazothiazolen-(2.2') IIb, e und f erfüllt.

Für die Oxydation von IIb, e und f zu „Thiazolblau“-Farbstoffen spricht ferner ihr Verhalten bei der Reduktion. Während die Azoverbindungen III mit Zinkstaub in Eisessig in die entsprechenden Hydrazothiazole-(2.2') II übergehen, werden die aus IVb, e und f erhaltenen farblosen Reduktionsprodukte Vb, e und f nach dem Abfiltrieren des Zinkstaubs an der Luft sofort wieder blauviolett und lassen sich daher nicht rein isolieren. Nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Acetanhydrid konnten ihre farblosen beständigen Tetraacetylverbindungen VIb, e und f gefaßt werden.

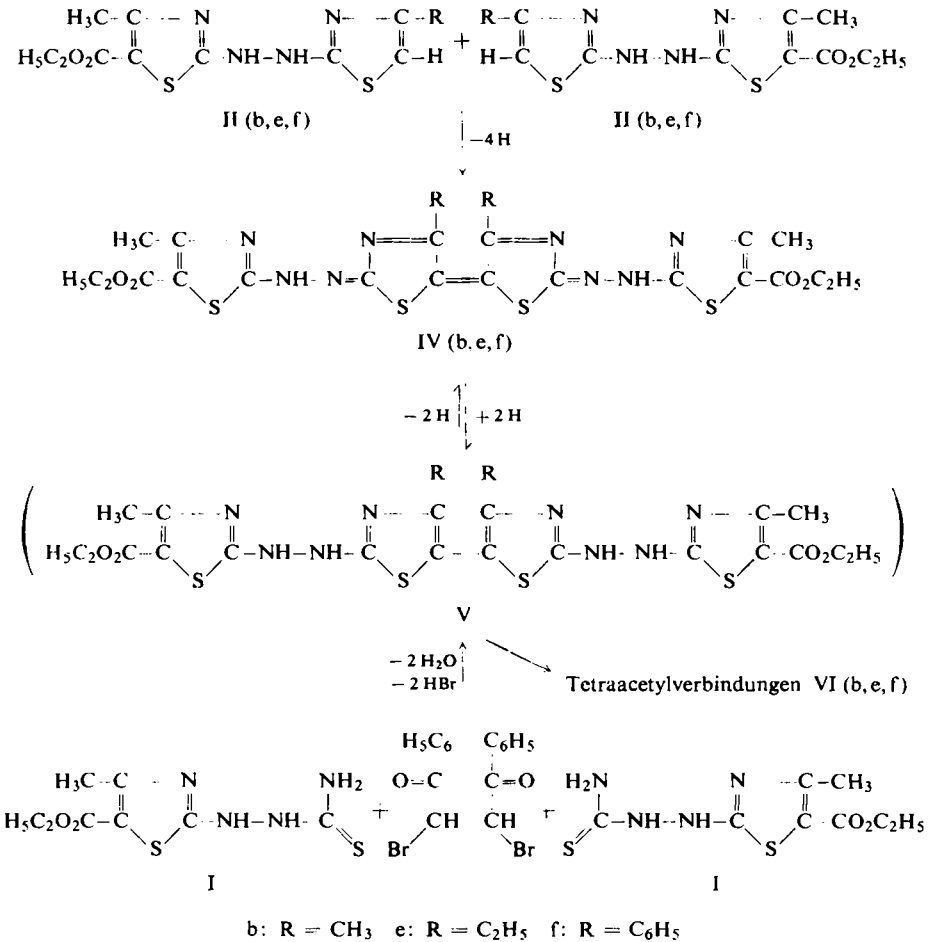
Der endgültige Konstitutionsbeweis für das Vorliegen von „Thiazolblau“-Farbstoffen wurde durch Kondensation von 1 Mol. 2,3-Dibrom-1,4-diphenyl-butandion-(1.4) mit 2 Moll. I und anschließende Oxydation mit Wasserstoffperoxyd zu IVf geführt. Die auf beiden Wegen erhaltenen Farbstoffe sind identisch.

Demnach entstehen bei der Oxydation von IIb das 2.2'-Dioxo-4,4'-dimethyl- $\Delta^{3,3'}$ -bithiazolinyliiden-(5.5')-bis-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon] (IV b), und

⁸⁾ H. BEYER und G. HENSEKE, Chem. Ber. **82**, 151 [1949].

