

16. Über Thiazolyl-isopropylamine

von Max Erne, F. Ramirez und A. Burger.

(7. XII. 50.)

Eine Reihe N-heterocyclischer Verbindungen, welche entweder β -Aminoäthyl- oder β -Aminopropyl-Gruppen enthalten, wurde von verschiedenen Autoren untersucht, um festzustellen, ob diese Amine histaminartig wirken, oder aber den adrenergischen Aminen gleichen¹⁾.

Adrenergische Amine mit einer β -Aminoäthyl-Gruppe sind von solchen mit einer β -Aminopropyl-Gruppe im allgemeinen verschieden in ihrer Wirksamkeit. Die ersteren bewirken eine kurz andauernde, die letzteren eine länger andauernde, meist aber schwächere, oft noch von einer Stimulation des Zentralnervensystems begleitete Gefäßverengung. Die längere Wirkungsdauer der β -Aminopropyl-Verbindungen wurde von *Beyer & Morrison*²⁾ auf die Resistenz derselben gegen Dehydrierung durch Amino-oxydase zurückgeführt.

Die einzige in der Thiazol-Reihe bekannte β -Aminopropyl-Verbindung, 1-[4'-Methyl-thiazolyl-(2')]-2-aminopropan, zeigte schwache Stimulation des Zentralnervensystems; auch deren N-Methyl-Derivat wirkte analog³⁾. Die Verbindungen wurden nicht auf Histaminaktivität untersucht. Als weiteres Vergleichsmaterial haben wir nun 1-[Thiazolyl-(4')]-2-aminopropan und 1-[Thiazolyl-(5')]-2-aminopropan dargestellt.

Durch Kondensation von DL- β -Aminobuttersäure mit Phtal säureanhydrid wurde β -Phtalimidobuttersäure (I) dargestellt. Aus der letzteren wurde das Säurechlorid II gewonnen und dieses mit Diazomethan zu 1-Diazo-4-phtalimido-butanon-(2) (III) umgesetzt. Behandeln mit HCl gab sodann 1-Chlor-4-phtalimido-butanon-(2) (IV). Dieses Chlorketon konnte mit Thioformamid kondensiert werden, wobei man 1-[Thiazolyl-(4')]-2-phtalimido-propan (V) erhielt. Durch stufenweise Hydrolyse — zuerst alkalisch, dann sauer — gewann man daraus 1-[Thiazolyl-(4')]-2-aminopropan (VI). Dieses Amin wurde auch noch auf einem anderen Wege dargestellt. Ausgehend von Thiazol-4-carbonsäure-äthylester, der, wie wir fanden, durch Kondensation von Brombrenztraubensäure-äthylester mit Thioformamid in guter Ausbeute dargestellt werden kann, gewinnt man über das bekannte Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid durch Umsatz mit Benzolsulfochlorid

¹⁾ Siehe *H. Erlenmeyer & M. Müller*, *Helv.* **28**, 922 (1945); *A. Burger & G. E. Ulyot*, *J. Org. Chem.* **12**, 342 (1947); *H. M. Lee & R. G. Jones*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **95**, 71 (1949); *R. G. Jones, E. C. Kornfeld & K. C. McLaughlin*, *Am. Soc.* **72**, 4526 (1950).

