

n-Butyl- β -phenäthyl-sulfid (X): Zu einer Lösung von 1.2 g Natrium in Alkohol wurden unter Rühren zunächst 4.54 g (0.05 Mol) *n*-Butylmercaptan¹⁰⁾ und dann 7.03 g (0.05 Mol) β -Phenyl-äthylchlorid zugetropft und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Danach gab man 5 ccm 20-proz. Natronlauge zu und kochte weitere 15 Min. Nach Erkalten wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert, gewaschen, getrocknet, eingeengt und i. Vak. destilliert und redestilliert. Sdp.₁₂ 145°; n_D^{20} 1.5278; Ausb. 8.0 g (82.4% d. Th.).

$C_{12}H_{18}S$ (194.3) Ber. C 74.16 H 9.34 S 16.50 Gef. C 74.29 H 9.30 S 16.58

174. Hans Beyer, Carl-Friedrich Kröger und Maximilian Zander: Über Thiazole, XXV. Mitteil.¹¹⁾: Die Grignard-Reaktion der 2-Phenyl-azo-thiazole

[Aus dem Institut für organische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald]
(Eingegangen am 25. April 1955)

Substituierte 2-Phenylazo-thiazole reagieren schon bei Raumtemperatur mit Phenylmagnesiumbromid in ätherischer Lösung. Bei der Hydrolyse der mit Petroläther fällbaren Zwischenprodukte werden die entsprechend substituierten *N,N*-Diphenyl-*N'*-[thiazolyl-(2)]-hydrazine erhalten, deren Konstitution durch Kondensation von 1,1-Diphenyl-thiosemicarbazid mit den betreffenden α -Halogenketonen gesichert wurde.

Ferner wird die Synthese des 4.4'.5.5'-Tetramethyl-[2.2'-azothiazols] beschrieben.

In Fortführung der Arbeiten über die 2-Phenylazo-thiazole²⁾ haben wir jetzt auch das Verhalten dieser Verbindungsklasse gegenüber Grignard-Reagens in den Kreis unserer Untersuchungen einbezogen.

Die Grignard-Reaktion der Azogruppe ist bisher nur Gegenstand von relativ wenigen Untersuchungen gewesen³⁾. Abgesehen von einigen komplizierteren Reaktionen, lassen sich zwei grundlegende Typen herausstellen: Während das Azobenzol mit 2 Mol. Phenylmagnesiumbromid unter symmetrischer Addition als Endprodukt Hydrazobenzol liefert⁴⁾, reagiert das unsymmetrische Benzoyl-phenyl-diimid mit nur 1 Mol. Phenylmagnesiumbromid unter 1.4-Addition zum *N,N*-Diphenyl-*N'*-benzoyl-hydrazin⁵⁾.

Eine solche Untersuchung schien uns u.a. auch deshalb von Interesse zu sein, weil man durch eindeutige Zuordnung zu einem der beiden angeführten Reaktionstypen evtl. Rückschlüsse auf die Reaktionsfähigkeit der in den Thiazolkern eingebauten C=N-Doppelbindung ziehen kann.

¹⁰⁾ Gewonnen aus *S-n*-Butyl-isothioharnstoff-*p*-toluolsulfonat nach D. Klamann u. F. Drahowzal, Mh. Chem. 83, 463 [1952].

¹¹⁾ XXIV. Mitteil.: H. Beyer u. T. Pyl, Chem. Ber. 87, 1505 [1954]; vergl. M. Zander, Diplomarb., Greifswald 1953, u. C. F. Kröger, Diplomarb., Greifswald 1954. Vorgetragen von H. Beyer auf der Hauptjahrestagung der Chemischen Gesellschaft in der DDR in Leipzig am 23. X. 1954.

²⁾ H. Beyer u. G. Henséke, Chem. Ber. 83, 247 [1950]; H. Beyer u. G. Wolter, Chem. Ber. 85, 1077 [1952].

³⁾ Eine Zusammenstellung der Literatur findet man bei F. Runge, Organometallverbindungen, S. 398f., 580f., Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1944. Darüber hinaus ist uns seitdem nur eine Arbeit von F. Klages u. W. Mesch, Chem. Ber. 88, 388 [1955], bekanntgeworden.

