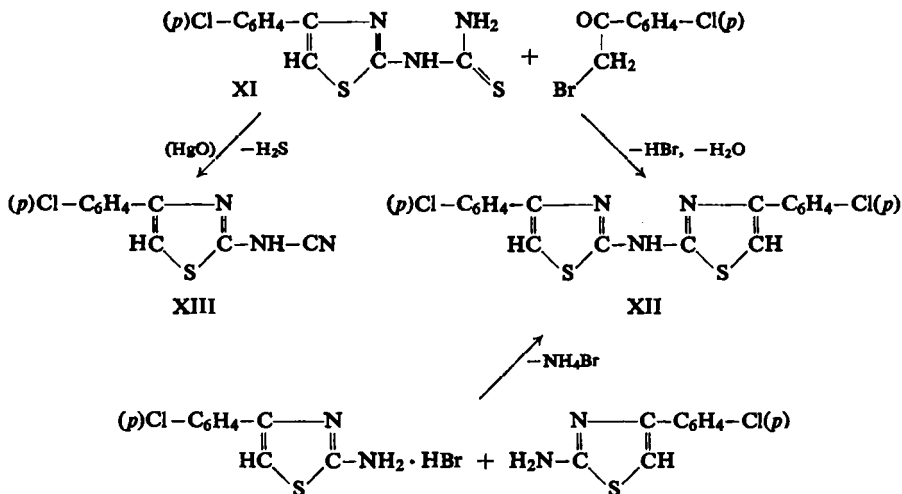




Die Stammverbindung, das Thiazolyl-(2)-guanidin ( $R=R'=H$ ), ließ sich bisher nicht isolieren.

Da bei diesen Reaktionen auf Grund unserer Erfahrungen auch die isomeren 3-Guanyl-thiazolon-(2)-imide entstanden sein konnten, haben wir die Struktur von I-X noch auf anderen Wegen zu beweisen versucht.

Ein Verfahren zur Darstellung substituierter Guanidine besteht darin, substituierte Thioharnstoffe zu den entsprechenden Cyanamiden zu entschwefeln und an diese Ammoniak bzw. primäre Amine anzulagern. R. L. MCKEE und J. D. THAYER<sup>4)</sup> hatten durch Kondensation von Dithiobiuret mit *p*-Chlor-phenacylbromid ein Produkt erhalten, dem sie die Konstitution eines 4-[*p*-Chlor-phenyl]-thiazolyl-(2)-thioharnstoffs (XI) zuschrieben. Durch Umsetzung von XI mit *p*-Chlor-phenacylbromid erhielten wir das gleiche Dithiazolylamin XII, das beim Verschmelzen des 2-Amino-4-[*p*-chlor-phenyl]-thiazols mit seinem Hydrobromid entsteht. Nach Untersuchungen von H. BEYER und G. BERG<sup>5)</sup> besitzen die so dargestellten Dithiazolylamine — mit Ausnahme des aus 2-Amino-thiazol selbst entstehenden Dimerisationsprodukts — eindeutig 2.2'-Verknüpfung, so daß die Konstitution von XI damit gesichert ist.



Es wurde nun versucht, XI mit Quecksilberoxyd zu entschwefeln und unter gleichzeitiger Anlagerung von Ammoniak in das Guanidin-Derivat VI überzuführen. Dabei entstand jedoch nur das bekannte Cyanamid-Derivat XIII<sup>4)</sup>, an das sich auch bei 10stdg. Erhitzen mit methanolischem Ammoniak bei 80° im Einschlußrohr kein Ammoniak anlagern ließ. Trotz Variation der Versuchsbedingungen gelang es weder durch Verschmelzen mit Ammoniumsalzen noch durch Umsetzungen in Lösung, aus XIII das Guanidin-Derivat VI zu erhalten.

