

Horst Baganz*) und Joachim Rürger

Über 4-Formyl-thiazole

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 31. Mai 1968)

Durch Umsetzung von Thioamiden (2–5) mit 1.1.3-Tribrom-aceton (1) wurden 2-substituierte 4-Hydroxy-4-dibrommethyl- Δ^2 -thiazolin-hydrobromide (6–9) und daraus durch Wasserabspaltung 2-substituierte 4-Dibrommethyl-thiazole (11–13) dargestellt. Diese ließen sich einerseits durch Hydrolyse in die freien 4-Formyl-thiazole (14–16) und andererseits durch Umsetzung von 11 mit Natriumäthylat in das entsprechende 4-Diäthoxymethyl-thiazol 17 überführen. Durch Bromierung von 11, 13 und 16 sowie Nitrierung von 13 ließen sich die 2.5-disubstituierten 4-Dibrommethyl(Formyl)-thiazol-Derivate 18, 20 und 21 bzw. 24 erhalten. Die Hydrolyse von 18 ergab dabei das freie 5-Brom-2-phenyl-4-formyl-thiazol (19). IR- und NMR-Daten werden mitgeteilt und zur Konstitutionsaufklärung herangezogen.

Thiazolverbindungen besitzen als pharmakologisch wirksame Substanzen eine große Anwendungsbreite. So wurde 1939 die Wirksamkeit des Sulfathiazols als Chemotherapeutikum bei bakteriellen Infektionen erkannt^{1,2}. Thiazolverbindungen wurden auch erfolgreich als Antimycotica³, Anthelmintica⁴ und Insektizide⁵ eingesetzt. Schließlich haben sich auch 5-Amino-thiazole⁶ und phenylsubstituierte 2-Amino-4-phenyl-thiazole⁷) als tuberkulostatisch erwiesen. Das Ziel der Arbeit war die Darstellung von 2-substituierten 4-Formyl-thiazolen aus einem gut zugänglichen 1.1.3-Trihalogen-aceton. Von besonderem Interesse waren das 2-Amino-4-formyl-thiazol bzw. das 2-Acetamino-4-formyl-thiazol, die auf Grund zweier funktioneller Gruppen eine große Variation an Reaktionsmöglichkeiten erwarten ließen. Führend war weiterhin der Wunsch, in Nachbarstellung zur 4-Formylgruppe der 2-substituierten 4-Formyl-thiazole eine weitere funktionelle Gruppe durch Substitution der 5-Stellung im Thiazolkern einzuführen, die den Aufbau eines weiteren heterocyclischen Ringes, ausgehend vom Thiazolderivat, ermöglichen würde.

Synthese von 2-substituierten 4-Formyl-thiazolen

4-Formyl-thiazole sind im Gegensatz zu 2-Formyl- und 5-Formyl-thiazolen erst seit 1951⁸) bekannt. Im Rahmen einer Arbeit über Thiazolderivate aus α -Diazo-

*) Neue Anschrift: Nordmark Werke, Uetersen, Holstein.

1) Z. Budesinsky und M. Protiva, „Synthetische Arzneimittel“, S. 550, Akademie Verlag, Berlin 1961.

2) M. Hartmann, Schweiz. med. Wschr. 70, 337 (1940).

3) A. Szuchnik, J. Swiderski, T. Rokicka und J. Wasiak, Roczniki Chem. 32, 271 (1958), C. A. 52, 20643 (1958).

4) C. Bazzicalupo, Riv. tisiol. 15, 273–82 (1942), C. A. 38, 4643 (1944).

5) Z. Brener und J. Pellegrino, Rev. brasil. malarial e doenças trop. 10, 327 (1958), C. A. 53, 17331 (1959).

6) T. Takahashi und A. Asai, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi) 77, 947 (1957), C. A. 52, 2855 (1958).

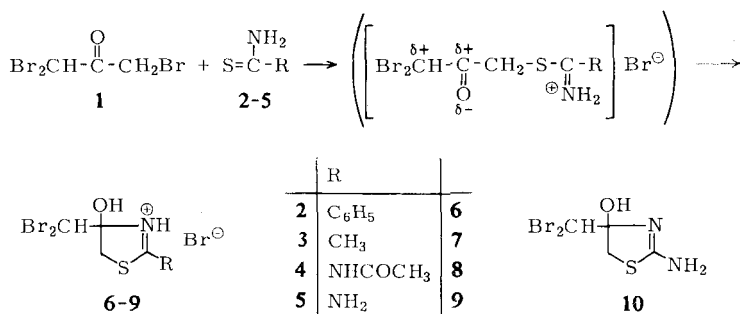
7) F. Ueda, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugaku Zasshi) 79, 1248 (1959), C. A. 54, 4542 (1960).

