

IOAN SIMITI und MARIA FARKAS

Beiträge zum Studium einiger Heterocyclen, V *^{**})

Über die Halogenierung und Nitrierung von 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol

Aus dem Organischen Laboratorium der Pharmazeutischen Fakultät
Cluj (Klausenburg), Rumänien
(Eingegangen am 4. März 1965)

Die Halogenierung bzw. Nitrierung von 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol und von Thiobenzimidäure-[3-chlor-2-hydroxy- Δ^1 -propenylester]-hydrochlorid, im letzten Fall von Cyclisierung begleitet, bestätigen die große Reaktivität der Stellung 5 im Thiazolkern; der Einfluß von Halogen- bzw. Nitrosubstituenten auf die Reaktivität der beiden aromatischen Kerne wird besprochen.

Wir konnten früher zeigen, daß Arylthioamide¹⁾ im Gegensatz zu *N*-Aryl-thioharnstoff²⁾ durch Kondensation mit Dichloraceton in Thioimidsäureester-hydrochloride übergehen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir nun das Verhalten des Thiobenzimidäure-[3-chlor-2-hydroxy- Δ^1 -propenylester]-hydrochlorids (**1a**) gegen mehrere Reagenzien geprüft, um Halogene bzw. Nitrogruppen bei gleichzeitiger Cyclisierung einführen zu können. Zunächst studierten wir Halogenierung und Nitrierung des 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazols (**3a**), um die Stellung der eingeführten Gruppen festzustellen und um den gegenseitigen Einfluß der beiden Ringe zu untersuchen.

Das Hydrochlorid **1a** ergibt beim Nitrieren mit Salpetersäure (*d* 1.40 oder 1.42) 4-Chlormethyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol (**3b**), identisch mit dem durch Nitrieren von **3a** gewonnenen³⁾ Produkt. Bei Einführung der Nitrogruppe in den Benzolring wird somit auch der Thiazolring geschlossen. Wird das Hydrochlorid **1a** in der Wärme in Acetanhydrid gelöst und die kalte Lösung anschließend mit Salpetersäure (*d* 1.40 bis 1.42) versetzt, so entsteht kein Nitroderivat, sondern 5-Chlor-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (**3c**), identisch mit dem durch direkte Chlorierung von **3a** wie auch mit dem aus der 4-Hydroxymethyl-Verbindung **2** gewonnenen Produkt⁴⁾.

Daraus kann man folgern, daß sich **1a** unter der Einwirkung von Acetanhydrid cyclisiert, wobei die Salzsäure vom HNO_3 zu Chlor oxydiert wird, welches dann in den Thiazolring in Stellung 5 eintritt. Wird **3a** mit der entsprechenden Menge Salzsäure

*¹) IV. Mitteil.: *J. Simiti und S. Silberg, Rev. roum. de chimie* **1965**, im Druck.

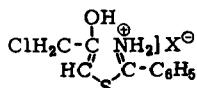
*²) Die Arbeit wurde bei der wissenschaftlichen Session des Medizinisch-Pharmazeutischen Instituts 1963 vorgetragen.

¹) *A. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber.* **94**, 2887 (1961).

²) *I. Simiti, M. Farkas und S. Silberg, Chem. Ber.* **95**, 2672 (1962).

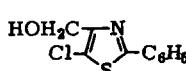
³) *B. S. Friedman, M. Sparks und R. Adams, J. Amer. chem. Soc.* **59**, 2262 (1937).

⁴) *E. H. Huntress und K. Pfister, J. Amer. chem. Soc.* **65**, 1667 (1943).

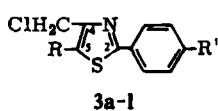


1a: X = Cl

1b: X = Br



2



3a-l

| | R | R' | | R | R' |
|----|-----------------|-----------------|----|-----------------|-----------------|
| 3a | H | H | 3g | Br | NO ₂ |
| 3b | H | NO ₂ | 3h | H | Br |
| 3c | Cl | H | 3i | Br | Br |
| 3d | NO ₂ | H | 3k | NO ₂ | NO ₂ |
| 3e | Br | H | 3l | NO ₂ | Br |
| 3f | Cl | NO ₂ | | | |

mit Acetanhydrid und nachher mit Salpetersäure behandelt, so entsteht in der Tat ebenfalls 3c, was die genannte Annahme bekräftigt. Wird die im Versuchsteil angegebene Temperatur nicht eingehalten, so erhält man ein Gemisch von 3c und 3d.

