

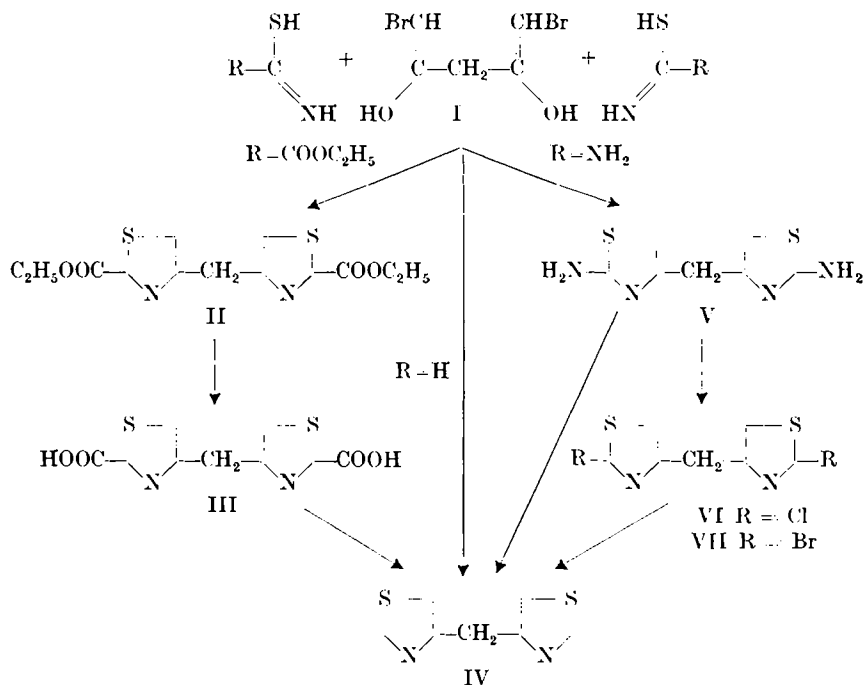
146. Zur Kenntnis des Di-thiazolyl-(4,4')-methans

von A. v. Wartburg.

(19. III. 49.)

Wie in einer früheren Mitteilung¹⁾ beschrieben wurde, entstehen durch Kondensationen von 1,5-Dibromacetylaceton (I) mit Thioamiden 2,2'-substituierte Derivate des Di-thiazolyl-(4,4')-methans. Der Grundkörper dieser Reihe, das Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV), wurde durch Kondensation von I mit Thiooxaminsäure-äthylester, Verseifung des entstandenen Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure-diäthylesters (II) und Decarboxylierung der so erhaltenen Dicarbonsäure (III) dargestellt.

Da wir für strukturchemische Untersuchungen eine grössere Menge des Di-thiazolyl-(4,4')-methans (IV) benötigten, suchten wir nach einem einfacheren Verfahren zur Darstellung dieses Körpers.



Zunächst versuchten wir durch direkte Kondensation von 1,5-Dibromacetylaceton (I) mit Thioformamid zum Grundkörper IV zu

¹⁾ P. Ruggli, A. v. Wartburg und H. Erlenmeyer, *Helv.* **30**, 348 (1947).

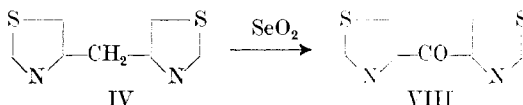
gelangen. Das so erhaltene Kondensationsprodukt erwies sich tatsächlich auf Grund von Analyse und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem auf dem oben beschriebenen Wege gewonnenen Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV). Jedoch betrug die Ausbeute nur 20–30% der Theorie, so dass wir noch weitere Versuche zur Synthese von IV unternahmen.

Wir gingen hierbei von 2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4')-methan (V)¹⁾ aus, das durch Kondensation von 1,5-Dibromacetylaceton (I) mit Thioharnstoff erhalten werden kann. Die Aminogruppen dieser Verbindung können durch Überführung des entsprechenden Tetrazoniumsalzes nach *Sandmeyer* in 2,2'-Dichlor- (VI) bzw. 2,2'-Dibrom-di-thiazolyl-(4,4')-methan (VII) und anschließende katalytische Hydrierung dieser 2,2'-Halogenderivate entfernt werden²⁾. Da die Überführung der 2,2'-Diaminoverbindung V in das 2,2'-Dichlorderivat VI sehr schlechte Ausbeuten ergibt, wurde für diese Reaktion das 2,2'-Dibromderivat VII verwendet. Man gelangte so wiederum zum Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV); die Ausbeuten waren jedoch auch auf diesem Wege unbefriedigend.