Da sich andererseits *S*-Methyl-isothiuroniumsalze mit Ammoniak zu Guanidinen umsetzen lassen, wurde XI mit Dimethylsulfat in das 4-[*p*-Chlor-phenyl]-thiazolyl-(2)-

<sup>4)</sup> J. org. Chemistry 17, 1494 [1952].

<sup>5)</sup> Chem. Ber. 89, 1602 [1956].



Halogen in 2-Brom-thiazolen nucleophil gegen den Guanidinrest austauschbar ist. Hierzu erschien das 2-Brom-4-methyl-5-carbäthoxy-thiazol besonders geeignet, da das Brom-Atom in 2-Stellung durch die 5-ständige Carbäthoxygruppe aktiviert wird. Die Reaktion mit Guanidincarbonat verlief glatt und führte in fast quantitativer Ausbeute zum erwarteten 4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-guanidin (IV).

Diese Darstellungsmethode für Thiazolyl-(2)-guanidine ist aber nur bei Anwesenheit bestimmter Substituenten in 4- bzw. 5-Stellung möglich; andere 2-Halogen-thiazole, wie 2-Brom-thiazol und 2-Brom-4.5-dimethyl-thiazol, reagierten mit Guanidincarbonat nicht.

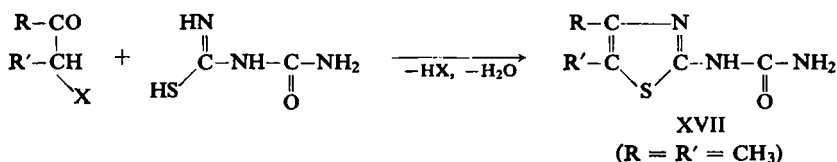
Aus dem Konstitutionsbeweis für IV darf man dennoch folgern, daß in den aus Guanylthioharnstoff und  $\alpha$ -Halogen-carbonylverbindungen erhaltenen Substanzen die Thiazolyl-(2)-guanidine (I—X) vorliegen. Sie sind gutkristallisierende farblose Substanzen. I—III lösen sich gut in Wasser und Alkoholen und fallen aus Wasser zuweilen als Hydrate an. Ihre wäßrigen Lösungen sind grenzflächenaktiv, besonders II neigt zur Schaumbildung. IV—X lösen sich praktisch nicht in Wasser und auch nur mäßig in Alkoholen; sie werden am besten aus Pyridin oder Dimethylformamid umkristallisiert.

Bei der Einwirkung von Acetanhydrid bzw. von Benzoylchlorid in Pyridin auf Thiazolyl-(2)-guanidine entstehen die entsprechenden Diacylverbindungen. Höher acylierte Verbindungen konnten bisher nicht isoliert werden. Auch von anderen einfach substituierten Guanidinen, wie Phenylguanidin<sup>9)</sup>, Benzoxazolyl-(2)-guanidin<sup>10)</sup> und Benzthiazolyl-(2)-guanidin<sup>11)</sup>, sind nur Diacylderivate bekannt.

Mit Schwermetallsalzen, z. B. des Kupfers, Nickels und Kobalts, bilden die Thiazolyl-(2)-guanidine farbige Anlagerungskomplexe. So kristallisiert das Bis-[4-methyl-thiazolyl-(2)-guanidin]-kupfer(II)-nitrat aus Aceton in dunkelvioletten Nadeln vom Schmp. 228°.

Unter der Einwirkung von salpetriger<sup>12)</sup> Säure gehen die Guanidine meist unter N<sub>2</sub>-Abspaltung in die Cyanamid-Derivate über, die unter Wasseranlagerung die entsprechenden Harnstoffe bilden können. Im Gegensatz dazu sind die Thiazolyl-(2)-guanidine gegen salpetrige Säure sehr beständig, es entstehen lediglich die betreffenden Nitrite. Das gleiche Verhalten zeigt das 2-Guanidino-chinazolin<sup>13)</sup>.

