

Umlagerungen in der Thiazolreihe

VON SIEGFRIED HÜNIG UND WOLFGANG LAMPE¹⁾

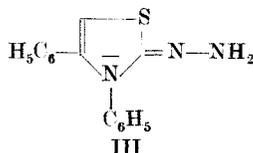
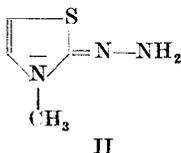
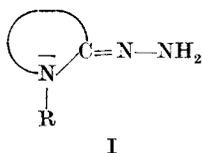
Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

3-Phenyl-thiazolon-2-hydrazone und ihre Derivate lagern sich mit Säuren leicht in die isomeren 3-Amino-2-phenylimino-thiazolone um. Es werden Synthese und Konstitutionsbeweis dieser Verbindungen mitgeteilt. Die komplizierten Verhältnisse beim Ringschluß von α -Halogenketonen mit Thiosemicarbaziden werden geklärt. Je nach 1- und 4-Substituenten des Thiosemicarbazids entstehen verschiedene Endprodukte. Die Konstitution einiger in der Literatur beschriebenen Thiazolderivate wird berichtigt.

Vor einiger Zeit haben wir gefunden, daß sich heterocyclische Hydrazone vom allgemeinen Typ I, in dem also das Amidrazonsystem enthalten ist, mit Phenolen, reaktiven Methylenverbindungen und aromatischen Aminen oxydativ zu neuartigen Azofarbstoffen kuppeln lassen²⁾.

Diese Reaktion ist sehr allgemein anwendbar und stellt bei Verwendung von α -Naphthol und Ferricyanid in ammoniakalischer Lösung eine empfindliche Farbreaktion auf die Hydrazone vom Typ I dar.



N-alkylierte Thiazolon-2-hydrazone wie die bereits von E. NÄF³⁾ beschriebene Verbindung II und einige stärker alkylierte Derivate⁴⁾ eignen sich für diese oxydative Kupplung besonders gut. Um so merkwürdiger erschien uns der Befund, daß das von P. K. BOSE⁵⁾ beschriebene 3,4-Diphenyl-thiazolon-hydrazone (III) sich nicht oxydativ kuppeln

¹⁾ Aus der Diplomarbeit W. LAMPE, Marburg 1958.

²⁾ Zusammenfassung: S. HÜNIG u. Mitarb., *Angew. Chem.* **70**, 315 (1958).

³⁾ E. NÄF, *Liebigs Ann. Chem.* **265**, 108 (1891).

⁴⁾ Unveröffentlichte Versuche mit H. BALLI, M. HERBERT u. F. BRÜHNE.

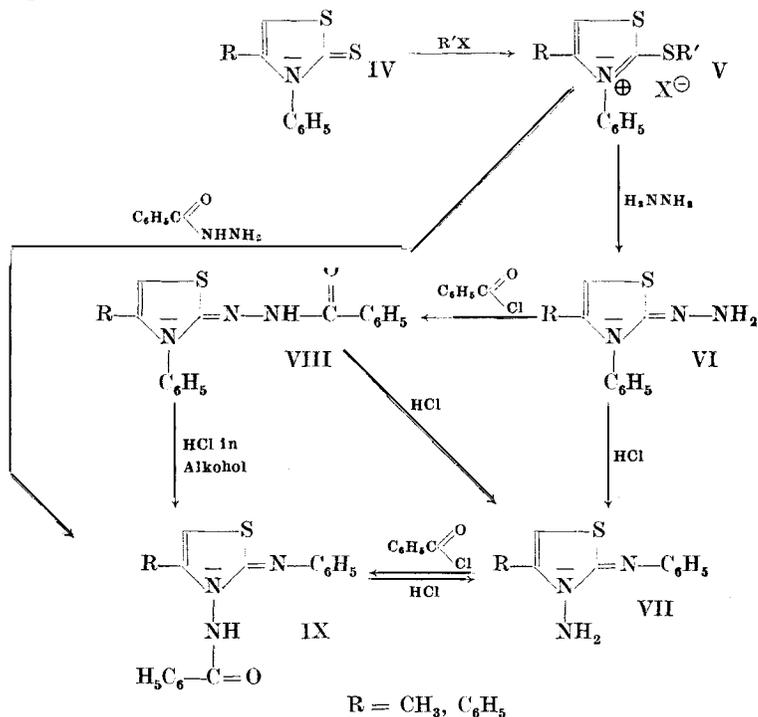
⁵⁾ P. K. BOSE, *Quart. J. Indian Chem. Soc.* **2**, 95 (1925).

läßt. Eine genauere Bearbeitung derartiger Thiazolonhydrazone hat nun gezeigt, daß es in dieser Reihe leicht zu Umlagerungen kommt und daher die von BOSE beschriebene Verbindung nicht die Struktur III besitzt. Das wahre Hydrazone III kuppelt glatt oxydativ mit α -Naphthol.

A. Umlagerungen der N-Aryl-thiazolon-2-hydrazone

Um möglichst übersichtliche Verhältnisse zu erzielen, wählten wir einen Syntheseweg, auf dem zunächst der Thiazolring eindeutig vorgebildet und der Hydrazinrest auf der letzten Stufe eingeführt wird.

Zu diesem Zwecke werden die bequem zugänglichen Thione IV in die reaktiven Quartärsalze V überführt. Beim Erhitzen mit Dimethylsulfat als Quaternierungsmittel entstehen dabei syrupöse Schmelzen, die für weitere Reaktionen genügend rein sind. Triäthyloxoniumfluorborat⁶⁾ erzeugt dagegen wohlkristallisierte, reine Quartärsalze bereits bei Raumtemperatur.

