

IOAN SIMITI, MARIA FARKAS und SIMONA SILBERG

Beiträge zum Studium einiger Heterocyclen, II¹⁾

Über die Herstellung einiger 2-Anilino-4-chlormethyl- und 2-Anilino-4-formyl-thiazole

Aus dem Organischen Laboratorium der Pharmazeutischen Fakultät
Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 20. Februar 1962)

Durch Umsetzung von symm. Dichloraceton mit *N*-Aryl-thioharnstoffen erhält man die Hydrochloride von 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazolen; die *N*-Acetyl-derivate der freien Basen lassen sich mit Hilfe der Sommelet-Reaktion in die entsprechenden 2-Anilino-4-formyl-thiazole überführen. Eigenschaften und Struktur der entstandenen Verbindungen werden beschrieben.

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Synthese einiger 2-Aryl-4-chlormethyl-thiazole und deren Überführung in die entsprechenden Aldehyde mit Hilfe der Sommelet-Reaktion. In Fortsetzung dieser Untersuchung beschäftigten wir uns mit der Synthese einiger 2-Arylamino-4-chlormethyl-thiazole und der aus ihnen ebenfalls durch die Sommelet-Reaktion erhältlichen Aldehyde.

Wir versuchten, symmetrisches Dichloraceton in Aceton bzw. in Äthanol in der Wärme mit *N*-Aryl-thioharnstoff zu kondensieren; auf diesem Wege erhält man im allgemeinen die Hydrochloride III der entsprechenden Thiazole. In Aceton sind sie unlöslich und fallen aus; in Äthanol sind sie löslich, doch werden sie beim Zugeben von Wasser hydrolysiert und die Basen (IV) fallen aus.

Da uns die Ausbeuten nicht befriedigten, nahmen wir diese Kondensation in der Kälte vor, in Analogie zu SPRAGUE und Mitarbb.²⁾, die 2-Amino-4-chlormethyl-thiazol durch Kondensation von Dichloraceton mit Thioharnstoff in kalter Acetonlösung herstellten.

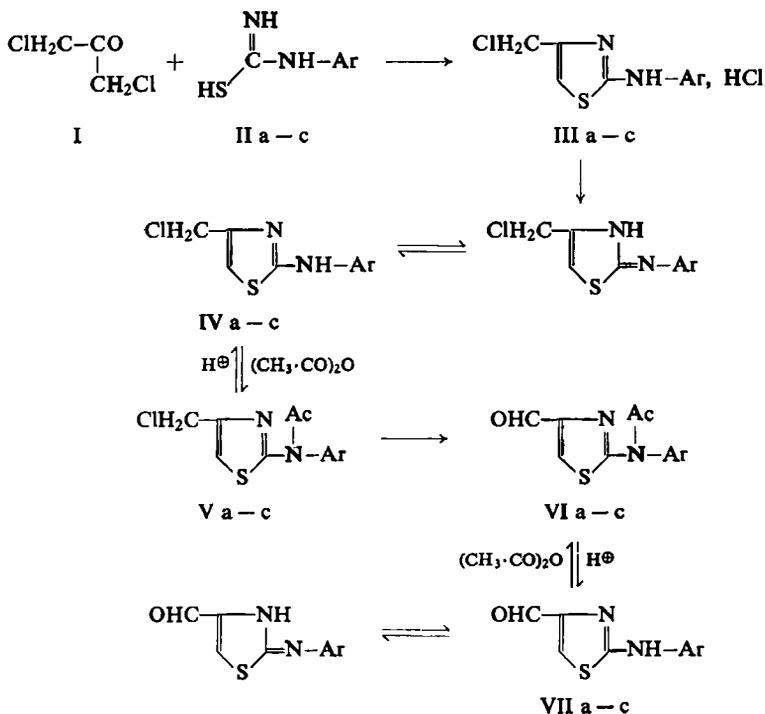
Im Gegensatz zu den Arylthioamiden, die unter diesen Bedingungen in die Hydrochloride der entsprechenden Thioimidsäureester übergehen¹⁾, bilden die *N*-Aryl-thioharnstoffe (II) mit Dichloraceton in kalter Acetonlösung direkt die Hydrochloride III der 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazole.

