

I. Simiti und Maria Farkas

Die Anwendung der Sommelet-Reaktion bei 2-Aryl-4-chlormethyl-5-brom-thiazolen

Beiträge zum Studium einiger Heterocyclen XXXI.

Aus der Fakultät für Pharmazie, Institut für Medizin und Pharmazie, Cluj-Rumänien.
(Eingegangen am 24. Februar 1973).

Das Verhalten von 2-Aryl-4-chlormethyl-5-brom-thiazolen unter den Bedingungen der direkten und indirekten Sommelet-Reaktion wird beschrieben.

Sommelet Reaction with 2-Aryl-4-chloromethyl-5-bromo-thiazoles

The behaviour of 2-aryl-4-chloromethyl-5-bromo-thiazoles in Sommelet's reaction performed in the direct and indirect way is studied.

In vorangegangenen Arbeiten befaßten wir uns mit der Anwendung der Sommelet-Reaktion bei 2-R-4-chlormethyl-thiazolen und zeigten, daß auf diese Weise leicht die entsprechenden Aldehyde dargestellt werden können¹⁻⁵). Nachdem wir beobachteten, daß bei der Synthese von 2-Phenyl-4-formyl-5-brom-thiazol nach der Sommelet-Reaktion¹⁾ Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden müssen, wurde nun der Verlauf dieser Reaktion bei 2-(4'-X-Phenyl)-4-chlormethyl-5-brom-thiazolen untersucht und verfolgt, wie die X-Substituenten und das Bromatom am C-5 des Thiazolrings diesen beeinflussen (Schema 1).

Wir führten die Sommelet-Reaktion direkt durch Erhitzen der Chlormethylderivate **1a – e** mit Urotropin in 50proz. Essigsäure und indirekt durch Erhitzen der Urotropinsalze der Verbindungen **1a – e** im gleichen Lösungsmittel durch. Im ersten Fall bilden sich die entsprechenden Aldehyde **2a – e** nicht, im zweiten Fall entstehen sie begleitet von Nebenprodukten.

1 I. Simiti und M. Farkas, Bull. soc. chim. France 9, 3862 (1968).

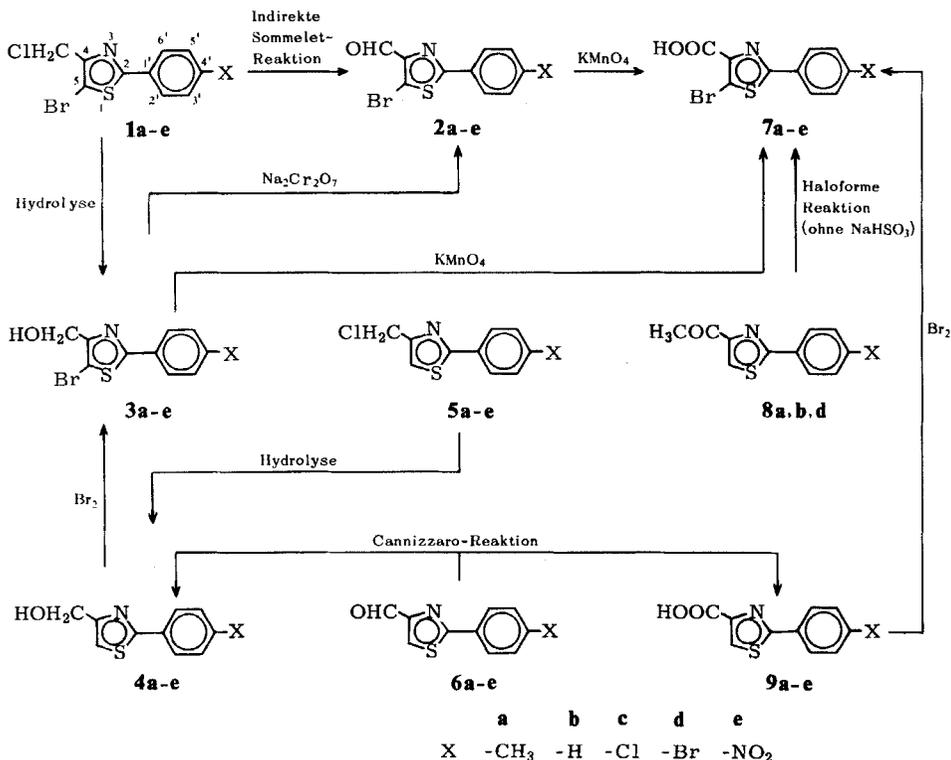
2 I. Simiti und M. Farkas, Acta chim., im Druck.