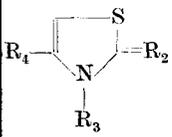


Mit überschüssigem Hydrazinhydrat in wäßriger Lösung entwickeln die Quartärsalze V sofort Alkylmercaptan und gehen glatt in die schwer-

⁶⁾ H. MEERWEIN, E. BATTENBERG, H. GOLD, E. PFEIL u. G. WILDFANG, J. prakt. Chem. (2) **154**, 111 (1940).

löslichen Hydrazone VI über, die z. B. mit α -Naphthol zu roten Farbstoffen kuppeln. VI ($R=C_6H_5$) weicht auch in seinen sonstigen Eigenschaften von der von BOSE⁵⁾ beschriebenen Verbindung ab. Kocht man die Basen VI kurz mit Salzsäure auf, so läßt sich die alkalisierte Lösung nicht mehr oxydativ kuppeln und man kann neue Basen der gleichen Zusammensetzung, aber unterschiedlicher Eigenschaften isolieren, denen die isomere Formel VII zugeschrieben werden muß. VII ($R=C_6H_5$) ist identisch mit der von BOSE als VI ($R=C_6H_5$) angesprochenen Verbindung. Da die Synthese BOSES auf der letzten Stufe eine saure Verseifung einschließt⁵⁾ (s. u.), kann das Endprodukt nur VII sein. Die Konstitution von VII folgt aus der Kondensierbarkeit mit Carbonylverbindungen (s. Tab. 1), wodurch eine primäre Aminogruppe angezeigt wird.

Tabelle 1
Vergleich der Thiazole

	$R_4=C_6H_5$		$R_4=CH_3$		
	$R_2=N-NH_2$ $R_3=C_6H_5$	$R_2=N-C_6H_5$ R_3-NH_2	$R_2=N-NH_2$ $R_3=C_6H_5$	$R_2=N-C_6H_5$ R_3-NH_2	
Freie Base	Schmp.	176—177°	197—198 ⁷⁾	127—128°	133—134°
	Lagerbeständigkeit	gut	sehr gut	mäßig	sehr gut
	Oxydative Kupplung	positiv	negativ	positiv	negativ
Benzoylderivat	Schmp. 176—178° CO 6,03 μ (1658 cm^{-1})	Schmp. 184—186° CO 5,93 μ (1690 cm^{-1})	Schmp. 190—191° CO 6,08 μ (1645 cm^{-1})	Schmp. 217—219° CO 5,93 μ (1690 cm^{-1})	
p-Nitrobenzalderivat	rote Blättchen Schmp. 205—206°	hellrote Nadeln Schmp. 162—163°	dunkelrote Würfel Schmp. 176—178°	rote Nadeln Schmp. 194—195°	
Anisalderivat	gelbe Nadeln Schmp. 162—163 ⁸⁾	gelbe Nadeln Schmp. 129—130°	—	—	
Acetonderivat	gelbl. Nadeln ⁹⁾ Schmp. 166—167°	nicht rein erhalten	—	—	

⁷⁾ Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach BOSE⁵⁾ hergestellten Substanz 197°.

⁸⁾ Schmp. u. Misch-Schmp. mit der nach BOSE⁵⁾ dargestellten Substanz 162—163°.

⁹⁾ Schmp. nach BOSE⁵⁾ 165°.

Alle Reaktionen an der Aminogruppe vollziehen sich in VII viel träger als in VI, insbesondere wenn $R=C_6H_5$ ist (Sterische Hinderung).

Die isomeren Basen VI und VII lassen sich zu VIII bzw. IX benzoylieren, VII allerdings nur mit $R=CH_3$! Außerdem läßt sich VIII ($R=CH_3$) beim kurzen Kochen in schwach salzsaurem Alkohol in IX umlagern. Am bequemsten stellt man IX ($R=CH_3$ und C_5H_5) jedoch ringsynthetisch dar (s. u.). Das Benzoylhydrazon VIII ist gegenüber Säuren so empfindlich, daß bereits die Reaktion des Quartärsalzes V mit Benzhydrazid zum umgelagerten Produkt führt. VIII und IX, deren Konstitution durch die Synthese gesichert ist, zeigen im IR-Spektrum unterschiedliche Carbonylbanden, die in anderen Fällen zur Konstitutionsermittlung benutzt werden können. Die CO-Valenzschwingung liegt bei den N-Benzamidoverbindungen IX bei $5,93 \mu$ (1690 cm^{-1}), bei den 2-Benzoylhydrazonen VIII dagegen stets langwelliger als $6,0 \mu$ (1645 bzw. 1658 cm^{-1}). Im letzteren Falle spricht die geringere Anregungsenergie für eine stärkere Amidmesomerie. In Tab. 1 sind alle Werte zusammengefaßt, auf die sich der Vergleich der beiden Isomerenpaare VI und VII ($R=CH_3$ und C_6H_5) stützt.

Die beschriebenen Umlagerungen, bei denen das 3-Aminothiazol VII das stabilste Endprodukt darstellt, gelten nur für 3-Aryl-thiazole des obigen Typs.

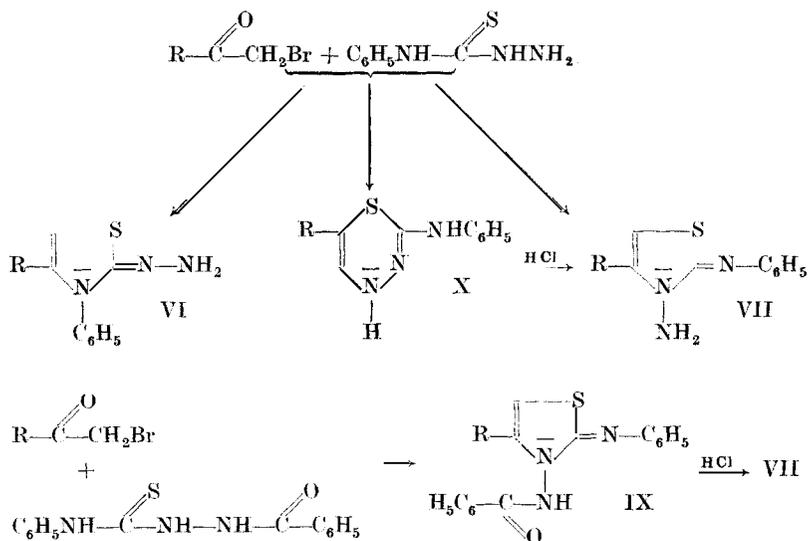
Entsprechende 3-Methylthiazole lagern sich in saurer Lösung nicht um. Durch den (nicht zulässigen) Rückschluß von den 3-Alkyl- auf die 3-Arylverbindungen gelangte BOSE zu der irrtümlichen Zuordnung⁵⁾. Im folgenden wird auf diese Probleme näher eingegangen.