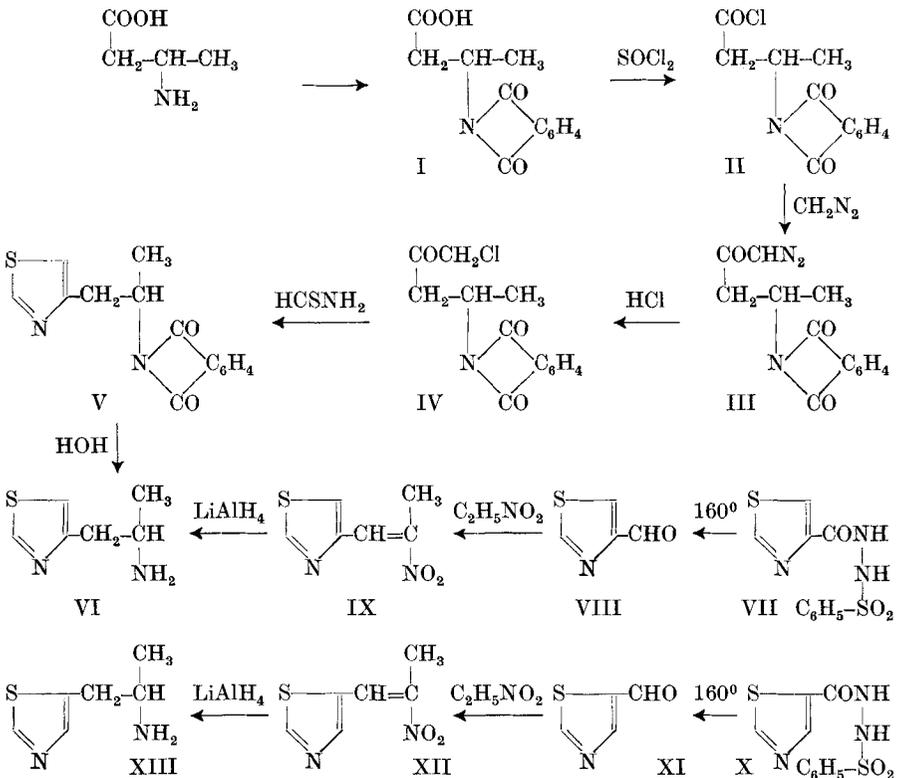
²⁾ *Ind. and Eng. Chem.* **37**, 143 (1945).

³⁾ *T. Ekstrand*, *Acta Chem. Scand.* **2**, 727 (1948).

Thiazol-4-carbonsäure-phenylsulfonyl-hydrazid (VII). Pyrolyse dieser Verbindung nach *Stevens-McFadyen* gibt sodann Thiazol-4-aldehyd (VIII). Daraus stellt man durch Kondensation mit Nitroäthan 1-[Thiazolyl-(4')]-2-nitropropen-(1) (IX) dar, welches bei der Reduktion mit LiAlH_4 das gewünschte 1-[Thiazolyl-(4')]-2-aminopropan (VI) liefert.

Das isomere 1-[Thiazolyl-(5')]-2-aminopropan (XIII) wurde auf gleiche Weise, ausgehend vom bekannten Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid über Thiazol-5-carbonsäure-phenylsulfonyl-hydrazid (X), Thiazol-5-aldehyd (XI) und 1-[Thiazolyl-(5')]-2-nitropropen-(1) (XII) erhalten. Zur Darstellung von Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid benötigt man Thiazol-5-carbonsäure-methylester. *Erlenmeyer, Mengisen & Prijs* haben diesen Ester durch Verseifen des entsprechenden Äthylesters und Verestern der Thiazol-5-carbonsäure mit Diazomethan gewonnen¹⁾. Wir konnten nun Thiazol-5-carbonsäure-methylester direkt durch Kondensation von Chlor-formylessigsäure-methylester mit Thioformamid herstellen.

Über die biologische Untersuchung der beiden Amine wird *E. J. Fellows*²⁾ später berichten.



¹⁾ Helv. **30**, 1865 (1947).

²⁾ *Smith, Kline and French Laboratories, Philadelphia, Pa., U.S.A.*

Experimenteller Teil¹⁾.

β -Phtalimidobuttersäure (I): a) Hydrat. 20,5 g β -Aminobuttersäure²⁾, mit 29,5 g Phtalsäureanhydrid innig verrieben, werden auf 160° erhitzt. Unter Aufschäumen und Destillieren des gebildeten Wassers tritt Reaktion ein. Unter gelegentlichem Rühren wird eine Stunde auf 160° gehalten. Zu der klaren, braunen Schmelze gibt man 50 cm³ Alkohol und lässt die Lösung in 500 cm³ Wasser einlaufen. Der weisse Niederschlag wird aus 1500 cm³ Wasser umkristallisiert. Man erhält so 40 g (80% der Theorie) des Hydrates in farblosen, glänzenden Blättchen vom Smp. 105–106°.

$C_{12}H_{11}O_4N, H_2O$ Ber. C 57,36 H 5,22% Gef. C 57,82 H 5,35%

b) Wasserfrei. 40 g des Hydrates werden mit 300 cm³ absolutem Benzol destilliert, wobei sich das Hydrat allmählich löst und das Wasser azeotrop mit dem Benzol übergeht. Der Rest des Benzols wird im Vakuum entfernt. Ausbeute 36 g (quantitativ), Smp. 119 bis 122°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Benzol erhält man farblose Prismen vom Smp. 121–122°.

