

EHRENFRIED BULKA, HANS-GEORG ROHDE¹⁾ und HANS BEYER

Über Thiazole, XLIII²⁾

**Zur Kondensation substituierter Thiosemicarbazide
mit α -Chlor-acetessigester**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 23. Juli 1964)

Die Umsetzung von in 4-Stellung alkyl- oder arylsubstituierten Thiosemicarbaziden mit α -Chlor-acetessigester in Äthanol führt unter Entschwefelung zu in der Aminogruppe substituierten 3-Amino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazolen. In saurer Lösung dagegen bilden sich 3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-alkylimide. Eine Ausnahme macht das 4-Phenyl-thiosemicarbazid, aus dem auch in saurer Lösung das Pyrazol-Derivat entsteht. Andererseits können durch Blockierung des N¹-Atoms in den Thiosemicarbaziden die in 3-Stellung substituierten 4-Methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-hydrazone dargestellt werden.

Ausgangspunkt der Untersuchungen bildeten die Angaben von P. K. BOSE und B. K. NANDI³⁾ über die Umsetzung von in 4-Stellung substituierten Thiosemicarbaziden mit α -Chlor-acetessigester. Die dort für die Reaktionsprodukte angegebene Struktur als „Thiazolidino-thiodiazine“ erschien auf Grund von Ergebnissen, die wir bei der Kondensation zahlreicher α -Halogenketone mit Thiohydraziden erhalten hatten⁴⁾, als unwahrscheinlich, zumal wir bei der Nacharbeitung die Befunde von BOSE und NANDI³⁾ nicht bestätigen konnten. Zwar resultierten Verbindungen, die die beschriebenen chemischen Eigenschaften besaßen und in den Schmelzpunkten annähernd übereinstimmten, jedoch unterschieden sie sich erheblich in den Analysendaten und damit von der angegebenen Konstitution.

Die zunächst in absol. äthanolischer Lösung vorgenommenen Kondensationen von 4-Methyl-, 4-Äthyl- und 4-Phenyl-thiosemicarbazid mit α -Chlor-acetessigester führten bei Raumtemperatur unter Selbsterwärmung zu intensiv roten Lösungen. Aus diesen ließen sich durch Zugabe von wäßrigem Ammoniak Basen fällen, die beim Umkristallisieren aus Äthanol oder Benzol elementaren Schwefel abschieden. Quantitativ erfolgte der Schwefelaustritt beim Erhitzen in verd. Mineralsäuren. Bei der weiteren Aufarbeitung verblieben schwefelfreie, farblose Substanzen, die sich als 3-Methylamino- (Ia), 3-Äthylamino- (Ib) und 3-Anilino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (Ic) erwiesen.

Ia und b sind recht starke Basen, die u. a. gut kristallisierende Pikrate ergeben. Ic ist dagegen so schwach basisch, daß seine Salze bereits beim Umkristallisieren

1) Vgl. Diplomarb. H.-G. ROHDE, Univ. Greifswald 1961.

2) XLII. Mitteil.: E. BULKA, H. BEYER und H. ZÖLLNER, Chem. Ber. 96, 1986 [1963].

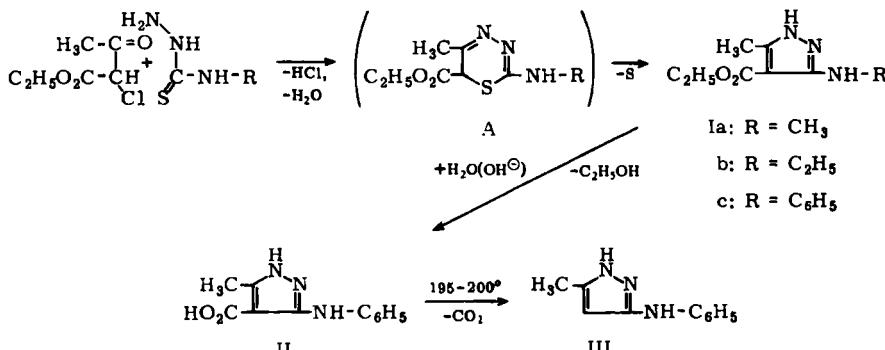
3) J. Indian chem. Soc. 8, 311 [1931].

4) H. BEYER, W. LÄSSIG und E. BULKA, Chem. Ber. 87, 1385 [1954]; H. BEYER, W. LÄSSIG, E. BULKA und D. BEHRENS, ebenda 87, 1392 [1954].

teilweise hydrolysiert werden. Mit Acetanhydrid bilden Ia—c Monoacetyl-Verbindungen, die sich durch wäßrig-äthanolische Salzsäure leicht wieder entacetylieren lassen³⁾.

Bei der Umsetzung von Ia—c mit Benzolsulfochlorid in Pyridin entstehen die entsprechenden Benzolsulfonylamino-pyrazole. Diese sind in wäßrigem Alkali unlöslich, womit das Vorliegen einer sek. Aminogruppe in Ia—c bestätigt wird.

Die Estergruppierung konnte am Beispiel von Ic durch Verseifung mit wäßrig-äthanolischer Natronlauge zur 3-Anilino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure-(4) (II) nachgewiesen werden. II spaltet — im Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Decarboxylierungsreaktionen an Pyrazolcarbonsäuren⁵⁾ — beim Erhitzen auf 195 bis 200° Kohlendioxid ab und geht in das 3-Anilino-5-methyl-pyrazol (III) über.



Damit dürfte die Konstitution der Kondensationsprodukte sichergestellt sein, zumal unter Entschwefelung erfolgende Pyrazolbildungen wiederholt bei der Umsetzung von α -Halogen-ketoverbindungen mit Thiohydraziden beobachtet wurden^{6,7)}. Gewöhnlich führen die Kondensationen zunächst zu 1,3,4-Thiodiazinderivaten, die bei entsprechender Substitution leicht in Pyrazole übergehen. Auch im obigen Falle ist daher intermediär die Bildung der in der Aminogruppe substituierten 2-Amino-5-methyl-6-äthoxycarbonyl-1,3,4-thiodiazine (A) anzunehmen. Versuche, diese direkt über die α -Chlor-acetessigester-[4-alkyl(phenyl)-thiosemicarbazone] durch nachfolgenden Ringschluß darzustellen^{4,7)}, waren jedoch erfolglos. Entweder trat — bei tiefer Temperatur — keine Umsetzung ein, oder es bildeten sich — bei längerem Stehenlassen unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur — wiederum tiefrote Lösungen, bei deren Aufarbeitung nur Ia—c neben elementarem Schwefel isoliert werden konnten.

Der Verlauf der Kondensationen von α -Halogenketonen mit Thiohydraziden ist nicht nur davon abhängig, ob aliphatische oder aromatische α -Halogen-ketoverbindungen eingesetzt werden⁸⁾, sondern darüber hinaus stark vom pH des Reaktions-

⁵⁾ Vgl. T. L. JACOBS, „Pyrazoles and related compounds“ in R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, S. 105, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.