8) M. Erne, F. Ramirez und A. Burger, Helv. chim. Acta 34, 143 (1951), C. A. 45, 7565 (1951).

ketonen⁹⁾ konnte gezeigt werden, daß die Darstellung von 2-substituierten 4-Dichlor-methyl-thiazolen nach Art einer modifizierten Hantzsch-Synthese¹⁰⁾ durch Umsetzung von 1.1.3-Trichlor-aceton mit Thioamiden über die Thioimidsäureester-hydrochloride grundsätzlich möglich ist.

Das von uns eingesetzte 1.1.3-Tribrom-aceton (**1**) ist nach *Rappe*¹¹⁾ durch säurekatalysierte Bromierung von Aceton in einem Einstufenverfahren präparativ gut zugänglich.

Durch Umsetzung von **2–5** mit 1.1.3-Tribrom-aceton (**1**) erhält man 2-substituierte 4-Hydroxy-4-dibrommethyl- Δ^2 -thiazolin-hydrobromide (**6–9**). Hierbei nehmen wir auf Grund von IR-spektroskopischen Daten an, daß als nicht isolierbare Zwischenverbindungen die Hydrobromide von Thioimidsäure-3.3-dibrom-acetonylestern auftreten, die durch innermolekulare Adduktbildung der Imidgruppe an das durch die nachbarständige Dibrommethylgruppe positivierte C-Atom der Ketogruppe **6–9** ergeben.

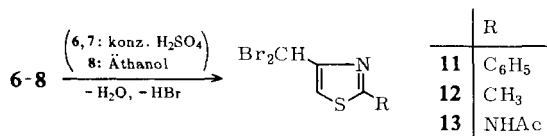


In Übereinstimmung mit Untersuchungen von *Otting* und *Drawert*¹²⁾ an Δ^2 -Thiazolinen zeigen die IR-Spektren von **6–9** für Δ^2 -Thiazoline charakteristische Banden (s. Tab. 1).

Zur weiteren Sicherung der Konstitution wurde **9** als Beispiel mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung in die besser lösliche Base, das 2-Amino-4-hydroxy-4-dibrommethyl- Δ^2 -thiazolin (**10**) übergeführt. Das NMR-Spektrum (s. Tab. 2) stimmt mit der angenommenen Konstitution überein.

10 läßt sich bei Raumtemperatur acetylieren. Der Beweis für die *N*-Acetylierung ließ sich durch Wasserabspaltung in siedendem Äthanol zu 2-Acetamino-4-dibrommethyl-thiazol (**13**) erbringen.

Die Aromatisierung von **6** und **7** gelang dagegen nur mit konz. Schwefelsäure. Sie führte zu 2-Phenyl- bzw. 2-Methyl-4-dibrommethyl-thiazol (**11** bzw. **12**).



⁹⁾ R. Grünberg, Diplomarb., Techn. Univ. Berlin 1964.

¹⁰⁾ A. Hantzsch und V. Trautmann, Liebigs Ann. Chem. **249**, 1 (1888).

¹¹⁾ C. Rappe, Ark. Kemi **21**, 503 (1963).

¹²⁾ W. Otting und F. Drawert, Chem. Ber. **88**, 1469 (1955).

Tab. 1. IR-Banden der dargestellten Thiazoline und Thiazole (cm^{-1})

Verb.	Lösungs- mittel	OH	NH	C_6H_5	$\text{NH}-\text{CO}$ NH CO	NH_2	NH_2 Def.	$\text{CH}-\text{CHO}$ CH CO	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{CH}$	Δ^2 -Thiazolin- Banden	Thiazol- Banden
6	KBr	3550	3150	1590						1560 (C=N) 1245	
7	KBr		3080							960 (C=N) 1200	
8	KBr	3400	3150		1740					1020 (C=N) 1580 (C=N) 1220	
9	KBr		3200			3250	1640			1000 (C=N) 1560 (C=N) 1185	
10	KBr	3420				3300 3160	1620			1020 (C=N) 1580 (C=N) 1250 1020	
11	CHCl_3										1500 1470 1445 1445 1485 1435 1570
12	KBr										1490
13	KBr				3250 3190	1660 1540		2840 2760	1695		
15	CHCl_3							2875 2855	1680		1545
16	KBr				3230 3210	1660					1460 1435
17	CCl_4								1135 1090 1060		
18	CHCl_3										1490 1460 1440
19	CHCl_3							1700			1465 1445