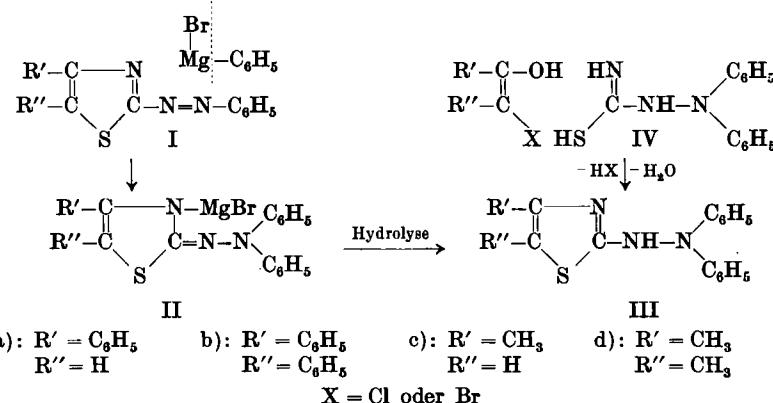
⁴⁾ H. Gilman u. R. M. Pickens, J. Amer. chem. Soc. 47, 2406 [1925]; H. Rheinboldt u. R. Kirberg, J. prakt. Chem. [2] 118, 1 [1928].

⁵⁾ R. Stollé u. W. Reichert, J. prakt. Chem. [2] 122, 344 [1929].

Eine symmetrische Addition an der Azogruppe in den 2-Phenylazo-thiazolen müsste zu den bekannten 2-Phenylhydrazino-thiazolen⁶⁾ führen.

Von den 2-Phenylazo-thiazolen (I) reagieren das 2-Phenylazo-4-phenyl- (Ia), das 2-Phenylazo-4,5-diphenyl- (Ib) und das 2-Phenylazo-4,5-dimethyl-thiazol (Id) bereits bei Zimmertemperatur glatt mit Phenylmagnesiumbromid in absolut ätherischer Lösung. Dabei wurden Substanzen erhalten, die nicht mit den betreffenden 2-Phenylhydrazino-thiazolen identisch waren; eine symmetrische Addition (wie beim Azobenzol) ist also sicher auszuschließen.

Den Chemismus dieser Addition möchten wir wie folgt deuten:



Vermutlich findet primär eine 1.4-Addition statt, bei der das Grignard-Molekül einer Heterolyse unterworfen wird. Das Phenylanion geht an das ringferne, das MgBr-Kation an das in den Ring eingebaute Stickstoffatom. Bei der Hydrolyse der mit Petroläther fällbaren Zwischenprodukte (II) entstehen die *N,N*-Diphenyl-*N'*-[thiazolyl-(2)]-hydrazine (III). Die Konstitution dieser Verbindungen wurde durch die Hantzsch sche Synthese aus den entsprechenden α -Halogenketonen und 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid (IV) bewiesen.

Das für diese Kondensation benötigte 1,1-Diphenyl-thiosemicarbazid wurde nach dem von E. Fischer⁷⁾ für die Darstellung des 1-Phenyl-thiosemicarbazids angegebenen Verfahren dargestellt. Durch Umsetzung von Diphenylhydrazinhydrochlorid und Ammoniumrhodanid in siedendem Alkohol — hier unter sorgfältigem Ausschluß von Luftsauerstoff — erhält man schon nach 2 Stdn. das gewünschte 1,1-Diphenyl-thiosemicarbazid in 50-proz. Ausbeute.

Das 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid gelangte mit folgenden α -Halogenketonen zur Kondensation: ω -Brom-acetophenon, Desylchlorid, Monochloraceton und 3-Brom-butanon-(2). Aus Desylchlorid und 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid erhält man gleich die freie Base, in den anderen Fällen die Hydrobromide bzw. die Hydrochloride, die aber schon durch Wasser hydrolytisch in die freien Basen gespalten werden.

⁶) P. K. Bose, J. Indian chem. Soc. 4, 331 [1927]; C. 1928 I, 513; H. Beyer u. G. Henseke, Chem. Ber. 83, 251 [1950]; H. Beyer u. E. Bulka, Chem. Ber. 87, 227 [1954]. ⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 212, 325 [1882].

Die Identität der aus der Grignard-Reaktion und der durch obige Synthese erhaltenen *N,N*-Diphenyl-*N'*-[thiazolyl-(2)]-hydrazine wurde durch Misch-Schmelzpunkte gesichert.