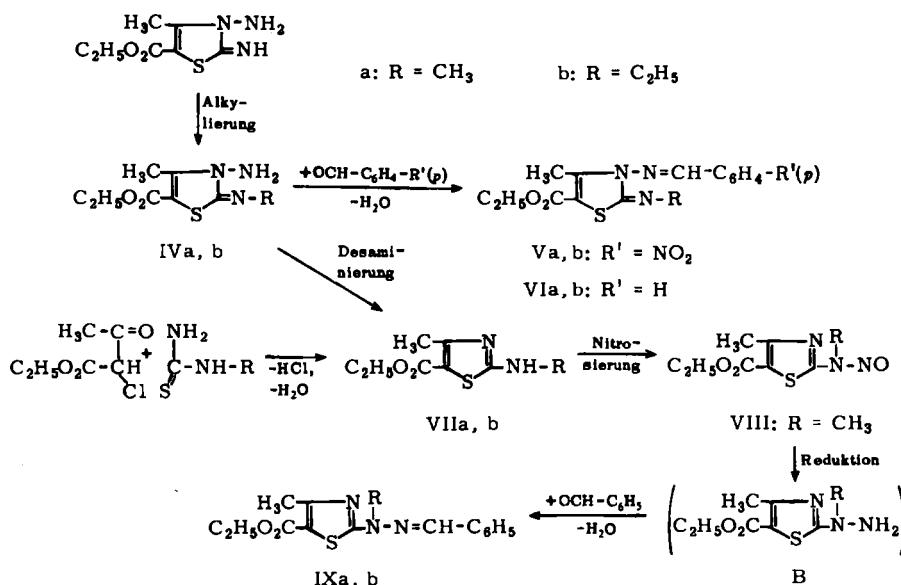
⁶⁾ J. SANDSTRÖM, Ark. Kemi **8**, 523 [1956]; H. BEYER, G. WOLTER und H. LEMKE, Chem. Ber. **89**, 2550 [1956]; H. BEYER, E. BULKA und F.-W. BECKHAUS, ebenda **92**, 2593 [1959]; J. SANDSTRÖM, Ark. Kemi **15**, 195 [1960]; Acta chem. scand. **16**, 2395 [1962]; vgl. auch J. D. LOUDON und L. B. YOUNG, J. chem. Soc. [London] **1963**, 5496.

⁷⁾ H. BEYER und G. WOLTER, Chem. Ber. **89**, 1652 [1956].

⁸⁾ H. BEYER und G. RUHLIG, Chem. Ber. **89**, 107 [1956]; H. BEYER und H. J. HAASE, ebenda **89**, 2777 [1956]; H. BEYER, G. HENSEKE, E. BULKA, H. DREWS und E. MÜLLER, ebenda **92**, 1105 [1959].

mediums^{4,7)}. Daher war es interessant zu untersuchen, zu welchem Ergebnis die Umsetzungen der obigen Komponenten in konz. Salzsäure führen. Um eine Ketonspaltung des α -Chlor-acetessigesters zu Chloraceton⁹⁾ zu verhindern, wurde der Ester langsam unter Röhren einer Suspension von 4-Methyl- und 4-Äthyl-thiosemicarbazid in heißer konz. Salzsäure zugetropft. Er bleibt hierbei stets im Unterschub und reagiert, bevor eine stärkere Zersetzung eintritt. In den ringgeschlossenen Verbindungen ist nach den bisherigen Erfahrungen die Estergruppierung gegen H^+ -Ionen beständig⁷⁾.

Die unter diesen Bedingungen erhaltenen Substanzen waren schwefelhaltig und erwiesen sich als 3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazol-(2)-methylimid (IVa) und -äthylimid (IVb). Die Struktur ließ sich wie folgt beweisen. Einmal konnten IVa und b auch durch Alkylierung aus dem 3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazol-(2)-imid⁷⁾ erhalten werden. Zum anderen setzen sich IVa und b mit *p*-Nitrobenzaldehyd und Benzaldehyd zu den *p*-Nitro-benzylidenamino- (Va und b) und Benzylidenamino-Derivaten (VIa und b) um.



Weiterhin bilden sich aus IVa und b bei der Desaminierung mit salpetriger Säure gelbgrüne, ziemlich unbeständige Nitrosamine, von denen das 2-Methylnitrosamino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazol (VIII) in Substanz gefaßt werden konnte. In Lösung lassen sich dagegen beider Nitrosamine mit Zink und Eisessig zu asymmetrisch substituierten Thiazolyl-(2)-hydrazinen (B) reduzieren und diese mit Benzaldehyd in Form blaßgelber Benzaldehyd-[*N*-alkyl-*N*-(4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolyl-(2))-hydrazone] IXa und b abfangen.

9) A. PERATONER, Gazz. chim. ital. 22, II, 37 [1892].

Da die als Intermediärprodukte anzunehmenden 2-Alkylamino-4-methyl-5-äthoxy-carbonyl-thiazole VII a und b bei der Desaminierung von IVa und b nicht isolierbar waren, stellten wir diese durch Umsetzung der entsprechenden *N*-Alkyl-thioharnstoffe mit α -Chlor-acetessigester dar. Sie wurden durch Monoacetyl-Derivate charakterisiert. Wie zu erwarten, erhält man aus VIIa und b nach Nitrosierung über VIII — die entsprechende Äthylverbindung ist auch hier schwierig zu isolieren — und anschließender Reduktion und Kondensation mit Benzaldehyd die mit IXa und b identischen Benzalverbindungen. IXa ließ sich darüber hinaus durch Umsetzung von Benzaldehyd-[2-methyl-thiosemicarbazone]¹⁰⁾ mit α -Chlor-acetessigester synthetisieren und so in der Struktur eindeutig festlegen. Damit ist andererseits nochmals bestätigt, daß bei der Umsetzung von *N*-monosubstituierten Thioharnstoffen mit α -Halogenketonen die Bildung der isomeren 3-Alkyl-thiazolon-(2)-imide auszuschließen ist¹¹⁾.

Die Kondensation von 4-Phenyl-thiosemicarbazid mit α -Chlor-acetessigester in konz. Salzsäure führt dagegen wiederum zum 3-Anilino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (Ic). Dieser Unterschied im Verhalten zwischen 4-Alkyl- und 4-Aryl-substituierten Thiosemicarbaziden bei der Umsetzung mit α -Halogen-ketoverbindungen im Hinblick auf die Abhängigkeit vom pH des Reaktionsmediums ist von uns wiederholt beobachtet worden; wir werden demnächst ausführlich darüber berichten.