Die Thiazolyl-(2)-harnstoffe lassen sich aber durch Kondensation von  $\alpha$ -Halogen-carbonylverbindungen mit Thiobiuret in guter Ausbeute gewinnen, z. B. entsteht aus Thiobiuret und 3-Brom-butanon-(2) das Hydrobromid des 4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-harnstoffs in 80-proz. Ausbeute. Die freie Base (XVII) ist in wäßriger Lösung ebenfalls grenzflächenaktiv.



9) R. H. MCKEE, Amer. chem. J. 26, 222 [1901].

10) G. B. L. SMITH, J. H. KANE und C. W. MASON, J. Amer. chem. Soc. 51, 2522 [1929].

11) G. B. L. SMITH, C. W. MASON und R. H. CARROL, J. Amer. chem. Soc. 53, 4103 [1931].

12) H. PELLIZZARI, Gazz. chim. ital. 51 I, 89, 140 [1921].

13) L. F. THEILING und R. L. MCKEE, J. Amer. chem. Soc. 74, 1834 [1952].

Über die IR-Spektren der Thiazolyl-(2)-guanidine soll später in einer zusammenfassenden Arbeit der IR-Spektren von Thiazolverbindungen berichtet werden<sup>14)</sup>. Die pharmakologische Prüfung der neuen Verbindungen ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*4-Methyl-thiazolyl-(2)-guanidin (I)*: 11.8 g (0.1 Mol) *Guanylthioharnstoff* werden mit 9.2 g (0.1 Mol) *Chloraceton* 40–50 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich ein farbloser, krist. Niederschlag ab, der mit wenig kaltem Äthanol und Äther gewaschen wird. Aus Äthanol farblose, rhombische Blättchen vom Schmp. 195°. Ausb. 15–17 g (78 bis 88% d. Th.).

$C_5H_8N_4S \cdot HCl$  (192.7) Ber. N 29.08 Gef. N 28.98

*Freie Base*: Man löst 12 g *I* in möglichst wenig Wasser und gießt die Lösung in 50 ccm konz. *Natronlauge* von  $-5^\circ$  ein. Nach 20 Min. wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und zweimal mit je 10 ccm Eiswasser gewaschen. Aus wenig Wasser mit Tierkohle umkristallisiert, erhält man farblose Rhomben vom Schmp. 132–133°.

$C_5H_8N_4S$  (156.2) Ber. C 38.44 H 5.16 N 35.87 Gef. C 38.33 H 5.19 N 36.14

*Dibenzoylverbindung* (allgemeine Arbeitsvorschrift): 1 g *I* wird in 10 ccm Pyridin gelöst, mit 3 ccm *Benzoylchlorid* versetzt und wenige Min. auf  $80^\circ$  erwärmt. Nach dem Abkühlen zerstört man das überschüssige Benzoylchlorid durch Zugabe von Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird aus Pyridin oder Dimethylformamid umkristallisiert. Farblose, feine Nadelbüschel vom Schmp. 178–179°. Ausb. fast quantitativ.

$C_{19}H_{16}N_4O_2S$  (364.4) Ber. C 62.62 H 4.43 Gef. C 62.86 H 4.50

*Bis-[4-methyl-thiazolyl-(2)-guanidino]-kupfer(II)-nitrat*: Man löst 2 g *Kupferniträt* in 200 ccm Aceton und gibt eine Lösung von 3.5 g *I* in 200 ccm Methanol hinzu. Aus der tiefrotvioletten Lösung kristallisieren kleine, violette Nadelchen aus, Schmp. 226–228°

$C_{10}H_{16}N_8S_2 \cdot Cu(NO_3)_2$  (500.0) Ber. N 28.02 Gef. N 28.00

*5-Methyl-thiazolyl-(2)-guanidin (II)*: 17.7 g (0.15 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 23.3 g (0.15 Mol)  $\alpha$ -*Brom-propanal-hydrät* werden in 50 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die rote Lösung wird durch Erhitzen mit Tierkohle entfärbt, auf  $0^\circ$  abgekühlt und in 50 ccm konz. *Natronlauge* von  $-5^\circ$  eingegossen. Man saugt den ausgefallenen, krist. Niederschlag ab, kristallisiert aus wenig Wasser unter Zusatz von Tierkohle um und erhält nahezu farblose Blättchen vom Schmp. 172–173°. Ausb. 12–13 g (51–56% d. Th.).