Tab. 2. NMR-Signale (τ -Werte) der dargestellten Thiazol-Derivate

Verb.	Lösungs- mittel	$-\text{CH}_2-$	$\text{Br}_2\text{CH}-$	NH_2-	<i>o</i> -Phenyl-H	<i>m</i> - <i>p</i> -Phenyl-H	Thiazol-C ⁵ -H	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}-$
						a) <i>m</i> - <i>p</i> -Phenyl-H b) Thiazol-C ⁵ -H c) Thiazol-CHO	a) b) c)	a) b)	a) b) c)	
10	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	AB q 6 (2) ($J=13$)	s 4 (1)	m 1.9 (2)						
11	CDCl_3	s 3.2 (1)			m_1 2.05 (2)		a) sowie b) m_2 2.6 (4)			
12	CDCl_3	s 3.17 (1)					b) s 2.54 (1)	s 7.2 (3)		
13	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	s 3.24 (1)					b) s 2.5 (1)		b) s 7.47 (3)	
14	CDCl_3				m_1 2.1 (2)		a) m_2 2.55 (3) b) s 1.85 (1) c) s -0.1 (1)			
16	$\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$						b) s 1.75 (1) c) s 0.15 (1)		a) m -2.4 (1) b) s 7.8 (3)	a) t 8.8 (6) ($J=7$) b) q 6.44 (4) ($J=7$) c) s 4.4 (1)
17	CCl_4				m_1 2.05 (2)		a) sowie b) m_2 2.65 (4)			
18	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$		s 3.1 (1)		m_1 1.95 (2)					
19	CDCl_3				m_1 2.1 (2)		a) m_2 2.56 (3) c) s 0 (1)			
23	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$						b) s 0.95 (1) c) s 0 (1)			
24	$\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$		s 2.0 (1)						a) m -4 (1) b) s 7.44 (3)	

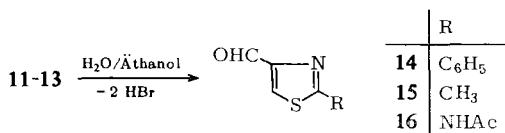
s = Singulett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett

13 ließ sich auch ohne Isolierung von **8** aus **1** und Monoacetylthioharnstoff in thanol in allerdings geringerer Gesamtausbeute darstellen.

Die gegenüber den Verbindungen **6** und **7** erleichterte Dehydratation von **8** zu **13** laft sich auf den Einfluß der elektronegativen Acetaminogruppe zurückführen, die durch einen +M-Effekt die Ablösung der Hydroxylgruppe als OH⁻ erleichtert.

Die IR-Spektren von **11** und **12** zeigen im Bereich von 1445–1510/cm charakteristische Thiazol-II-Banden^{13,14)}, während das IR-Spektrum von **13** eine starke Thiazol-I-Bande¹³⁾ bei 1570/cm aufweist.

Wie aus der Literatur bekannt¹⁵⁾, lassen sich Dihalogenmethylgruppen an Aromaten oder Heteroaromaten je nach der Elektronendichte des aromatischen Systems und abhängig von weiteren Substituenten mehr oder weniger leicht zur Formylgruppe hydrolysieren. Ebenso verhielten sich **11**–**13**, die sich bereits unter milden Bedingungen in die 2-substituierten 4-Formyl-thiazole (**14**–**16**) in Ausbeuten von 70–90% überführen ließen.

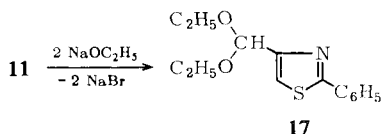


14–**16** wurden durch ihre Phenylhydrazone und 2,4-Dinitro-phenylhydrazone charakterisiert. Weder die Deacetylierung von **16** noch die Aromatisierung und Verseifung von **9** oder **10** führten zu 2-Amino-4-formyl-thiazol; durch gleichzeitige Polykondensation entstanden harzartige Produkte.

Es konnte jedoch gezeigt werden, daß beim Erhitzen von **10** in äthanolischer Lösung intermediär 2-Amino-4-formyl-thiazol entsteht, das sich in Form seines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons nachweisen ließ.

Die IR- und NMR-Spektren von **14**–**16** (Tabb. 1 und 2) beweisen die angenommene Konstitution.

11–**13** lassen sich unter Umgehung der Aldehydstufe direkt in Acetale überführen, wie am Beispiel des 4-Diathoxymethyl-2-phenyl-thiazols (**17**) gezeigt wird. Dazu wird **11** mit der berechneten Menge Natriumäthylat in siedendem thanol umgesetzt.



Darstellung von 2.5-disubstituierten 4-Formyl-thiazolen

Es sollte zunächst geprüft werden, ob sich die 2.5-disubstituierten 4-Formyl-thiazole günstiger durch Hydrolyse von 2.5-disubstituierten 4-Dibrommethyl-thiazolen

¹³⁾ H. M. Randall, R. G. Fowler, N. Fuson und J. R. Dangle, „Infrared Determination of Organic Structures“; D. van Nostrand Company, INC., Princeton, New Jersey 1949.

¹⁴⁾ H. P. V. Mijovic und J. Walker, J. chem. Soc. [London] **1961**, 3381.