⁹⁾ H. BEYER, C. F. KRÖGER, G. BERG, CH. BISCHOFF und M. ZANDER, Chem. Ber. **89**, 2230 [1956].

entsprechend aus IIe die 4,4'-Diäthylverbindung IVe sowie aus IIf die 4,4'-Diphenylverbindung IVf.



Obwohl wir schon früher bei der Oxydation symmetrisch substituierter Hydrazothiazole-(2,2'), die in 5- und 5'-Stellung je ein H-Atom aufweisen, wiederholt Blauviolett-färbungen beobachtet hatten²⁾, war es uns bisher nicht gelungen, definierte Farbstoffe zu isolieren. Im vorliegenden Fall konnten nun erstmalig unsymmetrisch substituierte Hydrazothiazole-(2,2') mit einem H-Atom in 5-Stellung durch Oxydation in „Thiazolblau“-Farbstoffe übergeführt und somit auch diese Farbreaktion aufgeklärt werden.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁰⁾*1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-thiosemicarbazid (I)*

a) 21.5 g [*4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)*]-hydrazin-hydrochlorid ($1/_{10}$ Mol) werden mit 8 g wasserfreiem Ammoniumrhodanid ($1/_{10}$ Mol + Überschuß) in 200 ccm absol. Äthanol ca. 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus der orangegelb bis rot gefärbten Lösung scheiden sich nach dem Erkalten hellgelbe Kristalle ab, die man nach ca. 12 Stdn. absaugt und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit viel Wasser wäscht. Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich noch eine weitere Fraktion gewinnen. Ausb. 14.1 g (54 % d. Th.). Die Verbindung ist löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Eisessig und konz. Säuren; unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform und Wasser. Durch Umlösen aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle erhält man farblose Lanzetten vom Schmp. 192° (Zers.).

$C_8H_{12}N_4O_2S_2$ (260.3) Ber. C 36.91 H 4.65 N 21.52 S 24.63

Gef. C 36.48 H 4.41 N 21.70 S 24.78

b) 7.5 g Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid ($1/_{20}$ Mol) werden in 80 ccm heißem Wasser gelöst und unter Rühren langsam 8 g α -Chlor-acetessigester ($1/_{20}$ Mol) hinzugefügt. Während des Zutropfens fällt bereits ein Niederschlag aus; zur Vervollständigung der Reaktion wird nach Beendigung der Zugabe noch 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man den Niederschlag ab und kocht ihn 3mal mit je 75 ccm Äthanol aus. Die Äthanol. Filtrate werden vereinigt und i. Vak. eingeeengt; hierbei scheiden sich 6.3 g (48 % d. Th.) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 189–190° (Zers.) ab. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle schmilzt die Substanz bei 192° (Zers.). Der Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung zeigt keine Depression.

Beim Auskochen mit Äthanol hinterbleibt ein Rückstand, der als das *4,4'*-Dimethyl-5,5'-dicarbäthoxy-hydrazothiazol-(2,2') (IIa) identifiziert werden konnte.

Hydrochlorid: I wird in konz. Salzsäure gelöst und langsam erwärmt. Hierbei scheidet sich plötzlich ein dicker Kristallbrei ab, der nach dem Umlösen aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure und Tierkohle farblose Nadeln vom Schmp. 186° (Zers.) bildet.

$C_8H_{12}N_4O_2S_2 \cdot HCl$ (296.8) Ber. Cl 11.95 S 21.61 Gef. Cl 12.30 S 21.37

4,4'-Dimethyl-5,5'-dicarbäthoxy-hydrazothiazol-(2,2') (IIa): 2.6 g I ($1/_{100}$ Mol) werden mit 1.7 g α -Chlor-acetessigester ($1/_{100}$ Mol) in 20 ccm 96-proz. Äthanol ca. 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Verlaufe dieser Zeit scheiden sich bräunlichgelb gefärbte Kristalle ab, die nach dem Trocknen bei 240° dunkelbraun werden und bei 246° (Lit.⁸⁾: Schmp. 246–248° schmelzen. Ausb. 3.5 g (95 % d. Th.).

4,4'-Dimethyl-5,5'-dicarbäthoxy-azothiazol-(2,2') (IIIa): IIa wird in verd. Salpetersäure suspendiert und allmählich zum Sieden erhitzt; hierbei scheidet sich ein roter Niederschlag ab, der, aus Essigester umkristallisiert, in roten glaswollartigen Nadelbüscheln anfällt. Schmp. 198° (Lit.⁸⁾: Schmp. 198–200°.

