

ALEXANDRU SILBERG, ANDRÁS BENKÖ und GYÖRGY CSÁVÁSSY

Beiträge zum Studium der Thiazole, VIII¹⁾

Neue Phenylthiazolaldehyde

Aus dem Organischen Laboratorium der Chemischen Fakultät
der Universität Babeş-Bolyai, Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 14. Januar 1964)

4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-formyl- und 4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-formyl-5-carboxy-thiazol wurden aus den entsprechenden Hydroxymethylthiazolen durch Oxydation mit Natriumdichromat erhalten. Durch Kondensation von Chlormalondialdehyd mit Thiobenzamid erhielten wir 2-Phenyl-5-formyl-thiazol.

In den vorhergehenden Arbeiten wurden die Synthesen von 2-Aryl-4-formyl-thiazolen²⁾ nach der SOMMELETSchen Methode und des 5-Nitro-2-acetamino-4-formyl-thiazols³⁾ nach KRÖHNKE beschrieben.

J. F. OLIN und T. B. JOHNSON⁴⁾ erhielten 4-Phenyl-2-formyl-thiazol in geringer Ausbeute durch Oxydation von 2-Hydroxymethyl-4-phenyl-thiazol mit der doppelten berechneten Menge Natriumdichromat bei 100°.

Durch Oxydation von 2-Hydroxymethyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol^{5,6)} unter den von J. F. OLIN festgesetzten Bedingungen erhielten wir das 2-Formyl-Derivat nur in geringer Ausbeute. Dafür war durch Weiteroxydation und Decarboxylierung 4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-formyl-thiazol⁷⁾ entstanden. Die Oxydation zum gewünschten 4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-formyl-thiazol (I) verläuft dagegen mit maximaler Ausbeute (70%) bei Anwendung einer stöchiometrischen Menge von Natriumdichromat in essigsaurer Lösung, wobei 80° nicht überschritten werden dürfen.

Das Thiazol I wurde auch durch Nitrierung von 4-Phenyl-2-formyl-thiazol mit Nitriersäure in Chloroform hergestellt (keine Schmelzpunktsdepression mit dem durch Oxydation erhaltenen Thiazol) und zur Identifizierung oxydativ mit KMnO₄ unter energischen Bedingungen zu *p*-Nitro-benzoesäure abgebaut.

I kondensierten wir nach KNOEVENAGEL mit Malonsäure zu β -[4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-acrylsäure (II).

1) VII. Mitteil.: AL. SILBERG, E. HAMBURG, Z. FRENKEL und L. CORMOS, *Revue roumaine de chimie* **1964**, im Druck.

2) AL. SILBERG, I. SIMITI und H. MANTSCH, *Chem. Ber.* **94**, 2887 [1961]; AL. SILBERG, Z. FRENKEL und L. CORMOS, *Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. I*, **2**, 23 [1962].

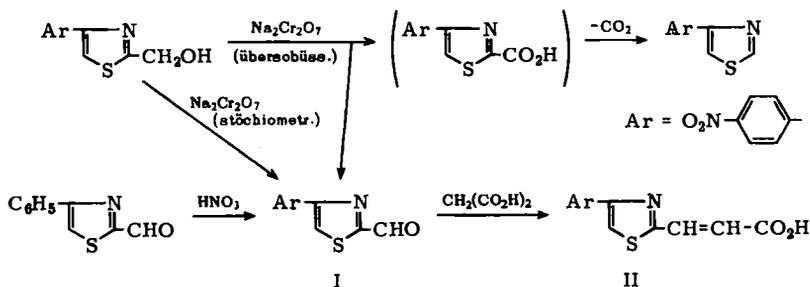
3) AL. SILBERG, Z. FRENKEL und L. CORMOS, *Chem. Ber.* **96**, 2992 [1963].

4) *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 1470 [1931].

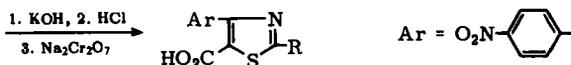
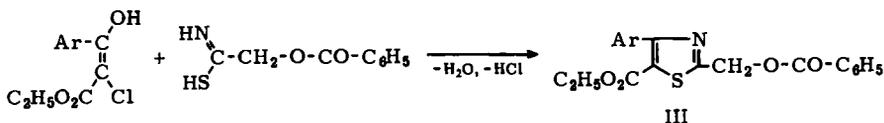
5) S. TATSUOKO und H. HITONUI, *J. pharmac. Soc. Japan* **73**, 334 [1953].