3 Al. Silberg, I. Simiti und H. Mantsch, Chem. Ber. 94, 11, 2887 (1961).

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

5 I. Simiti und G. Hintz, Pharmazie 27, 146 (1972).

Schema 1



Um die optimalen Bedingungen zur Darstellung von 2-(4'-X-Phenyl)-4-formyl-5-brom-thiazolen zu bestimmen, untersuchten wir das Verhalten der Urotropinsalze in verschiedenen Reaktionsmedien (Wasser, 60proz. Äthanol, 50- und 70proz. Essigsäure) und fanden die besten Resultate bei 75proz. Essigsäure.

Die Darstellung von 2a – e durch die Sommelet-Reaktion ist nur auf indirektem Wege möglich, d. h. die Urotropinsalze der entsprechenden Chlormethylderivate werden isoliert und nachträglich in 75proz. Essigsäure hydrolysiert. Dieser Sachverhalt beweist, daß das Bromatom am C-5 des Thiazolringes die Reaktivität der Gruppe am C-4 des gleichen Ringes beeinflusst. Die Aldehyde 2a – e, die wir durch indirekte Sommelet-Reaktion darstellten, sind identisch mit denen, die wir durch Oxidation von 3a – e mit Na₂Cr₂O₇ in Eisessig erhielten.

Die IR-Spektren der Formylderivate 2a – e zeigen, daß die Carbonylbanden im 1680 – 1702 cm⁻¹ Bereich gegen größere Wellenzahlen als die der entsprechenden nicht bromierten Derivate verschoben sind. Die Banden der C-H-Schwingung der

Formylgruppe erscheinen bei $2800 - 2850 \text{ cm}^{-1}$. Desgleichen verschwindet aus dem Spektrum von **2a - e** die Bande im Bereich $3075 - 3100 \text{ cm}^{-1}$, die für die C-H-Schwingung des Thiazolringes charakteristisch ist und die bei **6a - e** erscheint.

Nachdem die Darstellung der Aldehyde **2a - e** weder in anderen Lösungsmitteln als Essigsäure noch durch die direkte Sommelet-Reaktion gelang, untersuchten wir die Reaktionsprodukte, die keine Formylderivate ergaben. Wir nahmen an, daß es entweder Hydrolyseprodukte, d. h. 2-(4'-X-Phenyl)-4-hydroxymethyl-5-brom-thiazole, oder entsprechende Amine sein könnten, analysierten chromatographisch die Rohprodukte und stellten fest, daß die direkte Sommelet-Reaktion hauptsächlich zu 2-(4'-X-Phenyl)-4-hydroxymethyl-5-brom-thiazolen **3a - e** führt; die indirekte Sommelet-Reaktion ergibt neben den Verbindungen **3a - e** auch die entsprechenden Amine und andere Derivate.

Die Verbindungen **3a - e**, die wir als Vergleichssubstanzen benötigten, synthetisierten wir durch Hydrolyse der entsprechenden Chlormethylderivate **1a - e** unter verschiedenen Bedingungen oder durch Bromierung von **4a - e**, die wir durch Hydrolyse der Chlormethylderivate **5a - e** oder durch Cannizzaro-Reaktion aus **6a - e** darstellten.

Die alkalische Hydrolyse des 2-Phenyl-4-chlormethyl-thiazols führten schon Huntress und Pfister⁶⁾ durch. Brown und Newberry stellten 2-Phenyl-4-hydroxymethyl-thiazol⁷⁾ durch alkalische Hydrolyse des 2-Phenyl-4-hydroxy-4-chlormethyl- Δ^2 -thiazolin-Chlorhydrates dar⁸⁾. Wir unterstreichen, daß 2-(4'-Nitro-phenyl)-4-hydroxymethyl-thiazol nicht bei $167 - 168^\circ$ schmilzt, wie S.G. Friedman angibt, der **4e** durch Nitrierung mit Nitriersäure aus 4-(Isoamyloxymethyl)-2-phenyl-thiazol erhielt^{9, 1, 10)}.

Auch die IR-Spektren von **3a - e** und **4a - e** bestätigen die Struktur. Bei den Verbindungen **4a - e** erscheinen die Banden der OH-Schwingung im $3200 - 3280 \text{ cm}^{-1}$ und die der CH-Schwingung des Thiazolringes im $3060 - 3090 \text{ cm}^{-1}$ Bereich. In den Spektren der Verbindungen **3a-3e** fehlt die Bande, die der CH-Schwingung des Thiazolringes entspricht und die der OH-Gruppe erscheint im $3140 - 3325 \text{ cm}^{-1}$ Bereich.