4,4'-Dimethyl-5-carbäthoxy-hydrazothiazol-(2,2') (IIb): 2.6 g I ($1/_{100}$ Mol) werden in 20 ccm 96-proz. Äthanol mit 1 g Chloraceton ($1/_{100}$ Mol) unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, hält man zur Vervollständigung der Reaktion noch ca. 10 Min. im Sieden. Der in der Kälte ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol mit einigen Tropfen konz.

¹⁰⁾ Sämtliche Schmp. sind unkorrigiert.

Salzsäure unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Man erhält 3.5 g (94 % d. Th.) farblose, feine Nadelchen vom Schmp. 178° (Zers.), die sich an der Luft bald bläulich färben.

$C_{11}H_{14}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ (371.3) Ber. Cl 19.10 N 15.09 S 17.27

Gef. Cl 19.14 N 15.31 S 17.40

Freie Base: Das Dihydrochlorid von *Ib* wird in Wasser gelöst und tropfenweise mit gesätt. Natriumacetatlösung versetzt. Hierbei scheidet sich ein Niederschlag aus, den man sofort absaugt und mit viel Wasser wäscht. Zur Reinigung wird unter Zusatz von konz. Salzsäure erneut in Wasser gelöst, filtriert und mit Natriumacetatlösung gefällt. Schmp. 185° (Zers.). Versuche, die Verbindung umzukristallisieren, scheitern an der dabei erfolgenden Oxydation; an der Luft färbt sich die Verbindung rasch blauviolett.

$C_{11}H_{14}N_4O_2S_2$ (298.4) Ber. N 18.78 S 21.49 Gef. N 18.50 S 21.50

Diacylverbindung: Das Dihydrochlorid von *Ib* wird in Acetanhydrid 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 12stdg. Stehenlassen scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der nach dem Umkristallisieren aus Äthanol farblose, derbe Spieße vom Schmp. 123° bildet.

$C_{15}H_{18}N_4O_4S_2$ (382.5) Ber. N 14.65 S 16.77 Gef. N 14.46 S 16.70

2,2'-Dioxo-4,4'-dimethyl-Δ^{3,3'}-bithiazolinylden-(5,5')-bis-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon] (IVb): 3 g *Ib* (1/100 Mol) erhitzt man in 50 ccm Äthanol zum Sieden, filtriert, versetzt mit 5 ccm Pyridin und läßt in der Siedehitze 1 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd zutropfen. Dabei fällt ein schwarzer, flockiger Niederschlag aus, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit Äthanol gewaschen wird. Ausb. 1.5 g (50 % d. Th.). Aus Pyridin umkristallisiert, erhält man einen mikrokrist. Niederschlag mit bläulich-violetttem Oberflächen-glanz, Schmp. 236° (Zers.).

$C_{22}H_{24}N_8O_4S_4$ (592.7) Ber. C 44.58 H 4.08 N 18.91 S 21.64

Gef. C 44.77 H 4.18 N 18.78 S 21.77

Tetraacylverbindung Vlb: *IVb* wird in Eisessig/Acetanhydrid (1:1) mit Zinkstaub bis zur Entfärbung zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung filtriert man in viel Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle um. Farblose, unregelmäßige Kristalle vom Schmp. 134°.

$C_{30}H_{34}N_8O_8S_4$ (762.9) Ber. N 14.69 S 16.81 Gef. N 14.66 S 16.44

4,5'-Dimethyl-5-carbäthoxy-hydrazothiazol-(2,2') (IIc): 2.6 g *I* (1/100 Mol) werden mit 2.5 g α -Brom-propionaldehyd-hydrat (1/100 Mol) in 20 ccm 96-proz. Äthanol 2 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und noch heiß von wenig Ungelöstem abfiltriert. In der Kälte scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der durch Einengen des Filtrats i. Vak. noch vermehrt werden kann. Ausb. 2 g (67 % d. Th.). Der Niederschlag wird in Wasser suspendiert und mit einem Überschuß gesätt. Natriumacetatlösung versetzt, abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen. Bei vorsichtigem Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle erhält man hellgelbe Blättchen vom Schmp. 167° (Zers.), die sich an der Luft orangegelb färben.