6) S. G. FRIDMAN, *J. allg. Chem. (russ.) (Zhur. Obshchei Khim.)* **24**, 1059 [1954], *C. A.* **49**, 8923f [1955].

7) E. OCHIAI, I. TUNODA, I. NAKEYAMA und G. MASUDA, *J. pharmac. Soc. Japan* **59**, 228 [1939].



Durch Kondensation des [*p*-Nitro-benzoyl]-chloressigsäure-äthylesters⁸⁾ mit Benzoyloxythioacetamid⁹⁾ in absolutem Äthanol erhält man 2-Benzoyloxymethyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-5-äthoxycarbonyl-thiazol (III). Dessen Hydrolyse liefert 2-Hydroxymethyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-5-carboxy-thiazol (IV), das mit der stöchiometrischen Menge Natriumdichromat in guter Ausbeute zu 4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-formyl-5-carboxy-thiazol (V) oxydiert wird.

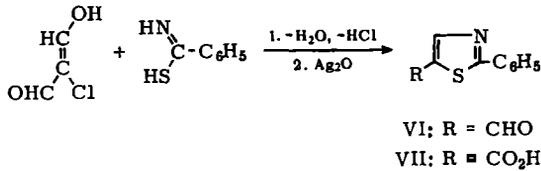


Ausbeuten, Eigenschaften und Analysen der dargestellten Verbindungen

Verbindung	Ausb. (% d. Th.)	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
I	70	195° (Wasser)	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₃ S (234.2)	Ber. 51.28	2.57	11.96
Oxim von I	—	215—216° (wäbr. Äthanol)	C ₁₀ H ₇ N ₃ O ₃ S (249.2)	Ber. 48.19	2.83	16.86
II	80	217—218° (Benzol)	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₄ S (276.3)	Ber. 52.17	2.92	10.14
III	74	109.5° (Äthanol)	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₆ S (412.4)	Ber. 58.27	3.91	6.79
IV	71	207° (Zers.) (Wasser)	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₅ S (280.2)	Ber. 47.14	2.87	9.98
V	72	186—187° (Zers.) (Wasser)	C ₁₁ H ₆ N ₂ O ₅ S (278.2)	Ber. 47.19	3.07	9.92
Oxim von V	—	192° (Zers.) (wäbr. Äthanol)	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₅ S (293.3)	Ber. 45.05	2.40	14.29
VI	fast quantitat.	94.5° (Wasser)	C ₁₀ H ₇ NOS (189.2)	Ber. 63.46	3.72	7.40
Oxim von VI	—	185—186° (wäbr. Äthanol)	C ₁₀ H ₈ N ₂ OS (204.2)	Ber. 63.42	3.78	7.24
				Gef. 58.80	3.94	13.71
				Gef. 59.09	4.22	13.59

⁸⁾ A. BALOG und A. BENKÖ, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. I, 2, 155 [1960], C.A. 58, 4534a [1963].

⁹⁾ J. F. OLIN und T. B. JOHNSON, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 50, 72 [1931].



Durch Kondensation des Thiobenzamids mit Chlormalondialdehyd¹⁰⁾ in siedendem Aceton wird direkt 2-Phenyl-5-formyl-thiazol (VI) erhalten. I, V und VI wurden als Oxime charakterisiert. VI oxydierte man mit Silberoxyd mit guter Ausbeute zu 2-Phenyl-5-carboxy-thiazol (VII). Die von uns auf diese neue Weise hergestellte Säure hat die gleichen physikalischen Konstanten wie die nach l. c.¹¹⁾ gewonnene Verbindung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-formyl-thiazol (I)

a) Das Gemisch von 7.0 g (30 mMol) 2-Hydroxymethyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol^{5,6)} in 130 ccm Eisessig und 3.0 g (10 mMol) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 30 ccm Eisessig wird auf dem Wasserbad bis maximal 80° Innentemperatur 2 Stdn. unter Schütteln erwärmt. Nach Abkühlen wird in 750 ccm Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 4.9 g (70%) I, Schmp. 193°. Aus Wasser Schmp. 195°.