¹⁵⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. VII/1, S. 211, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

oder durch Substitution der 5-Stellung von 2-substituierten 4-Formyl-thiazolen erhalten ließen. Zur Darstellung der für den ersten Weg benötigten 2.5-disubstituierten 4-Dibrommethyl-thiazole erschien eine elektrophile Substitution (Bromierung oder Nitrierung) aussichtsreich. Überdies sollte gezeigt werden, inwieweit eine elektrophile Substitution der 5-Stellung des Thiazolkerns in **11**–**13** überhaupt möglich ist und durch die Substituenten in 2-Stellung beeinflusst wird.

Da die Thiazol-C-5-Protonensignale in den NMR-Spektren von **11**–**13** unterschiedliche Verschiebungen aufwiesen, war zu erwarten, daß sich die Verbindungen hinsichtlich einer elektrophilen Substitution der 5-Stellung verschieden verhalten würden. Das NMR-Signal von H⁵ in **11** bei τ 2.60 zeigt dieselbe Lage wie im Thiazol selbst (τ 2.59)¹⁶⁾.

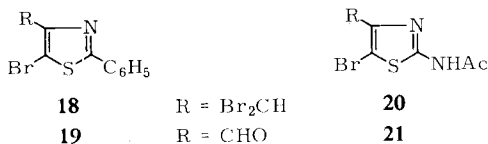
Während eine Bromierung von **11** in Chloroform mißlang, ließ sich die Verbindung mit katalytischen Mengen Dibenzoylperoxid in Chloroform in wahrscheinlich radikalischer Reaktion¹⁷⁾ zu 5-Brom-4-dibrommethyl-2-phenyl-thiazol (**18**) bromieren.

Thiazol kann erst bei 250–400° in der Gasphase bromiert werden¹⁸⁾, womit offensichtlich ist, daß ein direkter Zusammenhang zwischen der NMR-Signallage der C-5-Protonen und der elektrophilen Substituierbarkeit besteht.

Die Hydrolyse von **18** in siedender wäßriger äthanolischer Lösung lieferte in fast quantitativer Ausbeute das 5-Brom-2-phenyl-4-formyl-thiazol (**19**).

Das Ergebnis zeigt, daß sich 2.5-disubstituierte 4-Formyl-thiazole grundsätzlich auch durch Hydrolyse von 2.5-disubstituierten 4-Dibrommethyl-thiazolen darstellen lassen. Allerdings benötigte – wahrscheinlich infolge eines *ortho*-Effekts – die Hydrolyse von **18** im Vergleich zur Hydrolyse von **11** eine dreifach längere Reaktionszeit.

Da nach *Ochiai* und *Nagasawa*¹⁹⁾ eine elektrophile Substitution der 5-Stellung bei 2-Amino- und 2-Hydroxy-thiazolen begünstigt ist, war im Falle von **13** und **16** damit zu rechnen, daß sie sich leichter als **11** in 5-Stellung elektrophil substituieren lassen. Tatsächlich gelang die Bromierung von **16** zu 5-Brom-2-acetamino-4-formyl-thiazol (**21**) schon bei Raumtemperatur.



Wie bei **18** und **19** ließ sich der Beweis für die Substitution der 5-Stellung in **20** und **21** über die NMR-Spektren führen, in denen im Vergleich zu den in 5-Stellung unsubstituierten Verbindungen **13** und **16** die entsprechenden Thiazol-C-5-Protonensignale fehlten.

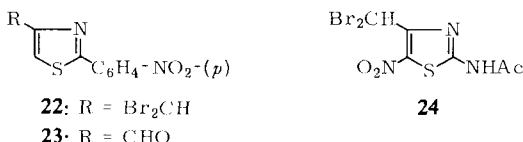
¹⁶⁾ H. Suhr, „Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie“, S. 234, Springer Verlag Berlin-Heidelberg 1965.

¹⁷⁾ D. S. Tarbell, H. P. Hirschler und R. B. Carlin, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3138 (1950).

¹⁸⁾ R. C. Elderfield, „Heterocyclic Compounds“, Vol. 5, S. 537, John Wiley & Sons, INC., London-New York 1957.

¹⁹⁾ E. Ochiai und F. Nagasawa, Ber. dtsh. chem. Ges. **72**, 1470 (1939).

Die Nitrierung von **11** mit Nitriersäure bei Raumtemperatur lieferte das 2-[*p*-Nitro-phenyl]-4-formyl-thiazol (**23**)²⁰. Für den Reaktionsverlauf ist anzunehmen, daß ein intermediär entstandenes 4-Dibrommethyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol (**22**) bei der Aufarbeitung in stark saurer wäßriger Lösung unter Hydrolyse der Dibrommethylgruppe zu **23** weiterreagiert.