$C_{11}H_{14}N_4O_2S_2$ (298.4) Ber. N 18.78 S 21.49 Gef. N 18.62 S 21.39

Dihydrochlorid: *IIc* wird in wenig siedendem Äthanol suspendiert und tropfenweise konz. Salzsäure hinzugegeben, bis Lösung eingetreten ist. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein Kristallbrei in farblosen Nadeln ab, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure bei 190° (Zers.) schmelzen.

$C_{11}H_{14}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ (371.3) Ber. Cl 19.10 N 15.09 S 17.27

Gef. Cl 19.38 N 15.05 S 16.77

Diacetylverbindung: Das *Dihydrochlorid* von *Iic* wird in *Acetanhydrid* 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten scheidet sich ein Niederschlag ab, der aus viel Äthanol in farblosen, sechseckigen Stäbchen vom Schmp. 184° kristallisiert.

$C_{15}H_{18}N_4O_4S_2$ (382.5) Ber. N 14.65 S 16.77 Gef. N 14.49 S 16.66

4.5'-Dimethyl-5-carbäthoxy-azothiazol-(2.2') (*IIIc*): *Iic* wird in Äthanol gelöst und unter Erwärmen mit einer Lösung von *Eisen(III)-chlorid* in Aceton versetzt. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich ein scharlachroter Niederschlag ab, den man absaugt, mit Wasser wäscht und aus Äthanol umkristallisiert. Lange, rote Nadeln vom Schmp. 160° (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_4O_2S_2$ (296.4) Ber. N 18.91 S 21.64 Gef. N 18.84 S 21.23

4.4'.5'-Trimethyl-5-carbäthoxy-hydrazothiazol-(2.2') (*IId*): 2.6 g *I* ($1/100$ Mol) werden mit 1.4 g *3-Chlor-butanon-(2)* ($1/100$ Mol + geringer Überschuß) in 20 ccm 96-proz. Äthanol ca. 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die rotgefärbte Lösung, noch heiß von wenig Ungelöstem abfiltriert, scheidet nach dem Erkalten einen Kristallbrei ab, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Durch Versetzen des Filtrats mit Äther läßt sich noch eine weitere Fraktion gewinnen. Ausb. 2.75 g (72% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äthanol mit einigen Tropfen konz. Salzsäure unter Zusatz von Tierkohle erhält man farblose Nadeln, die bei 173° (Zers.) schmelzen.

$C_{12}H_{16}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ (385.3) Ber. Cl 18.40 N 14.54 Gef. Cl 18.32 N 15.03

Freie Base: Das *Dihydrochlorid* von *IId* wird unter Erwärmen in Wasser gelöst und mit gesätt. Natriumacetatlösung versetzt. Hierbei scheidet sich ein farbloser, mikrokrist. Niederschlag ab, den man sofort absaugt und mit Wasser wäscht. Durch mehrmaliges Lösen in verd. Salzsäure und Wiederausfällen mit Natriumacetatlösung kann man die Substanz rein erhalten, Schmp. 148° (Zers.). An der Luft färbt sie sich rasch dunkelbraun.

$C_{12}H_{16}N_4O_2S_2$ (312.4) Ber. N 17.94 S 20.53 Gef. N 18.03 S 20.53

Diacetylverbindung: Das *Dihydrochlorid* von *IId* wird in *Acetanhydrid* $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der, aus Äthanol umkristallisiert, farblose, schief abgeschnittene Stäbchen bildet, Schmp. 174°.

$C_{16}H_{20}N_4O_4S_2$ (396.5) Ber. N 14.13 S 16.18 Gef. N 14.34 S 16.40

4.4'.5'-Trimethyl-5-carbäthoxy-azothiazol-(2.2') (*IIIId*): *IId* wird in Wasser unter Zusatz von wenig verd. Salzsäure gelöst und tropfenweise mit $2n NaNO_2$ versetzt. Hierbei scheidet sich ein roter Niederschlag ab, den man nach dem Absaugen mit Wasser wäscht und aus Essigester umkristallisiert. Rotbraune, kurze Stäbchen mit grünlichem Oberflächenglanz vom Schmp. 147° (Zers.).