¹⁾ I. Mitteil.: AL. SILBERG, I. SIMITI und H. MANTSCH, Chem. Ber. **94**, 2887 [1961]; die vorliegende Arbeit bedeutet eine Verzweigung der Mitteilungsreihe „Beiträge zum Studium der Thiazole“, die von den Verfassern gemeinsam mit A. SILBERG bearbeitet wurde. Der letztere ist gegenwärtig als Professor der organischen Chemie an der Universität Babeş-Bolyai Cluj (Klausenburg), Rumänien, tätig; die ursprüngliche Mitteilungsreihe wird getrennt fortgesetzt.

²⁾ J. M. SPRAGUE, A. H. LAND und C. ZIEGLER, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2155 [1946]; C. A. **41**, 960a [1947].

Die freien Basen IV erhält man aus den wäßrigen Lösungen der Hydrochloride durch Zugabe von Ammoniak oder aus den äthanolischen Lösungen durch tropfenweise Zugabe von Wasser.

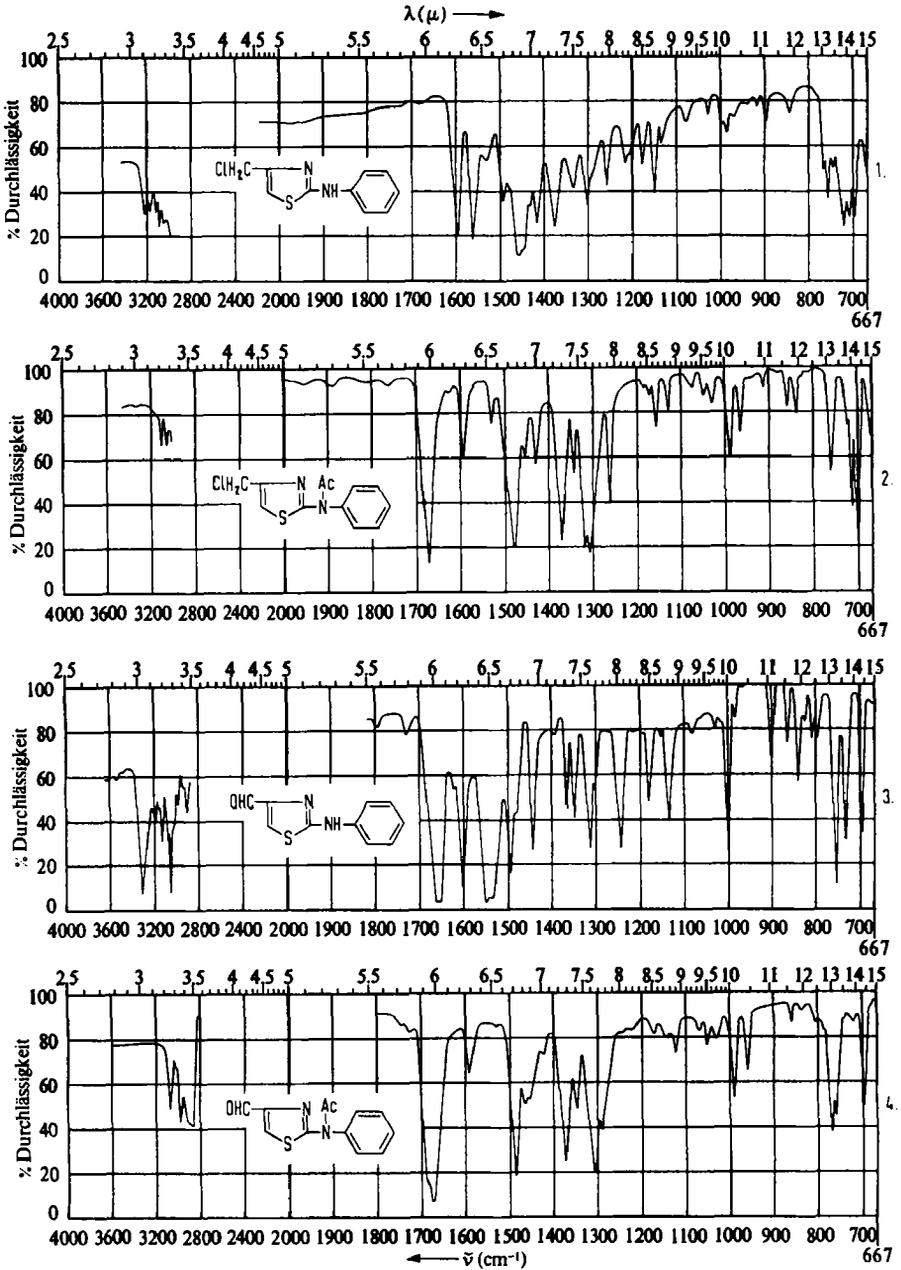
Sowohl die Basen IV als auch ihre Hydrochloride III geben mit Acetanhydrid Acetylderivate (V), die durch Salzsäure zu den Basen IV hydrolysiert werden. Diese können wieder in die ursprünglichen Acetylderivate übergeführt werden. Mit Acetylchlorid ließen sich die Basen IV nicht acetylieren.