Während die Nitrierung von **13** mit Nitriersäure bei Raumtemperatur und damit verbundener wäßriger Aufarbeitung des Reaktionsproduktes nur polymeres Harz lieferte, ergab die Nitrierung mit Salpetersäure in Acetanhydrid bei Raumtemperatur bei wasserfreier Aufarbeitung zu 65% das 5-Nitro-2-acetamino-4-dibrommethyl-thiazol (**24**).

Die Konstitution von **24** wurde durch das NMR-Spektrum bewiesen.

Bei Versuchen zur Einführung eines Formylrestes in die 5-Stellung nach der Vilsmeier-Reaktion^{21,22} reagierten **13** und **16** weder mit dem *N,N*-Dimethyl-formanilid- noch mit dem *N,N*-Dimethyl-formamid-Phosphoroxchlorid-Komplex.

Ein Vergleich der NMR-Spektren von 2-Amino-thiazol, das sich mittels der Vilsmeier-Reaktion in 5-Stellung formylieren läßt, und **16** zeigt bei letzterem deutlich eine geringere Elektronendichte am Thiazol-C-5-Atom.

Während das *H*⁵-NMR-Signal des 2-Amino-thiazols¹⁷⁾ (in CDCl₃) bei τ 3.55 liegt, erscheint es für **16** (Hexadeuterodimethylsulfoxid) bei τ 1.75, also weit nach niedrigeren Feldstärken verschoben. Wenn sich auch diese Daten durch die unterschiedlichen Lösungsmittel-einflüsse nicht direkt vergleichen lassen, so kann man doch aus der gegenüber dem 2-Amino-thiazol geringeren diamagnetischen Abschirmung des Thiazol-C-5-Protoms in **16** eine geringere Elektronendichte ableiten. Somit ist auch in diesem Fall auf Grund von NMR-Spektren eine Abschätzung der Durchführbarkeit der Reaktion möglich.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren wurden mit einem Beckman IR-8-Spektrographen und die NMR-Spektren mit einem Varian A-60-Gerät aufgenommen. Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

4-Hydroxy-4-dibrommethyl-2-phenyl-Δ²-thiazolin-hydrobromid (**6**): In einem 1-*l*-Rundkolben werden 35 g (0.25 Mol) *Thiobenzamid* (**2**) in 750 ccm kaltem Aceton gelöst und unter Umschütteln mit 73.6 g (0.25 Mol) *1.1.3-Tribrom-aceton* (**1**) versetzt. Man läßt 2 Tage im Kühlschrank stehen, saugt den gebildeten Niederschlag ab, wäscht mit wenig eiskaltem Aceton säurefrei und trocknet im Vakuumtrockenschrank bei 50°: 98 g (92%) **6**, Schmp. 150° (aus Aceton).

C₁₀H₁₀Br₂NOS]Br (432.0) Ber. C 27.80 H 2.33 Br 55.50 N 3.24 S 7.42
Gef. C 27.91 H 2.40 Br 55.49 N 3.44 S 7.26

4-Hydroxy-2-methyl-4-dibrommethyl-Δ²-thiazolin-hydrobromid (**7**): In einem 500-ccm-Rundkolben werden 7.51 g (0.1 Mol) *Thioacetamid* (**3**) in 400 ccm kaltem Aceton gelöst und

²⁰⁾ A. Silberg, Z. Frenkel und L. Cormos, Bul. Univ. V. Babes si Bolyai; Cluj, Ser. Stiint. Naturii **1962**, 23, C. **1966**, Nr. 6, 1005.

²¹⁾ A. Vilsmeier und A. Haack, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 119 (1927).

²²⁾ A. Dorlas und K. Kaemmerer, Belg. Pat. 612893 (1962), C. A. **59**, 2831 (1963).

unter Umschütteln mit 29.5 g (0.1 Mol) **1** versetzt. Man stellt 2 Tage in den Kühlschrank, arbeitet wie bei **6** auf und erhält 32.6 g (88%) **7**. Schmp. 203° (Zers.).

$C_5H_8Br_2NOS]Br$ (369.9) Ber. C 16.23 H 2.18 Br 64.81 N 3.79 S 8.67
Gef. C 16.14 H 2.12 Br 65.26 N 3.82 S 8.85

2-Acetamino-4-hydroxy-4-dibrommethyl- Δ^2 -thiazolin-hydrobromid (8): Wie für **6** beschrieben, werden 23.6 g (0.2 Mol) *Monoacetylthioharnstoff (4)* und 58.9 g (0.2 Mol) **1** umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 70 g (84%) **8**, Schmp. 123° (Zers.) (aus Aceton).