B. Ringschlußreaktionen mit Thiosemicarbaziden

1. Mit 4-Phenyl-thiosemicarbazid und seinen Derivaten

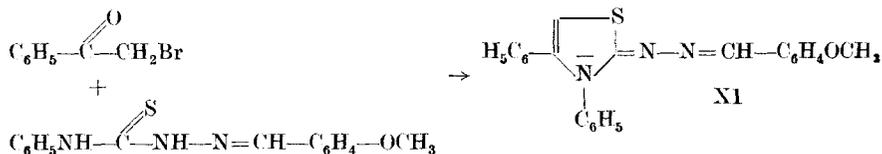
Bei der Reaktion von α -Halogenketonen mit 4-Phenyl-thiosemicarbazid sind drei verschiedene, ringgeschlossene Verbindungen zu erwarten: Das Hydrazon VI, die N-Aminoverbindung VII und das Thiodiazin X. BOSE konnte mit $R=C_6H_5$ X und — wie er glaubte — VI isolieren. Wie gezeigt, liegt aber VII vor, zumal X beim Kochen mit Salzsäure in das aus dem primären Reaktionsgemisch isolierte Thiazolderivat übergeht⁵⁾, welches daher nur VII sein kann. VI ist also ringsynthetisch nicht zugänglich.

Setzt man 1-Acyl-4-phenylthiosemicarbazid zum Ringschluß ein, so vermeidet man zwar die Thiodiazinbildung, erhält aber nur das 3-Acyl-amino-derivat IX und nicht, wie BOSE vermutete⁵⁾, das Acylhydrazon VIII.



Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da das Benzoylhydrazon VIII bereits unter den Kondensationsbedingungen zu IX umgelagert wird. Eine Synthese des Hydrazons VI auf diesem Wege scheidet also nicht nur an der Hydrolyse auf der letzten Stufe, sondern bereits am Ringschluß.

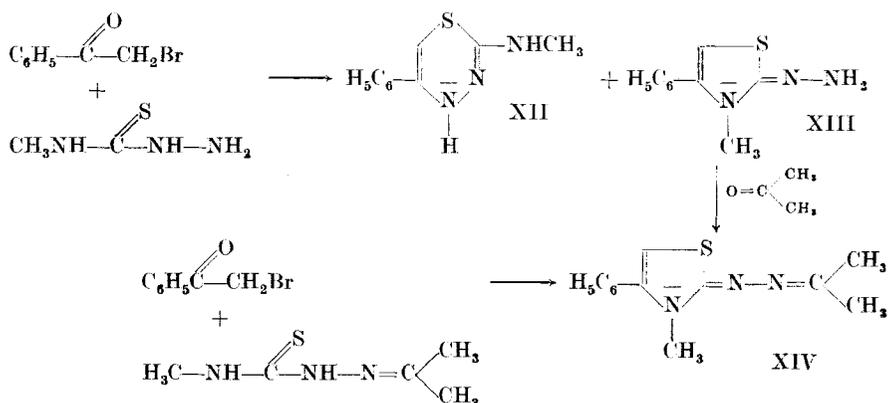
Das Bild verwirrt sich noch mehr, wenn man die von BOSE untersuchten Reaktionen der 4-Phenyl-thiosemicarbazone des Acetons oder Anisaldehyds betrachtet⁵⁾. Hier führt der Ringschluß



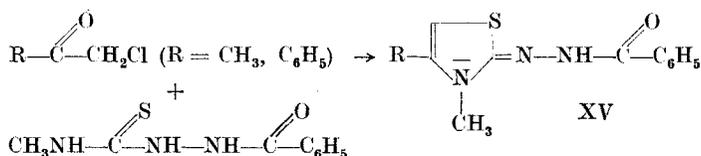
tatsächlich zu einem Derivat des Thiazolon-hydrazons VI, denn sowohl XI als auch das entsprechende Acetonderivat von BOSE sind identisch mit unseren Substanzen, die durch Kondensation aus dem freien Hydrazon VI gewonnen wurden.

2. Mit 4-Methylthiosemicarbazid und seinen Derivaten

Wie schon oben angedeutet, ist die Stabilität der 3-Methylthiazole erheblich größer als die der 3-Phenyl-derivate. Aus diesem Grunde entstehen bei der Kondensation von ω -Bromacetophenon mit 4-Methylthiosemicarbazid nach BOSE⁵⁾ von den drei möglichen Produkten nur das Thiodiazin XII und das Hydrazon XIII.



XIII wurde von BOSE aus dem Gemisch als Acetonazin XIV isoliert und mit aus Aceton-4-methylthiosemicarbazon durch Ringschluß erhaltenem Produkt für identisch befunden. Seine Konstitution liegt fest, da XIII, welches von uns aus dem entsprechenden Methylmercapto-Quartärsalz und Hydrazin synthetisiert wurde, mit Aceton das gleiche Azin XIV liefert. Wenn auch XIII recht empfindlich ist und noch nicht in reinem Zustand vorliegt, ließ sich beim Kochen mit Salzsäure keine Umlagerung beobachten. Im Falle des 4-Methylthiosemicarbazids liefert dessen Benzoylverbindung beim Thiazolringschluß Benzoylhydrazone vom Typ XV.



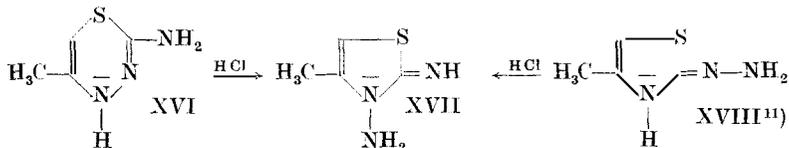
Deren Konstitution folgt aus der CO-Bande bei etwa $6,1 \mu$. Außerdem entsteht bei der Verseifung von XV ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) ein oxydativ kuppelndes Hydrazon, das mit Aceton ein mit dem Azin XIV identisches Produkt ergibt. Auch das Benzoylhydrazon XV ($\text{R}=\text{CH}_3$) läßt sich zu einem oxydativ kuppelnden Hydrazon verseifen.