$C_{12}H_{11}O_4N$ Ber. C 61,79 H 4,75 N 6,01%
Gef. ,, 62,16 ,, 4,74 ,, 6,12%

β -Phtalimidobutyrylchlorid (II). 70 g der wasserfreien Säure I werden mit 40 g Thionylchlorid³⁾ auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich das Ganze verflüssigt. Der Überschuss an Thionylchlorid wird sodann im Vakuum entfernt, der ölige Rückstand mit 200 cm³ absolutem Hexan versetzt und unter Schütteln in Eis abgekühlt. Das Säurechlorid wird hierauf abgesaugt und mit etwas absolutem Hexan gewaschen. Ausbeute 68 g (90% der Theorie), Smp. 75–79°. Zur Analyse wurde mehrmals aus absolutem Hexan umkristallisiert, wobei man farblose Prismen vom Smp. 81–82° erhält.

$C_{12}H_{10}O_3NCl$ Ber. N 5,59% Gef. N 5,35%

1-Diazo-4-phtalimido-butanon-(2) (III). 68 g des rohen Säurechlorids II werden unter Eiskühlung in kleinen Portionen in eine trockene Lösung von 36 g Diazomethan in 1500 cm³ Äther eingetragen. Schon während des Eintragens kristallisiert das Diazoketon III in gelben Nadeln. Zur Analyse wurde eine kleine Menge aus Isopropyläther umkristallisiert. Hellgelbe, filzige Nadeln vom Smp. 114–115° (Zers.).

$C_{13}H_{11}O_3N_3$ Ber. N 16,34% Gef. N 16,36%

1-Chlor-4-phtalimido-butanon-(2) (IV). Das oben beschriebene Gemisch von Diazoketon III und Äther wird über Nacht stehengelassen. Dann leitet man unter Rückflusskühlung HCl ein, wobei der Äther ins Sieden gerät. Die gelben Kristalle gehen nach und nach in Lösung und es scheidet sich eine geringe Menge Teer ab. Nach dem Filtrieren der Lösung wird der Äther im Vakuum entfernt und der Rückstand unter Zusatz von Norit aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 60 g schwach gelbliches Chlorketon vom Smp. 102–105° (75% der Theorie, auf β -Phtalimidobuttersäure berechnet). Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert. Farblosé Prismen vom Smp. 105–106°.

$C_{13}H_{12}O_3NCl$ Ber. C 58,76 H 4,55 N 5,27%
Gef. ,, 59,18 ,, 4,79 ,, 5,10%

1-[Thiazolyl-(4')]-2-phtalimido-propan (V). Zu einer Suspension von 53 g Chlorketon IV in 100 cm³ Äther wird eine Lösung von 14 g Thioformamid⁴⁾ in 100 cm³ Äther gegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Das ölige Reaktionsgemisch wird mit 6-n. HCl ausgezogen, der Auszug zur Entfernung nichtbasischer Anteile ausgeäthert und dann unter Eiskühlung mit K_2CO_3 alkalisch gemacht. Der graugelbe Niederschlag wiegt nach einmaligem Um-

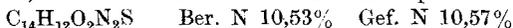
¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ H. Scheibler, B. 45, 2278 (1912).

³⁾ Das Säurechlorid kann in gleicher Ausbeute auch mit PCl_5 dargestellt werden.

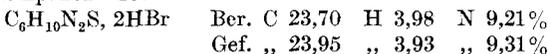
⁴⁾ Das in dieser Arbeit verwendete Thioformamid wurde uns von Dr. E. Pierson, Merck & Co., Elkton, Va., in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

kristallisieren aus Alkohol 44 g (80% der Theorie). Zur Analyse wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert, wobei man farblose Prismen vom Smp. 107—108° erhält.

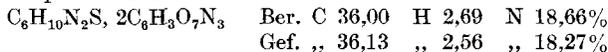


1-[Thiazolyl-(4')]-2-amino-propan (VI): a) Durch Hydrolyse von 1-[Thiazolyl-(4')]-2-phthalimido-propan (V), 54,5 g V werden in 100 cm³ 10-proz. NaOH durch halbstündiges Erwärmen auf dem Wasserbad aufgelöst. Man versetzt dann mit 200 cm³ konz. HCl und erhitzt drei Stunden zum Sieden, wobei die gebildete Phtalsäure (als Di-p-bromphenacylester identifiziert) langsam auskristallisiert. Das Ganze wird in Eis gekühlt, mit 33-proz. NaOH stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand destilliert bei 110—112°/12 mm. Ausbeute 18,5 g (65% der Theorie). Das Amin VI ist ein farbloses Öl, das sich beim Stehen langsam gelb färbt.