Bessere Ausbeuten an Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) erhielten wir durch direkte Entfernung der Aminogruppen des 2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4')-methan (V) mittels Reduktion des entsprechenden Tetrazoniumsalzes mit unterphosphoriger Säure³⁾. Die Ausbeute an IV beträgt nach diesem Verfahren 33%, der Theorie, berechnet auf 1,5-Dibromacetylaceton.

Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) bildet weisse Krystalle vom Smp. 35–36°. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung ohne Halochromie-Erscheinungen farblos auf. Eine Fluoreszenz der Lösungen konnte auch unter der Ultraviolettlampe nicht beobachtet werden.

Zur weiteren Charakterisierung setzten wir Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) mit Methyljodid um, wobei je nach der Reaktionstemperatur ein Mono-jodmethylat vom Smp. 162–163° oder ein Di-jodmethylat vom Smp. ca. 240° erhalten wurde.



Es war nun von Interesse festzustellen, ob eine in 4,4'-Stellung zwischen zwei Thiazolkernen befindliche Methylengruppe, wie sie im Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) vorliegt, eine erhöhte Reaktions-

¹⁾ P. Ruggli, A. v. Wartburg und H. Erlenmeyer, loc. cit.

²⁾ H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. **25**, 1073 (1942); K. Ganapathi und A. Venkataraman, Proc. Ind. Acad. Sci. **22** A, 363 (1945).

³⁾ Vgl. K. Ganapathi und A. Venkataraman, loc. cit.; R. Manzoni-Ansidei und G. Travagli, G. **71**, 677 (1941).

fähigkeit besitzt. Es zeigte sich, dass es gelingt, die Methylengruppe mit Hilfe von Selendioxyd in Dioxan zur Ketogruppe zu oxydieren und so zum Di-thiazolyl-(4,4′)-keton (VIII) zu gelangen, eine Reaktion, die auf eine gewisse Aktivierung der Methylengruppe hindeutet¹⁾.

Ich danke Herrn Prof. H. Erlenmeyer für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}$.

Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV).

a) Aus 1,5-Dibromacetylaceton (I) und Thioformamid.

Die trockene ätherische Lösung von 18 g 1,5-Dibromacetylaceton (I) wird mit 400 cm³ abs. ätherischer Thioformamidlösung (12 g Thioformamid enthaltend)²⁾ und 10 Tropfen reinem Piperidin versetzt. Man erhitzt zum Sieden und destilliert den Äther bis auf 100 cm³ langsam ab. Dann gibt man 100 cm³ abs. Alkohol zu und hält 1 Stunde in schwachem Sieden. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit wässerigem NH₃ versetzt und in einem Extraktionsapparat ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit 2-n. HCl ausgezogen, der Salzsäureauszug mit Äther gewaschen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand, ein gelbes Öl, erstarrt nach Hochvakuumdestillation im Molekularkolben zu weissen Krystallen vom Smp. 35–36°, die ein Pikrat vom Smp. 198–200° liefern. Mischproben mit auf anderem Wege³⁾ gewonnenen Präparaten und die Analyse zeigen, dass es sich um Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV) handelt. Ausbeute 20–30% der Theorie (auf 1,5-Dibromacetylaceton berechnet), je nach der Reinheit des Thioformamids.

6,749 mg Subst. verbrauchten 7,347 cm³ 0,02-n. J₂-Lösung

C₇H₆N₂S₂ Ber. S 35,18 Gef. S 34,90%

b) Aus 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (V) über die 2,2′-Halogenverbindung.

2,2′-Dibrom-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (VII).

Man löst 2 g 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (V) unter mechanischem Rühren in 30 cm³ 84-proz. H₃PO₄, kühlt auf –5° und lässt rasch 15 cm³ 66-proz. HNO₃ zutropfen, wobei die Temperatur auf –2° steigt. Dann tropft man bei –5° eine Lösung von 1,5 g NaNO₂ in 6 cm³ Wasser zu und rührt bei –5° ½ Stunde weiter.

Die Lösung wird nun tropfenweise zu 2 g *Gattermann*-Kupfer (frisch dargestellt und feucht gewogen) in 50 cm³ 48-proz. HBr gegeben, wobei die Temperatur unter 0° bleiben soll. Nach ca. ½ Stunde ist die Stickstoffentwicklung beendet. Man versetzt mit einer wässerigen Lösung von 70 g Soda und äthert im Extraktionsapparat aus. Nach Umkrystallisieren des Ätherrückstands aus wenig Methanol oder Methanol-Wasser erhält man lange, weisse Nadeln vom Smp. 112–114°. Ausbeute 250 mg (ca. 8% der Theorie).