3. Mit Thiosemicarbazid und seinen Derivaten

Unsubstituiertes Thiosemicarbazid haben H. BEYER und Mitarbeiter in zahlreichen Untersuchungen mit α -Chlorketonen kondensiert¹⁰⁾. Auch

¹⁰⁾ H. BEYER, H. HÖHN u. W. LÄSSIG, Chem. Ber. **85**, 1122 (1952); H. BEYER, W. LÄSSIG u. G. RÜHLIG, Chem. Ber. **86**, 764 (1953), siehe aber dazu H. BEYER, W. LÄSSIG u. E. BULKA, Chem. Ber. **87**, 1385 (1954); H. BEYER u. E. BULKA, Chem. Ber. **87**, 223 (1954); H. BEYER, W. LÄSSIG, E. BULKA u. D. BEHRENS, Chem. Ber. **87**, 1392 (1954).

dabei treten alle hier betrachteten Ringsysteme auf, die mit Säuren teilweise Umlagerungen erleiden. Die Verhältnisse sind dort aber noch unübersichtlicher. Es sei deshalb nur darauf hingewiesen, daß sich unter bestimmten Bedingungen die Isomeren XVI bis XVIII isolieren lassen, von denen XVI und XVIII



durch starke Säure in XVII umgewandelt werden. Diese Reaktion gelingt mit 4ständiger Phenylgruppe am Thiazolon-hydrazon offenbar nicht¹⁰⁾.

Eine nähere Erläuterung des Chemismus der obigen Umlagerungs- bzw. Ringschlußreaktionen wird in anderem Zusammenhang erfolgen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß der 1- und 4-Substituent am Thiosemicarbazid die Ringschlußrichtung bestimmen. Entscheidend ist dabei offenbar die Beeinflussung der Basizität der N-Atome 2 und 4 des Thiosemicarbazids. Beim Einbau des stärker basischen N-Atoms in den Heterocyclus entsteht jeweils das gegen Säure stabilere Thiazolderivat.

Nachtrag¹²⁾

Erst jetzt erfahren wir, daß G. TRAVERSO¹³⁾ durch Kondensation von Chloraceton und 4-Phenylthiosemicarbazid in konz. Salzsäure eine Base erhalten hat, deren Eigenschaften mit VII (R=CH₃) im wesentlichen übereinstimmen. Er formulierte diese Base ebenfalls nach VII, jedoch lediglich in Analogie zu der unter entsprechenden Bedingungen synthetisierten Base XVII, deren Konstitution durch H. BEYER, W. LÄSSIG und E. BULKA¹⁰⁾ geklärt werden konnte. In ganz analoger Weise soll sich Chloraceton mit 4-Methylthiosemicarbazid fast quantitativ zu XIX kondensieren¹⁴⁾.

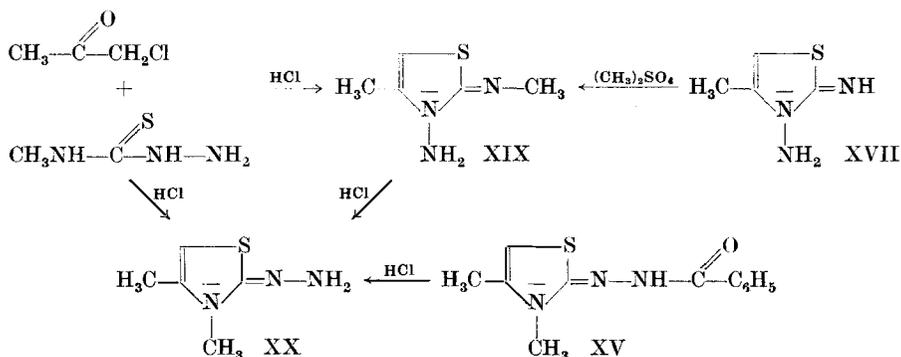
Diese Angaben können wir nicht reproduzieren. Zwar gelingt es, XVII nach TRAVERSO¹⁴⁾ zu XIX zu methylieren. XIX bildet das von TRAVERSO beschriebene orangefarbene p-Nitrobenzalazin vom Schmp.

¹¹⁾ Um die Analogie deutlich zu machen, wurde nur die Imin- bzw. Hydrazoneform aufgeschrieben.

¹²⁾ Bei der Korrektur am 29. 4. 1959.

¹³⁾ G. TRAVERSO, Chem. Zbl. **1959**, 2794; Gazz. chim. ital. **85**, 956 (1955).

¹⁴⁾ Synthese der Verbindung; G. TRAVERSO, Gazz. chim. ital. **83**, 296 (1953). Hier benutzt der Verfasser noch die Thiodiazin-Formel (Methylverb. von XVI), die er in Lit.¹³⁾ zu XIX korrigiert.



145–146°¹⁴) und kuppelt erwartungsgemäß nicht oxydativ mit Phenolen. Der direkte Ringschluß führt in unseren Händen dagegen zu einem rohen Hydrochlorid, welches sich hauptsächlich von dem Hydrazone XX ableiten muß. Es zeigt nämlich die gleichen Eigenschaften wie das Verseifungsprodukt von XV: Spuren kuppeln oxydativ mit α -Naphthol zu einem roten Farbstoff. Außerdem bildet sich in über 60proz. Ausbeute ein schwerlösliches dunkelrotes p-Nitrobenzalazin vom Schmp. 211 bis 213°. Daß bei der direkten Kondensation neben XIX vor allem XX zu erwarten ist, beweist schließlich folgender Versuch: Kocht man XIX unter TRAVERSOS Kondensationsbedingungen mit konz. Salzsäure, so kuppelt das entstehende Hydrochlorid nicht nur glatt oxydativ mit α -Naphthol, sondern liefert in 16% Reinausbeute das dunkelrote p-Nitrobenzalazin vom Schmp. 211–213°. XIX wird also in sark salzsaurer Lösung zumindestens teilweise zum Hydrazone XX umgelagert.