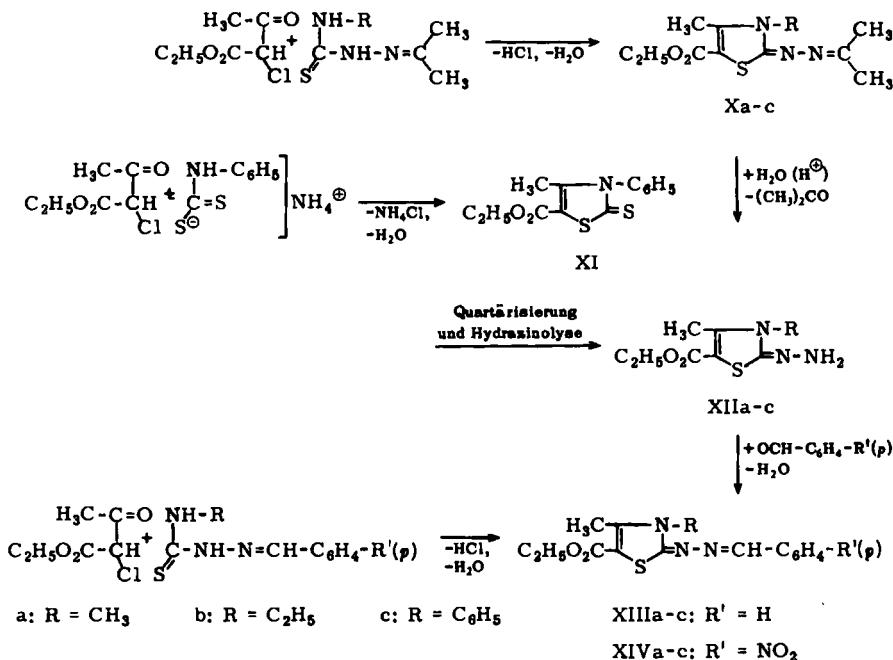
Damit war es gelungen, von den drei nach der HANTZSCHSchen Synthese möglichen Endprodukten zwei direkt zu erhalten, und zwar in neutraler Lösung anstelle der 1,3,4-Thiodiazine A sogleich die Pyrazole Ia — c und in saurem Medium die Thiazolon-(2)-alkylimide IVa und b. Dafür, daß auch der dritte Typ von Verbindungen, die Thiazolon-(2)-hydrazone, in neutraler Lösung gebildet wird, lieferte der positive Ausfall des oxydativen Kupplungstestes¹²⁾ einen Hinweis. Jedoch sind die dabei vorhandenen Mengen so gering, daß weder die rotvioletten Azofarbstoffe in Substanz noch die Hydrazone in Form ihrer schwerlöslichen Benzalverbindungen aus den Reaktionslösungen isoliert werden konnten. Es galt daher, für die präparative Darstellung der Thiazolon-(2)-hydrazone einen anderen Syntheseweg zu finden. Hierzu bot sich der Umweg über die Hydrolyse der 2-Isopropylidenhydrazono-4-methyl-3-alkyl(phenyl)-5-äthoxycarbonyl-thiazoline Xa — c an, die bei der Kondensation der Acetonthiosemicarbazone mit α -Chlor-acetessigester entstehen. Allerdings reicht die bei dieser Umsetzung freiwerdende Salzsäure bereits aus, um einen Teil der Acetonthiosemicarbazone zu spalten und somit die erforderliche Blockierung des N¹-Atoms der Thiosemicarbazide wieder rückgängig zu machen. Man verwendet daher am besten Aceton als Lösungsmittel, um das Gleichgewicht weitgehend zugunsten der Acetonthiosemicarbazone zu verschieben. Aber selbst unter diesen Bedingungen fallen außer den gemischten Azinen Xa — c durch Auftreten von freiem Thiosemicarbazid immer gewisse Mengen der Pyrazole Ia — c als Nebenprodukt an.

Die Hydrolyse der gemischten Azine Xa — c zu den 3-Alkyl(phenyl)-thiazolon-(2)-hydrazenen XIIa — c gelingt durch Wasserdampfdestillation in schwach saurer Lösung. Lediglich bei Xc erhält man dabei ein Gemisch, bestehend aus unverändertem Xc,

¹⁰⁾ W. R. McBRIDE, W. G. FINNEGAR und R. A. HENRY, J. org. Chemistry 22, 155 [1957].

¹¹⁾ V. TRAUMANN, Liebigs Ann. Chem. 249, 43 [1888]; R. v. WALTHER und H. ROCH, J. prakt. Chem. 87, 27 [1913].

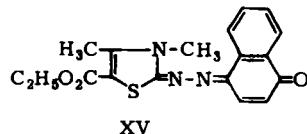
¹²⁾ S. HÜNIG und K. H. FRITSCH, Liebigs Ann. Chem. 609, 143 [1957].



dem Hydrazon XIIc und bemerkenswerterweise Ic. Eine einwandfreie Trennung der Komponenten ist infolge ähnlicher Eigenschaften nicht möglich. XIIc wurde daher aus dem Ammoniumsalz der Dithiocarbanilsäure und α -Chlor-acetessigester über das 4-Methyl-3-phenyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin-thion-(2) (XI) dargestellt. XI gibt mit Dimethylsulfat ein Quartärsalz¹³⁾, das bei der anschließenden Hydrazinolyse das gesuchte Thiazolon-(2)-hydrazon XIIc in guter Ausbeute liefert.

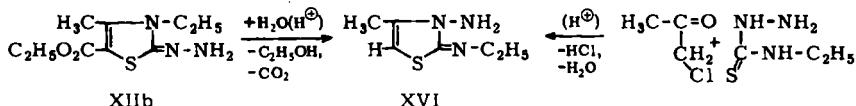
XIIa-c sind gelbe, gut kristallisierende, beständige Verbindungen. Bei der Acetylierung bilden sie Monoacetyl-Derivate. Mit *p*-Nitro-benzaldehyd und Benzaldehyd reagieren sie sofort zu den andererseits durch direkte Kondensation zugänglichen *p*-Nitro-benzylidenhydrazono- (XIVa-c) und Benzylidenhydrazonothiazolinen (XIIIa-c). Bereits Spuren von XIIa-c führen beim oxydativen Kupplungstest¹²⁾ zu intensiv rotvioletten Lösungen. Am Beispiel von XIIa wurde der bei der Umsetzung mit α -Naphthol resultierende Farbstoff XV kristallin isoliert.

Im Hinblick auf frühere Ergebnisse^{4,7)} war es interessant, XIIa-c auf ihre Beständigkeit gegenüber H⁺-Ionen zu prüfen. Beim kurzzeitigen Erhitzen von XIIa in konz. Salzsäure wird das Ausgangsmaterial zurückgewonnen; mehrstündige Säureeinwirkung führt dagegen zur vollständigen Zersetzung, ohne daß ein definiertes Produkt nachzuweisen ist. Auch XIIb verhält sich gegen konz. Salzsäure relativ resistent. Nach einstündigem Erhitzen ist noch keine Reaktion festzustellen; jedoch



¹³⁾ Vgl. auch S. HÜNIG und W. LAMPE, J. prakt. Chem. [4] 8, 264 [1959]; Liebigs Ann. Chem. 647, 66 [1961].

kann nach 5–6 Stunden eine neue Verbindung, das 3-Amino-4-methyl-thiazol-(2)-äthylimid (XVI)¹⁴⁾, isoliert werden, die andererseits durch Kondensation von 4-Äthyl-thiosemicarbazid mit Chloracetin in konz. Salzsäure zugänglich ist. Mit *p*-Nitro-benzaldehyd bildet XVI die entsprechende SCHIFFSche Base.



Dieses unerwartete Ergebnis ist nur so zu deuten, daß XII b durch die Salzsäure eine Ringöffnung in 3.4-Stellung bzw. eine vollständige Spaltung in die Komponenten erleidet, dann Verseifung und nach Decarboxylierung erneuter Ringschluß zu XVI erfolgt. Eine Bestätigung für diese Annahme, daß die Verseifung und Decarboxylierung an einem ringoffenen Produkt erfolgen muß, geht aus der Beständigkeit von IV b gegenüber konz. Salzsäure hervor. Selbst bei fünfstündigem Erhitzen in konz. Salzsäure erfolgte nur teilweise Zersetzung, und der größte Teil des Ausgangsmaterials konnte zurückgewonnen werden. Es ließ sich aber keine Spur von XVI dabei nachweisen.