Das Dihydrobromid wurde durch Einleiten von HBr in die ätherische Lösung desamins hergestellt und aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert. Farblose, glitzernde Blättchen vom Smp. 201—203°.



Das Dipikrat wurde zur Analyse mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 183—184°.



b) Durch Reduktion von 1-[Thiazolyl-(4')]-2-nitropropen-(1) (IX). Eine Lösung von 1,2 g IX (siehe unten) in 50 cm³ absolutem Äther lässt man rasch unter Rühren und Eiskühlung zu einem Gemisch von 720 mg LiAlH₄ und 50 cm³ absolutem Äther zulaufen. Man rührt noch 15 Minuten bei Zimmertemperatur, zersetzt das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 30 cm³ 2-n. H₂SO₄ und trennt die Ätherschicht von der sauren Lösung. Letztere wird unter Eiskühlung mit 33-proz. NaOH stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der eingeeengte Extrakt wird mit alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt und das ausfallende Pikrat abgesaugt. Ausbeute 1,25 g (30% der Theorie). Nach Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt das Pikrat bei 183—184°. Das Dihydrobromid bildet farblose Blättchen vom Smp. 201—203°. Die Mischproben dieser Derivate (mit den unter a) beschriebenen zeigen keine Schmelzpunktserniedrigung.

Thiazol-4-carbonsäure-äthylester. Zu 253 g Brombrenztraubensäure-äthylester¹⁾ in 600 cm³ Äther lässt man unter Rückflusskühlung eine Lösung von 104 g Thioformamid in 1 l Äther zulaufen, wobei unter Aufsieden des Äthers und milchiger Trübung Reaktion eintritt. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Man versetzt mit 1 l Wasser und neutralisiert mit NaHCO₃. Nun wird ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 132 g (65% der Theorie) Thiazol-4-carbonsäure-äthylester vom Sdp.₁₈ 142—145°. Der Ester erstarrt in der Vorlage. Smp. 57° (Lit. Sdp.₁₂ 130—131°, Smp. 57°²⁾).

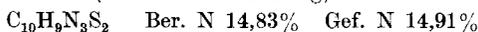
Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid. 78,5 g Thiazol-4-carbonsäure-äthylester werden mit 26 g Hydrazinhydrat eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei man eine klare Lösung erhält. Nach Zusatz von 20 cm³ Alkohol kristallisieren nach dem Abkühlen 55 g Hydrazid. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge gewinnt man weitere 2 g. Gesamtausbeute 80% der Theorie. Smp. 141—144°. Nach Umkristallisieren aus Alkohol liegt der Schmelzpunkt bei 143—144° (Lit. 144°²⁾).

Thiazol-4-carbonsäure-phenylsulfonyl-hydrazid (VII). Zu einer Suspension von 57 g Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid in 500 cm³ absolutem Pyridin werden unter Rühren und Eiskühlung 60 cm³ Benzolsulfochlorid zugesetzt. Die erhaltene klare, gelbe Lösung giesst man nach 12stündigem Stehen auf Eis, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Wasser. Das Rohprodukt wird im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet und von anhaftendem Pyridin befreit. Zur Weiterverarbeitung ist dieses Rohprodukt genügend rein: nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol beträgt die Ausbeute 90% der Theorie (Smp.

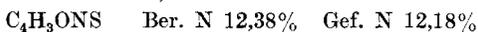
¹⁾ S. Archer & G. Pratt, Am. Soc. **66**, 1656 (1944).

²⁾ H. Erlenmeyer & Ch. J. Morel, Helv. **28**, 362 (1945).

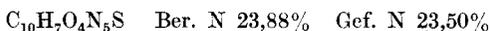
208—214⁰). Zur Analyse wurde noch mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 213—214⁰ (unter Gasentwicklung).