Das *N,N*-Diphenyl-*N'*-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (IIIc) konnte allerdings nur durch Kondensation dargestellt werden. Bei der Grignard-Reaktion des 2-Phenylazo-4-methyl-thiazols (Ic) verläuft zwar die Reaktion zunächst in gleicher Weise, jedoch bildet sich bei der Hydrolyse sofort ein blaues Harz, das nach der Aufarbeitung als Oxydationsprodukt des zu erwartenden Hydrazins identifiziert werden konnte.

Ausgehend vom 2-Phenylazo-4-phenyl-thiazol, erhält man ein entsprechendes blaues Oxydationsprodukt erst bei mehrstündigem Kochen des Grignard-Ansatzes. Über die Konstitutionsaufklärung der blauen Oxydationsprodukte soll in einer späteren Arbeit zusammenfassend berichtet werden.

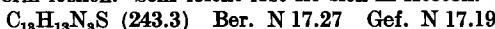
Versuche, die Grignard-Reaktion auch auf die symmetrischen 2.2'-Azothiazole auszudehnen, führten bisher zu keinem Erfolg; sie wurden vor allem am 4.4'.5.5'-Tetramethyl-[2.2'-azothiazol] durchgeführt. Die entsprechende Hydrazoverbindung war durch Kondensation von Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonäureamid mit 3-Brom-butanon-(2) als Dihydrobromid zugänglich⁸⁾. Versetzt man dessen wäßrige Lösung mit Natriumacetat, so fällt die unbeständige Base aus, die aber in eine beständige Diacetylverbindung übergeführt werden kann. Bei der Oxydation des Dihydrobromids mit acetonischer Eisen(III)-chlorid-Lösung entsteht das hellrote 4.4'.5.5'-Tetramethyl-[2.2'-azothiazol].

Beschreibung der Versuche

Zur Durchführung der Grignard-Reaktionen: Die verwendete Grignard-Lösung enthält in 1 ccm ca. 0.001 Mol Phenylmagnesiumbromid und wird im folgenden abgekürzt als Grignard-Standardlösung bezeichnet. Da die 2-Phenylazo-thiazole in absol. Äther relativ schwer löslich sind, arbeitet man, um trotz der großen Verdünnung eine möglichst vollständige Umsetzung zu erreichen, mit der 1½fachen Menge an Grignard-Reagens.

1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid (IV): 22 g *asymm.* Diphenylhydrazin-hydrochlorid (0.1 Mol) werden mit 15 g trockenem Ammoniumrhodanid (0.2 Mol) in 100 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbad 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit leitet man einen trockenen Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung. Dennoch färbt sich die Lösung infolge geringer Oxydation des Diphenylhydrazin-hydrochlorids tiefblau.

Nach dem Erkalten saugt man den krist. Niederschlag ab, wäscht die blauen Oxydationsprodukte mit Alkohol und evtl. nicht umgesetzte Ausgangsstoffe mit Wasser heraus und spült mit Alkohol nach (Ausb. an Rohprodukt: 12.2 g = 50% d. Th.). Beim Umkristallisieren aus Alkohol erhält man derbe Prismen oder Blättchen, Schmp. 210° (Lit.⁹⁾: 202°). Die Substanz ist in Wasser und Petroläther nicht, dagegen in Alkohol, Benzol und Chloroform löslich. Sehr leicht löst sie sich in Aceton.



N,N-Diphenyl-*N'*-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (IIIa): a) 15 ccm Grignard-Standardlösung (0.015 Mol) werden mit der gleichen Menge absol. Äther verdünnt und dazu allmählich eine Lösung von 2.65 g 2-Phenylazo-4-phenyl-thiazol

⁸⁾ Vergl. dazu 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].

⁹⁾ D. Tivoli, Gazz. chim. ital. 22 II, 386 [1892].

(0.01 Mol) in 125 ccm absol. Äther hinzugeropft. Hierbei tritt zunächst Entfärbung (unter schwacher Erwärmung) und schließlich Braufärbung der Lösung ein, und es scheidet sich ein gelblicher amorpher Niederschlag ab. Man schüttelt das Reaktionsgemisch mit kalt gesättigter Ammoniumchloridlösung durch, trennt die äther. Schicht ab und trocknet sie mit Calciumchlorid. Die weitere Verarbeitung kann auf zweierlei Weise erfolgen: Entweder engt man die äther. Lösung i. Vak. soweit ein, bis die Base auskristallisiert, oder man versetzt die Lösung vorsichtig mit halbkonzentrierter äther. Salzsäure, wobei das Hydrochlorid ausfällt. Aus diesem läßt sich mit gesättigter Natriumacetatlösung die freie Base erhalten.

Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser bildet sie kleine Rhomben vom Schmp. 147°, die in Aceton, Alkohol, Benzol und Dioxan leicht, dagegen in Petroläther und Wasser schwer löslich sind.

$C_{21}H_{17}N_3S$ (343.4) Ber. C 73.44 H 4.99 N 12.24 S 9.33

Gef. C 73.47 H 5.05 N 12.18 S 9.45

b) 2.4 g 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid (0.01 Mol) werden mit 2 g ω -Bromacetophenon (0.01 Mol) in 25 ccm absol. Alkohol geschüttelt. Nach wenigen Minuten entsteht eine klare Lösung, aus der sich bald ein kristalliner Niederschlag abscheidet. Nach 15 Min. saugt man ab und wäscht mit Äther nach. (Ausb. 3.8 g Hydrobromid = 90% d. Th.)

Die aus dem Hydrobromid mit Natriumacetatlösung erhaltene Base vom Schmp. 147° erweist sich als identisch mit der unter a) erhaltenen.

Acetylverbindung: 1 g des Hydrobromids von IIIa wird mit 10 ccm Acetanhydrid im Stickstoffstrom etwa 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Eisessig umgelöst, sie bilden feine Stäbchen, Schmp. 156 bis 157°.

$C_{23}H_{19}ON_3S$ (385.5) Ber. N 10.90 Gef. N 11.00

N,N-Diphenyl-*N'*-[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (IIIb):

a) Zu 7.5 ccm Grignard-Standardlösung (0.0075 Mol) und 7.5 ccm absol. Äther läßt man eine Lösung von 1.7 g 2-Phenylazo-4.5-diphenyl-thiazol (0.005 Mol) zutropfen. Man versetzt die Reaktionslösung mit viel Petroläther, wobei ein grünlich gefärbtes amorphes Zwischenprodukt ausfällt. Nach weitgehendem Abdekantieren der überstehenden Flüssigkeit wird mit Ammoniumchloridlösung durchgeschüttelt. Hierbei scheidet sich das Hydrazinderivat als gelbes Pulver ab, das anschließend mit verd. Salzsäure, um das Rohprodukt von evtl. ungelösten basischen Magnesiumverbindungen zu befreien, und mit Äther-Petroläther behandelt wird.

Nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser erhält man farblose Rhomben, die bei 155° (Zers.) schmelzen. Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Alkohol, Benzol und Dioxan, schwer in Äther, Petroläther und Wasser.

$C_{27}H_{21}N_3S$ (419.5) Ber. C 77.30 H 5.04 N 10.02 S 7.64

Gef. C 76.96 H 4.93 N 10.05 S 7.12

b) 2.4 g 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid (0.01 Mol) werden mit 2.3 g Desylchlorid (0.01 Mol) in 25 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbad etwa 10 Min. zum Sieden erhitzt. In der Kälte scheidet sich die krist. Base ab, die mit Alkohol und Äther gewaschen wird (Rohprodukt 1.7 g = 40% d. Th.); Schmp. und Misch-Schmp. mit der unter a) erhaltenen Base 155°.

N,N-Diphenyl-*N'*-[4-methyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (IIIc): 2.4 g 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid (0.01 Mol) werden mit 1 ccm Monochloraceton (ca. 0.01 Mol) in 25 ccm absol. Alkohol im Wasserbad ca. 10 Min. erwärmt. Beim Stehenlassen in der Kälte kristallisiert das Hydrochlorid aus (Ausb. 1.9 g = 60% d. Th.). Aus ihm gewinnt man mit Natriumacetatlösung die freie Base, die nach dem Umlösen aus Aceton-Wasser feine Prismen bildet, Schmp. 146° (Zers.). An der Luft färbt sie sich bläulich. Sie ist in Aceton, Alkohol, Essigester und Benzol gut löslich, weniger in Äther und unlöslich in Petroläther und Wasser.