Ein andersartiges Verhalten gegenüber H^+ -Ionen zeigte XIIc. Nach dem Erhitzen in verd. oder konz. Salzsäure konnte aus den Reaktionsansätzen neben elementarem Schwefel Ic isoliert werden. Demnach muß sich XIIc durch den Einfluß von H^+ -Ionen zunächst unter Ringerweiterung in das entsprechende 1,3,4-Thiodiazin-Derivat (A) umlagern, das dann unter Entschwefelung in Ic übergeht. Dadurch wird auch verständlich, daß — wie oben erwähnt — bei der Hydrolyse von Xc das Pyrazol Ic als Nebenprodukt entsteht. Diese entgegen den bisher an derartigen Verbindungen beschriebenen Umlagerungen unter Ringerweiterung vom 5- zum 6-Ringsystem erfolgende Reaktion stellt keinen Einzelfall dar, sondern wurde von uns an mehreren Beispielen beobachtet¹⁵⁾. Auch hierüber werden wir demnächst ausführlich berichten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Methylamino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (Ia): 10.5 g (100 m Mol) feingepulvertes 4-Methyl-thiosemicarbazid werden in 60 ccm absol. Äthanol suspendiert, 16.5 g (100 m Mol) *α*-Chlor-acetessigester hinzugefügt und 1 Stde. bei Raumtemperatur geschüttelt. Unter Selbst erwärzung auf 60–70° erfolgt Reaktion, und die Lösung färbt sich tiefrot. Anschließend versetzt man mit 50 ccm 2*n* alkohol. HCl und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Die Lösung wird filtriert, i. Vak. bis fast zur Trockne eingeengt und mit Eis/Kochsalz gekühlt. Den rot braunen Kristallbrei saugt man ab und erhitzt ihn mit 100 ccm 2*n* HCl kurz zum Sieden. Der ausgefallene Schwefel wird abfiltriert, das Filtrat mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht, der dabei entstandene Niederschlag nach Kühlen mit Eis abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 11 g (60%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle farblose Nadeln vom Schmp. 163°.

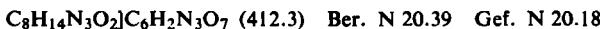
C₈H₁₃N₃O₂ (183.2) Ber. C 52.44 H 7.15 N 22.94 Gef. C 52.20 H 7.25 N 22.88

Pikrat: Zu einer Lösung von 0.92 g (5.0 mMol) *Ia* in wenig Äthanol gibt man unter Rühren 120 ccm (5.0 mMol + Überschuß) wäsr. 1-proz. Pikrinsäure-Lösung. Nach kurzer Zeit er-

¹⁴⁾ G. TRAVERSO, Gazz. chim. ital. 83, 296 [1953], dort noch als 2-Äthylamino-5-methyl-1,3,4 thiadiazin formuliert; vgl. aber ebenda 85, 956 [1955].

15) Vgl. auch E. BULKA und K.-D. AHLERS, Z. Chem. 3, 349 [1963].

starrt die Mischung zu einem gelben Kristallbrei, den man absaugt und mit Wasser wäscht. Ausb. fast quantitativ. Zitronengelbe, wattige Nadeln (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 157–159° (ab 130–135° Sintern).



Acetylverbindung: 1.83 g (10.0 mMol) *Ia* werden mit 10 ccm *Acetanhydrid* übergossen und 1–2 Min. zum Sieden erhitzt. Auf vorsichtige Zugabe von ca. 50 ccm Wasser fällt zunächst ein Öl an, das beim Kühlen mit Eis erstarrt. Die Kristalle werden abgesaugt und mit wenig 20-proz. Essigsäure sowie mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.0 g (89%). Zur Umkristallisation wird mit 50 ccm Wasser versetzt und in der Siedehitze bis zur Lösung Eisessig hinzugefügt. Farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 73–74°.



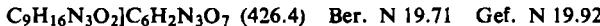
Benzolsulfonylaminoverbindung: Zu einer Lösung von 1.83 g (10.0 mMol) *Ia* in 10 ccm Pyridin fügt man unter Schütteln 3 ccm (10.0 mMol + Überschuß) *Benzolsulfochlorid* und erhitzt die Mischung 30 Min. unter Rückfluß. Man lässt erkalten und gießt in 100 ccm kaltes Wasser; dabei scheidet sich ein hellbraunes Öl ab, das bald erstarrt. Ausb. 2.8 g (87%). Nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol/Wasser (2:1) farblose Stäbchen vom Schmp. 122–124°.



3-Äthylamino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (Ib): Aus 11.9 g (100 mMol) *4-Äthylthiosemicarbazid* und 16.5 g (100 mMol) *α-Chlor-acetessigester*, wie bei *Ia* beschrieben, Ausb. 12.6 g (64%). Farblose Nadeln (durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle), die bei 117° schmelzen.



Pikrat: Aus 1 g (5 mMol) *Ib* und 120 ccm (5.0 mMol + Überschuß) wäbr. 1-proz. *Pikrinsäure-Lösung*, wie beim Pikrat von *Ia* beschrieben, Ausb. 1.8 g (85%). Gelbe, wattige Nadeln (aus verd. Äthanol) vom Schmp. 101–103°.



Acetylverbindung: Aus 1.97 g (10.0 mMol) *Ib* und 10 ccm *Acetanhydrid*, wie beim Acetyl-derivat von *Ia* beschrieben, Ausb. 2.0 g (84%). Zum Umkristallisieren wird die wäbr. Aufschämmung in der Wärme bis zur Lösung mit Äthanol versetzt. Farblose Nadeln, Schmp. 53°.

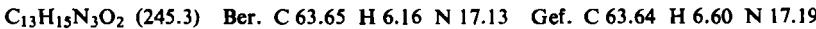


Benzolsulfonylaminoverbindung: Aus 1.97 g (10.0 mMol) *Ib* und 3 ccm (10.0 mMol + Überschuß) *Benzolsulfochlorid*, wie bei der *Benzolsulfonylaminoverbindung* von *Ia* beschrieben. Das zunächst anfallende, dunkelbraune Öl erstarrt nach längerem Kühlen mit Eis. Die feste Masse wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 2.8 g (83%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (3:1) (Aktivkohle) farblose, sichelförmig gebogene Stäbchen vom Schmp. 112°.



3-Anilino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (Ic)

a) Aus 16.7 g (100 mMol) *4-Phenyl-thiosemicarbazid* und 16.5 g (100 mMol) *α-Chlor-acetessigester*, wie bei *Ia* beschrieben, Ausb. 16.9 g (69%). Farblose Nadeln (aus Benzol) vom Schmp. 171°.



b) In einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, werden zu 16.7 g (100 mMol) *4-Phenyl-thiosemicarbazid* in 60 ccm konz. Salzsäure auf dem

siedenden Wasserbad unter Rühren innerhalb von 90 Min. 16.5 g (100 mMol) α -Chlor-acetessigester getropft. Nach beendeter Esterzugabe wird noch 1 Stde. gerührt, die dunkelrote Lösung durch Absaugen vom Schwefel befreit und mit verd. Natronlauge versetzt. Den dabei anfallenden Niederschlag saugt man nach dem Abkühlen ab und wäscht mit Wasser. Ausb. 21 g (86%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Essigsäure (Aktivkohle) fast farblose, büschelförmige Nadeln vom Schmp. 171°.

c) 1.4 g (5.0 mMol) *IIc* werden in 15 ccm konz. oder verd. Salzsäure gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man saugt vom ausgeschiedenen Schwefel ab und macht das Filtrat mit verd. Natronlauge alkalisch. Der Niederschlag wird, wie unter b) beschrieben, gereinigt. Ausb. 0.50 g (41%). Farblose Nadeln vom Schmp. 171°.

Der Misch-Schmp. der nach a), b) und c) erhaltenen Verbindungen zeigt keine Depression.

Acetylverbindung: Aus 2.45 g (10.0 mMol) *Ic* und 10 ccm Acetanhydrid, wie bei der Acetylverbindung von *Ia* beschrieben, Ausb. 2.7 g (94%). Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 127–128°.