3c ist auch mit wässriger Hypochloritlösung erhältlich.

Versetzt man 3a in Acetanhydrid bei 60° mit Salpetersäure (d 1.42), so entsteht 5-Nitro-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (3d).

Der Beweis für die Stellung 5 der Nitrogruppe bzw. des Chlors wurde durch Oxydation der betreffenden Verbindungen mit Kaliumpermanganat erbracht, wobei sich ausschließlich Benzoesäure bildet.

Die Bromierung von in Acetanhydrid aufgekochtem 1a sowie von 3a, ebenfalls in Acetanhydrid, ergab in beiden Fällen 5-Brom-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (3e). Ähnlich wie bei der Chlorierung kann 3e auch aus 3a mit Hypobromit bzw. aus Thiobenzimidäsäure-[3-chlor-2-hydroxy-Δ¹-propenylester]-hydrobromid (1b) und Salpetersäure dargestellt werden. Auch die Oxydation von 3e führt nur zu Benzoesäure, was die Stellung 5 des Broms beweist.

Die Halogenierung (Chlor bzw. Brom) unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen führt also in allen Fällen zu einem 5-Halogen-Derivat, was die besondere Reaktionsfähigkeit dieser Stellung unterstreicht.

Die Nitrierung dagegen verläuft unterschiedlich, und die Stellung der eintretenden Nitrogruppe ist vom Lösungsmittel abhängig, da mit Salpetersäure derselben Dichte und bei gleichen Temperaturen verschiedene Verbindungen entstehen (3b bzw. 3d).

Die Nitrierung von 3c bzw. die Chlorierung von 3b führen zum gleichen Produkt, dem 5-Chlor-4-chlormethyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol (3f).

In ähnlicher Weise entsteht 5-Brom-4-chlormethyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol (3g) bei der Nitrierung des Brom-thiazols 3e oder durch Bromierung von 3b.

Die Einführung eines weiteren Halogenatoms in den Benzolring von 3e gelang nicht einmal in Gegenwart von Katalysatoren (Ag₂SO₄, Eisenspäne); das von uns auf indirektem Wege erhaltene 4-Chlormethyl-2-[*p*-brom-phenyl]-thiazol (3h)¹⁾ konnte dagegen in 5-Stellung bromiert werden; die Oxydation des Bromierungsproduktes (3i) liefert *p*-Brom-benzoesäure, was die Einführung des zweiten Bromatoms in den Thiazolring bestätigt.

Die Nitrierung des 5-Nitro-thiazols **3d** ergibt 5-Nitro-4-chlormethyl-2-[*p*-nitrophenyl]-thiazol (**3k**), während die Einführung der zweiten Nitrogruppe in Stellung 5 des Thiazolrings durch Nitrierung von **3b** nicht gelingt. Das Bromderivat **3h** dagegen kann zum 5-Nitro-thiazol **3l** nitriert werden.

Nach diesen Versuchen sind die Stellung 5 im Thiazolring und dann die *para*-Stellung im Benzolring die reaktivsten Positionen im 4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol (**3a**).

Zwischen den beiden aromatischen Ringen besteht eine starke Wechselwirkung, wobei der Thiazolring und insbesondere dessen 5-Stellung durch den Phenylrest aktiviert wird, was durch die Anfälligkeit des ersteren gegenüber Oxydantien zum Ausdruck kommt. Der Einfluß des Thiazolrings auf die *para*-Stellung des Benzolrings zeigt sich nur bei der Nitrierung und ist auch dann von der Natur des Lösungsmittels abhängig.