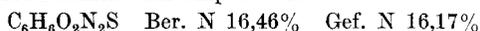
Thiazol-4-aldehyd (VIII). 56,5 g feingepulvertes VII werden unter Rühren in 300 cm³ Äthylenglykol suspendiert, während 5 Minuten in ein auf 160⁰ vorgeheiztes Bad getaucht und dann mit 56 g wasserfreiem Na₂CO₃ versetzt. Bald erhält man unter lebhafter Gasentwicklung eine braune Lösung. Nach 15 Minuten wird in 600 cm³ Wasser gegossen, die Lösung mit wasserfreiem Natriumacetat oder mit K₂CO₃ gesättigt und mit total 2 l Chloroform in 10 Portionen extrahiert. Eine am Anfang der Extraktion sich etwa bildende Emulsion kann durch Filtrieren beseitigt werden. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Chloroform abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₁₆ 100—102⁰. Das Destillat erstarrt in der Vorlage. Ausbeute 5,5 g (25% der Theorie). Zur Analyse wurde mehrmals aus Hexan umkristallisiert, wobei man farblose Prismen vom Smp. 65—66⁰ erhält.



2,4-Dinitrophenylhydrazon: orangefarbene Nadelchen vom Smp. 250—252⁰ (aus Methanol).



1-[*Thiazolyl*-(4')]-2-nitropropen-(1) (IX). 1,15 g Thiazol-4-aldehyd (VIII) werden in 0,85 cm³ Nitroäthan gelöst und mit 3 Tropfen n.-Butylamin versetzt. Die Lösung färbt sich gelb und erwärmt sich etwas. Nach kurzer Zeit hat sich das Reaktionsgemisch rot gefärbt, nach einem Tag haben sich Wassertropfen und nach zwei Tagen grosse, gelbe Prismen abgeschieden. Diese werden nach total 6 Tagen abgesaugt und mit etwas Isopropyläther gewaschen. Ausbeute 1,25 g (73% der Theorie). Smp. 97—99⁰. Aus Isopropyläther erhält man gelbe Prismen vom Smp. 99—100⁰.

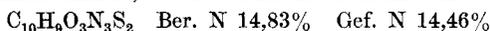


Thiazol-5-carbonsäure-methylester.

a) Chlor-formylessigsäure-methylester. Zu 46 g unter Xylol pulverisiertem, in 800 cm³ absolutem Äther suspendiertem Natrium gibt man unter Rühren und Eiskühlung 50 cm³ einer Mischung von 216 g Chloressigsäure-methylester, 120 g Methylformiat und 80 cm³ absolutem Methanol zu und wartet bis die Reaktion in Gang kommt. Der Rest der Mischung wird dann während 3 Stunden zugetropft. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur zersetzt man mit 150 cm³ 30-proz. Methanol, dann mit 500 cm³ Wasser und trennt ab. Die wässrige Schicht wird sodann unter Eiskühlung mit 200 cm³ konz. HCl angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand gibt beim Destillieren im Vakuum 120 g Chlor-formylessigsäure-methylester vom Sdp.₁₅ 40—85⁰ 1). Das Destillat erstarrt beim Erkalten. Ausbeute 46% der Theorie.

b) Kondensation mit Thioformamid. Eine Lösung von 120 g Chlor-formylessigsäure-methylester in 200 cm³ Äther wird zu 65 g Thioformamid in 200 cm³ Äther gegeben und der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert, wobei gegen Ende der Destillation unter heftigem Aufsieden die Kondensation einsetzt und das Ganze zu einer braunen Kristallmasse erstarrt. Man versetzt mit Wasser, neutralisiert mit NaHCO₃ und extrahiert mit Äther. Der Ätherrückstand wird im Vakuum destilliert. Sdp.₁₈ 100—105⁰. Das Destillat erstarrt in der Vorlage. Nach Umkristallisieren aus Hexan schmilzt der Ester bei 68—69⁰ (Lit. Sdp.₁₄ 98—99⁰, Smp. 68—69⁰)²). Ausbeute 63 g (50% der Theorie).

Thiazol-5-carbonsäure-phenylsulfonyl-hydrazid (X). 57 g Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid²) in 500 cm³ absolutem Pyridin werden, wie bei Verbindung VII beschrieben, mit 60 cm³ Benzolsulfochlorid umgesetzt. Das Rohprodukt (110 g) ist nach dem Trocknen über Schwefelsäure genügend rein zur Weiterverarbeitung. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man in 90% Ausbeute die Verbindung X. Zur Analyse wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert, wobei man farblose Nadeln vom Smp. 187—188⁰ erhält.



1) Siehe U.S.P. 2.405.820, Ref. Chem. Abstr. **40**, 7233 (1946).