$C_6H_9Br_2N_2O_2S]Br$ (413.0) Ber. C 17.45 H 2.20 Br 58.05 N 6.78 S 7.76
Gef. C 17.44 H 2.15 Br 57.90 N 6.99 S 7.74

2-Amino-4-hydroxy-4-dibrommethyl- Δ^2 -thiazolin-hydrobromid (9): Wie bei **8** werden 7.61 g (0.1 Mol) *Thioharnstoff (5)* in 400 ccm kaltem Aceton unter Umschütteln mit 29.5 g (0.1 Mol) **1** versetzt. Man erhält 34.8 g (94%) **9**. Schmp. 130° (Zers.).

$C_4H_7Br_2N_2OS]Br$ (370.9) Ber. C 12.95 H 1.90 Br 64.64 N 7.55 S 8.65
Gef. C 13.22 H 1.97 Br 64.66 N 7.77 S 8.12

2-Amino-4-hydroxy-4-dibrommethyl- Δ^2 -thiazolin (10): 11.1 g (0.03 Mol) **9** und 2.52 g (0.03 Mol) *NaHCO₃* werden unter Rühren in 30 ccm H₂O gelöst. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther werden die gesammelten Ätherphasen mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers verbleiben 6.5 g (75%) **10**, Schmp. 98° (aus Aceton).

$C_4H_6Br_2N_2OS$ (290.0) Ber. C 16.57 H 2.09 Br 55.11 N 9.66 S 11.06
Gef. C 16.69 H 2.28 Br 54.87 N 9.54 S 11.16

2-Amino-4-formyl-thiazol-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]: 2.9 g (10 mMol) **10** werden in 200 ccm Äthanol mit 2 g (10 mMol) *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* 5 Min. zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und zum Kristallisieren stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden auf der Nutsche abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2.2 g (72%) orangefarbenes *2-Amino-4-formyl-thiazol-[2,4-dinitro-phenylhydrazon]*. Schmp. 247° (aus Pyridin).

$C_{10}H_8N_6O_4S$ (308.3) Ber. C 38.96 H 2.62 N 27.26 S 10.40
Gef. C 38.73 H 2.68 N 27.44 S 10.26

4-Dibrommethyl-2-phenyl-thiazol (11): In einem 1-*l*-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer und Gasableitungsrohr mit nachgeschalteter Waschflasche, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist, werden in 150 ccm konz. *Schwefelsäure* unter Rühren und Eiskühlung portionsweise 88 g (0.2 Mol) **6** eingetragen, dabei wird entstehendes HBr über die Waschflasche abgesaugt. Man läßt bis zur klaren Lösung nachrühren und gießt dann auf Eis. Das kristallisierte Produkt wird auf der Nutsche abgesaugt, mit Eiswasser säurefrei gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 50° getrocknet. Ausb. 61 g (91%) **11**, Schmp. 73° (aus Äthanol).

$C_{10}H_7Br_2NS$ (333.1) Ber. C 36.06 H 2.12 Br 47.99 N 4.21 S 9.63
Gef. C 36.28 H 2.19 Br 48.09 N 4.22 S 9.76

2-Methyl-4-dibrommethyl-thiazol (12): Wie vorstehend werden 37 g (0.1 Mol) **7** in 75 ccm konz. *Schwefelsäure* eingetragen und bis zur klaren Lösung gerührt. Dann wird auf Eis gegeben und mehrmals mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden mit wäbr. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft: 25.2 g (89%) helles Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab kristallisiert. Schmp. 102° (subl.).

$C_5H_5Br_2NS$ (271.0) Ber. C 22.16 H 1.86 Br 58.97 N 5.17 S 11.83
Gef. C 22.40 H 1.87 Br 59.11 N 5.03 S 12.13

2-Acetamino-4-dibromethyl-thiazol (13)

a) 20 g (50 mMol) **8** werden in einem Becherglas mit 200 ccm Äthanol unter Rühren zum Sieden erhitzt. Aus der in der Siedehitze klaren Lösung flockt ein voluminöser Niederschlag aus. Man kühlt im Eisbad, saugt auf der Nutsche ab und wäscht mit wenig eiskaltem Äthanol säurefrei. Weiteres Produkt erhält man nach Einengen der Mutterlauge. Gesamtausb. nach Trocknen i. Vak. bei 50° 13.5 g (89%, bezogen auf **8**, 75%, bezogen auf Monoacetylthioharnstoff) farbloses feinkristallines **13**. Schmp. 185° Zers. (aus Äthanol).

$C_6H_6Br_2N_2OS$ (314.0) Ber. C 22.95 H 1.93 Br 50.90 N 8.92 S 10.21
Gef. C 22.99 H 2.04 Br 51.15 N 8.75 S 10.27

b) In einem 50-ccm-Rundkolben mit Rückflußkühler und $CaCl_2$ -Rohr erhitzt man 2.9 g (10 mMol) **10** und 10 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. auf 80°. Man läßt abkühlen und stellt zum Kristallisieren in den Kühlschränk. Der ausgefallene Niederschlag wird auf der Nutsche abgesaugt, mit kaltem Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 2.6 g (85%) Produkt vom Schmp. 185° Zers. (aus Äthanol), das nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit **13** aus **8** identisch ist.