Dieses Ergebnis wird noch dadurch gestützt, daß auch höher alkylierte 3-Methyl-thiazolon-2-hydrazone glatt durch saure Verseifung der Benzoylhydrazone zugänglich sind⁴).

Alle diese zusätzlichen Befunde unterstreichen nochmals die Bedeutung des 4-Substituenten im Thiosemicarbazid für die stabilste Konstitution der daraus dargestellten Thiazolderivate

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt und korrigiert. Die Äquivalentgewichte wurden durch Titration mit 0,1 n Perchlorsäure in Eisessig ermittelt¹⁵). Die IR-Spektren wurden mit einem BECKMANN-IR 4-Gerät aufgenommen.

3,4-Diphenyl-thiazol-thion-(2)¹⁶ (IV; R=C₆H₅)

9,9 g (0,05 Mol) Ammoniumdithiocarbamid werden in 80 cm³ Äthanol suspendiert und 9,95 g (0,05 Mol) Bromacetophenon unter Eiskühlung in zwei Portionen zugegeben.

¹⁵) P. C. MARKUNAS u. J. A. RIDDIK, *Analyt. Chem.* **23**, 337 (1951).

¹⁶) R. V. WALTHER u. H. GREIFENHAGEN, *J. prakt. Chem.* (2) **75**, 192 (1907).

Die Reaktionsmischung wird langsam aufgeheizt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Mischung auf ein Volumen von 30 cm³ eingeeengt, nach dem Abkühlen abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Die Kristalle werden fein verteilt mit 200 cm³ Wasser mehrere Stunden abgestellt. Man erhält 10,5 g (78% d. Th.) rohes Thion vom Schmp. 130—132° (Lit.¹⁷): 148°, welches direkt zur Quaternierung eingesetzt werden kann.

3-Phenyl-4-methyl-thiazolon-hydrazon(2)

1. Darstellung der Quartärsalze

a) mit Dimethylsulfat

5,18 g (0,025 Mol) 3-Phenyl-4-methyl-thiazol-thion(2)¹⁷ und 3,15 g (0,025 Mol, 2,38 cm³) Dimethylsulfat werden gemischt und über freier Flamme vorsichtig erwärmt. Die Reaktion setzt an einer Stelle ein und verläuft von selbst. Die klare, honigfarbene Schmelze ist in 15 cm³ warmem Äthanol löslich.

b) mit Triäthylloxoniumfluoborat

5,18 g (0,025 Mol) 3-Phenyl-4-methyl-thiazol-thion(2)¹⁷, gelöst in 25 cm³ Äthylenchlorid, und 5,2 g (0,03 Mol) Triäthylloxoniumfluoborat⁶) werden zusammengegeben. Dabei tritt Erwärmung auf. Es wird wenig trockener Äther zugegeben. Im Kühlschrank kristallisiert nach einiger Zeit das Quartärsalz. Es ist in 50 cm³ Methanol löslich.

2. VI (R=CH₃)

Die alkoholische Lösung einer der unter 1. dargestellten Quartärsalze wird mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und in eine Lösung von 25 cm³ Hydrazinhydrat in 100 cm³ Wasser eingerührt. Unter starker Mercaptanentwicklung entstehen farblose Kristalle, die sich bei Luftzutritt verfärben. Man erhält 4,7 g (91% d. Th.). Schmp. aus Äthanol 127—128°. Nach einigen Tagen hat die Substanz einen tieferen, unscharfen Schmelzpunkt.

C₁₀H₁₁N₃S (205,3) Äquiv.-Gew. gef. 206.

3,4-Diphenyl-thiazolon-hydrazon(2) (VI; R=C₆H₅)

Man setzt das Thion IV (R=C₆H₅) wie vorstehend beschrieben mit Dimethylsulfat und anschließend mit wäßriger Hydrazinlösung um und erhält 93% d. Th. VI (R=C₆H₅). Aus Chlorbenzol Schmp. 176—177°. Die Verbindung hält sich längere Zeit unverändert.

C₁₅H₁₃N₃S (267,3) Äquiv.-Gew. gef. 269
N ber. 15,72, gef. 15,64.

3-Amino-2-phenylimino-4-methyl-thiazol (VII; R=CH₃)

a) 2,05 g (0,01 Mol) VI (R=CH₃) werden mit 10 cm³ 20proz. Salzsäure 15 Minuten unter Rückfluß gehalten. Die klare Lösung wird mit verdünntem Ammoniak unter Kühlung auf p_H 7—8 eingestellt. Aus wenig Äthanol oder Chlorbenzol 2,0 g (98% d. Th.) farblose Kristalle Schmp. 133—134° C.

b) 12,4 g (0,04 Mol) 3-Benzamido-2-phenylimino-4-methyl-thiazol IX: (R=CH₃) werden mit 70 cm³ 20proz. Salzsäure zwei Stunden unter Rückfluß gehalten. Beim

¹⁷) J. D. KENDALL u. H. G. SUGGATE, J. chem. Soc. (London) 1949, 1503.

Abkühlen scheidet sich aus der klaren, rötlichen Lösung Benzoesäure ab. Von dieser wird abgesaugt und das Filtrat wie unter a) weiterbehandelt. Man erhält 7,8 g VII (95% d. Th.) Schmp. 133–134° C.

e) 3,35 g (0,02 Mol) 4-Phenylthiosemicarbazid werden in 150 cm³ 2 n Salzsäure warm gelöst. Unter Eis-Kühlung und Rühren werden langsam 1,85 g (0,02 Mol) Chloraceton zugegeben. Die gebildeten, wenig haltbaren farblosen Kristalle (Chloraceton-4-phenylthiosemicarbazon ?) werden rasch abgesaugt und in 30 cm³ konzentrierter Salzsäure zwei Minuten unter Rückfluß erhitzt. Mit 70 cm³ Wasser versetzt, wird die Reaktionslösung unter Kühlung in halbkonzentrierte Ammoniaklösung eingetragen. Der Niederschlag wird zweimal mit 10 cm³ Äthanol heiß extrahiert. Aus der alkoholischen Lösung scheiden sich Kristalle ab, die durch Umfällen (2 n HCl – 2 n NH₃) unter Verwendung von Aktivkohle und Umkristallisieren aus Chlorbenzol gereinigt werden. 1,5 g (37% d. Th.) Schmp. 133–134°. Die Mischschmelzpunkte der auf verschiedenen Wegen dargestellten Substanzen zeigen keine Depression.