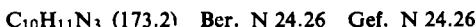
Benzolsulfonylaminoverbindung: Aus 2.45 g (10.0 mMol) *Ic* und 3 ccm (10.0 mMol + Überschuß) *Benzolsulfochlorid*, wie beim Benzolsulfonylaminoderivat von *Ia* beschrieben. Der ausgefallene Kristallbrei wird abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 2.5 g (65%). Farblose Nadeln (aus n-Butanol) vom Schmp. 189°.



3-Anilino-5-methyl-pyrazol-carbonsäure-(4) (II): 2.45 g (10.0 mMol) *Ic*, gelöst in einem Gemisch aus 40 ccm Äthanol und 50 ccm 2*n* NaOH, werden 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert und versetzt das Filtrat mit verd. Salzsäure, wobei ein farbloser, voluminöser Niederschlag entsteht. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.8 g (83%). Aus 80-proz. Äthanol fast farblose, glänzende Blättchen, die bei 195° unter heftiger Gasentwicklung schmelzen.

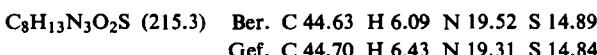


3-Anilino-5-methyl-pyrazol (III): 1.1 g (5.0 mMol) *II* werden in einem Birnenkolben mit aufgesetztem Steigrohr im Ölbad 15 Min. auf 200° erhitzt. Es erfolgt lebhafte Kohlendioxid-Entwicklung. Man steigert die Temperatur und hält 1 Stde. bei 250°. Dabei entstehen durch Sublimation lange, farblose Nadeln vom Schmp. 129° im Kolbenhals. Reinausb. 0.20 g (23%).



3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-methylimid (IVa)

a) Zu einer Suspension von 10.5 g (100 mMol) *4-Methyl-thiosemicarbazid* in 80 ccm konz. Salzsäure läßt man auf dem siedenden Wasserbad unter Rühren innerhalb von 2 Stdn. 16.5 g (100 mMol) α -Chlor-acetessigester tropfen. Dabei färbt sich die Lösung gelbbräun und trübt sich durch geringe Mengen Schwefel. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Filtrat mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht, der braune Niederschlag abgesaugt und mit Wasser alkalifrei gewaschen. Ausb. 17 g (79%). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol (Aktivkohle) farblose, wattige Nadeln vom Schmp. 162°.



b) 1 g (5 mMol) *3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-imid*⁷⁾ werden in 5 ccm 1*n* NaOH suspendiert und 0.65 g (5.0 mMol) *Dimethylsulfat* zugefügt. Unter Selbsterwärmung setzt Reaktion ein. Nach 10 Min. wird mit überschüss. Natronlauge alkalisch gemacht

und mehrere Stdn. stehengelassen. Man saugt ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet. Ausb. 0.95 g (88%). Farblose, wattige Nadeln (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 162°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung ohne Depression.

3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-äthylimid (IVb)

a) Aus 11.9 g (100 mMol) **4-Äthyl-thiosemicarbazid** und 16.5 g (100 mMol) **α-Chlor-acetessigester**, wie bei IVa beschrieben, Ausb. 15.8 g (69%). Farblose, wattige Nadeln (aus 50-proz. Äthanol), Schmp. 121°.

$C_9H_{15}N_3O_2S$ (229.3) Ber. C 47.14 H 6.59 N 18.33 S 13.98
Gef. C 47.29 H 6.69 N 18.25 S 13.83

b) 1 g (5 mMol) **3-Amino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-imid**⁷⁾ werden in 10 ccm absol. Äthanol mit 2 g (5.0 mMol + Überschuß) **Äthyljodid** 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt mit Wasser, destilliert das überschüss. Äthyljodid und einen Teil des Äthanol ab. Nach dem Erkalten wird mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.95 g (83%). Aus 50-proz. Äthanol (Aktivkohle) farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 121°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

3-[p-Nitro-benzylidenamino]-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-methylimid (Va): Zu einer Lösung von 2.15 g (10.0 mMol) IVa in 30 ccm absol. Äthanol gibt man unter Umschütteln eine warme Lösung von 1.51 g (10.0 mMol) **p-Nitro-benzaldehyd** in 20 ccm absol. Äthanol und erhitzt 45 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Nach 20–25 Min. beginnt ein gelber kristalliner Niederschlag auszufallen. Man engt die Lösung auf die Hälfte des Volumens ein, kühlst mit Eis und saugt ab. Ausb. 2.6 g (75%). Zur Reinigung wird in 100 ccm Äthanol suspendiert, auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und bis zur Lösung tropfenweise Dioxan hinzugefügt. Zitronengelbe Prismen vom Schmp. 204–205°.

$C_{15}H_{16}N_4O_4S$ (348.4) Ber. N 16.08 Gef. N 16.12

3-[p-Nitro-benzylidenamino]-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-äthylimid (Vb): Aus 2.29 g (10.0 mMol) IVb und 1.51 g (10.0 mMol) **p-Nitro-benzaldehyd**, wie bei Va beschrieben, Ausb. 2.5 g (69%). Tieffarbige Nadeln vom Schmp. 201°.

$C_{16}H_{18}N_4O_4S$ (362.4) Ber. C 53.03 H 5.01 N 15.46 S 8.85
Gef. C 52.78 H 5.30 N 15.17 S 9.03

3-Benzylidenamino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-methylimid (VIa): 1.08 g (5.0 mMol) IVa werden in 20 ccm absol. Äthanol und 1 ccm Eisessig mit 0.6 g (5.0 mMol + Überschuß) frisch dest. **Benzaldehyd** 5 Min. zum Sieden erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Äthanol gewaschen und getrocknet. Durch vorsichtige Zugabe von Wasser zum Filtrat kann eine weitere Fraktion gewonnen werden. Ausb. 1.4 g (92%). Farblose, wattige Nadeln (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 104°.

$C_{15}H_{17}N_3O_2S$ (303.4) Ber. N 13.85 Gef. N 13.85

3-Benzylidenamino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-äthylimid (VIb): Aus 1.15 g (5.0 mMol) IVb und 0.6 g (5.0 mMol + Überschuß) frisch dest. **Benzaldehyd**, wie bei VIa beschrieben, Ausb. 1.45 g (91%). Farblose, wattige Nadeln (aus verd. Äthanol) vom Schmp. 112°.

$C_{16}H_{19}N_3O_2S$ (317.4) Ber. N 13.24 Gef. N 13.15

2-Methylamino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazol (VIIa): Zu einer Aufschämmung von 9.0 g (100 mMol) **N-Methyl-thioharnstoff** in 50 ccm absol. Äthanol gibt man unter Umschütteln

teln 16.5 g (100 mMol) *α*-Chlor-acetessigester und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Der beim Abkühlen mit Eis erhaltene Kristallbrei wird in heißem Wasser gelöst, die Lösung mit verd. Natronlauge versetzt und der voluminöse, farblose Niederschlag abgesaugt. Ausb. 12.6 g (63%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol schmelzen die farblosen Nadeln bei 151°.

$C_8H_{12}N_2O_2S$ (200.3) Ber. C 47.97 H 6.04 N 13.99 S 16.01

Gef. C 47.68 H 5.98 N 14.29 S 16.22

Acetylverbindung: 2.0 g (10.0 mMol) *VIIa* werden mit 10 ccm Acetanhydrid übergossen und 2 Min. zum Sieden erhitzt. Durch langsame Zugabe von 50 ccm Wasser wird ein kristalliner Niederschlag ausgefällt. Ausb. quantitativ. Aus 50-proz. Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 114°.

