

15. Hans Beyer und Gerhard Ruhlig: Über Thiazole, XXVI. Mitteil.¹⁾: Die Synthese von 3-substituierten Thiazolon-(2)-imiden aus α -Rhodanketonen

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

(Eingegangen am 19. Oktober 1955)

Die Umsetzung von Rhodanaceton mit Hydrazin führt in Abhängigkeit von der Konzentration zugesetzter Salzsäure zum Rhodanaceton-azin bzw. 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imid.

Rhodanaceton und ω -Rhodan-acetophenon reagieren mit primären Aminen in Gegenwart von 1 Mol. HCl zu 3-substituierten Thiazolon-(2)-imiden. In gleicher Weise setzen sich α -Rhodanketone mit Hydroxylamin zu 3-Hydroxy-thiazolon-(2)-imiden um.

Bei der Reaktion von ω -Rhodan-acetophenon mit Thioharnstoff in saurer Lösung konnte der [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff isoliert und mit Oxalylchlorid in *S*-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioparabansäure übergeführt werden.

Ferner werden Synthesen für 2-Anilino-4-phenyl-, 2-Hydroxy-4,5-diphenyl-, 2-Chlor-4-phenyl-, 2-Brom-4,5-dimethyl- sowie 2-Methoxy-4-phenyl-thiazol und 3-Methyl-4-phenyl-thiazolon-(2) beschrieben.

In der XV. Mitteil.²⁾ haben wir u. a. über die Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Rhodanaceton im Mol.-Verhältnis 2:1 berichtet, wobei je nach den Reaktionsbedingungen Rhodanaceton-azin oder *S*-Acetonyl-isothiosemicarbazid-hydrazen gebildet werden. Dadurch veranlaßt, versuchten wir nun, auf diesem Wege auch zu dem *S*-Acetonyl-isothiosemicarbazid selbst oder seinen Cyclisierungsprodukten^{2,3)} zu gelangen.

Versetzt man eine äquimolekulare alkoholische Lösung von Rhodanaceton und Hydrazinhydrat mit wechselnden Mengen Salzsäure, so entstehen verschiedene Produkte, deren Bildung sich jeweils in einem bestimmten p_H -Bereich vollzieht. Bei einer Säurekonzentration von 0.02 Mol/l erhält man wieder das oben erwähnte Rhodanaceton-azin (I), während durch geringe Erhöhung der Salzsäuremenge das Gebiet der Azinbildung verlassen wird und ein gelbes, amorphes Produkt ausfällt, das in den üblichen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Sobald jedoch die Säurekonzentration 0.4 Mol/l beträgt, entsteht in guter Ausbeute das Hydrochlorid des 3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-imids (II), das früher von uns auf anderem Wege^{2,3)} dargestellt wurde. Bemerkenswert ist, daß in diesem Fall das Mol.-Verhältnis Rhodanaceton:Hydrazin:HCl = 1:1:1 vorliegt. Bei einer Säurekonzentration von 3 Mol/l und darüber erfolgt überhaupt keine Umsetzung mehr.

Zur Deutung dieses Verhaltens des Rhodanacetons möchten wir an die übliche Theorie⁴⁾ säurekatalysierter Reaktionen der Carbonylgruppe mit p_H -abhängigem Bildungsoptimum anknüpfen. In schwach saurer Lösung erfolgt die Anlagerung der Protonen zunächst

¹⁾ XXV. Mitteil.: H. Beyer, C. F. Kröger u. M. Zander, Chem. Ber. 88, 1233 [1955]; vergl. G. Ruhlig, Dissertat. Greifswald 1954.

²⁾ H. Beyer, W. Lässig u. G. Ruhlig, Chem. Ber. 86, 764 [1953].

³⁾ H. Beyer, W. Lässig u. E. Bulka, Chem. Ber. 87, 1385 [1954].

⁴⁾ Vergl. z. B. E. R. Alexander, Principles of Ionic Organic Reactions, J. Wiley, New York 1950, S. 156.

„normal“ an der Carbonylgruppe; hier findet die Einlagerung des „basischen“ Reagens statt, es folgt Abspaltung von Wasser; Hydrazin liefert so unter doppelseitiger Reaktion das Rhodanaceton-azin. Mit steigender Säurekonzentration gewinnt jedoch die Protonen-addition an der C≡N-Gruppierung der Rhodangruppe immer mehr an Bedeutung. Dadurch wird die Addition des Hydrazins an die C≡N-Bindung katalysiert, so daß nun die selbst wieder p_{H} -abhängigen^{2,3}) Cyclisierungsprodukte des S-Acetonyl-isothiosemicarbazids entstehen können, unter den vorliegenden Bedingungen das 3-Amino-4-methyl-thiazol-(2)-imid. Bei noch stärkerem Säurezusatz werden schließlich die Aminogruppen des Hydrazinmoleküls durch Protonen blockiert und verlieren ihren nucleophilen Charakter, wodurch der Abbruch der Reaktion bei einer HCl-Konzentration von 3 Mol/l und höher zustandekommt.