3,712 mg Subst. gaben 0,280 cm³ N₂ (22°, 730 mm)

5,932 mg Subst. gaben 6,543 mg AgBr

C₇H₄N₂S₂Br₂ Ber. N 8,24 Br 47,00% Gef. N 8,38 Br 46,94%

2,2′-Dichlor-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (VI).

1,7 g des Diamins V werden, wie oben beschrieben, in 20 cm³ 84-proz. H₃PO₄ gelöst, bei –5° mit 10 cm³ 66-proz. HNO₃ versetzt und dann bei –15° mit einer Pipette 1,3 g

1) Vgl. Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Berlin 1944, S. 1–10.

2) R. Willstätter und T. Wirth, B. **42**, 1911 (1909).

3) P. Ruggli, A. v. Wartburg und H. Erlenmeyer, loc. cit.

NaNO₂ in wenig Wasser unter die Oberfläche der Lösung gespritzt, wobei die Temperatur auf -2° steigt. Man rührt ½ Stunde bei -15° und rührt die Lösung dann tropfenweise in eine gut gekühlte Mischung von 40 cm³ konz. HCl und 10 g Cu₂Cl₂ ein, wobei sofort N₂-Entwicklung einsetzt. Man rührt noch einige Stunden bei -5° und macht mit wässerigem NH₃ alkalisch. Die blaue Lösung wird ausgeäthert, der Ätherrückstand kann, evtl. nach Aufkochen mit Norit in Alkohol, durch Anreiben mit Alkohol zur Krystallisation gebracht werden. Nach Abstreichen auf Ton erhält man 80 mg (3,5% der Theorie) 2,2'-Dichlor-di-thiazolyl-(4,4')-methan (VI), das nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser glänzende, rechteckige Platten vom Smp. 83—84° bildet.

2,936 mg Subst. gaben 0,303 cm³ N₂ (25°, 740 mm)

C₇H₄N₂S₂Cl₂ Ber. N 11,16 Gef. N 11,51%

Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV).

Die Lösung von 50 mg Dibromverbindung VII in 5 cm³ Feinsprit wird mit 5 Tropfen Diäthylamin versetzt und mit *Raney*-Nickel hydriert. Nach 15 Minuten ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, wäscht mit Äther nach und dampft im Vakuum ein. Neben Diäthylaminhydrobromid bleibt ein gelbes Öl zurück, das in absolutem Äther aufgenommen wird. Es wird bei 0,02 mm und 60—70° Badtemperatur im Molekular Kolben destilliert, wobei sich 25 mg (93% der Theorie) Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) am Kühlpapen in Form weisser Nadelchen absetzen. Die Identifizierung erfolgte durch Mischprobe der Verbindung und ihres in ätherischer Lösung dargestellten Pikrates mit den entsprechenden Vergleichspräparaten.

c) Aus 2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4')-methan (V) durch Diazotierung und reduzierendes Verkochen.

2 g des Diamins V in 20 cm³ H₃PO₄ werden, wie oben beschrieben, bei -5° mit 10 cm³ 66-proz. HNO₃ versetzt, mit 1,5 g NaNO₂ ½ Stunde bei -5° gerührt. Sodann wird die Diazolösung tropfenweise in eine gekühlte Lösung von 20 g Ca(H₂PO₂)₂ in 60 cm³ Wasser eingerührt, wobei N₂-Entwicklung erfolgt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur macht man mit wässerigem NH₃ alkalisch und äthert aus, bis in einer Probe des Auszugs kein Pikrat mehr fällbar ist (ca. 5—8mal). Die Ätherlösung wird mit 2-n. HCl extrahiert, der HCl-Auszug mit Äther gewaschen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wird im Molekular Kolben bei 0,02 mm und 60—70° Badtemperatur destilliert und das Destillat auf die oben beschriebene Weise als Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) identifiziert. Ausbeute 0,60 g (33% der Theorie, bezogen auf 1,5-Dibromacetylaceton).

Mono-jodmethylat.

Man lässt 125 mg Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) mit 10 Tropfen Methyljodid 24 Stunden bei Zimmertemperatur in geschlossenem Kölbchen stehen, wobei sich 220 mg des Mono-jodmethylats abscheiden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus abs. Alkohol schmelzen die weissen Plättchen bei 162—163°.