2) H. Erlenmeyer, W. Mengisen & B. Prijs, Helv. **30**, 1865 (1947).

Thiazol-5-aldehyd (XI). Dieser Aldehyd wurde analog wie der Thiazol-4-aldehyd (VIII) dargestellt. Aus 56,5 g X erhält man 6 g (30% der Theorie) Thiazol-5-aldehyd als farbloses Öl vom Sdp.₁₆ 92—94°.

Das rote 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 238—240° (aus Methanol).

$C_{10}H_7O_4N_5S$ Ber. N 23,88% Gef. N 23,72%

Semicarbazon: farblose Blättchen vom Smp. 210—212° (aus Methanol).

$C_5H_6ON_4S$ Ber. N 32,92% Gef. N 32,77%

1-[Thiazolyl-(5')]-2-nitropropen-(1) (XII). Diese Verbindung wurde wie das Isomere IX dargestellt. Aus 4,5 g Thiazol-5-aldehyd, 3,6 cm³ Nitroäthan und 5 Tropfen n-Butylamin erhält man nach 9tägigem Stehen 3 g (46% der Theorie) 1-[Thiazolyl-(5')]-2-nitropropen-(1). Vom dritten, manchmal erst vom fünften Tage an beginnen sich Kristalle abzuschneiden. Zur Analyse wurde aus Isopropyläther oder Methanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Smp. 106—107°.

$C_6H_6O_2N_2S$ Ber. N 16,46% Gef. N 16,28%

1-[Thiazolyl-(5')]-2-aminopropan (XIII). Eine Lösung von 3 g XII in 300 cm³ absolutem Äther wird unter Rühren und Eiskühlung rasch zu einem Gemisch von 1,8 g LiAlH₄ und 100 cm³ absolutem Äther zulaufen gelassen. Darauf wird 15 Minuten bei Zimmertemperatur weitergerührt. Unter Eiskühlung zersetzt man dann mit 50 cm³ 2-n. H₂SO₄ und trennt ab. Die wässrige Schicht wird mit 33-proz. NaOH unter Eiskühlung stark alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die mit Na₂SO₄ getrocknete Lösung wird hierauf eingengt und mit HBr-Gas behandelt. Dabei fällt ein gelbes Öl aus, das teilweise kristallisiert. Das Ganze wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Nach Entfärben mit Norit versetzt man die eingengte Lösung bis zur Trübung mit Äthylacetat und lässt abkühlen. Ausbeute 1,7 g (31% der Theorie). Smp. 248° (Zers.). Zur Analyse wurde mehrmals aus Methanol-Äthylacetat umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Smp. 251—253° (Zers.).

$C_6H_{10}N_2S$, 2HBr Ber. C 23,70 H 3,98 N 9,21%

Gef. „ 24,00 „ 4,17 „ 8,93%

Dipikrat: gelbe Nadeln vom Smp. 187—188° (aus Alkohol oder Wasser).

$C_6H_{10}N_2S$, 2C₆H₅O₇N₃ Ber. C 36,00 H 2,69 N 18,66%

Gef. „ 36,02 „ 2,81 „ 18,37%

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie*, Basel, und der *Earll McConnell Foundation of New York* zu Dank verpflichtet.

Die Mikroanalysen wurden mit Unterstützung der Firma *Smith, Kline and French Laboratories*, Philadelphia, Pa., durch *Clark Microanalytical Laboratory*, Urbana, Ill., ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Darstellung von 1-[Thiazolyl-(4')]-2-aminopropan und 1-[Thiazolyl-(5')]-2-aminopropan beschrieben. Beide Amine wurden aus den entsprechenden Thiazol-carbonsäureestern über die Aldehyde, Kondensation derselben mit Nitroäthan und Reduktion der so erhaltenen Nitro-olefine mit LiAlH₄ gewonnen. Zum Vergleich wurde 1-[Thiazolyl-(4')]-2-aminopropan noch auf einem anderen Wege dargestellt. Ausgehend von DL-β-Phtalimidobuttersäure konnte auf bekannte Art der Thiazolring aufgebaut werden. Weiterhin wurden die Darstellungsmethoden für die als Ausgangsmaterial benötigten Thiazol-4-carbonsäure-äthylester und Thiazol-5-carbonsäure-methylester wesentlich verbessert.

Cobb Chemical Laboratory, University of Virginia,
Charlottesville, Va., U.S.A.