Durch Umsetzung von ω -Rhodan-acetophenon mit Hydrazin-dihydrochlorid in alkoholischer Lösung erhält man dagegen nicht das zu erwartende 3-Amino-4-phenyl-thiazol-(2)-imid, sondern das von P. K. Bose⁵) durch Kondensation von ω -Brom-acetophenon und Thiosemicarbazid erhaltene und als 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiodiazin⁶) formulierte Produkt. Auf Grund unserer bisherigen Versuchsergebnisse scheint hier durch den Einfluß der Phenylgruppe der Ringschluß zum Thiodiazinderivat begünstigt zu sein.

Entsprechende Versuche, das ω -Rhodan-acetophenon mit Phenylhydrazin oder *asymm.* Diphenylhydrazin umzusetzen, führten in essigsaurer Lösung lediglich zum ω -Rhodan-acetophenon-phenylhydrazon bzw. -diphenylhydrazon.

Weiterhin wurde die Einwirkung primärer Amine auf α -Rhodanketone untersucht. Während A. Hantzsch und J. H. Weber⁷⁾ aus Rhodanaceton und Anilin das 2-Anilino-4-methyl-thiazol erhalten haben, isolierten wir bei derselben Reaktion in Gegenwart von 1 Mol. HCl das strukturisomere 3-Phenyl-4-methyl-thiazol-(2)-imid (IIIa). Das gleiche Produkt entsteht auch aus Chloraceton und Phenylthioharnstoff unter Zusatz von 1 Mol. HCl.

Gegenüber Acetanhydrid verhalten sich die beiden Strukturisomeren völlig verschieden: das 3-Phenyl-4-methyl-thiazol-(2)-imid reagiert schon bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid unter Bildung einer definierten Acetylverbindung (Schmp. 182°), während das 2-Anilino-4-methyl-thiazol beim Kochen mit Acetanhydrid noch nicht reagiert⁸⁾. Erst bei Gegenwart von Natriumacetat⁹⁾ oder konz. Schwefelsäure⁸⁾ erfolgt Acetylierung und führt zu zwei verschiedenen Monoacetylverbindungen vom Schmp. 114,5°⁹⁾ bzw. 173–174°⁸⁾, die offenbar Isomere (Amino-Imino-Tautomerie) darstellen.

In gleicher Weise lassen sich aus ω -Rhodan-acetophenon und Anilin-hydrochlorid das 3,4-Diphenyl-thiazol-(2)-imid (IIIb) und aus Rhodanaceton und Methylamin-hydrochlorid das 3,4-Dimethyl-thiazol-(2)-imid (IIIc) darstellen. Letzteres ist zuerst durch Einwirkung von Methyljodid auf 2-Amino-4-methyl-thiazol¹⁰⁾ erhalten worden. Zur Kontrolle wurde fernerhin das mit IIIb strukturisomere 2-Anilino-4-phenyl-thiazol durch Kondensation von ω -Brom-acetophenon und Phenylthioharnstoff synthetisiert.

⁵⁾ J. Indian chem. Soc. 1, 51 [1924]; C. 1925 I, 528.

⁶⁾ H. Beyer, W. Lässig, E. Bulka u. D. Behrens, Chem. Ber. 87, 1392 [1954].

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 3130 [1887].

⁸⁾ C. D. Hurd u. N. Kharasch, J. Amer. chem. Soc. 68, 653 [1946].

⁹⁾ G. Young u. S. I. Crookes, J. chem. Soc. [London] 89, 59 [1906].

¹⁰⁾ A. Hantzsch u. J. H. Weber, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 3122 [1887].