$C_5H_8N_4S$  (156.2) Ber. C 38.44 H 5.16 Gef. C 38.63 H 5.09

*Dibenzoylverbindung*: Aus Dimethylformamid farblose Stäbchen, Schmp. 174–175°

$C_{19}H_{16}N_4O_2S$  (364.4) Ber. N 15.38 S 8.78 Gef. N 15.31 S 8.91

*4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-guanidin (III)*: a) 11.8 g (0.1 Mol) *Guanylthioharnstoff* werden mit 15.1 g (0.1 Mol) *3-Brom-butanon-(2)* und 100 ccm Wasser oder Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen erstarrt die Lösung zu einer farblosen Kristallmasse, die abgesaugt und mit kaltem Methanol oder Aceton gewaschen wird. Die Substanz bildet aus Methanol unter Zusatz von etwas konz. HBr farblose Nadeln vom Schmp. 260–261° Ausb. 20–22.5 g (80–90% d. Th.).

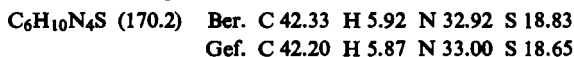
$C_6H_{10}N_4S \cdot HBr$  (251.2) Ber. Br 31.82 N 22.31 Gef. Br 31.46 N 22.20

<sup>14)</sup> Vgl. W. LAsT, Diplomarb. Univ. Greifswald 1959.

b) 5.1 g (0.04 Mol) *2-Amino-4.5-dimethyl-thiazol* und 5.1 g (0.04 Mol) *S-Methyl-isothiuroniumchlorid* werden innig verrieben und auf dem Ölbad langsam auf 120–150° erhitzt. Bei 110° ist die Schmelze klar; es beginnt die Abspaltung von Methylmercaptan, die nach etwa 30 Min. beendet ist. Man läßt erkalten, kristallisiert die zähe, dunkle Schmelze mehrfach aus wenig heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle um und erhält farblose Nadeln vom Schmp. 263–264°. Ausb. 2 g (24% d. Th.).

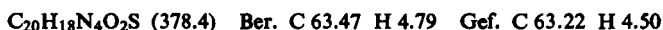


*Freie Base:* Man löst das *Hydrobromid von III* in der Wärme in wenig Wasser auf und gießt rasch in eine auf –5° gekühlte konz. *Natronlauge*. Durch wiederholtes Umkristallisieren des ausgeschiedenen Niederschlages aus Wasser oder Toluol erhält man farblose, rhombische Blättchen vom Schmp. 155–156°.

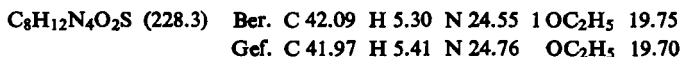


Die Mischprobe mit der aus dem Hydrochlorid von III erhaltenen freien Base zeigt keine Depression.

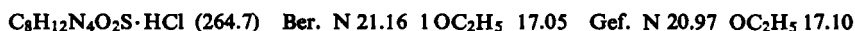
*Dibenzoylverbindung:* Aus Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 177–179°.