Die Oxydation nach J. F. OLIN und T. B. JOHNSON⁴⁾ mit einem 100-proz. Überschuß an Natriumdichromat ergab I nur in 15-proz. Ausb. (über das Hydrogensulfite-Addukt). Aus dem Reaktionsgemisch wurde 4-[*p*-Nitro-phenyl]-thiazol mit Schmp. 180° isoliert, Ausb. 50%.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (206.2) Ber. N 13.58 Gef. N 13.71

b) 0.70 g (3.7 mMol) 4-Phenyl-2-formyl-thiazol werden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 0.255 ccm Salpetersäure ($d = 1.4$; 3.7 mMol) in 2.3 ccm konz. Schwefelsäure bei 0° nitriert. Nach 10 Min. wird das Gemisch auf Eis gegossen und der Niederschlag (ca. 0.5 g rohes I) abfiltriert. Aus dem Filtrat erhält man nach Eindampfen der Chloroformschicht noch etwa 0.2 g Rohprodukt I. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Eisessig, danach aus Wasser Schmp. 195°, keine Schmp.-Depression mit dem Thiazol nach a).

β -[4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-acrylsäure (II): 0.70 g (3.0 mMol) I werden mit 0.36 g (3.4 mMol) Malonsäure, 2.5 ccm Pyridin und einem Tropfen Piperidin gemischt und anfangs 8 Stdn. auf dem Wasserbad, danach 2 Stdn. auf dem Ölbad auf 120–125° erwärmt. Das Gemisch wird in mit Salzsäure angesäuertes Wasser gegossen. Nach Abfiltrieren werden die gelben Kristalle in 2*n* NaOH gelöst und wieder mit Salzsäure gefällt. Man filtriert, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Benzol um. Ausb. 0.65 g (80%), Schmp. 217–218°.

2-Benzoyloxymethyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-5-äthoxycarbonyl-thiazol (III): 81.3 g (300 mMol) [*p*-Nitro-benzoyl]-chloroessigsäure-äthylester⁸⁾ und 77.0 g (400 mMol) Benzoyloxythioacetamid⁹⁾ in 250 ccm absol. Äthanol werden 20 Min. gekocht. Nach Abkühlen bilden sich farblose Kristalle, aus Äthanol Schmp. 109.5°, Ausb. 90 g (74%).

2-Hydroxymethyl-4-[*p*-nitro-phenyl]-5-carboxy-thiazol (IV): 4.12 g (10.0 mMol) III und 1.23 g (22.0 mMol) Kaliumhydroxyd, gelöst in einer kleinen Menge Wasser, werden in 25 ccm Äthanol 5 Min. gekocht. Nach einigen Stdn. bei Raumtemperatur wird das Rohprodukt in

¹⁰⁾ H. J. PRINS, Dtsch. Reichs-Pat. 261 689 [1912], C. 1913 II, 394.

¹¹⁾ H. ERLNMEYER, P. BUCHMANN und H. SCHENKEL, Helv. chim. Acta 27, 1434 [1944].

Wasser gelöst, und mit verd. Salzsäure werden das *Thiazol IV* und *Benzoessäure* gefällt. Die *Benzoessäure* extrahiert man mit Äther, der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (71%), Zers.-P. 207°.

4-[p-Nitro-phenyl]-2-formyl-5-carboxy-thiazol (V): Das Gemisch von 5.6 g (20 mMol) *IV* in 100 ccm Eisessig und 1.98 g (6.60 mMol) $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ in 25 ccm Eisessig wird 2 Std. unter Schütteln auf einem Wasserbad bei maximal 70° Innentemperatur erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Essigsäure i. Vak. entfernt. Man verdünnt mit Wasser und filtriert den Niederschlag. Aus Wasser Zers.-P. 186–187°, Ausb. 4.0 g (72%) *V*.

2-Phenyl-5-formyl-thiazol (VI): Man kocht auf dem Wasserbad 10 Min. ein Gemisch von 1.00 g (10.0 mMol) *Chlormalondialdehyd*¹⁰ und 1.37 g (10.0 mMol) *Thiobenzamid* in 10 ccm Aceton. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Wasser unter Zugabe von etwas Tierkohle umkristallisiert. Ausb. an *VI* fast quantit., Schmp. 94.5°.

2-Phenyl-5-carboxy-thiazol (VII): 0.95 g (5.0 mMol) *VI* werden bei 65–70° mit einer Suspension von 2.1 g (15 mMol) *Silberoxyd* in 15 ccm Wasser und 15 ccm Dioxan behandelt. Nach Abkühlen fügt man 2n NaOH hinzu, filtriert und fällt das *Thiazol VII* mit Salzsäure. Aus Wasser Schmp. 187° (Lit.¹¹): 186°, aus Äthanol).