Aus den obigen Versuchen geht hervor, daß aus α -Rhodanketonen und Aminhydrochlorid 3-substituierte Thiazolone-(2)-imide gebildet werden. Daher dürfte den von R. A. Mathes und J. T. Gregory¹¹⁾ beschriebenen Umsetzungsprodukten des 3-Rhodanbutanons-(2) keine einheitliche Struktur zukommen. Von den experimentellen Beispielen¹¹⁾ besitzt zwar das Reaktionsprodukt mit Anilin sicher die Struktur eines 2-Anilino-4,5-dimethyl-thiazols, wie auch durch Darstellung des gleichen Produkts aus 3-Chlorbutanon-(2) und Phenylthioharnstoff gezeigt wird. Nur verwenden die Autoren gerade in diesem Fall, den sie für den Konstitutionsbeweis sämtlicher Verbindungen heranziehen, statt des Hydrochlorids die freie Base mit einem nur geringen Zusatz von Hydrochlorid (ca. $1/30$ des Gewichts an freier Base). Bei der Umsetzung mit Methylamin-hydrochlorid dagegen müßte nicht das 2-Methylamino-4,5-dimethyl-thiazol, sondern das isomere 3,4,5-Trimethyl-thiazolon-(2)-imid entstanden sein. Zum gleichen Schluß kommt man auf Grund der angegebenen Absorptionsspektren: nach R. G. Shepherd und Mitarb.¹²⁾ macht sich bei tautomeriefähigen 2-Amino-thiazol-Verbindungen eine Thiazolon-(2)-imid-Struktur dadurch bemerkbar, daß neben der üblichen Absorption bei 2900 Å eine weitere Bande bei 2600 Å auftritt, die im Grenzfall festgelegter Thiazolon-(2)-imid-Struktur sogar allein vorhanden sein kann. Die von Mathes und Gregory als 2-Methylamino-4,5-dimethyl-thiazol bezeichnete Verbindung besitzt nur ein Absorptionsmaximum bei 2600 Å; in Übereinstimmung mit den obigen präparativen Befunden muß hier das 3,4,5-Trimethyl-thiazolon-(2)-imid¹³⁾ vorliegen.

Erhitzt man ferner α -Rhodanketone in alkoholischer Lösung mit Hydroxylamin-hydrochlorid, so entstehen in analoger Weise die 3-Hydroxy-thiazolon-(2)-imide, die jedoch nur als Hydrochloride beständig sind und durch Reduktion mit Zink und Salzsäure leicht in die entsprechend substituierten 2-Amino-thiazole übergeführt werden können. So erhält man bei der Umsetzung von Rhodanaceton, ω -Rhodan-acetophenon, 3-Rhodan-butanon-(2) und 1-Rhodan-butanon-(2) mit Hydroxylamin-hydrochlorid die Hydrochloride des 3-Hydroxy-4-methyl-(IV a), 3-Hydroxy-4-phenyl-(IV b), 3-Hydroxy-4,5-dimethyl-(IV c) und 3-Hydroxy-4-äthyl-thiazolon-(2)-imids (IV d), während das Desylrhodanid nicht mit Hydroxylamin-hydrochlorid reagiert. Bei dem Versuch, eine Umsetzung durch höhere Salzsäurekonzentration zu erzwingen, wurde lediglich das 2-Hydroxy-4,5-diphenyl-thiazol isoliert.

Da die 3-Hydroxy-thiazolon-(2)-imide mit den bisher unbekannten Thiazolyl-(2)-hydroxylaminen strukturisomer sind, wurde der Versuch unternommen, diese aus 2-Halogen-thiazolen und Hydroxylamin zu gewinnen. Aus diesem Anlaß stellten wir einige noch nicht beschriebene 2-Halogen-thiazole her, die im Versuchsteil angeführt werden. Ihre Umsetzung mit Hydroxylamin verlief jedoch ergebnislos.

¹¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 3867 [1952].

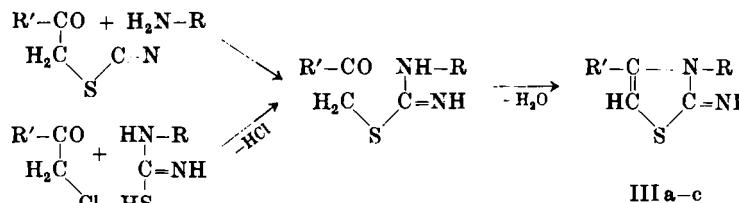
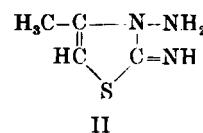
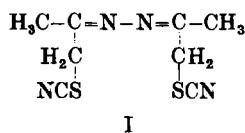
¹²⁾ R. G. Shepherd, A. C. Bratton u. K. C. Blanchard, J. Amer. chem. Soc. 64, 2532 [1942].