*4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)-guanidin (IV):* a) 11.8 g (0.1 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 16.5 g (0.1 Mol)  $\alpha$ -*Chlor-acetessigester* werden in 50 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Unter lebhaftem Aufsieden scheidet sich sofort ein farbloser, krist. Niederschlag ab. Nach dem Erkalten saugt man ab und isoliert 15–16 g Rohprodukt, das vorwiegend aus der freien Base besteht. Aus der Mutterlauge erhält man durch Zugabe von *Natronlauge* weitere 4 g, so daß sich die Gesamtausb. auf etwa 85–88% beläuft. Zweimaliges Umkristallisieren aus Dimethylformamid unter Zusatz von methanol. Ammoniak ergibt farblose Blättchen vom Schmp. 265–267°.

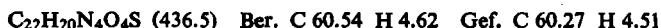


*Hydrochlorid:* Durch Auflösen der freien Base in verd., warmer *Salzsäure* erhält man nach dem Erkalten farblose Nadeln vom Schmp. 230°.

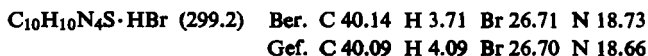


b) 2.5 g (0.01 Mol) *2-Brom-4-methyl-5-carbäthoxy-thiazol* werden in 20 g *Phenol* in der Wärme gelöst und unter Rühren langsam 4.8 g (0.04 Mol) *Guanidincarbonat* zugesetzt. Man erhitzt so lange, bis die CO<sub>2</sub>-Entwicklung beendet ist. Nach dem Erkalten gießt man das Reaktionsgemisch in 50 ccm eisgekühlte *Natronlauge* und rührt kräftig durch. Der ausgefallene farblose Niederschlag wird mehrfach mit Wasser gewaschen und aus Dimethylformamid umgelöst. Ausb. fast quantitativ. Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach Verfahren a) gewonnenen Substanz 266°.

*Dibenzoylverbindung:* Aus Dimethylformamid farblose Stäbchen, Schmp. 195°.



*4-Phenyl-thiazolyl-(2)-guanidin (V):* 11.8 g (0.1 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 19.9 g (0.1 Mol)  $\omega$ -*Brom-acetophenon* werden in 150 ccm Methanol 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Nadeln aus, die nach dem Umlösen aus Methanol bei 203–205° schmelzen. Ausb. 24–26 g (80–87% d. Th.).



*Freie Base:* Man löst das *Hydrobromid* von *V* in Pyridin/Methanol und fällt mit wäBr. *Ammoniak*. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Dimethylformamid erhält man farblose, rhombische Blättchen vom Schmp. 228°.

$C_{10}H_{10}N_4S$  (218.3) Ber. C 55.02 H 4.62 N 25.67 Gef. C 55.34 H 4.92 N 25.83

*Dibenzoylverbindung:* Aus Dimethylformamid/Äthanol farblose Spieße, Schmp. 222°.

$C_{24}H_{18}N_4O_2S$  (426.5) Ber. C 67.59 H 4.25 N 13.14 Gef. C 67.70 H 4.39 N 13.02

4-[*p*-Chlor-phenyl]-thiazolyl-(2)-guanidin (*VI*): 11.8 g (0.1 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 23.4 g (0.1 Mol) *p*-Chlor- $\omega$ -brom-acetophenon werden in 150 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Bereits nach wenigen Min. fällt ein farbloser Niederschlag aus, der mit Aceton gewaschen wird. Ausb. 25 g (75% d. Th.). Aus Methanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. HBr erhält man farblose Nadeln oder rhombische Blättchen vom Schmp. 267–268°.

$C_{10}H_9ClN_4S \cdot HBr$  (333.6) Ber. C 35.99 H 3.02 N 16.79 Gef. C 36.09 H 2.99 N 17.17

*Freie Base:* Aus der Mutterlauge des *Hydrobromids* von *VI* lassen sich durch Zugabe von *Ammoniak* noch 5.5–6.0 g freie Base gewinnen, so daß die Gesamtausb. 97–99% beträgt. Sie wird aus Dimethylformamid umkristallisiert, Schmp. 253°.