a: Ar = C₆H₅, b: Ar = C₆H₄·Br(*p*), c: Ar = C₆H₄·CH₃(*p*)

Weder die Acetylderivate V noch die Basen IV konnten in die entsprechenden Jodderivate übergeführt werden, obwohl das Chloratom in diesen Verbindungen recht beweglich ist. Diese zu erwartende Reaktionsfähigkeit des Chloratoms einerseits, und andererseits die Tatsache, daß in den Halogenderivaten IV und V gegenüber den 2-Aryl-4-chlormethyl-thiazolen¹⁾ zwischen Thiazol und Benzolkern ein Stickstoffatom eingeschoben ist, veranlaßten uns, mit Hilfe der Sommelet-Reaktion aus IV und V die entsprechenden Aldehyde VII und VI anzustreben. Zwar bestätigte sich die Aussage von S. J. ANGYAL³⁾ nicht, daß die Einführung der Aldehydgruppe mit Hilfe dieser Reaktion in α -Stellung zum heterocyclischen Stickstoff unmöglich ist, denn die Acetylderivate V der 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazole gehen beim Kochen mit Urotropin in 50-proz. Essigsäurelösung in kurzer Zeit fast quantitativ in die

³⁾ Org. Reactions 8, 202 [1954].



Abbild. 1—4. IR-Spektren in Nujol von

1. 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazol (IVa)
2. 2-[N-Acetyl-anilino]-4-chlormethyl-thiazol (Va)
3. 2-Anilino-4-formyl-thiazol (VIIa)
4. 2-[N-Acetyl-anilino]-4-formyl-thiazol (VIa)

N-Acetylderivate VI der Aldehyde über. Jedoch versagt diese Reaktion immer bei den freien 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazolen. Die Aldehyde VI werden auch durch Isolierung der Urotropinsalze und deren weitere Aufarbeitung erhalten.

Wir glauben jedoch, daß die direkte Methode, ohne Isolierung der Urotropinsalze, die bequemere ist.

Durch Hydrolyse der Acetylderivate mit Salzsäure erhält man die freien Aldehyde VII, die durch Kochen mit Acetanhydrid wieder die ursprünglichen Verbindungen VI liefern. Sowohl die nichtacetylierten wie auch die acetylierten Aldehyde wurden durch eine Reihe von Carbonylderivaten charakterisiert.

Alle von uns hergestellten nichtacetylierten Thiazole können durch zwei tautomere Formeln wiedergegeben werden (s. Formelschema S. 2673). Zur Untersuchung dieser Tautomerie haben wir die IR-Spektren des 2-Anilino-4-chlormethyl-, des 2-Anilino-4-formyl-thiazols und der entsprechenden Acetylderivate in Nujol herangezogen.