¹³⁾ Erst nach Abschluß dieser Arbeit wurden uns zwei inhaltlich gleichlautende Patente (J. T. Gregory, Amer. Pat. 2626949 v. 27. Jan. 1953; C. A. 48, 2781 [1954] u. Brit. Pat. 711811 v. 14. Juli 1954; C. A. 49, 2520 [1955]) bekannt, in denen die Umsetzungsprodukte von 3-Rhodan-butanon-(2) mit Aminhydrochloriden als 2-Imino-4-thiazoline bezeichnet werden. Hier findet sich neben der Darstellungsvorschrift für das 2-Anilino-4,5-dimethyl-thiazol¹¹⁾ auch eine für das 3-Phenyl-4,5-dimethyl-thiazolon-(2)-imid, bei der Anilin-hydrochlorid verwendet wird; die so erhaltene Verbindung zeigt ein Absorptionsmaximum bei 2610 Å.

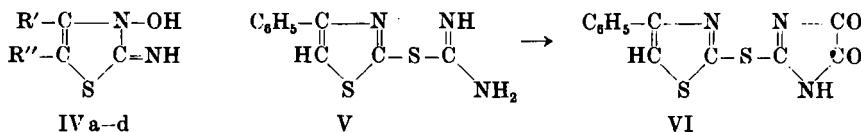
Schließlich wurde noch die von J. T. Gregory und R. A. Mathes^{14, 15)} besonders am 3-Rhodan-butanon-(2) untersuchte Umsetzung von α -Rhodan-ketonen mit Thioharnstoff in saurer Lösung, die zu 2-Mercapto-thiazolen führt, aufgegriffen. Am Beispiel des (in der umfangreichen Aufzählung des Patentes¹⁵⁾ nicht enthaltenen) ω -Rhodan-acetophenons konnten wir durch Umsetzung der Komponenten in absol. Methanol den von J. T. Gregory formulierten, als nicht isolierbar¹⁵⁾ bezeichneten [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff (V) darstellen. Seine Konstitution wurde durch Umsetzung mit Oxa-lylchlorid, wobei sich *S*-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioparabansäure (VI) bildet, bewiesen.

Neben V entsteht bei obiger Reaktion das 2-Methoxy-4-phenyl-thiazol, das unter anderen Versuchsbedingungen zum Hauptprodukt wird. Zum Vergleich wurde das strukturisomere 3-Methyl-4-phenyl-thiazolone-(2) durch Methylierung von 2-Hydroxy-4-phenyl-thiazol mit Dimethylsulfat in alkalischem Medium dargestellt.

Die Arbeiten werden fortgesetzt.



- a: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_3$
 b: $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$
 c: $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$



- a: $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{R}'' = \text{H}$
 b: $\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}'' = \text{H}$
 c: $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_3$
 d: $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'' = \text{H}$

Beschreibung der Versuche

Rhodanaceton-azin (I): 2.3 g Rhodanaceton ($1/50$ Mol) werden mit einer Lösung von 1 g Hydrazinhydrat ($1/50$ Mol) und 0.5 ccm 2n HCl ($1/1000$ Mol) in 50 ccm Alkohol 30 Min. erhitzt und die Lösung i. Vak. auf 10 ccm eingengt. Beim Abkühlen

¹⁴⁾ J. T. Gregory u. R. A. Mathes, J. Amer. chem. Soc. 74, 1719 [1952].

¹⁵⁾ J. T. Gregory, Amer. Pat. 2603648 v. 15. Juli 1952; C. A. 47, 8096 [1953].

scheiden sich farblose Blättchen aus, die nach dem Umlösen aus Alkohol mit Aktivkohle bei 112–114° schmelzen. Der Misch-Schmp. mit dem in der XV. Mitteil.²⁾ beschriebenen Produkt zeigt keine Depression.

3-Amino-4-methyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorid (II): 11.5 g Rhodan-aceton ($1/_{10}$ Mol) und 10.5 g Hydrazin-dihydrochlorid ($1/_{10}$ Mol) werden in 175 ccm Alkohol $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei das Hydrazin-dihydrochlorid langsam in Lösung geht. Beim Abkühlen scheiden sich sofort derbe Prismen ab, Ausb. 60 bis 70% d. Theorie. Identifiziert wurde die Verbindung durch Schmp. und Misch-Schmp. des Hydrochlorids (224°), der freien Base (109°) und der Triacetylverbindung (167°); vergl. XX. Mitteil.³⁾

2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiodiazin-hydrochlorid: 1.77 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{100}$ Mol) werden in 50 ccm Alkohol mit 1.05 g Hydrazin-dihydrochlorid ($1/_{100}$ Mol) 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und die Lösung i. Vak. auf 15 ccm eingeengt. Nach zweitägigem Stehenlassen kristallisieren Prismen aus, die oberflächlich schwach rot gefärbt sind. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt die Substanz bei 210° (Zers.), sie wurde durch Schmp. und Misch-Schmp. des Hydrochlorids, der Base (125°) und der Acetylverbindung (172°) identifiziert⁵⁾.