$C_{12}H_{14}N_4O_4S_2$ (310.4) Ber. C 46.43 H 4.55 N 18.05 S 20.66
Gef. C 46.13 H 4.67 N 17.72 S 20.47

4-Methyl-5-carbäthoxy-4'-äthyl-hydrazothiazol-(2.2') (*IIE*): 2.6 g *I* ($1/100$ Mol) werden mit 1.4 g *1-Chlor-butanon-(2)* ($1/100$ Mol + Überschuß) unter Zusatz von einigen Tropfen konz. Salzsäure in 20 ccm 96-proz. Äthanol bis zur Lösung erhitzt. Nach weiterem $\frac{1}{2}$ stdg. Sieden wird abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Ausb. 3.3 g (86% d. Th.). Die blaßgelbe Verbindung kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von konz. Salzsäure in farblosen Nadeln, die bei 174° (Zers.) schmelzen, sich aber an der Luft oberflächlich blau färben.

$C_{12}H_{16}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ (385.3) Ber. Cl 18.40 N 14.54 S 16.66
Gef. Cl 18.02 N 14.55 S 16.40

Freie Base: Das *Dihydrochlorid* von *Ile* wird in wenig Wasser suspendiert und mit gesätt. Natriumacetatlösung versetzt, rasch abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Zur Reinigung löst man erneut in Wasser unter Zusatz von konz. Salzsäure, filtriert und fällt mit Natriumacetat. Kleine, farblose Stäbchen vom Schmp. 120° (Zers.), die sich an der Luft sehr schnell blau färben.

$C_{12}H_{16}N_4O_2S_2$ (312.4) Ber. N 17.94 S 20.53 Gef. N 18.27 S 20.66

Diacylverbindung: Das *Dihydrochlorid* von *Ile* wird in *Acetanhydrid* 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 12stdg. Stehenlassen scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der beim Umlösen aus Äthanol farblose, derbe Stäbchen vom Schmp. 109° bildet.

$C_{16}H_{20}N_4O_4S_2$ (396.5) Ber. N 14.13 S 16.18 Gef. N 13.92 S 15.84

2.2'-Dioxo-4.4'-diäthyl-Δ^{3.3'}-bithiazolinylden-(5.5')-bis-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon] (IVe): 3.1 g *Ile* (1/100 Mol) werden in 60 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt, filtriert und mit 10 ccm Pyridin versetzt. In der Siedehitze gibt man vorsichtig 1.5 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxyd* hinzu. Der sich hierbei abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 1.9 g (61 % d. Th.). Zur Reinigung kocht man ihn mit Essigester aus. Feine, blaugrüne Stäbchen, Schmp. 210° (Zers.).

$C_{24}H_{28}N_8O_4S_4$ (620.8) Ber. N 18.05 S 20.66 Gef. N 17.98 S 20.52

Tetraacylverbindung VIe: *IVe* wird in *Eisessig/Acetanhydrid* (1:1) mit *Zinkstaub* bis zur Entfärbung zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung filtriert man in viel Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle um. Farblose Kristalle vom Schmp. 171°.

$C_{32}H_{38}N_8O_8S_4$ (791.0) Ber. N 14.17 Gef. N 14.31

4-Methyl-5-carbäthoxy-4'-phenyl-hydrazothiazol-(2.2') (IIIf): 2.6 g *I* (1/100 Mol) werden mit 1.5 g *ω-Chlor-acetophenon* (1/100 Mol) in 15 ccm absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus der noch heiß von geringen Verunreinigungen abfiltrierten Lösung scheiden sich nach dem Erkalten dunkle Kristalle ab. Ausb. 4 g (75 % d. Th.). Aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure umkristallisiert, erhält man hellgraue, schräg abgeschnittene Säulen vom Schmp. 164° (Zers.), die sich an der Luft rasch violett färben.

$C_{16}H_{16}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ (433.4) Ber. N 12.93 Gef. N 12.75

Freie Base: Das *Dihydrochlorid* von *IIIf* wird in Äthanol in der Kälte gelöst und mit gesätt. Natriumacetatlösung und anschließend mit Wasser versetzt. Den hierbei ausgeschiedenen flockigen Niederschlag kristallisiert man vorsichtig aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle um. Hellbraune Nadelbüschel, die bei 180° (Zers.) schmelzen. Die Substanz färbt sich an der Luft tief dunkelbraun.