Ein Halogenatom bzw. eine Nitrogruppe in 5-Stellung des Thiazolrings führt zu einer Desaktivierung des Benzolrings, der jetzt nicht einmal in Gegenwart von Katalysatoren mehr halogeniert werden kann. Die Desaktivierung der *para*-Stellung im Benzolkern zeigt sich auch bei der Einführung einer weiteren Nitrogruppe im Falle des 5-Nitro-thiazols, wozu energische Bedingungen (rauchende Salpetersäure) benötigt werden. Halogensubstituenten in Stellung 5 des Thiazolkerns bedingen keine solch starke Desaktivierung der *para*-Stellung; die Nitrierung gelingt in diesem Falle auch mit Salpetersäure von *d* 1.40. Ein Halogenatom im Benzolring in *para*-Stellung verursacht auch keine beträchtliche Desaktivierung der Stellung 5 des Thiazolkerns bei der Halogenierung bzw. Nitrierung. Steht dagegen in *para*-Stellung eine Nitrogruppe (deren desaktivierende Wirkung bei der Halogenierung noch nicht ausgeprägt ist), so läßt diese die Einführung einer weiteren Nitrogruppe in 5-Stellung des Thiazolrings unter keinen Bedingungen zu.

Ein Vergleich mit Biphenyl lehrt, daß die Unabhängigkeit der beiden Ringe in den Substitutionsreaktionen — wo bei der Nitrierung bzw. Halogenierung *p,p'*-Dinitro- bzw. *p,p'*-Dihalogen-biphenyl entsteht — nicht beibehalten wird.

Diese Beobachtungen sollen in einer weiteren Mitteilung noch vervollständigt werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

*4-Chlormethyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol (3b)*

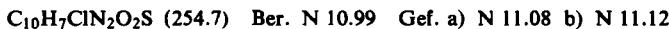
a) 2 g *4-Chlormethyl-2-phenyl-thiazol (3a)*, gelöst in 2 ccm konz. Schwefelsäure, werden mit einem Gemisch von 6 ccm konz. Schwefelsäure und 4 ccm Salpetersäure (*d* 1.40) versetzt, wobei die Temperatur 60° nicht überschreiten soll. Man erwärmt die Lösung 1/2 Stde. auf 60°, gießt auf Eis, saugt ab und kristallisiert das Produkt mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 119–120°.

C₁₀H₇ClN₂O₂S (254.7) Ber. N 10.99 Gef. N 11.08

b) 4 g *Thiobenzimididsäure-[3-chlor-2-hydroxy-Δ¹-propenylester]-hydrochlorid (1a)* versetzt man unter Eiskühlung mit 12 ccm konz. Schwefelsäure und 8 ccm Salpetersäure (*d* 1.40),

*) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

beläßt $\frac{1}{2}$ Stde. unter Eiskühlung, gießt auf Eis, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 119–120°.



5-Chlor-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (3c)

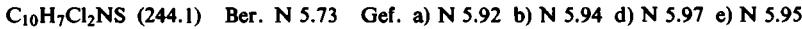
a) Durch die filtrierte Lösung von 2 g 3a in 5 ccm Essigsäure leitet man 40 Min. lang *Chlor*, gießt dann auf Eis, saugt ab und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 83–84°.

b) 0.5 g 1a kocht man mit 3 ccm *Acetanhydrid* kurz auf, kühlte die Lösung und versetzt mit 1 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.42), wobei die Temperatur unter 5° gehalten werden muß; nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen auf Eis wird auf Eis gegossen und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 82–83°.

c) *4-Hydroxymethyl-2-phenyl-thiazol* (2) wird durch Behandeln mit Thionylchlorid ebenfalls in 3c übergeführt⁵⁾.

d) 0.5 g 3a werden unter Rühren in 75 ccm 5-proz. *NaOCl*-Lösung suspendiert, mit konz. Salzsäure angesäuert und im geschlossenen Gefäß einige Stdn. stehengelassen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 81–82°.

e) 0.5 g 3a werden mit der äquimolaren Menge konz. *Salzsäure* in der Wärme in 3 ccm *Acetanhydrid* gelöst. Die gekühlte Lösung versetzt man mit 1 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.40) (Temp. unter 10°), läßt $\frac{1}{2}$ Stde. bei Raumtemperatur stehen, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 82–83°.



Alle Misch-Schmelzpunkte sind ohne Depression.

5-Nitro-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (3d): 2 g 3a in 12 ccm *Acetanhydrid* versetzt man mit 4 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.42) bei <60°, erwärmt $\frac{1}{2}$ Stde. auf 60°, gießt auf Eis, saugt ab und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 124–125°.