ω -Rhodan-acetophenon-phenylhydrazone: 3.54 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{50}$ Mol) werden in 20 ccm Alkohol gelöst und die Lösung in Eiswasser gestellt. Im Moment, wo Kristallisation einsetzt, fügt man eine Lösung von 2.16 g Phenylhydrazin ($1/_{50}$ Mol) in 20 ccm 50-proz. Essigsäure hinzu. Aus der trüben Lösung scheidet sich ein gelber voluminöser Niederschlag ab, der in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Nach dem Umkristallisieren aus Äther (Eis-Kochsalz-Mischung) bildet er gelbe Nadeln, Schmp. 214°.

$C_{15}H_{18}N_3S$ (267.3) Ber. N 15.72 Gef. N 15.51

ω -Rhodan-acetophenon-diphenylhydrazone: 1.77 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{100}$ Mol) löst man in 20 ccm Alkohol, kühlt in Eiswasser und versetzt mit einer Lösung von 1.84 g *asymm.* Diphenylhydrazin ($1/_{100}$ Mol) in 10 ccm Alkohol und einigen Tropfen Essigsäure. Nach zweitägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur scheiden sich derbe, gelbe Kristalle ab, die nach Umkristallisation aus Äther bei 95° schmelzen.

$C_{21}H_{17}N_3S$ (343.4) Ber. N 12.24 Gef. N 12.25

3-Phenyl-4-methyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorid (IIIa):

a) 11.5 g Rhodanaceton ($1/_{10}$ Mol) und 13 g Anilin-hydrochlorid ($1/_{10}$ Mol) werden in 50 ccm Alkohol 45 Min. zum Sieden erhitzt. In der Kälte fallen prismenförmige Kristalle aus, die nach dem Umlösen aus Alkohol mit Aktivkohle bei 253° (Zers.) schmelzen.

b) 9.25 g Chloraceton ($1/_{10}$ Mol) fügt man zu einer Lösung von 15.1 g Phenylthioharnstoff ($1/_{10}$ Mol) und 10 ccm konz. Salzsäure in 50 ccm Alkohol und erhitzt 45 Min. unter Rückfluß. Beim Abkühlen bildet sich ein dicker krist. Niederschlag, Schmp. und Misch-Schmp. 253°.

$C_{10}H_{10}N_2S \cdot HCl$ (226.7) Ber. N 12.36 Gef. N 12.14

Freie Base: 5 g IIIa werden in 30 ccm Wasser gelöst und durch Zugabe von Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion die Base als Öl ausgefällt. Nach Aufnehmen in Äther erhält man beim Eindunsten einen krist. Niederschlag, Schmp. 80°. Die Base ist in Alkohol leicht löslich, unlöslich in Petroläther.

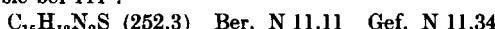
Monoacetylverbindung: Beim Zusammengießen von 2 g 3-Phenyl-4-methyl-thiazolone-(2)-imid mit 5 ccm Acetanhydrid löst sich die Base sofort unter Erwärmung, gleichzeitig fallen derbe Blättchen aus, die nach dem Umlösen aus Eisessig oder Acetanhydrid bei 182° schmelzen.

$C_{12}H_{12}ON_2S$ (232.3) Ber. N 12.06 Gef. N 12.20

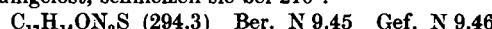
3,4-Diphenyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorid (IIIb): 17.7 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{10}$ Mol) werden mit 13 g Anilin-hydrochlorid ($1/_{10}$ Mol) in 100 ccm Alkohol 1 Stde. unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Blättchen aus, die nach dem Umlösen aus Alkohol mit A-Kohle bei 287° (Zers.) schmelzen.

$C_{15}H_{12}N_2S \cdot HCl$ (288.8) Ber. N 9.70 Gef. N 9.80

Freie Base: Aus IIIb mit 20-proz. Natronlauge und Aufnehmen in Äther. Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich; aus wenig Eisessig umkristallisiert, schmilzt sie bei 111°.



Monoacetylverbindung: 1 g 3.4-Diphenyl-thiazolone-(2)-imid wird in 5 ccm Acetanhydrid 3 Min. erwärmt; in der Kälte fallen farblose Prismen aus. Aus Eisessig und A-Kohle umgelöst, schmelzen sie bei 210°.