2-Phenyl-4-formyl-thiazol (14): In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler werden 16.7 g (50 mMol) **11**, 200 ccm Äthanol und 10 ccm *Wasser* 3 Stdn. bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit gesätt. wäbr. $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert und der Alkohol im Rotationsverdampfer bei 30° abgedampft. Der verbleibende wäbrig-ölige Rückstand wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden mit *Wasser* gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 8.5 g (90%) helles Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab kristallisiert. Schmp. 52° (Subl.) (Lit.^{23,24}): 52°, Subl., bzw. 49°).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 245° (aus Äthanol) (Lit.²⁴): 245°, aus Äthanol).

Phenylhydrazon: Schmp. 115° (aus Äthanol), Ausb. 71%.

$C_{16}H_{13}N_3S$ (279.4) Ber. C 68.79 H 4.69 N 15.04 S 11.48
Gef. C 68.97 H 4.63 N 15.21 S 11.37

2-Methyl-4-formyl-thiazol (15): Wie vorstehend werden 13.6 g (50 mMol) **12**, 100 ccm Äthanol und 10 ccm *Wasser* 3 Stdn. bei 80° gerührt. Nach Aufarbeitung, wie für **14** beschrieben, erhält man 4.4 g (69%) helles Öl, das nach Reiben mit dem Glasstab kristallisiert. Schmp. 57° (Subl.).

C_5H_5NOS (127.2) Ber. C 47.22 H 3.96 N 11.02 S 25.21
Gef. C 47.14 H 4.08 N 10.96 S 24.68

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 235° (aus Pyridin).

$C_{11}H_9N_5O_4S$ (307.3) Ber. C 42.99 H 2.95 N 22.79 S 10.43
Gef. C 42.99 H 2.91 N 23.08 S 10.73

2-Acetamino-4-formyl-thiazol (16): Wie bei **14** werden 31.4 g (0.1 Mol) **13**, 16.8 g (0.2 Mol) $NaHCO_3$, 200 ccm Äthanol und 10 ccm *Wasser* 3 Stdn. bei 80° gerührt und weiterverarbeitet. Man erhält 14.7 g (87%) **16**, Schmp. 210° (aus Aceton).

$C_6H_6N_2O_2S$ (170.2) Ber. C 42.34 H 3.55 N 16.46 S 18.84
Gef. C 42.10 H 3.50 N 16.30 S 18.95

²³) S. J. Angyal, G. B. Barlin und P. C. Wailes, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1740.

²⁴) A. Silberg, J. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber. **94**, 2887 (1961).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 250° (aus Nitrobenzol).

$C_{12}H_{10}N_6O_5S$ (350.3) Ber. C 41.14 H 2.88 N 23.99 S 9.15
Gef. C 41.11 H 2.89 N 23.80 S 9.07

Phenylhydrazon: Schmp. 210° (Zers.) (aus Äthanol), Ausb. 65%.

$C_{12}H_{12}N_4OS$ (260.3) Ber. C 55.36 H 4.65 N 21.52 S 12.32
Gef. C 55.34 H 4.61 N 21.66 S 12.24

4-Diäthoxymethyl-2-phenyl-thiazol (**17**): In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und $CaCl_2$ -Rohr werden 33.3 g (0.1 Mol) **11** zu einer aus 4.6 g (0.2 g-Atom) Natrium und 300 ccm Äthanol bereiteten Natriumäthylat-Lösung gegeben und 9 Stdn. bei Siedetemp. gerührt. Nach Abkühlen versetzt man mit 200 ccm trockenem Äther und filtriert vom ausgefallenen Natriumbromid, dampft das Filtrat i. Vak. bei 50° ein und destilliert im Kugelrohr. Man erhält 21.6 g (83%) nicht ganz analysenreines **17**. Sdp._{0.2} 147°, n_D^{25} 1.5658.

$C_{14}H_{17}NO_2S$ (263.4) Ber. C 63.85 H 6.51 N 5.32 S 12.18
Gef. C 63.29 H 6.57 N 5.60 S 12.35

5-Brom-4-dibrommethyl-2-phenyl-thiazol (**18**): In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler mit $CaCl_2$ -Rohr und Tropftrichter werden zu 6.7 g (20 mMol) **11** und 1.7 g (10 mMol) Dibenzoylperoxid in 150 ccm $CHCl_3$ innerhalb von 4 Stdn. unter Rühren bei 60° langsam 3.2 g (1 ccm; 20 mMol) Brom in 20 ccm $CHCl_3$ getropft. Nach dem Abkühlen wird die rote Reaktionslösung mit 10proz. wäbr. NaOH-Lösung bis zur Entfärbung ausgeschüttelt, mit Wasser nachgewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhält 6.0 g (73%) farbloses **18**. Schmp. 159° (aus Äthanol).