$C_{10}H_9ClN_4S$  (252.7) Ber. C 47.52 H 3.59 N 22.17 S 12.69  
Gef. C 47.67 H 3.54 N 22.18 S 12.55

*Diacetylverbindung:* 1 g *VI* wird mit 5 ccm *Acetanhydrid* erhitzt; in der Kälte erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 198–200°.

$C_{14}H_{13}ClN_4O_2S$  (336.8) Ber. C 49.92 H 3.90 Gef. C 49.90 H 3.74

*Dibenzoylverbindung:* Aus Dimethylformamid feine Nadeln, Schmp. 222°.

$C_{24}H_{17}ClN_4O_2S$  (460.9) Ber. C 62.54 H 3.70 Gef. C 62.74 H 3.51

4-[*p*-Brom-phenyl]-thiazolyl-(2)-guanidin (*VII*): 5.9 g (0.05 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 13.9 g (0.05 Mol) *p*- $\omega$ -Dibrom-acetophenon werden in 100 ccm Methanol 30 Min. erhitzt. Bereits in der Hitze scheiden sich farblose Nadeln ab, die nach dem Erkalten mit Methanol gewaschen werden. Ausb. 14.8 g (78% d. Th.). Aus Methanol erhält man rhombische Blättchen, Schmp. 276°.

$C_{10}H_9BrN_4S \cdot HBr$  (378.1) Ber. C 31.76 H 2.67 Gef. C 31.71 H 2.50

*Freie Base:* Aus der Mutterlauge lassen sich durch Zusatz von *Ammoniak* noch 2.7 g als freie Base gewinnen (18% d. Th.). Die Gesamtausb. erhöht sich somit auf 96%. Nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid, dem etwas methanol. *Ammoniak* zugesetzt wird, schmilzt die Substanz bei 256°.

$C_{10}H_9BrN_4S$  (297.2) Ber. C 40.41 H 3.05 Gef. C 40.53 H 2.93

*Dibenzoylverbindung:* Aus Dimethylformamid farblose Nadeln, Schmp. 223–224°.

$C_{24}H_{17}BrN_4O_2S$  (505.4) Ber. C 57.03 H 3.39 Gef. C 57.06 H 3.13

4-[*p*-Brom-phenyl]-5-methyl-thiazolyl-(2)-guanidin (*VIII*): 14.6 g (0.05 Mol) *p*- $\alpha$ -Dibrom-propiofenon werden mit 5.9 g (0.05 Mol) *Guanylthioharnstoff* in 75 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 24 stdg. Stehenlassen in der Kälte scheidet sich ein krist. Niederschlag ab, der mit Aceton und Äther gewaschen wird. Aus Methanol farblose, feine Nadelchen vom Schmp. 248–249°.

$C_{11}H_{11}BrN_4S \cdot HBr$  (392.1) Ber. N 14.29 Gef. N 14.42

*Freie Base:* Aus der Mutterlauge des *Hydrobromids* von *VIII* gewinnt man durch Zusatz von *Ammoniak* noch 5–6 g freie Base. Die Gesamtausb. beträgt etwa 90% d. Th.; nach mehr-

fachem Umkristallisieren aus Pyridin/Methanol unter Zusatz von wäbr. Ammoniak erhält man farblose, rhombische Blättchen vom Schmp. 184–186°.

$C_{11}H_{11}BrN_4S$  (311.2) Ber. N 18.01 S 10.30 Gef. N 17.94 S 10.25

*Dibenzoylverbindung*: Aus Dimethylformamid farblose Stäbchen, Schmp. 210–212°.

$C_{25}H_{19}BrN_4O_2S$  (519.4) Ber. Br 15.38 N 10.79 S 6.17 Gef. Br 16.00 N 10.89 S 6.08

*4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)-guanidin (IX)*: 11.8 g (0.1 Mol) *Guanylthioharnstoff* und 23 g (0.1 Mol) *Desylchlorid* werden in 120 ccm Äthanol 10–15 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich ein blaßgelber Niederschlag ab, der bei 0° abgesaugt und mit Methanol und Aceton gewaschen wird. Ausb. 23 g (70% d. Th.). Die farblosen, rhombischen Blättchen schmelzen bei 272–273°.