2-Anilino-4-phenyl-thiazol-hydrobromid: 15.1 g Phenylthioharnstoff ($\frac{1}{10}$ Mol) und 19.9 g ω -Brom-acetophenon ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in 75 ccm Alkohol 30 Min. erhitzt, wobei sich ein krist. Niederschlag abscheidet. Aus Alkohol umkristallisiert, schmilzt das Salz bei 189°.



Freie Base: Aus dem Salz mit 20-proz. Natronlauge, farblose Nadeln aus Äther, Schmp. 139–140°. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ (252.3) Ber. N 11.11 Gef. N 11.24

Monoacetylverbindung: 1 g 2-Anilino-4-phenyl-thiazol wird in 5 ccm Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fallen farblose Nadeln aus, die, aus Eisessig umkristallisiert, bei 135° schmelzen.

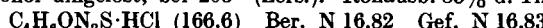


3.4-Dimethyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorid (IIIc): 11.5 g Rhodanacetton ($\frac{1}{10}$ Mol) werden in 25 ccm Alkohol mit 6.75 g Methylamin-hydrochlorid ($\frac{1}{10}$ Mol) 30 Min. erwärmt, beim Abkühlen erstarrt die Lösung zu einem krist. Brei. Aus Alkohol umgelöst, erhält man farblose Nadeln, Schmp. 132°.



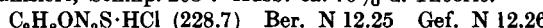
Monoacetylverbindung: Aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorids wird die Base mit Natronlauge gefällt und das Öl in Äther aufgenommen. Nach Vertreiben des Äthers hinterbleibt ein Öl, das mit Acetanhydrid heftig reagiert, wobei sich in der Kälte farblose Nadeln abscheiden, Schmp. 113°. Der Misch-Schmp. mit der aus dem Umsetzungsprodukt von 2-Amino-4-methyl-thiazol mit Methyljodid hergestellten Monoacetylverbindung zeigt keine Depression.

3-Hydroxy-4-methyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorid (IVa): 11.5 g Rhodanacetton ($\frac{1}{10}$ Mol) erhitzt man mit 6.95 g Hydroxylamin-hydrochlorid ($\frac{1}{10}$ Mol) in 50 ccm Alkohol 30 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden, wobei das Salz langsam in Lösung geht und zugleich die Abscheidung derber Prismen beginnt. Die Substanz schmilzt, aus 80-proz. Alkohol umgelöst, bei 205° (Zers.). Rohausb. 85% d. Theorie.



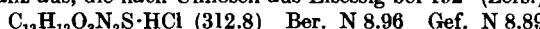
Reduktion des 3-Hydroxy-4-methyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorids zum 2-Amino-4-methyl-thiazol: 3.3 g IVa ($\frac{1}{50}$ Mol) werden in 50 ccm 2*n*HCl mit 5 g Zink 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und die Reaktionslösung dann in 75 ccm 10-proz. Kalilauge gegossen. Man extrahiert mit Äther, aus dem beim Abdunsten das 2-Amino-4-methyl-thiazol zurückbleibt, Schmp. 42°.

3-Hydroxy-4-phenyl-thiazolone-(2)-imid-hydrochlorid (IVb): 17.7 g ω -Rhodan-acetophenon ($\frac{1}{10}$ Mol) werden mit 6.95 g Hydroxylamin-hydrochlorid ($\frac{1}{10}$ Mol) in 150 ccm Alkohol erhitzt und der in der Kälte ausfallende Niederschlag aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 208°. Ausb. ca. 70% d. Theorie.



Die Reduktion von IVb mit Zink und Sälsäure führte, wie oben beschrieben, zu dem entspr. 2-Amino-4-phenyl-thiazol, farblose Nadeln, Schmp. 147–148°.

Diacetylverbindung: 1 g IVb wird mit einem Gemisch von 10 ccm Eisessig und 10 ccm Acetanhydrid übergossen und kurz auf dem Wasserbad erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Aus der blauroten Lösung kristallisiert nach mehreren Stdn. eine Substanz aus, die nach Umlösen aus Eisessig bei 192° (Zers.) schmilzt.



ω -Rhodan-acetophenon-oxim: 3.54 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{50}$ Mol) werden in 40 ccm Alkohol gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0.66 g Hydroxylamin ($1/_{50}$ Mol) in 15 ccm Alkohol versetzt. Bei 0° scheiden sich farblose Nadeln aus, die nach Umlösen aus Alkohol bei 128° schmelzen. Sie lösen sich in Alkalien und fallen auf Säurezusatz wieder aus.