$C_{10}H_6Br_3NS$ (412.0) Ber. C 29.15 H 1.47 Br 58.19 N 3.40 S 7.78
Gef. C 29.34 H 1.63 Br 58.06 N 3.44 S 7.73

5-Brom-2-phenyl-4-formyl-thiazol (**19**): Wie bei **14** werden 8.2 g (20 mMol) **18**, 200 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser 9 Stdn. bei Siedetemp. gerührt. Nach Aufarbeitung wie bei **14** Ausb. 5.1 g (96%) **19**, Schmp. 92° (aus Äthanol).

$C_{10}H_6BrNOS$ (268.1) Ber. C 44.79 H 2.26 Br 29.80 N 5.22 S 11.96
Gef. C 45.01 H 2.40 Br 29.27 N 5.22 S 12.04

5-Brom-2-acetamino-4-dibrommethyl-thiazol (**20**): In einer Apparatur, wie vorstehend beschrieben, werden zu einer Suspension von 6.3 g (20 mMol) **13** in 150 ccm $CHCl_3$ unter Rühren bei 60° 6.3 g (2 ccm; 40 mMol) Brom in 20 ccm $CHCl_3$ langsam zugetropft. Man läßt über Nacht stehen, schüttelt den Bromüberschuß mit wäbr. Natriumthiosulfatlösung aus, wäscht mit Wasser nach und trocknet mit $MgSO_4$. Nach dem Abdampfen des Chloroforms erhält man 5.9 g (75%) farbloses **20**. Schmp. 214° Zers. (aus Äthanol).

$C_6H_5Br_3N_2OS$ (392.9) Ber. C 18.34 H 1.28 Br 61.02 N 7.13 S 8.16
Gef. C 18.57 H 1.21 Br 60.94 N 7.04 S 8.08

5-Brom-2-acetamino-4-formyl-thiazol (**21**): In einer Apparatur, wie für **18** beschrieben, werden zu 6.8 g (40 mMol) **16** in 150 ccm $CHCl_3$ 9.6 g (3 ccm; 60 mMol) Brom in 20 ccm $CHCl_3$ unter Rühren bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Man arbeitet wie vorstehend auf und erhält 8.4 g (84%) **21**. Schmp. 204° Zers. (aus Aceton).

$C_6H_5BrN_2O_2S$ (249.1) Ber. C 28.93 H 2.02 Br 32.08 N 11.25 S 12.87
Gef. C 29.00 H 2.00 Br 32.44 N 11.25 S 12.58

2-[p-Nitro-phenyl]-4-formyl-thiazol (**23**): In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Anschütz-Aufsatz, KPG-Rührer, Tropftrichter, Thermometer und $CaCl_2$ -Rohr tropft man unter

Rühren zu einer Lösung aus 6.6 g (20 mMol) **11** in 20 ccm konz. *Schwefelsäure* ein Gemisch aus 5 ccm (0.1 Mol) HNO_3 (d 1.51) und 5 ccm konz. Schwefelsäure. Durch Regelung der Tropfgeschwindigkeit hält man die Reaktionstemp. bei 30°. Tags darauf gibt man auf Eis, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Eiswasser neutral und trocknet i. Vak. bei 50° über P_2O_5 . Ausb. 4.2 g (89%) gelbes **23**, Schmp. 164° (aus Äthanol) (Lit.²⁰): 165°.

5-Nitro-2-acetamino-4-dibrommethyl-thiazol (24): Man tropft unter Rühren und Eiskühlung zu einer Suspension von 9.4 g (30 mMol) **13** in 50 ccm *Acetanhydrid* ein Gemisch aus 1.8 ccm (40 mMol) HNO_3 (d 1.51) und 10 ccm Acetanhydrid. Durch Kühlung hält man die Reaktionstemp. bei 10°, rührt nach Abklingen der Reaktion noch bei Raumtemp. bis zur klaren Lösung und destilliert das Acetanhydrid im Rotationsverdampfer weitgehend ab. Der verbleibende Rückstand wird unter Zusatz von Aktivkohle aus trockenem Benzol umkristallisiert. Nach Trocknen i. Vak. erhält man 7.0 g (65%) gelbes **24**, Schmp. 190° (aus Benzol).

$C_6H_5Br_2N_3O_3S$ (359.0) Ber. C 20.07 H 1.40 Br 44.52 N 11.71 S 8.93

Gef. C 20.02 H 1.51 Br 44.81 N 11.67 S 8.86

[228/68]