C ₁₀ H ₁₁ N ₃ S (205,3)	Äquiv.-Gew.	gef. 205		
	ber. C	58,51	H 5,40	N 20,47
	gef. C	59,10	H 5,30	N 20,53.

3-Amino-2-phenylimino-4-phenyl-thiazol (VII; R=C₆H₅)

Das Hydrazon VI (R=C₆H₅) wird entsprechend VI (R=CH₃) mit Salzsäure behandelt. Aus Glykolmonomethyläther farblose Kristalle vom Schmp. 197–198°. Die Verbindung gibt mit der nach BOSE⁵⁾ dargestellten keine Depression des Mischschmelzpunktes.

C ₁₅ H ₁₃ N ₃ S (267,3)	Äquiv.-Gew.	gef. 266.
--	-------------	-----------

Benzoylierung der Verbindungen VI (R=CH₃; C₆H₅) und VII (R=CH₃)

5 mMol VII bzw. VI werden in 15–20 cm³ Dimethylformamid gelöst und nach Zusatz von 5 mMol (0,85 cm³) Triäthylamin im Eisbad vorsichtig mit 5 mMol (0,62 cm³) Benzoylchlorid versetzt. Nach mehreren Stunden trennt man das ausgeschiedene Triäthylammoniumhydrochlorid ab, verdünnt das Filtrat mit etwa 80 cm³ Wasser und filtriert die sich abscheidende Benzoylverbindung.

VIII (R=CH₃) 1,3 g (87% d. Th.) aus Chlorbenzol Schmp. 190–191°.

C ₁₇ H ₁₅ N ₃ OS (309,4)	Äquiv.-Gew.	gef. 310.		
	ber. C	65,99	H 4,89	N 13,59
	gef. C	66,11	H 4,92	N 13,24.

VIII (R=C₆H₅) 1,1 g (59% d. Th.) aus Nitromethan Schmp. 176–178° nach Trocknen bei 100° im Vakuum.

C ₂₂ H ₁₇ N ₃ OS (371,5)	Äquiv.-Gew.	gef. 373.		
	ber. C	71,14	H 4,62	N 11,32
	gef. C	71,00	H 4,69	N 11,34.

IX (R=CH₃) 0,9 g (60% d. Th.) aus Chlorbenzol Schmp. 217–219°.

C ₁₇ H ₁₅ N ₃ OS (309,4)	Äquiv.-Gew.	gef. 308.		
	ber. C	65,99	H 4,89	N 13,59
	gef. C	66,50	H 4,94	N 13,49.

Andere Synthesen für IX ($R=CH_3$)

a) 16,3 g (0,06 Mol) 4-Phenyl-1-benzoyl-thiosemicarbazid werden in 70 cm³ Äthanol suspendiert, 5,6 g (0,06 Mol, 4,8 cm³) Chloraceton auf einmal zugegeben und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die klare, noch warme Lösung wird mit konzentrierter Ammoniaklösung auf p_H 7–8 eingestellt und während des Abkühlens nach und nach mit 150 cm³ Wasser versetzt. Die abgeschiedenen gelben Kristalle werden in 200 cm³ Wasser suspendiert, mehrere Stunden abgestellt. Aus Glykolmonomethyläther unter Zusatz von Aktivkohle 12,5 g (68% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 214–217°. Weitere Reinigung durch Umkristallisieren aus Glykolmonomethyläther, Schmp. 217–219°.

b) Das aus VI ($R=CH_3$) mit Dimethylsulfat erhaltene Quartärsalz wird in 40 cm³ Äthanol heiß gelöst, 3,4 g (0,05 Mol) Benzhydrazid und 3,4 g (0,025 Mol) Triäthylamin zugegeben und vier Stunden unter Rückfluß gehalten. Nach dem Verdünnen mit 200 cm³ Wasser erhält man eine ölige Fällung, aus der sich mit Glykoläther 2,5 g (33% d. Th.) farblose Kristalle isolieren lassen, Schmp. 217–219° C.

c) 0,85 g VIII ($R=CH_3$) werden in 2,5 cm³ abs. Äthanol, das 0,3 cm³ 2 n Salzsäure enthält, 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie unter a). Aus Glykolmonomethyläther Schmp. 217–219°.

Die unter b) und c) durchgeführten Versuche dienen zum Konstitutionsbeweis. Zur präparativen Darstellung ist Vorschrift a) geeignet. Die Mischschmelzpunkte der auf verschiedenen Wegen erhaltenen Substanzen zeigen keine Depression.

3-Benzoylamino-2-phenylimino-4-phenyl-thiazol (IX; $R=C_6H_5$)

8,2 g (0,03 Mol) 4-Phenyl-1-benzoyl-thiosemicarbazid werden in 50 cm³ Äthanol suspendiert, 6 g (0,03 Mol) ω -Bromacetophenon zugegeben und 90 Minuten unter Rückfluß gehalten. Die noch warme Lösung wird mit 2 n Ammoniaklösung neutralisiert. Aus wenig Glykolmonomethyläther farblose Kristalle, Schmp. 184–186° C. Ausbeute: 8,5 g (75% d. Th.).

$C_{22}H_{11}N_3OS$ (371,5)	Äquiv.-Gew.	gef. 373		
	ber. C	71,14	H 4,62	N 11,32
	gef. C	71,21	H 4,75	N 11,35.

p-Nitrobenzalderivate

erhält man aus der betreffenden Verbindung und p-Nitrobenzaldehyd in warmer, konz. methanolischer Lösung. Die Rohprodukte werden aus Glykolmonomethyläther umkristallisiert.

a) Aus VI ($R=C_6H_5$) 80% d. Th., Schmp. 205–206°. Bei 100° über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

$C_{22}H_{16}N_4O_2S$ (400,4)	Äquiv.-Gew.	gef. 402		
	ber. C	65,98	H 4,03	N 13,99
	gef. C	65,85	H 4,37	N 13,67.

b) Aus VI ($R=CH_3$) 74% d. Th., Schmp. 176–178°. Bei 100° über P_2O_5 getrocknet.