3a - e und **2a - e** ergeben durch Oxidation **7a - e**. Die gleichen Säuren liefern auch **8a, b, d** durch „haloforme“ Reaktion (das Reaktionsgemisch wird angesäuert, ohne daß der Bromüberschuß vorher beseitigt wurde)¹⁾.

7a - e entstehen ebenfalls durch Bromierung von **9a - e** mit Brom in Eisessig.

Daß das C-5 des Thiazolringes der C-4 substituierten 2-(4'-X-Phenyl)-thiazole bromiert werden kann (auch dann noch, wenn eine Carboxylgruppe am C-5 gebunden ist), beweist die relativ große Reaktivität dieser Stellung während der Bromierung¹¹⁾.

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

7 K. Brown und R. A. Newberry, Tetrahedron Letters (London) 32, 2797 (1969).

8 K. Brown und R. A. Newberry, Quart. Repts. Sulphur. Chem. 3, 4 (1968).

9 S. G. Friedman, Zh. Obshchei. Khim. 24, 909 (1954).

10 Al. Silberg, Z. Frenkel und L. Cormos, Studia Univ. Babes-Bolyai, ser. Chem. 2, 23 (1962).

11 I. Simiti, M. Farkas und I. Schwartz, Studia Univ. Babes-Bolyai, ser. Chem. 2, 141 (1971).

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Alle Kristallisationen wurden unter Zugabe von Kohle ausgeführt.

2-(4'-X-Phenyl)-4-hydroxymethyl-thiazole (4a – e)

I. 0,01 Mol 2-(4'-X-Phenyl)-4-chlormethyl-thiazol (5a – e) wird mit etwa 700 ml Wasser gekocht: 5a, b 10 Std., 5c, d 7 Std., 5e 5 Std. Die warme Suspension wird abgesaugt und der Niederschlag, der beim Kühlen des Filtrates ausfällt, aus Wasser umkristallisiert.

II. 0,37 g 6c oder 0,39 g 6e werden mit einer gekühlten Lösung von 1,4 g KOH in 5 ml Wasser versetzt und 4 Std. gerührt. Nach 2 (6c) bzw. 4 (6e) -tägigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit etwa 250 ml heißem Wasser gut geschüttelt, abgekühlt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird getrocknet (CaCl₂), filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert.

Aus der wäßrigen Phase der Cannizzaro-Reaktion werden 9c, e isoliert.

Tabelle 1

| Ver- bindung | Schmp. ° (Wasser) | | Summenformel Mol.-Gew. | N % | | |
|-----------------|-------------------|---------------|---|-------|-------|-------|
| | I | II | | Ber. | Gef. | |
| | | | | | I | II |
| 4a | 114 – 115 | – | C ₁₁ H ₁₁ NOS 205,3 | 6,82 | 6,74 | – |
| 4b | 66 – 67 | – | C ₁₀ H ₉ NOS 191,2 | 7,32 | 7,23 | – |
| 4c | 124 – 124,5 | 124,5 – 125,0 | C ₁₀ H ₈ ClNOS 225,7 | 6,21 | 6,31 | 6,49 |
| 4d | 147 – 147,5 | – | C ₁₀ H ₈ BrNOS 270,1 | 5,18 | 5,41 | – |
| 4e | 137 – 137,5 | 129 – 130 | C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃ S 236,2 | 11,85 | 12,19 | 11,87 |

2-(4'-X-Phenyl)-4-hydroxymethyl-5-brom-thiazole (3a – e)

I. 0,003 Mol 1a – e werden 10 Std. in 550 ml Wasser gekocht, das Reaktionsgemisch warm filtriert und die Substanz, die beim Abkühlen der Lösung ausfällt, aus Wasser umkristallisiert.