Der Vergleich der Aldehydspektren mit dem des 2-Phenyl-4-formyl-thiazols¹⁾ ließ im Bereich 1350–1600/cm eine sehr gute Analogie bezüglich der Lage der Absorptionsbanden erkennen; Unterschiede zeigten sich nur in den Intensitäten. Da dieses Gebiet charakteristisch für die aromatische Struktur ist und das Vorliegen der Thiazolform bei 2-Phenyl-4-formyl-thiazol sichergestellt ist, schließen wir auch für 2-Anilino-4-formyl-thiazol und dessen Acetylderivat im festen Zustand auf die Thiazolform. Es fiel uns eine besonders große Ähnlichkeit der Spektren des acetylierten Aldehyds VIa und des 2-Phenyl-4-formyl-thiazols auf, obwohl gerade in diesem Falle die Existenz des ersteren in der Thiazolonform zu größeren Unterschieden führen würde.

Die Spektren des acetylierten und nichtacetylierten 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazols zeigen in dem oben genannten Bereich eine gute Übereinstimmung der Banden mit denen der diskutierten Aldehyde, so daß wir auch für die Chlormethylverbindungen die Thiazolstruktur annehmen.

Aus den IR-Spektren geben wir folgende Bandenauswahl wieder:

Charakteristische IR-Frequenzen der diskutierten Thiazole

Verbindung	Frequenz in cm^{-1}	Zuordnung	Bemerkungen
IVa	1597 3221	C=C und C=N NH	schwach; noch eine schwache Bande bei 3175/cm
Va	1673 1593	C=O C=C und C=N	
VIIa	1600 1658 3300	C=C und C=N C=O NH	stark; noch eine schwache Bande bei 3192/cm
VIa	1591 1675	C=C und C=N C=O	Aldehyd- und Amid-carbonyl überlagern sich

Wie aus dieser verkürzten Tabelle ersichtlich ist, fehlen die exocyclischen C=N-Banden bei allen angeführten Spektren; sie hätten oberhalb von 1630/cm⁴) erscheinen müssen.

Auf die Tautomerie dieser Verbindungen werden wir in einer folgenden Arbeit zurückkommen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁵⁾

2-Anilino-4-chlormethyl-thiazol-hydrochlorid (IIIa)

a) 15.2 g *N*-Phenyl-thioharnstoff (IIa) und 12.6 g *symm.* Dichloraceton (I) werden, in der Kälte in 220 ccm Aceton gelöst, 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen (schon nach 1/2 Stde. beginnt sich eine kristalline Substanz abzuscheiden). Diese wird filtriert und mit wenig Aceton gewaschen. Schmp. 124–126°.

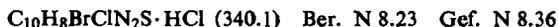
Einige Mal erhielten wir auch ein Hydrochlorid mit Schmp. 161–163°, das im Gemisch mit der Verbindung vom Schmp. 124–126° keine Depression zeigt, sondern im Gegenteil den Schmp. erhöht (160–163°). Das Hydrochlorid ist löslich in Wasser und Äthanol, unlöslich in Chloroform.

b) 0.76 g IIa und 0.63 g I werden in der Kälte in 11 ccm Aceton gelöst und 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht; nach kurzer Zeit schon fällt eine kristalline Substanz aus, die filtriert und mit wenig Aceton gewaschen wird. Schmp. 120–122°.



c) 0.72 g IIa und 0.63 g I werden, in 10 ccm Äthanol gelöst, 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. (Die Lösung wird dabei dunkelviolett.) Beim Kühlen und Zugeben von Wasser fällt eine bräunlich-violette Substanz aus, die, filtriert, mit Wasser gewaschen und aus wäbr. Äthanol umkristallisiert, bei 99–100° schmilzt. Der Misch-Schmp. mit der weiter unten beschriebenen Base ist 99–102°. (Unter diesen Bedingungen wird das Hydrochlorid also hydrolysiert.)

2-[*p*-Brom-anilino]-4-chlormethyl-thiazol-hydrochlorid (IIIb): 4.5 g *N*-[*p*-Brom-phenyl]-thioharnstoff (IIb) und 2.4 g I werden in der Kälte in 108 ccm Aceton gelöst. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das kristalline Produkt filtriert und mit wenig Aceton gewaschen. Es verkohlt bei 200°.