$C_{17}H_{14}N_4O_2S$ (338,4)	Äquiv.-Gew.	gef. 339		
	ber. C	60,34	H 4,17	N 16,56
	gef. C	60,49	H 4,19	N 16,38.

c) Aus VII ($R=C_6H_5$) 42% d. Th., Schmp. 162–163°.

$C_{22}H_{16}N_4O_2S$ (400,4) Äquiv.-Gew. gef. 402
 ber. C 65,98 H 4,03 N 13,99
 gef. C 66,22 H 4,07 N 13,87.

d) Aus VII ($R=CH_3$) 71% d. Th., Schmp. 194–195°.

$C_{17}H_{14}N_4O_2S$ (338,4) Äquiv.-Gew. gef. 340
 ber. C 60,34 H 4,17 N 16,56
 gef. C 60,32 H 4,53 N 16,37.

Anisalderivate

a) Aus VI ($R=C_6H_5$):

0,66 g (2,5 mMol) VI ($R=C_6H_5$) und 0,35 g (2,5 mMol) Anisaldehyd werden in 30 cm³ Äthanol einige Minuten unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten erhält man gelbe Nadeln in einer Ausbeute von 0,89 g (92% d. Th.). Aus Glykolmonomethyläther feine gelbe Nadelchen. Schmp. 162–163°. Misch-Schmp. mit der nach BOSE⁵⁾ dargestellten Substanz vom Schmp. 162–163° zeigt keine Depression.

$C_{23}H_{19}N_3OS$ (385,5) Äquiv.-Gew. gef. 386.

b) Aus VII ($R=C_6H_5$):

0,5 g (VII, $R=C_6H_5$) werden mit 3 cm³ Anisaldehyd einige Minuten unter gelegentlichem Schütteln auf etwa 150° erwärmt. Die etwas abgekühlte Mischung wird mit 15 cm³ Methanol und danach noch heiß mit einigen cm³ Wasser versetzt. Beim Erkalten erhält man gelbe, verfilzte Nadeln in einer Ausbeute von 0,35 g (48% d. Th.). Aus Isopropanol Schmp. 129–130°.

$C_{23}H_{19}N_3OS$ (385,5) Äquiv.-Gew. gef. 387
 ber. C 71,66 H 4,97 N 10,90
 gef. C 71,86 H 5,14 N 10,86.

Acetonderivat aus VI ($R=C_6H_5$)

1 g VI ($R=C_6H_5$) wird in 50 cm³ Aceton unter Zusatz von wenigen Tropfen 2 n Essigsäure einige Minuten unter Rückfluß erhitzt. Bei Zusatz von etwas Wasser erhält man gelbe Nadeln in einer Ausbeute von 1,1 g (95% d. Th.). Aus Glykolmonomethyläther gelbliche feine Nadeln. Schmp. 166–167°.

P. K. BOSE⁵⁾ gibt für die auf anderem Wege (durch Kondensation) gewonnene Substanz einen Schmp. von 165° an und beschreibt sie mit $\frac{1}{2}H_2O$ pro Molekül.

$C_{18}H_{17}N_3S$ (307,4) Äquiv.-Gew. gef. 308.

3-Methyl-4-phenyl-thiazolon(2)-benzoylhydrazon (XV; $R=C_6H_5$)

10,5 g (0,05 Mol) 4-Methyl-1-benzoylthiosemicarbazid (aus molaren Mengen Methylsenföf und Benzhydrazid durch Kochen in Alkohol) und 7,7 g (0,05 Mol) ω -Chloracetonphenon werden in 50 cm³ Dimethylformamid 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die noch heiße Lösung wird mit 2 n wäBrig. Ammoniaklösung vorsichtig auf p_H 7–8 eingestellt und nach und nach mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 200 cm³ gebracht. Man erhält als Rohprodukt gelbe Kristalle in einer Ausbeute von 14,5 g (93% d. Th.). Aus

Glykolmonomethyläther 11 g (71% d. Th.) praktisch farblose Kristalle. Schmp. 190° bis 191°. CO-Bande bei etwa 6,08 μ ¹⁸⁾.

$C_{17}H_{15}N_3OS$ (309,3)	Äquiv.-Gew.	gef. 310
	ber. C 66,01	H 4,89
	gef. C 65,83	H 4,84.

3-Methyl-4-phenyl-thiazolon(2)-hydrazon (XIII)

1. Aus dem Benzoylhydrazon XV

Bei den Versuchen, das Benzoylhydrazon XV ($R=C_6H_5$) zu verseifen, läßt sich aus den Reaktionsansätzen keine reine Verbindung isolieren. Man erhält die Base als schmierige Substanz, die nach kurzer Zeit dunkelbraun wird, sie zersetzt sich beim Versuch, sie umzukristallisieren. Die Verbindung kuppelt oxydativ mit Naphthol. Auch nach Kochen mit starker Salzsäure kuppelt die ammoniakalische Lösung noch oxydativ. Das Hydrochlorid fällt beim Eindampfen als Öl an.

2. Aus 3-Methyl-4-phenyl-thiazol-thion(2)

7,6 g (0,1 Mol, 6 cm³) CS₂ und 20 cm³ einer 33proz. wäßrigen Methylaminlösung werden in der Kälte zusammengegeben und mit Äthanol versetzt, bis eine klare Lösung entsteht. Die bei Zimmertemperatur abgestellte Lösung wird nach 24 Stunden mit 70 cm³ Methanol und 15,5 g (0,1 Mol) ω -Chloracetophenon versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Minuten gibt man 3 cm³ konz. HCl zu. Während des Erkaltes versetzt man mit 150 cm³ Wasser. Aus Äthanol 11,8 g (56% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 127–128°.