$C_{16}H_{14}N_4S \cdot HCl$  (330.8) Ber. C 58.08 H 4.57 N 16.94 Gef. C 58.23 H 4.40 N 16.91

*Freie Base*: Das *Hydrochlorid* von IX wird in heißem Pyridin gelöst und mit methanol. Ammoniak versetzt. Aus Dimethylformamid farblose Blättchen, Schmp. 231°.

$C_{16}H_{14}N_4S$  (294.4) Ber. S 10.89 Gef. S 10.78

*Diacetylverbindung*: Aus Dimethylformamid farblose, sechseckige Blättchen, Schmp. 210–211°.

$C_{20}H_{18}N_4O_2S$  (378.4) Ber. C 63.47 H 4.79 2CH<sub>3</sub>CO 22.78  
Gef. C 63.30 H 4.47 CH<sub>3</sub>CO 23.23

*Dibenzoylverbindung*: Aus Dimethylformamid blaßgelbe Stäbchen, Schmp. 208–209°.

$C_{30}H_{22}N_4O_2S$  (502.6) Ber. C 71.69 H 4.41 Gef. C 71.77 H 4.26

*4-[p-Methoxy-phenyl]-thiazolyl-(2)-guanidin (X)*: 4.3 g (0.02 Mol) *p-Methoxy- $\omega$ -bromacetophenon* werden mit 2.4 g (0.02 Mol) *Guanylthioharnstoff* in 25 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Will man das Hydrobromid gewinnen, so setzt man nach dem Abkühlen etwa 5 ccm konz. Bromwasserstoffsäure zu. Es scheidet sich dann ein Öl ab, das nach 24 Stdn. kristallin wird. Aus Methanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. HBr erhält man farblose Blättchen vom Schmp. 222°.

$C_{11}H_{12}N_4OS \cdot HBr$  (329.2) Ber. C 40.13 H 3.98 N 17.02 S 9.74  
Gef. C 40.17 H 3.89 N 17.29 S 9.62

*Freie Base*: Gibt man zu der Mutterlauge wäbr. Ammoniak hinzu, so scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pyridin und methanol. Ammoniak mit wenig Wasser farblose Blättchen vom Schmp. 235° bildet. Gesamtausb. fast quantitativ.

$C_{11}H_{12}N_4OS$  (248.3) Ber. N 22.57 S 12.91 Gef. N 22.79 S 13.04

*Dibenzoylverbindung*: Aus Dimethylformamid blaßgelbe Nadeln, Schmp. 202–204°.

$C_{25}H_{20}N_4O_3S$  (456.5) Ber. N 12.27 S 7.02 Gef. N 12.07 S 6.83

*Bis-[4-(p-chlor-phenyl)-thiazolyl-(2)]-amin (XII)*: a) 3.9 g (0.02 Mol) *2-Amino-4-[p-chlor-phenyl]-thiazol* werden mit 5.6 g (0.02 Mol) des entsprechenden *Hydrobromids* auf dem Ölbad allmählich auf 190° erhitzt. Aus der klaren, hellbraunen Schmelze scheiden sich nach 15–20 Min. die ersten Kristalle ab. Man setzt das Erhitzen noch 30 Min. fort, läßt erkalten und kristallisiert die erstarrte Schmelze aus heißem Pyridin um, wobei das bei der Reaktion entstandene Ammoniumbromid ungelöst zurückbleibt. Ausb. nahezu quantitativ. Schmp. 199–200°.