$C_{16}H_{16}N_4O_2S_2$ (360.5) Ber. N 15.54 S 17.79 Gef. N 15.06 S 17.41

Diacylverbindung: Das *Dihydrochlorid* von *IIIf* wird in *Acetanhydrid* 1 Stde. zum Sieden erhitzt, hierbei hellt sich die anfangs weinrote Lösung auf. Nach dem Erkalten werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Durch Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle erhält man farblose, rautenförmige Kristalle vom Schmp. 85–86°.

$C_{20}H_{20}N_4O_4S_2$ (444.5) Ber. N 12.60 S 14.43 Gef. N 12.54 S 14.14

2.2'-Dioxo-4.4'-diphenyl-Δ^{3.3'}-bithiazolinylden-(5.5')-bis-[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-hydrazon] (IVf)

a) 1.8 g *IIIf* (1/200 Mol) löst man in 175 ccm Aceton in der Siedehitze und läßt eine Lösung von *Kaliumpermanganat* in Aceton zutropfen, bis eine schwache rotbraune Färbung auftritt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und mehrere

Stunden mit schwefliger Säure digeriert, erneut abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1 g (55 % d. Th.). Nach dem Trocknen wird mit Essigester ausgekocht, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Essigester bzw. Methanol gefällt. Feine Nadeln mit grünem bzw. kupfernem Oberflächenglanz, Schmp. 275° (Zers.).

$C_{32}H_{28}N_8O_4S_4$ (716.9) Ber. C 53.61 H 3.94 N 15.63 S 17.89
Gef. C 53.52 H 3.97 N 15.62 S 17.74

b) 2.6 g I ($1/100$ Mol) werden in 150 ccm Äthanol mit 2 g 2.3-Dibrom-1.4-diphenyl-butan-dion-(1.4) ($1/200$ Mol) $2\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die rotviolett gefärbte Lösung wird filtriert, in der Siedehitze mit 10 ccm Pyridin und tropfenweise mit 10 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Hierbei tritt eine Verfärbung über Blau nach Blauviolett auf, und es scheidet sich ein dunkelgrüner Niederschlag ab. Ausb. 2 g (55 % d. Th.). Diesen saugt man ab, kocht ihn mit Essigester aus, löst in Chloroform und fällt mit Methanol aus. Feine Nadeln mit grünlichem bzw. kupfernem Oberflächenglanz, Schmp. 275° (Zers.). Der Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung zeigt keine Depression.

Tetraacetylverbindung IVf: IVf wird in Eisessig/Acetanhydrid (1:1) mit Zinkstaub bis zur Entfärbung zum Sieden erhitzt und in Wasser filtriert. Den ausgefallenen Niederschlag kristallisiert man aus Äthanol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 226°.

$C_{40}H_{38}N_8O_8S_4$ (887.0) Ber. N 12.63 Gef. N 12.59

4-Methyl-5-carbäthoxy-4'.5'-diphenyl-hydrazothiazol-(2.2') (IIg): 2.6 g I ($1/100$ Mol) werden mit 2 g Desylchlorid ($1/100$ Mol) in 25 ccm 96-proz. Äthanol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten scheiden sich hellgelbe Kristalle ab, deren Menge sich durch Einengen des Filtrats i. Vak. noch erhöht. Ausb. 4 g (80 % d. Th.). Beim Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Salzsäure erhält man feine, farblose Nadeln vom Schmp. 145° (Zers.), die sich an der Luft rötlich färben.

$C_{22}H_{20}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ (509.5) Ber. N 11.00 S 12.59 Gef. N 10.93 S 12.07

Freie Base: IIIg wird in Äthanol/Eisessig (2:1) zum Sieden erhitzt und mit Zinkstaub versetzt. Nach Entfärbung filtriert man die heiße Lösung in Wasser und saugt den hierbei ausfallenden farblosen, flockigen Niederschlag sofort ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Exsikkator über Calciumchlorid. Vorsichtig aus Äthanol umkristallisiert, erhält man farblose Stäbchen vom Schmp. 178° (Zers.). Die Substanz ist nur kurze Zeit an der Luft haltbar und färbt sich rasch rot.

$C_{22}H_{20}N_4O_2S_2$ (436.5) Ber. N 12.84 S 14.69 Gef. N 12.80 S 14.80

Diacylverbindung: Das Dihydrochlorid von IIg wird in Acetanhydrid $1\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der, aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, farblose, derbe Stäbchen vom Schmp. 152° bildet.