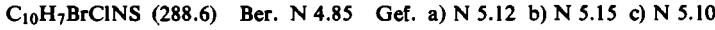


5-Brom-4-chlormethyl-2-phenyl-thiazol (3e)

a) 0.5 g 1a kocht man mit 3 ccm *Acetanhydrid* auf, schüttelt die abgekühlte Lösung mit 0.6 g *Brom* gut durch, läßt $\frac{1}{2}$ Stdn. bei Raumtemperatur stehen, gießt auf Eis und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 87–88°.

b) 1 g 3a suspendiert man unter kräftigem Rühren in 30 ccm 5-proz. *NaOBr*-Lösung, säuert mit konz. Salzsäure an, läßt einige Stdn. bei Raumtemp. stehen und gießt auf Eis. Schmp. 87–88° (aus Äthanol).

c) 0.58 g *Thiobenzimidäsäure-[3-chlor-2-hydroxy-Δ¹-propenylester]-hydrobromid* (1b) kocht man mit 5 ccm *Acetanhydrid* kurz auf, versetzt die gekühlte Lösung mit 1.7 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.42), läßt $\frac{1}{2}$ Stde. bei Raumtemperatur stehen und gießt auf Eis. Schmp. 88–89° (aus Äthanol).



Die Misch-Schmelzpunkte der drei Präparate zeigen miteinander keine Depression.

5-Chlor-4-chlormethyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol (3f)

a) 0.5 g 3c in 2 ccm konz. Schwefelsäure werden mit einem Gemisch von 1.5 ccm konz. Schwefelsäure und 1 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.42) versetzt, $\frac{1}{2}$ Stde. auf 60° erwärmt und auf Eis gegossen. Schmp. 155–156° (aus Äthanol).

⁵⁾ I. Simiti und S. Silberg, Derivați tiazolici de azotiperită, Session d. Medizinisch-Pharmaz. Instituts, 1965, im Druck.

b) Durch die filtrierte Lösung von 1.7 g **3b** in 60 ccm Essigsäure leitet man 1 Stde. lang *Chlor*, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 159–160°.

c) 1 g **3b** suspendiert man unter kräftigem Rühren in ca. 400 ccm 5-proz. *NaOCl*-Lösung, säuert mit konz. Salzsäure an, läßt einige Std. stehen, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 154–155°.



Alle Misch-Schmelzpunkte sind ohne Depression.

5-Brom-4-chlormethyl-2-[p-nitro-phenyl]-thiazol (3g)

a) 0.3 g **3e** werden mit 0.75 ccm konz. Schwefelsäure und 0.5 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.40) versetzt, 1/2 Stde. bei Raumtemperatur stehengelassen und auf Eis gegossen. Schmp. 149 bis 150° (aus Äthanol).

b) Die Lösung von 0.6 g **3b** in 11 ccm *Acetanhydrid* versetzt man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren mit 1.8 g *Brom*, läßt 1/2 Stde. bei Raumtemperatur stehen, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um (Tierkohle). Schmp. 151–152°.



Der Misch-Schmp. ist ohne Depression.

5-Brom-4-chlormethyl-2-[p-brom-phenyl]-thiazol (3i): 0.25 g *4-Chlormethyl-2-[p-brom-phenyl]-thiazol (3h)*¹⁾ in 3.5 ccm *Acetanhydrid* versetzt man unter Eiskühlung mit 0.7 g *Brom*, läßt 1/2 Stde. bei Raumtemperatur stehen, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 140–141°.



5-Nitro-4-chlormethyl-2-[p-nitro-phenyl]-thiazol (3k): 0.4 g **3d** in 1.32 ccm konz. Schwefelsäure versetzt man unterhalb von 20° mit 0.88 ccm *rauchender Salpetersäure*, läßt 1/2 Stde. bei Raumtemp. stehen, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um (Tierkohle). Schmp. 123–124°.



Die Misch-Schmelzpunkte mit allen anderen Nitroderivaten zeigen beträchtliche Depressionen.

5-Nitro-4-chlormethyl-2-[p-brom-phenyl]-thiazol (3l): 0.3 g **3h** in 6 ccm *Acetanhydrid* versetzt man unterhalb von 60° mit 2 ccm *Salpetersäure* (*d* 1.42), erwärmt dann 1/2 Stde. auf 60°, gießt auf Eis und kristallisiert mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 143–144°.



[102/65]