2-[*p*-Toluidino]-4-chlormethyl-thiazol-hydrochlorid (IIIc): 4.15 g *N*-[*p*-Tolyl]-thioharnstoff (IIc) und 3.15 g I werden in 190 ccm Aceton gelöst, 24 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten, das ausgeschiedene kristalline Produkt filtriert und mit wenig Aceton gewaschen. Schmp. 195–196°.



2-Anilino-4-chlormethyl-thiazol (IVa)

Das Hydrochlorid IIIa wird in Äthanol in der Wärme gelöst, gekühlt und tropfenweise mit Wasser versetzt. Auch aus der wäbr. Lösung von IIIa fällt die Base mit Ammoniak. Schmp. 104–105° (aus sehr wenig Äthanol).

4) L. J. BELLAMY, *Infracrasnĕ spectrĕl molecuĕl*, I. L. Aufl., S. 314, Moskau 1957.

5) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Die Basen IVb und IVc (Tab. 1) wurden auf die gleiche Weise erhalten.

Tab. 1. 2-Anilino-4-chlormethyl-thiazole (IV a—c)

-4-chlormethyl-thiazol	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
2-Anilino- (IVa)	104—105° (aus Äthanol)	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ S (224.7)	12.46	12.37
2-[<i>p</i> -Brom-anilino]- (IVb)	120—121°	C ₁₀ H ₈ BrClN ₂ S (303.6)	9.22	8.97
2-[<i>p</i> -Toluidino]- (IVc)	115°	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ S (238.7)	11.73	11.45

Das *Acetyl*derivat von IVa erhält man beim Kochen von IVa oder des Hydrochlorids IIIa mit überschüss. *Acetanhydrid*. Beim Abkühlen und Zugeben von Wasser fällt eine schwach rötliche Substanz (Va) aus, die aus Äthanol bei 116—117° schmilzt.

Die *Acetyl*derivate Vb und Vc (Tab. 2) wurden in gleicher Weise erhalten.

Tab. 2. 2-[*N*-Acetyl-anilino]-4-chlormethyl-thiazole (V a—c)

Acetyl- verbindung	Schmp. *)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
Va	116—117°	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ OS (266.7)	10.50	10.84
Vb	158—159°	C ₁₂ H ₁₀ BrClN ₂ OS (345.7)	8.10	8.51
Vc	124—125°	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ OS (280.8)	9.97	9.66

*) aus wäbr. Äthanol.

*Hydrolyse des Acetyl*derivates Va: 0.25 g Va werden in 2.2 ccm Äthanol gelöst, mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt und ca. 1½ Stdn. gekocht. Man kühlt ab, verdünnt mit wenig Wasser und gibt dann unter Rühren bis zu schwach basischer Reaktion verd. Ammoniak zu. Es fällt eine weiße Substanz aus, die, filtriert und mit Wasser gewaschen, bei 103° schmilzt. Der Misch-Schmp. mit IVa ist ohne Depression.

Alle Verbindungen der Tab. 2 lassen sich ebenso hydrolysieren.

2-[*N*-Acetyl-anilino]-4-formyl-thiazol (VIa)

a) 4.05 g Va und 4.5 g *Urotropin* werden mit 24 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und ca. ½ Stde. gekocht. Nach dem Abkühlen fällt eine kristalline Substanz aus, die aus Wasser bei 168—169° schmilzt.

b) 0.65 g Va und 0.4 g *Urotropin* werden mit 4 ccm Chloroform versetzt und ca. 20 Min. gekocht. Schon nach 10 Min. beginnt sich das in Wasser lösliche *Urotropin*salz abzuschleiden, das durch 30 Min. langes Kochen mit 50-proz. Essigsäure ebenfalls in den *Aldehyd* VIa vom Schmp. 169—170° übergeführt wird.