$C_9H_8ON_2S$ (192.2) Ber. N 14.58 Gef. N 14.64

3-Rhodan-butanon-(2): 15.1 g 3-Brom-butanon-(2) ($1/_{10}$ Mol) werden mit 9.7 g Kaliumrhodanid ($1/_{10}$ Mol) in 40 ccm Wasser unter anfänglichem Erwärmen auf 50° gerührt. Nach 2 Stdn. haben sich zwei Schichten gebildet, deren obere das 3-Rhodan-butanon-(2) enthält. Man extrahiert mit Äther, schüttelt die Ätherschicht mit Wasser aus und trocknet über Calciumchlorid. Eine weitere Reinigung des 3-Rhodan-butanons-(2) ist nicht notwendig. Ausb. fast quantitativ.

3-Hydroxy-4,5-dimethyl-thiazol-(2)-imid-hydrochlorid (IVc): 12.9 g 3-Rhodan-butanon-(2) ($1/_{10}$ Mol) und 6.95 g Hydroxylamin-hydrochlorid ($1/_{10}$ Mol) werden in 50 ccm Alkohol erhitzt, wobei sofort ein krist. Produkt ausfällt. Aus 50-proz. Alkohol farblose Prismen, Schmp. 221° (Zers.).

$C_8H_8ON_2S \cdot HCl$ (180.7) Ber. N 15.51 Gef. N 15.38

1-Rhodan-butanon-(2): 15.1 g 1-Brom-butanon-(2) ($1/_{10}$ Mol) werden mit 9.7 g Kaliumrhodanid ($1/_{10}$ Mol) in 40 ccm Wasser 3 Stdn. lang gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Ausb. nahezu quantitativ.

3-Hydroxy-4-äthyl-thiazol-(2)-imid-hydrochlorid (IVd): 12.9 g 1-Rhodan-butanon-(2) ($1/_{10}$ Mol) erhitzt man 30 Min. mit 6.95 g Hydroxylamin-hydrochlorid ($1/_{10}$ Mol) in 50 ccm Alkohol. Die ausfallende krist. Substanz schmilzt nach Umlösen aus 80-proz. Alkohol bei 205° (Zers.).

$C_8H_8ON_2S \cdot HCl$ (180.7) Ber. N 15.51 Gef. N 15.61

2-Hydroxy-4,5-diphenyl-thiazol: 12.7 g Desylrhodanid ($1/_{20}$ Mol) lösen sich beim Erhitzen in 25 ccm Alkohol und 25 ccm konz. Salzsäure fast völlig auf; nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung derben Prismen, die bei 140° schmelzen. Ausb. quantitativ. Das erhaltene 2-Hydroxy-4,5-diphenyl-thiazol ist in Laugen löslich und fällt auf Säurezusatz wieder aus.

$C_{15}H_{11}ONS$ (253.2) Ber. N 5.53 Gef. N 5.64

2-Chlor-4-phenyl-thiazol: 17.7 g 2-Hydroxy-4-phenyl-thiazol ($1/_{10}$ Mol) werden in 175 ccm Phosphoroxychlorid 1 Stde. gekocht und die Reaktionslösung nach Abkühlen auf Eis gegossen, wobei sich das Phosphoroxychlorid stürmisch zerstetzt. Das gebildete 2-Chlor-4-phenyl-thiazol wird mit Wasserdampf abgetrieben, es bildet aus 50-proz. Alkohol farblose Blättchen von charakteristischem Geruch, Schmp. 53°. Mit konz. Schwefelsäure gibt es eine purpurrote Färbung.

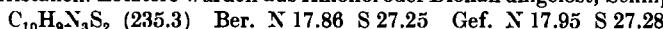
C_8H_8NSCl (195.7) Ber. N 7.16 Gef. N 7.44

2-Brom-4,5-dimethyl-thiazol: 8.5 g 2-Amino-4,5-dimethyl-thiazol ($1/_{15}$ Mol) werden in 66 ccm 84-proz. Phosphorsäure unter Rühren gelöst. Dann fügt man unter Eis-Kochsalz-Kühlung 30 ccm 66-proz. Salpetersäure hinzu und lässt langsam 4.6 g Natriumnitrit ($1/_{15}$ Mol) in 15 ccm Wasser zutropfen, wobei die Temperatur nicht über 0° ansteigen darf. Alsdann gibt man die erhaltene Diazoniumsalzlösung in der Kälte tropfenweise zu einer Suspension von Kupferbronze in 100 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsaure. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung macht man mit Natronlauge alkalisch und destilliert mit Wasserdampf. Das übergehende hellgelbe Öl wird in Äther aufgenommen, getrocknet und der Äther vertrieben. Durch Destillation bei 50°/7 Torr werden die Nebenprodukte entfernt und der verbleibende krist. Rückstand aus Äther umkristallisiert, Schmp. 28°.