$C_{10}H_{14}N_2O_3S$ (242.3) Ber. N 11.56 Gef. N 11.83

2-Äthylamino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazol (VIIb): Eine Lösung von 10.4 g (100 mMol) *N*-Äthyl-thioharnstoff in 50 ccm absol. Äthanol wird mit 16.5 g (100 mMol) *α*-Chlor-acetessigester 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach Einengen und Kühlen mit Eis fällt eine hellbraune Kristallmasse aus, die in der eben ausreichenden Menge Wasser gelöst wird. Nach Versetzen mit konz. Ammoniak saugt man den hellbraunen, kristallinen Niederschlag ab und wäscht mit Wasser neutral. Ausb. 18 g (84%). Aus 50-proz. Äthanol (2mal) schmelzen die blaßrosa gefärbten Stäbchen bei 103°.

$C_9H_{14}N_2O_2S$ (214.3) Ber. C 50.44 H 6.59 N 13.07 S 14.96

Gef. C 50.32 H 6.65 N 13.02 S 14.68

Acetylverbindung: Aus 2.14 g (10.0 mMol) *VIIb* und 10 ccm Acetanhydrid, wie beim Acetyl-derivat von *VIIa* beschrieben, Ausb. 2.4 g (94%). Farblose Nadeln (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 91°.

$C_{11}H_{16}N_2O_3S$ (256.3) Ber. N 10.93 Gef. N 10.67

2-Methylnitrosamino-4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazol (VIII)

a) 1.08 g (5.0 mMol) *IVa* werden in 40 ccm 2*n* HCl gelöst und die filtrierte Lösung auf 0° gekühlt. Unter weiterer Kühlung tropft man innerhalb von 20 Min. 10 ccm (10.0 mMol) 1*n* $NaNO_2$ -Lösung hinzu. Nachdem etwa 1/3 der Nitritmenge zugegeben ist, beginnt sich ein gelbgrüner Niederschlag abzuscheiden. Das Rohprodukt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Substanz ist feucht einige Tage im Kühlschrank haltbar. Versucht man, sie im Vakuumexsikkator zu trocknen, zersetzt sie sich binnen weniger Stdn. unter Bildung nitroser Gase. Zur Umkristallisation löst man das Rohprodukt bei etwa 40° in 50-proz. Äthanol, filtriert und kühlt mit Eis/Kochsalz. Die gelbgrünen Nadelchen werden abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äthanol und Äther gewaschen. Man trocknet 30 Min. im Exsikkator über Silicagel. Schmp. 47–49°.

$C_8H_{11}N_3O_3S$ (229.3) Ber. N 18.33 Gef. N 18.56

b) Zu 8.0 g (40.0 mMol) *VIIa* in 150 ccm 2*n* HCl werden bei 0° unter Rühren innerhalb von 1 Stde. 40 ccm (40.0 mMol) 1*n* $NaNO_2$ -Lösung gegeben. Man saugt den gelbgrünen Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. Die Ausb. ist wie bei a) nicht genau bestimmbar, da die Substanz nicht ohne weiteres getrocknet werden kann. Eine Probe des Rohprodukts wird, wie unter a) beschrieben, umkristallisiert und getrocknet. Schmp. 47–49°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

Benzaldehyd-[N-methyl-N-(4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolyl-(2))-hydrazon] (IXa)

a) 6.9 g (30.0 mMol) *VIII* werden in 30 ccm Äthanol und 50 ccm Eisessig suspendiert und bei 0° unter Rühren innerhalb von 90 Min. portionsweise mit 6 g Zinkstaub versetzt. Man

führt 30 Min. nach, filtriert vom überschüss. Zinkstaub und vom teilweise ausgeschiedenen Zinkacetat ab und gibt zum Filtrat 3.2 g (30.0 mMol) frisch dest. *Benzaldehyd*. Nach 3–4 Tagen bei 5° haben sich neben farblosen Prismen (Zinkacetat) gelbliche Stäbchen abgeschieden. Durch vorsichtiges Fällen mit Wasser kann deren Menge noch vermehrt werden. Das Kristallgemisch wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und der Rückstand 2 mal aus Äthanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. Reinausb. 2.7 g (30%). Blaßgelbe Stäbchen vom Schmp. 139°.

$C_{15}H_{17}N_3O_2S$ (303.4) Ber. C 59.38 H 5.65 N 13.85 S 10.57
Gef. C 59.37 H 5.60 N 13.86 S 10.39

b) 0.97 g (5.0 mMol) *Benzaldehyd-[2-methyl-thiosemicarbazone]*¹⁰⁾ werden in 25 ccm Äthanol mit 0.83 g (5.0 mMol) α -*Chlor-acetessigester* unter Zusatz von 2 ccm Pyridin 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Erkalten ausgeschiedene Kristallbrei wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (53%). Blaßgelbe Stäbchen vom Schmp. 139°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

Benzaldehyd-[N-äthyl-N-(4-methyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolyl-(2))-hydrazone] (IXb)

a) Zu 2.3 g (10.0 mMol) IVb in 80 ccm 2n HCl werden bei 0° unter Röhren innerhalb von 45 Min. 20 ccm (20 mMol) 1n $NaNO_2$ -Lösung getropft. Der gelbgrüne Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in einem Gemisch aus 30 ccm Äthanol und 40 ccm Eisessig suspendiert. Man trägt portionsweise 4 g Zinkstaub ein, filtriert nach etwa 2 Stdn. vom überschüss. Zinkstaub und vom ausgeschiedenen Zinkacetat ab und versetzt das gelbe Filtrat mit 1.1 g (10.0 mMol) frisch dest. *Benzaldehyd*. Nach mehrätigem Stehenlassen bei etwa 5° bilden sich neben farblosen Prismen (Zinkacetat) blaßgelbe Nadeln, deren Menge durch vorsichtige Wasserzugabe erhöht werden kann. Sie werden abgesaugt und mit etwa 50 ccm Wasser digeriert. Ausb. 1.8 g (57%). Nach Umlösen aus Äthanol/Wasser (2:1) schmelzen die beigefärbten Nadeln bei 114°.

$C_{16}H_{19}N_3O_2S$ (317.4) Ber. C 60.55 H 6.03 N 13.24 S 10.10
Gef. C 60.66 H 5.70 N 13.24 S 10.09

b) 2.1 g (10.0 mMol) VIIb werden mit 10 ccm (10.0 mMol) 1n $NaNO_2$ -Lösung, wie unter a) beschrieben, behandelt. Ausb. 1.9 g (60%). Aus Äthanol/Wasser (2:1) beigefärbene Nadeln vom Schmp. 114°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

2-Isopropylidenhydrazone-3,4-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (Xa): Eine Lösung von 14.5 g (100 mMol) *Aceton-[4-methyl-thiosemicarbazone]* in 75 ccm Aceton wird mit 16.5 g (100 mMol) α -*Chlor-acetessigester* auf dem Wasserbad 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Zum dunkelgelben Filtrat gibt man verd. Ammoniak, wobei zunächst ein braunes Öl anfällt, das beim Anreiben und Kühlen erstarrt. Man saugt den gelben Niederschlag ab und wäscht mit kaltem Wasser. Ausb. 22.9 g (90%). Zur Reinigung wird mehrmals aus 50-proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Tiefgelbe, an den Enden zugespitzte Stäbchen, Schmp. 124–125°.

$C_{11}H_{17}N_3O_2S$ (255.3) Ber. N 16.46 Gef. N 16.45

2-Isopropylidenhydrazone-4-methyl-3-äthyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (Xb): Aus 15.9 g (100 mMol) *Aceton-[4-äthyl-thiosemicarbazone]* und 16.5 g (100 mMol) α -*Chlor-acetessigester*, wie bei Xa beschrieben, Ausb. 22.5 g (84%). Das Rohprodukt wird 2 mal mit je 100 ccm heißem Wasser extrahiert und der Rückstand aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Gelbe Stäbchen vom Schmp. 108°.