$C_{18}H_{11}Cl_2N_3S_2$  (404.3) Ber. C 53.47 H 2.75 Gef. C 53.31 H 2.52



b) 1.15 g (0.005 Mol) 4-[*p*-Chlor-phenyl]-thiazolyl-(2)-thioharnstoff (XI) werden mit 1.17 g (0.005 Mol) *p*-Chlor- $\omega$ -brom-acetophenon in 20 ccm Äthanol 30 Min. erhitzt. In der Kälte erstarrt die Lösung zu einem gelben Kristallbrei, der aus Pyridin umkristallisiert wird. Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach Verfahren a) erhaltenen Substanz 199—200°.

4-[*p*-Chlor-phenyl]-thiazolyl-(2)-cyanamid (XIII): 1 g XI wird mit 25 ccm gesätt. methanol. Ammoniak und 5 g frisch gefälltem Quecksilberoxyd 10 Stdn. bei 80° gehalten. Aus der methanol. Lösung gewinnt man farblose Nadeln, die bei 179—180° schmelzen (Lit.<sup>4)</sup> 179 bis 181°).

4-[*p*-Chlor-phenyl]-thiazolyl-(2)-*S*-methyl-isothioharnstoff (XIV): 1 g XI wird mit 1 ccm Dimethylsulfat in 3 ccm Äthanol bis zum Lösen erhitzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das ausgefallene Sulfat wird abgesaugt, aus seiner methanol. Lösung gewinnt man durch Zugabe von wäßr. Ammoniak die freie Base vom Schmp. 112°.

$C_{11}H_{10}ClN_3S_2$  (283.8) Ber. C 46.55 H 3.55 Gef. C 46.58 H 3.56

4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-thioharnstoff (XV): 13.5 g (0.1 Mol) Dithiobiuret werden mit 15.1 g (0.1 Mol) 3-Brom-butanon-(2) und 50 ccm Methanol 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der klaren Lösung scheidet sich nach 24 Stdn. ein krist. Niederschlag ab, der aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 213—215° bildet. Ausb. 23 g (86% d. Th.).

$C_6H_9N_3S_2 \cdot HBr$  (268.2) Ber. C 26.87 H 3.76 Gef. C 26.68 H 3.74

Freie Base: Aus der methanol. Lösung des Hydrobromids von XV fallen auf Zugabe von methanol. Ammoniak kleine, farblose Würfel aus, die nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid bei 208° schmelzen.

$C_6H_9N_3S_2$  (187.3) Ber. N 22.44 S 34.24 Gef. N 22.49 S 34.31

4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-cyanamid (XVI): 1 g des Hydrobromids von XV, in 25 ccm Methanol gelöst, und 2 g frisch gefälltes Quecksilberoxyd werden mit 10 ccm gesätt. methanol. Ammoniak so lange erhitzt, bis eine Probe mit ammoniakal. Silbernitratlösung kein Silbersulfid mehr bildet. Es wird heiß filtriert, der Rückstand mit warmem Methanol gewaschen und die klare Lösung auf dem Wasserbad eingengt. Sobald sich Kristalle abscheiden, gibt man 20 ccm Wasser hinzu, vertreibt das restliche Methanol und läßt erkalten. Dabei kristallisieren feine, farblose Nadeln aus, die bei 195—196° schmelzen. Ausb. fast quantitativ.

$C_6H_7N_3S$  (153.2) Ber. N 27.43 S 20.93 Gef. N 27.53 S 21.10

4.5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-harnstoff (XVII): 3.6 g (0.03 Mol) Thiobiuret werden in 30 ccm Äthanol mit 4.5 g (0.03 Mol) 3-Brom-butanon-(2) 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus der farblosen, klaren Lösung scheidet sich nach mehrstdg. Stehenlassen ein farbloser, krist. Niederschlag ab, der sich in heißem Wasser löst. Auf Zugabe von konz. Ammoniak erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 272—274°. Ausb. 4.3 g (85% d. Th.).

$C_6H_9N_3OS$  (171.2) Ber. N 24.55 S 18.72 Gef. N 24.60 S 18.73