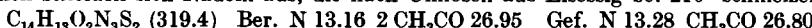
C_8H_8NSBr (192.1) Ber. C 31.26 H 3.15 N 7.29 Gef. C 31.25 H 3.13 N 7.30

[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff (V): 17.7 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{10}$ Mol) und 7.6 g Thioharnstoff ($1/_{10}$ Mol) kocht man 45 Min. in 200 ccm absol. Methanol und 25 ccm konz. Salzsäure. Nach mehrwöchigem Aufbewahren im Eis-schrank kristallisieren zwei Substanzen aus, das 2-Methoxy-4-phenyl-thiazol als

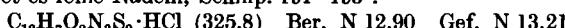
farblose Blättchen und der [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff in orangefarbenen Kristallen. Letztere wurden aus Alkohol oder Dioxan umgelöst, Schmp. 164–166°.



Diacetylverbindung: 1 g V wird mit 5 ccm Acetanhydrid erhitzt, beim Abkühlen scheiden sich Nadeln aus, die nach Umlösen aus Eisessig bei 210° schmelzen.



S-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioparabansäure-hydrochlorid (VI): 1.2 g [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-isothioharnstoff ($1/_{200}$ Mol) werden in 50 ccm absol. Alkohol mit 1.27 g Oxalylchlorid ($1/_{100}$ Mol) 10 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Äther gewaschen. Beim Umkristallisieren aus Alkohol bildet es feine Nadeln, Schmp. 191–193°.



2-Methoxy-4-phenyl-thiazol: 1.77 g ω -Rhodan-acetophenon ($1/_{100}$ Mol) und 0.76 g Thioharnstoff ($1/_{100}$ Mol) werden in 25 ccm absol. Methanol unter Zusatz von 10 Tropfen konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich stark reflektierende Blättchen ab, die nach dem Umlösen aus Alkohol bei 139° schmelzen. Rohausb. 82% d. Th. (vergl. oben 2-Methoxy-4-phenyl-thiazol).



3-Methyl-4-phenyl-thiazolone-(2): 1.77 g 2-Hydroxy-4-phenyl-thiazol ($1/_{100}$ Mol) löst man in 0.4 g Natriumhydroxyd ($1/_{100}$ Mol) in 60 ccm Wasser. Die rote Lösung wird mit 1.26 g Dimethylsulfat ($1/_{100}$ Mol) in der Kälte versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, beim Abkühlen fällt ein rötlich gefärbter Niederschlag aus. Nach dem Umlösen aus Alkohol mit A-Kohle erhält man farblose Prismen, Schmp. 118–119°.



16. Kurt Bodendorf und Karl Dettke: Über die sogenannte Hydraminspaltung

[Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe]
(Eingegangen am 19. Oktober 1955)

Die thermische Zersetzung (sogen. Hydraminspaltung) des Ephedrin-hydrochlorids liefert nebeneinander Propiophenon und Phenyl-aceton. Die Reaktion kann daher für Konstitutionsaufklärung nicht herangezogen werden, und wir empfehlen, den Begriff der Hydraminspaltung aus der Literatur zu streichen.

Vor kurzem berichteten K. Bodendorf und W. Ziegler¹⁾ über den Verlauf der sogenannten Hydraminspaltung beim Antipyrinanalogen des Ephedrins, bei welcher, wie damals angegeben wurde, in „anomalem“ Verlauf statt des erwarteten Antipyryl-äthylketons Antipyryl-aceton erhalten wurde. Bei dieser Mitteilung war uns leider entgangen, daß bereits F. Kröhnke und A. Schulze²⁾ beobachtet hatten, daß 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol-(1)-hydrobromid gleichfalls in „anomaler“ Weise bei der Hydraminspaltung statt Acetophenon Phenylacetaldehyd ergibt. Sie bezeichnen diesen Verlauf als „Hydraminspaltung 2. Art“.

Kurze Zeit nach unserer Mitteilung berichteten H. Auterhoff und H. J. Roth³⁾ in einer vorläufigen Mitteilung, daß auch Ephedrin unter den von

¹⁾ Chem. Ber. 88, 1197 [1955]. ²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1154 [1942].

³⁾ Angew. Chem. 67, 426 [1955].