Je 0.1 Mol des betr. Chlormethyl-acetyl-Derivates (V) wurden mit 30 g *Urotropin* und 160 ccm 50-proz. Essigsäure behandelt, mit Ausnahme des *p*-Bromphenyl-Derivates (Vb), für das 480 ccm 50-proz. Essigsäure benötigt wurden.

Die Aldehyde VIb und VIc (Tab. 3) wurden ebenso erhalten.

Die 2-[*N*-Acetyl-anilino]-4-formyl-thiazole VIa–c haben wir durch Umsetzung mit Carboxylreagenzien als Aldehydderivate charakterisiert (Tab. 4).

2-Anilino-4-formyl-thiazol (VIIa): 1.4 g VIa werden in 13.5 ccm Äthanol gelöst, 3 ccm konz. Salzsäure zugegeben, 1 1/2 Stdn. gekocht und dann mit Wasser verdünnt. Der harzige Niederschlag wird abfiltriert, die Lösung mit verd. Natronlauge tropfenweise neutralisiert. Es fällt eine gelbe Verbindung aus, die aus Wasser bei 145–146° schmilzt.

Tab. 3. 2-[*N*-Acetyl-anilino]-4-formyl-thiazole (VIa–c)

-4-formyl-thiazol	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
2-[<i>N</i> -Acetyl-anilino]- (VIa)	168–169° (aus Wasser)	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (246.2)	11.37	11.12
2-[<i>N</i> -Acetyl- <i>p</i> -brom- anilino]- (VI b)	214–215° (aus wäbr. Essig- säure)	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ O ₂ S (325.2)	8.61	8.25
2-[<i>N</i> -Acetyl- <i>p</i> -toluidino]- (VIc)	163–164° (aus wäbr. Essig- säure)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (260.3)	10.76	10.74

Tab. 4. Derivate der 2-[*N*-Acetyl-anilino]-4-formyl-thiazole (VIa–c)

Derivat	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
<i>Phenylhydrazone von</i>				
VIa	186–187° (aus Äthanol)	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ OS (336.4)	16.65	16.38
VIb	189° (aus Äthanol)	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₄ OS (415.3)	13.49	13.76
VIc	186–187° (aus Äthanol)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS (350.4)	15.98	16.22
<i>2,4-Dinitrophenylhydrazone von</i>				
VIa	224–225° (aus Eisessig)	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ O ₅ S (426.4)	19.71	19.60
VIb	203° (aus Eisessig)	C ₁₈ H ₁₃ BrN ₆ O ₅ S (505.3)	16.63	16.95
VIc	228° (aus Eisessig)	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₅ S (440.4)	18.17	18.30
<i>Semicarbazone von</i>				
VIa	181–182° (aus wäbr. Äthanol)	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ S (303.3)	23.08	22.99
VIb	194–195° (aus wäbr. Äthanol)	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₅ O ₂ S (382.2)	18.32	17.91
VIc	148–149° (aus wäbr. Äthanol)	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S (317.4)	22.06	22.25
<i>Thiosemicarbazone von</i>				
VIa	230–231° (aus Äthanol)	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ OS ₂ (319.4)	21.92	21.98
VIb	203–204° (aus Äthanol)	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₅ OS ₂ (398.3)	17.58	17.43
VIc	212–213° (aus Äthanol)	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ OS ₂ (333.4)	21.00	20.98

Mit *Acetanhydrid* erhält man das *Acetylderivat VIa* vom Schmp. 168—169° zurück.
Die Aldehyde VIIb und VIIc (Tab. 5) wurden nach derselben Methode erhalten.

Tab. 5. 2-Anilino-4-formyl-thiazole (VII a—c)

-4-formyl-thiazol	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	N	
			Ber.	Gef.
2-Anilino- (VII a)	145—146° (aus Wasser)	C ₁₀ H ₈ N ₂ OS (204.2)	13.71	13.93
2-[<i>p</i> -Brom-anilino]- (VII b)	184° (aus wäßr. Äthanol)	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ OS (283.2)	9.89	10.02
2-[<i>p</i> -Toluidino]- (VII c)	132° (aus Wasser)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ OS (218.3)	12.83	12.82