$C_{12}H_{19}N_3O_2S$ (269.4) Ber. C 53.50 H 7.11 N 15.60 S 11.90
Gef. C 53.76 H 6.95 N 15.43 S 11.90

2-Isopropylidenhydrazono-4-methyl-3-phenyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (Xc): Aus 20.7 g (100 m Mol) *Aceton-[4-phenyl-thiosemicarazon]* und 16.5 g (100 m Mol) *α-Chlor-acetessigester*, wie bei Xa beschrieben, Ausb. 24.4 g (77%). Schmutzigelbe, an den Enden zugespitzte Stäbchen (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 132—135°.

$C_{16}H_{19}N_3O_2S$ (317.4) Ber. C 60.55 H 6.03 N 13.24 Gef. C 60.46 H 6.34 N 13.17

3,4-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-hydrazone (XIIa): 12.8 g (50.0 m Mol) Xa werden unter Erwärmen in 120 ccm Äthanol gelöst, mit 25 ccm 2n HCl versetzt und 45 Min. einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Man versetzt das Filtrat mit konz. Ammoniak, wobei ein dunkelgelber Kristallbrei ausfällt. Nach Kühlen mit Eis wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 9.5 g (88%). Gelbe Stäbchen (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 118°.

$C_8H_{13}N_3O_2S$ (215.3) Ber. C 44.63 H 6.09 N 19.52 S 14.89
Gef. C 44.34 H 6.13 N 19.54 S 15.09

Monoacetylverbindung: 2.15 g (10.0 m Mol) XIIa werden bei Raumtemperatur mit 10 ccm *Acetanhydrid* übergossen. Das Hydrazon löst sich zunächst auf, und nach wenigen Sek. erstarrt die Reaktionsmischung wieder. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird kurz zum Sieden erhitzt und darauf durch vorsichtige Zugabe von 30 ccm Wasser ein brauner Niederschlag ausgefällt. Ausb. 2.3 g (90%). Schmutzige Blättchen (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 205°.

$C_{10}H_{15}N_3O_3S$ (257.3) Ber. N 16.33 Gef. N 16.40

4-Methyl-3-äthyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-hydrazone (XIIb): Aus 13.5 g (50.0 m Mol) Xb in 100 ccm Äthanol und 20 ccm 2n HCl, wie bei XIIa beschrieben. Der mit verd. Ammoniak gefällte Kristallbrei wird 2 mal mit je 100 ccm heißem Wasser gewaschen und der Rückstand getrocknet. Ausb. 6.4 g (56%). Hellgelbe Nadeln (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 102—103°.

$C_9H_{15}N_3O_2S$ (229.3) Ber. C 47.14 H 6.59 N 18.33 Gef. C 47.25 H 6.93 N 18.23

Monoacetylverbindung: Aus 2.29 g (10.0 m Mol) XIIb und 10 ccm *Acetanhydrid*, wie bei der Acetylverbindung von XIIa beschrieben. Die erhaltene Lösung wird auf dem Wasserbad zur Trockne eingedunstet. Ausb. 2.6 g (96%). Aus 50-proz. Äthanol (2 mal) farblose Nadeln vom Schmp. 188°.

$C_{11}H_{17}N_3O_3S$ (271.3) Ber. N 15.49 Gef. N 15.41

4-Methyl-3-phenyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolon-(2)-hydrazone (XIIc): 27.9 g (100 m Mol) XI (s. weiter unten) werden mit 12.6 g (100 m Mol) *Dimethylsulfat* innig vermischt und über kleiner Flamme erhitzt. Unter Aufblähen und Dampfentwicklung entsteht eine dunkelgrüne bis braune Schmelze, die beim Erkalten erstarrt. Man löst in ca. 500 ccm Äthanol und röhrt langsam in eine auf dem Wasserbad erwärmte Mischung aus 100 ccm (100 m Mol + Überschuß) *Hydrazinhydrat* und 100 ccm Äthanol ein. Unter intensiver Mercaptanentwicklung bildet sich eine gelbe, schwach trübe Lösung, die 30 Min. unter öfterem Umrühren auf dem Wasserbad erhitzt wird. Danach destilliert man den Alkohol bis auf ca. 150 ccm Gesamtvolumen ab und versetzt in der Siedehitze vorsichtig mit Wasser, bis gerade ein Niederschlag auszufallen beginnt. Beim Kühlen mit Eis entsteht ein gelber Kristallbrei, der abgesaugt und mit eiskaltem 50-proz. Äthanol gewaschen wird. Ausb. 17.5 g (63%). Gelbe Nadeln (aus 50-proz. Äthanol) vom Schmp. 130—131°.

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$ (277.4) Ber. N 15.15 Gef. N 15.38

2-Benzylidenhydrazone-3,4-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (XIIIa)

a) 2.15 g (10.0 mMol) *XIIa* werden in 50 ccm Äthanol gelöst, 1.06 g (10.0 mMol) frisch dest. *Benzaldehyd* hinzugefügt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen auf die Hälfte des Ausgangsvolumens scheidet sich beim Kühlen mit Eis/Kochsalz ein gelber Niederschlag ab. Ausb. 2.6 g (86%). Hellgelbe Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 173°.

$C_{15}H_{17}N_3O_2S$ (303.4) Ber. N 13.85 Gef. N 13.75

b) Zu einer Lösung von 1.93 g (10.0 mMol) *Benzaldehyd-[4-methyl-thiosemicarbazone]* in 30 ccm absol. Äthanol gibt man 1.65 g (10.0 mMol) α -Chlor-acetessigester und erhitzt 45 Min. unter Rückfluß. Nach etwa 10 Min. fällt eine gelbliche Kristallmasse aus, die man nach dem Abkühlen absaugt und mit eiskaltem Äthanol wäscht. Sie wird in verd. Salzsäure gelöst und die Lösung tropfenweise mit konz. Ammoniak versetzt, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Ausb. 2.28 g (75%). Hellgelbe Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 173°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung ohne Depression.

2-Benzylidenhydrazone-4-methyl-3-äthyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (XIIIb)

a) Aus 1.15 g (5.0 mMol) *XIIb* und 0.53 g (5.0 mMol) *Benzaldehyd* in 10 ccm Äthanol, wie bei *XIIIa* unter a) beschrieben, Ausb. fast quantitativ. Hellgelbe Stäbchen (aus Äthanol) vom Schmp. 126°.

$C_{16}H_{19}N_3O_2S$ (317.4) Ber. C 60.55 H 6.03 N 13.24 S 10.10
Gef. C 60.68 H 6.14 N 13.23 S 9.93

b) Aus 4.15 g (20.0 mMol) *Benzaldehyd-[4-äthyl-thiosemicarbazone]* und 3.3 g (20.0 mMol) α -Chlor-acetessigester in 50 ccm absol. Äthanol, wie bei *XIIIa* unter b) beschrieben, Ausb. 5.1 g (80%). Hellgelbe Stäbchen (aus Äthanol) vom Schmp. 126°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung ohne Depression.

2-Benzylidenhydrazone-4-methyl-3-phenyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (XIIIc)

a) Aus 1.4 g (5.0 mMol) *XIIIc* und 0.53 g (5.0 mMol) *Benzaldehyd* in 30 ccm absol. Äthanol, wie bei *XIIIa* unter a) beschrieben, Ausb. 1.2 g (66%). Gelbe Stäbchen (aus Äthanol) vom Schmp. 175–176° (ab 170° Sintern).