$C_{10}H_9NS_2$ (207,3)	ber. C 57,92	H 4,37
	gef. C 57,96	H 4,38

Aus dem so erhaltenen Thion gewinnt man über das Quartärsalz mit Dimethylsulfat und anschließender Umsetzung mit wäßriger Hydrazinlösung (s. o.) grau-grüne Kristalle in einer Ausbeute von etwa 50% d. Th. Die Verbindung ist sehr empfindlich und wurde sofort mit Aceton weiter umgesetzt. Spuren kuppeln mit α -Naphthol oxydativ zu einem roten Farbstoff.

Acetonverbindung

Aus dem vorstehend unter a) erhaltenen Hydrazonhydrochlorid und aus dem unter b) erhaltenen Hydrazon gewinnt man durch kurzes Erhitzen in Aceton identische Verbindungen. Aus verdünntem Methanol gelbliche Nadelchen, Schmp. 93–94°. Der Mischschmelzpunkt mit der von BOSE⁵⁾ erhaltenen Substanz vom Schmp. 93–94° zeigt keine Depression.

$C_{13}H_{15}N_3S$ (245,3)	Äquiv.-Gew.	gef. 246.
----------------------------	-------------	-----------

3,4-Dimethyl-thiazolon(2)-benzoylhydrazon (XV; R=CH₃)

6,3 g (0,03 Mol) 4-Methyl-1-benzoylthiosemicarbazid und 2,8 g (0,03 Mol) Chloraceton werden in 20 cm³ vorsichtig bis zur Lösung erwärmt. Die nach Erkalten isolierten

¹⁸⁾ Die Carbonylbande fällt mit Banden des Benzolkerns zusammen und läßt sich nicht genau zuordnen. Sie liegt jedoch deutlich langwellig verschoben und keinesfalls über 1650 cm⁻¹ (unter 6,08 μ).

Kristalle werden mit 15 cm³ 2 n Ammoniak aufgeköcht und mit wenig Methanol in Lösung gebracht. Beim Erkalten scheiden sich 4,6 g (62% d. Th.) farblose Kristalle ab. Aus Nitromethan, farblose Nadeln, Schmp. 148–149°. Die CO-Bande liegt bei etwa 6,08μ¹⁸).

C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS (247,3)	Äquiv.-Gew.	gef. 248
	ber. C	58,28 H 5,30
	gef. C	58,27 H 5,27.

Das so erhaltene Benzoylhydrazon wurde 30 Minuten mit 20proz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt und die erkaltete Lösung von der abgeschiedenen Benzoesäure befreit. Beim Einengen des Filtrates erhält man das 3,4-Dimethyl-thiazolon(2)-hydrazonhydrochlorid als farbloses, sich langsam rötlich färbendes Salz, das sich mit α-Naphthol glatt zu einem roten Farbstoff oxydativ kuppeln läßt.

Beschreibung der Versuche zum Nachtrag

3-Amino-2-methylimino-4-methylthiazol (XIX)

a) Diese Base wurde nach TRAVERSO¹⁴) durch Methylierung des 3-Amino-2-imino-4-methylthiazols XVII erhalten (Schmp. 110–111°). Die Verbindung läßt sich nicht oxydativ kuppeln, bildet jedoch glatt das von TRAVERSO¹⁴) beschriebene p-Nitrobenzalazin (Schmp. 139–140°)¹⁹) in Form von orangefarbenen Nadeln.

b) Bei dem Versuch, nach TRAVERSO¹⁴) die Base durch Kondensation von 4-Methylthiosemicarbazid mit Chlorazeton in konz. Salzsäure darzustellen, erhalten wir als freie Base lediglich eine braune, sich innerhalb weniger Stunden verfärbende Substanz. Während der Kondensation und der Aufarbeitung kuppelt die Verbindung oxydativ mit α-Naphthol zu einem roten Farbstoff. Demgemäß besteht die Base hauptsächlich aus dem Hydrazon XX (s. u.).

3,4-Dimethyl-thiazolon(2)-(p-nitrobenzal)-azin

a) 720 mg (4 mMol) 3,4-Dimethyl-thiazolon(2)-hydrazonhydrochlorid (durch Verseifung des Benzoylhydrazons XV (R=CH₃)) und 605 mg (4 mMol) p-Nitrobenzaldehyd werden in 10 cm³ Äthanol zum Sieden erhitzt und 0,6 cm³ Triäthylamin zugegeben. Nach dem Erkalten erhält man 240 mg (67% d. Th.) dunkelrote Kristalle. Aus Glykollmonomethyläther Schmp. 211–213°.

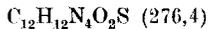
b) 0,72 g (5 mMol) 3-Amino-2-methylimino-4-methylthiazol XIX werden in 15 cm³ konz. Salzsäure 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die beim Einengen der Lösung erhaltenen Kristalle werden, wie unter a) beschrieben, mit p-Nitrobenzaldehyd umgesetzt. Man erhält nach dem Umkristallisieren 0,22 g (16% d. Th.) tiefrote Kristalle vom Schmp. 211–213°.

c) Nach TRAVERSO¹⁴) werden 2 g 4-Methylthiosemicarbazid in 20 cm³ konz. Salzsäure mit 2 g (1,7 cm³) Chloracetone 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und 24 Stunden abgestellt. Beim Einengen im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur erhält man gelbbraune Kristalle.

Diese werden in 40 cm³ heißem Äthanol aufgenommen, 3 g p-Nitrobenzaldehyd zugegeben und einige Minuten zum Sieden erhitzt. Bei Zusatz von 3 cm³ Triäthylamin

¹⁹) Im Röhrchen findet man 145–146° (Lit. ¹³) 146–147°).

färbt sich die Lösung tiefrot. Beim Erkalten erhält man 3,2 g (61% d. Th.) tiefrote Kristalle. Aus Glykolmonomethyläther 2,6 g (51% d. Th.) rote Kristalle Schmp. 211–213°



Äquiv. Gew. gef. 277.

Die Mischschmelzpunkte der nach a), b) und c) dargestellten Verbindungen zeigen keine Depression.

Unser besonderer Dank gilt dem Fonds der chemischen Industrie sowie der Badischen Anilin- und Sodafabrik für die großzügige Förderung der vorliegenden Untersuchung. Herrn Dr. H. FREYSLAG danken wir für die Diskussion der IR-Spektren.

Marburg, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. März 1959.