$C_{26}H_{24}N_4O_4S_2$ (520.6) Ber. N 10.76 S 12.32 Gef. N 10.76 S 12.33

4-Methyl-5-carbäthoxy-4'.5'-diphenyl-azothiazol-(2.2') (IIIg): Eine Lösung des Dihydrochlorids von IIg in Aceton wird mit einer Lösung von Eisen(III)-chlorid in Aceton versetzt. Beim Verdünnen mit Wasser fällt ein karminroter Niederschlag aus, der, aus viel Äthanol umkristallisiert, rotbraune Nadeln bildet, die bei 135° (Zers.) schmelzen.

$C_{22}H_{18}N_4O_2S_2$ (434.5) Ber. C 60.81 H 4.18 N 12.89 S 14.76
Gef. C 60.71 H 4.05 N 12.81 S 14.75

4-Methyl-4'-phenyl-5.5'-dicarbäthoxy-hydrazothiazol-(2.2') (IIIh): 2.6 g I ($1/100$ Mol) werden mit 2.3 g α -Chlor-benzoylessigester ($1/100$ Mol) in 25 ccm 96-proz. Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man den Niederschlag ab und wäscht mit

Äther nach. Ausb. 3.6 g (83 % d. Th.). Aus Eisessig umkristallisiert, erhält man fast farblose, kleine Stäbchen vom Schmp. 211° (Zers.).

$C_{19}H_{20}N_4O_4S_2$ (432.5) Ber. N 12.95 S 14.83 Gef. N 13.27 S 14.32

Dihydrochlorid: *Ih* wird einige Min. in konz. Salzsäure gekocht. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag bildet farblose Nadelbüschel, die bei 160–161° (Zers.) schmelzen.

$C_{19}H_{20}N_4O_4S_2 \cdot 2HCl$ (505.4) Ber. Cl 14.03 N 11.09 Gef. Cl 14.00 N 10.83

Diacetylverbindung: Das *Dihydrochlorid* von *Ih* wird in *Acetanhydrid* $1\frac{1}{2}$ Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei sich die anfangs rötliche Lösung aufhellt. I. Vak. auf die Hälfte eingeeengt, scheidet sich beim Abkühlen ein Kristallbrei ab, der, aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, farblose, schiefe abgeschnittene Stäbchen vom Schmp. 146° bildet.

$C_{23}H_{24}N_4O_6S_2$ (516.6) Ber. N 10.85 S 12.41 Gef. N 10.73 S 12.48

4-Methyl-4'-phenyl-5,5'-dicarbäthoxy-azothiazol-(2,2') (*IIIh*): Das *Dihydrochlorid* von *Ih* wird wie üblich mit *Natriumnitrit*-Lösung oxydiert. Der hierbei entstehende rote Niederschlag bildet, aus Äthanol umkristallisiert, rote Nadeln vom Schmp. 156° (Zers.).

$C_{19}H_{18}N_4O_4S_2$ (430.5) Ber. C 53.01 H 4.21 N 13.02 S 14.90
Gef. C 52.90 H 3.97 N 13.35 S 14.92

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und KURT KLEMM

Säureamid-Reaktionen XVI¹⁾

Selbstkondensation *N,N*-disubstituierter Säureamide

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 4. März 1959)

N,N-Dimethylamide erleiden unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid eine Selbstkondensation zu β -Ketosäure-dimethylamiden. Der Konstitutionsbeweis wird durch Synthesen über die entsprechenden Ketene sowie durch Ketonspaltung erbracht.

Wir haben kürzlich²⁾ über die Konstitution des Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid-Adduktes sowie über die Umsetzung *N,N*-disubstituierter Säureamide zu Amidinen und Formylamidrazonen in Gegenwart von Phosphoroxychlorid berichtet. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Selbstkondensation *N,N*-disubstituierter Säureamide zu β -Ketosäure-dimethylamiden ebenfalls unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid.

¹⁾ XV. Mittel.: H. BREDERECK, R. GOMPPER und D. BITZER, Chem. Ber. **92**, 1139 [1959]. In Erweiterung der bisherigen Bezeichnung „Formamid-Reaktionen“ fassen wir, beginnend mit dieser Mitteilung, die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe künftig unter der Bezeichnung „Säureamid-Reaktionen“ zusammen.

²⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER, K. KLEMM und H. REMPFER, Chem. Ber. **92**, 837 [1959].