4,696 mg Subst. gaben 5,062 mg CO₂ und 1,209 mg H₂O

8,388 mg Subst. gaben 6,035 mg AgJ

C₈H₉N₂S₂J Ber. C 29,64 H 2,80 J 39,15% Gef. C 29,41 H 2,88 J 38,89%

Di-jodmethylat.

80 mg der Base IV werden 24 Stunden mit überschüssigem Methyljodid im Rohr auf 60° erhitzt. Die ausgeschiedenen Krystalle werden in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol ausgefällt. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man weisse Nadeln vom Smp. ca. 240°.

5,820 mg Subst. gaben 5,862 mg AgJ

C₉H₁₂N₂S₂J₂ Ber. J 54,45 Gef. J 54,45%

Di-thiazolyl-(4,4′)-keton (VIII).

In einem Dreihalskölbchen mit Rührer und Kühler werden zu einer Lösung von 950 mg Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV) in 25 cm³ reinstem Dioxan unter kräftigem Rühren 600 mg frisch sublimiertes, fein gepulvertes Selendioxyd gegeben. Nach Zugabe von 0,5 cm³ Wasser und leichtem Erwärmen geht das SeO₂ in Lösung. Dann wird unter Rühren 8–10 Stunden am Rückfluss in leichtem Sieden gehalten, wobei sich schwarzes Selen fast quantitativ abscheidet. Nach 12-stündigem Stehen dekantiert man ab, wäscht das Selen mit wenig Äther aus und entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand, ein gelbes, mit rotem Selen verunreinigtes Öl, nimmt man in Chloroform auf und wäscht die Chloroformlösung zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial mit 2-n. HCl. Man gewinnt so 30–40% unverändertes Di-thiazolyl-(4,4′)-methan zurück.

Der Chloroformrückstand wird 4mal mit je 50 cm³ Äther 15 Minuten ausgekocht. Beim Verdampfen des Äthers erhält man gelbe Nadeln, die man bei 120–140°/0,005 mm sublimiert. Die so erhaltenen, hellgelben Nadelchen kocht man in Alkohol mit wenig Norit auf, filtriert, engt bis auf wenige cm³ ein und kühlt auf –15°, wobei schneeweisse Nadeln auskrystallisieren. Nach mehrmaliger Krystallisation aus Alkohol oder Äther liegt der Smp. bei 140–141°. Ausbeute an Di-thiazolyl-(4,4′)-keton (VIII) 25–50% der Theorie, je nach Reinheit des Ausgangsmaterials. Das Keton bildet kein Hydrochlorid mit 2-n. HCl.

3,884 mg Subst. gaben 6,058 mg CO₂ und 0,720 mg H₂O

2,310 mg Subst. gaben 0,299 cm³ N₂ (24°, 736 mm)

C₇H₄ON₂S₂ Ber. C 42,84 H 2,05 N 14,28% Gef. C 42,57 H 2,07 N 14,41%

Phenylhydrazon.

25 mg des Ketons VIII lässt man mit 12 Tropfen frisch destilliertem Phenylhydrazin 3 Tage in verschlossenem Kölbchen stehen, versetzt dann mit wenig Alkohol und fällt das Phenylhydrazon mit Wasser aus. Man wäscht mit 2-n. HCl und Wasser aus und krystallisiert aus Alkohol um, wobei man gelbe Nadeln vom Smp. 128–130° erhält.

1,859 mg Subst. gaben 0,320 cm³ N₂ (21°, 744 mm)

C₁₃H₁₀N₄S₂ Ber. N 19,57 Gef. N 19,57%

2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Zu 125 mg des Ketons VIII in 5 cm³ Alkohol gibt man eine heisse Lösung von überschüssigem 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 10 cm³ Alkohol und 3 cm³ konz. HCl, wobei sofort rote Krystalle ausfallen. Man erhitzt noch 5 Minuten zum Sieden, lässt erkalten und saugt ab. Nach Umkrystallisieren aus reinstem Dioxan-Alkohol (1:1) erhält man orangefarbene Krystalle vom Smp. 284–286°.

2,179 mg Subst. gaben 0,433 cm³ N₂ (23°, 736 mm)

C₁₃H₈O₄N₆S₂ Ber. N 22,33 Gef. N 22,20%

Die Mikroanalysen verdanke ich dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Zusammenfassung.

1. Es wird über drei weitere Synthesen des Di-thiazolyl-(4,4′)-methans berichtet.
2. Di-thiazolyl-(4,4′)-methan kann mit SeO₂ zum Di-thiazolyl-(4,4′)-keton oxydiert werden.

Universität Basel, Chemische Anstalt.