$C_{16}H_{15}N_3S$ (281.4) Ber. N 14.93 Gef. N 14.79

Acetylverbindung: 1 g Hydrochlorid von IIIc wird mit 10 ccm Acetanhydrid unter Durchleiten von Stickstoff auf dem Wasserbad erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Über Nacht scheiden sich Kristalle ab, die nach dem Umlösen aus Eisessig farblose derbe Prismen vom Schmp. 155° bilden.

$C_{18}H_{17}ON_3S$ (323.4) Ber. N 12.99 Gef. N 12.87

***N,N*-Diphenyl-*N'*-[4.5-dimethyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin (IIId):**

a) Man legt 15 ccm Grignard-Standardlösung (0.015 Mol), verdünnt mit der gleichen Menge absolut. Äther, vor und läßt eine Lösung von 2.2 g 2-Phenylazo-4.5-dimethyl-thiazol (0.01 Mol) in 100 ccm absolut. Äther zutropfen, wobei ein amorphes grünes Zwischenprodukt ausfällt. Zur Hydrolyse schüttelt man mit Ammoniumchloridlösung durch und arbeitet die abgetrennte ätherische Lösung, wie beim *N,N*-Diphenyl-*N'*-[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-hydrazin beschrieben, auf.

Die Base kommt aus Aceton-Wasser in rechteckigen Plättchen, Schmp. 144–145° (Zers.). Sie ist in Aceton, Alkohol, Essigester und Benzol gut, weniger in Äther und gar nicht in Petroläther und Wasser löslich.

b) 2.4 g 1.1-Diphenyl-thiosemicarbazid (0.01 Mol) werden mit 1.2 ccm 3-Brombutanon-(2) (0.01 Mol) in 25 ccm absolut. Alkohol auf dem Wasserbad ca. 10 Min. erhitzt. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich auf Zusatz von Äther das kristalline Hydrobromid ab (Ausb. 1.5 g = 40% d. Th.), aus dem die Base durch Natriumacetatlösung in Freiheit gesetzt wird. Sie ist mit der unter a) erhaltenen identisch. Schmp. und Misch-Schmp. 144–145°.

$C_{17}H_{17}N_3S$ (295.4) Ber. N 14.23 Gef. N 14.48

4.4'.5.5'-Tetramethyl-[2.2'-hydrazothiazol]: 3.75 g feingepulvertes Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbon säureamid (0.025 Mol) werden in 50 ccm 96-proz. Alkohol suspendiert und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Als dann gibt man 6 ccm 3-Brombutanon-(2) (ca. 0.055 Mol) hinein und hält noch 20 Min. im Sieden. Der in der Kälte ausfallende bläuliche Kristallbrei wird mit wenig kaltem Aceton gewaschen. (Ausb. 6.2 g = 60% d. Th.) Das Dihydrobromid ist in Wasser leicht löslich und bildet farblose Nadeln, die sich an der Luft wieder bläulich färben. Es schmilzt bis 300° nicht.

$C_{10}H_{14}N_4S_2 \cdot 2HBr$ (416.2) Ber. N 13.46 Gef. N 13.32

Die ziemlich unbeständige freie Base erhält man aus dem Dihydrobromid beim Versetzen mit konz. Natriumacetatlösung. Der farblose krist. Niederschlag wird mit Aceton und Äther gewaschen; an der Luft färbt er sich rasch rötlich. Schmp. 152° (Zers.).

Diacetylverbindung: 1 g Dihydrobromid wird in der üblichen Weise mit Acetanhydrid erhitzt. Man erhält nach mehrfachem Umkristallisieren aus Eisessig farblose Rhomboeder, Schmp. 182°.

$C_{14}H_{18}O_2N_4S_2$ (338.4) Ber. N 16.56 Gef. N 16.57

4.4'.5.5'-Tetramethyl-[2.2'-azothiazol]: 5.2 g Dihydrobromid (0.015 Mol) werden in 60 ccm Aceton-Wasser (1:1) gelöst und in der Kälte mit 30 ccm 1 m acetonischer Eisen(III)-chloridlösung, der 10% Salzsäure zugegeben war, versetzt, wobei sofort ein leuchtend roter Niederschlag ausfällt.

Die Azoverbindung bildet hellrote oder kupferfarbene Nadeln, Schmp. 192°. Sie ist in Wasser unlöslich, in Petroläther wenig, in Äther und Aceton mäßig und in Benzol, Essigester und Chloroform gut löslich.

$C_{10}H_{12}N_4S_2$ (252.4) Ber. N 22.20 Gef. N 22.07