$C_{20}H_{19}N_3O_2S$ (365.4) Ber. C 65.73 H 5.23 N 11.50 S 8.77
Gef. C 65.75 H 5.35 N 11.25 S 8.85

b) Aus 5.1 g (20.0 mMol) *Benzaldehyd-[4-phenyl-thiosemicarbazone]* und 3.3 g (20.0 mMol) α -Chlor-acetessigester in 50 ccm absol. Äthanol, wie bei *XIIIa* unter b) beschrieben, Ausb. 5.3 g (72%). Gelbe Stäbchen (aus Äthanol) vom Schmp. 175–176°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Substanz ohne Depression.

2-[*p*-Nitro-benzylidenhydrazone]-3,4-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (XIVa)

a) 1.08 g (5.0 mMol) *XIIa* werden in 20 ccm Äthanol mit 0.75 g (5.0 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd wenige Min. erhitzt. Der ausgefallene rote Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. fast quantitativ. Orangefarbene, verfilzte Nadelchen (aus Dioxan/Äthanol) vom Schmp. 241°.

$C_{15}H_{16}N_4O_4S$ (348.4) Ber. C 51.71 H 4.63 N 16.08 S 9.20
Gef. C 51.66 H 4.38 N 16.05 S 9.36

b) 1.19 g (5.0 mMol) *p*-Nitro-benzaldehyd-[4-methyl-thiosemicarbazone] in 150 ccm absol. Äthanol und 0.82 g (5.0 mMol) α -Chlor-acetessigester erhitzt man 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach etwa 90 Min. fallen aus der trüben Lösung flockige, hellrote Kristalle aus. Ausb. 1.3 g (75%). Orangerote Nadeln (aus Dioxan/Äthanol) vom Schmp. 241°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung ohne Depression.

2-[p-Nitro-benzylidenhydrazono]-4-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiazolin (XIVb)

a) Aus 1.15 g (5.0 mMol) *XIIb* und 0.75 g (5.0 mMol) *p-Nitro-benzaldehyd*, wie bei *XIVa* unter a) beschrieben, Ausb. quantitativ. Hellrote Balken (aus Dioxan/Äthanol) vom Schmp. 200°.

$C_{16}H_{18}N_4O_4S$ (362.4) Ber. C 53.03 H 5.01 N 15.46 S 8.85
Gef. C 53.10 H 5.27 N 15.64 S 8.94

b) Aus 1.26 g (5.0 mMol) *p-Nitro-benzaldehyd-[4-äthyl-thiosemicarbazone]* und 0.82 g (5.0 mMol) *α-Chlor-acetessigester* in 100 ccm absol. Äthanol und 20 ccm Dioxan, wie bei *XIVa* unter b) beschrieben. Man engt auf das halbe Volumen ein und kühlt mit Eis/Kochsalz. Ausb. 1.35 g (75%). Hellrote Balken (aus Dioxan/Äthanol) vom Schmp. 200°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

2-[p-Nitro-benzylidenhydrazono]-4-methyl-3-phenyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin (XIVc)

a) Aus 1.39 g (5.0 mMol) *XIIc* und 0.75 g (5.0 mMol) *p-Nitro-benzaldehyd*, wie bei *XIVa* unter a) beschrieben, Ausb. fast quantitativ. Orangerote Nadeln (aus viel Äthanol) vom Schmp. 189°.

$C_{20}H_{18}N_4O_4S$ (410.5) Ber. C 58.52 H 4.42 N 13.65 S 7.81
Gef. C 58.23 H 4.84 N 13.46 S 7.52

b) 1.5 g (5.0 mMol) *p-Nitro-benzaldehyd-[4-phenyl-thiosemicarbazone]* werden in 40 ccm Dioxan unter Erwärmung gelöst, 0.82 g (5.0 mMol) *α-Chlor-acetessigester* hinzugefügt, und die Mischung wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach versetzt man die heiße Lösung unter Umschütteln mit 50-proz. Äthanol, bis eine leichte Trübung entsteht. Nach Kühlen mit Eis/Kochsalz fällt ein kristalliner Niederschlag aus. Ausb. 1.6 g (78%). Orangerote Nadeln (aus Dioxan/Äthanol) vom Schmp. 188–189°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

4-Methyl-3-phenyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolin-thion-(2) (XI): Eine Suspension von 9.3 g (50.0 mMol) Ammoniumsalz der Dithiocarbanilsäure in 60 ccm absol. Äthanol wird mit 8.2 g (50.0 mMol) *α-Chlor-acetessigester* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen mit Eis wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 11.1 g (79%). Aus Äthanol (2mal) farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 161 bis 162°.

$C_{13}H_{13}NO_2S_2$ (279.4) Ber. C 55.89 H 4.69 N 5.01 Gef. C 55.87 H 4.31 N 4.93

p-Naphthochinon-mono-[3.4-dimethyl-5-äthoxycarbonyl-thiazolinyliden-(2)-hydrazon] (XV):

Lösung I: 7.2 g (22.0 mMol) fein pulverisiertes Kaliumhexacyanoferrat(III) werden in 200 ccm 50-proz. Methanol gelöst und 15 ccm konz. Ammoniak zugefügt.

Lösung II: 1.08 g (5.0 mMol) *XIIa* und 0.72 g (5.0 mMol) *α-Naphthol* werden in 70 ccm Methanol und 30 ccm Wasser gelöst.

Unter Rühren und Kühlen gibt man innerhalb von 5 Min. Lösung I zu Lösung II. Dabei fällt sofort ein rotvioletter Niederschlag aus. Nach 15 Min. wird mit 250 ccm Wasser verdünnt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.6 g (90%). Rotbraune Nadeln (aus Äthylen-glykolmonomethyläther) vom Schmp. 261–263°.

$C_{18}H_{17}N_3O_3S$ (355.4) Ber. N 11.82 Gef. N 11.75

3-Amino-4-methyl-thiazolon-(2)-äthylimid (XVI)

a) Eine Lösung von 4.6 g (20.0 mMol) *XIIb* in 30 ccm konz. Salzsäure wird 5–6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wird mit verd. Natronlauge versetzt, der Nieder-

schlag nach dem Abkühlen abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.5 g (48%). Aus 50-proz. Äthanol (Aktivkohle) farblose Nadeln vom Schmp. 88°.

$C_6H_{11}N_3S$ (157.2) Ber. N 26.73 Gef. N 26.47

b) 6 g (50 mMol) 4-Äthyl-thiosemicarbazid und 4.65 g (50.0 mMol) Chloraceton werden in 40 ccm konz. Salzsäure 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der dunklen Lösung wird mit verd. Natronlauge ein tiefbrauner Niederschlag gefällt. Ausb. 6.2 g (79%). Wie unter a) beschrieben gereinigt, bilden sich farblose Nadeln vom Schmp. 88°. Misch-Schmp. mit der nach a) dargestellten Verbindung ohne Depression.

p-Nitro-benzyliden-Derivat: 1.57 g (10.0 mMol) XVI in 35 ccm absol. Äthanol und 1.5 g (10.0 mMol) *p-Nitro-benzaldehyd* werden 5 Min. zum Sieden erhitzt. Bereits nach etwa 1 Min. fällt ein roter Kristallbrei aus, der durch Kühlen mit Eis noch vermehrt werden kann. Ausb. fast quantitativ. Hellrote Nadeln (aus n-Butanol) vom Schmp. 146°.

$C_{13}H_{14}N_4O_2S$ (290.3) Ber. C 53.77 H 4.86 N 19.30 Gef. C 53.67 H 5.15 N 19.41