II. 0,001 Mol 4a – e wird in der kleinstmöglichen Menge Eisessig gelöst und tropfenweise mit 0,19 g Brom versetzt. Nach 30 Min. Stehen bei Raumtemperatur wird auf Eis gegossen und die ausgefallene Substanz aus wäßr. Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 2

| Ver- bindung | Schmp. ° | | Summenformel Mol.-Gew. | N % | | |
|-----------------|-------------|-----------------|---|------|------|------|
| | I | II | | Ber. | Gef. | |
| | (Wasser) | (wäßr. Äthanol) | I | | II | |
| 3a | 131,5 – 132 | 131 – 132 | C ₁₁ H ₁₀ NOS 284,2 | 4,92 | 4,79 | 4,87 |
| 3b | 133 – 133,5 | 133,5 – 134,5 | C ₁₀ H ₈ BrNOS 270,1 | 5,18 | 5,32 | 5,50 |
| 3c | 125 – 126 | 126 – 126,5 | C ₁₀ H ₇ ClBrNOS 304,6 | 4,59 | 4,59 | 4,78 |
| 3d | 140 – 141 | 142,5 – 143 | C ₁₀ H ₇ Br ₂ NOS 349,1 | 4,01 | 4,01 | 4,35 |
| 3e | 199 – 200 | 199 – 200 | C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₃ S 315,1 | 8,88 | 8,78 | 9,15 |

2-(4'-X-Phenyl)-4-formyl-5-brom-thiazole (2a, c – e)

I. Durch Sommelet-Reaktion. 0,01 Mol 1a, c – e werden in der kleinstmöglichen Menge Chloroform gelöst und mit 0,011 Mol Urotropin, ebenfalls in Chloroform gelöst, versetzt und 1,5 Std. unter Rückfluß am Wasserbad gekocht. Durch Kühlen der erhaltenen Lösung fällt das Urotropinsalz aus.

| Urotropinsalz der Verbindung | 1a | 1c | 1d | 1e |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Schmp. ° | 204-206 | 202-204 | 201-202 | 205-206 |

Das Urotropinsalz wird in 75proz. Essigsäure gelöst, mit der Lösung einer äquimol. Menge Urotropin in 75proz. Essigsäure versetzt und 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen des Reaktionsgemisches (ev. auch Zugabe von Wasser) fällt der Aldehyd aus, der über seine Bisulfidverbindung und Umkristallisieren aus wäßr. Äthanol gereinigt wird. Um die Zersetzung der Aldehyde zu vermeiden, wird im Allgemeinen mit verdünnten Lösungen gearbeitet.

II. Durch Oxidation. 0,002 Mol 3a–e in Essigsäure gelöst, werden mit 0,2 g Na₂Cr₂O₇ · 2H₂O, ebenfalls in essigsaurer Lösung, versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt: 3a, b 45 Min., 3c, d 60 Min., 3e 75 Min.. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, der ausfallende Aldehyd abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und aus wäßr. Äthanol umkristallisiert.

Tabelle 3

| Ver- bindung | Schmp. ° (wäßr. Äthanol) | | Summenformel Mol.-Gew. | N % | | |
|-----------------|-----------------------------|-------------|---|------|------|------|
| | I | II | | Ber. | Gef. | |
| | | | | | I | II |
| 2a | 150 – 151 | 149 – 150 | C ₁₁ H ₈ BrNOS 282,2 | 4,96 | 5,03 | 5,11 |
| 2b | – | 92 – 93 | C ₁₀ H ₆ BrNOS 268,1 | 5,22 | – | 5,55 |
| 2c | 142 – 143 | 142 – 143 | C ₁₀ H ₅ ClBrNOS 302,7 | 4,63 | 4,33 | 4,73 |
| 2d | 138 – 138,5 | 137,5 – 138 | C ₁₀ H ₅ Br ₂ NOS 347,0 | 4,03 | 4,09 | 3,99 |
| 2e | 193 – 194 | 199 – 200 | C ₁₀ H ₅ BrN ₂ O ₃ S 313,1 | 8,94 | 9,04 | 8,88 |

Tabelle 4

| Ver- bindung | Schmp. ° (wäßr. Äthanol) | | Summenformel Mol.-Gew. | N % | | |
|-----------------|-----------------------------|-----------|---|-------|-------|-------|
| | I | II | | Ber. | Gef. | |
| | | | | | I | II |
| 9a | 173 – 174 | – | C ₁₁ H ₉ NO ₂ S 219,3 | 6,38 | 6,47 | – |
| 9b | 174 – 175 | – | C ₁₀ H ₇ NO ₂ S 205,2 | 6,82 | 6,95 | – |
| 9c | 188 – 188,5 | 187 – 188 | C ₁₀ H ₆ ClNO ₂ S 239,7 | 5,84 | 6,00 | 6,02 |
| 9d | 198 – 199 | – | C ₁₀ H ₆ BrNO ₂ S 284,1 | 4,92 | 5,17 | – |
| 9e | 236 – 237 | 235 | C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₄ S 250,2 | 11,19 | 11,24 | 11,63 |

Tabelle 5

| Ver- bindung | Schmp.° | | III (Äthanol) | | Summenformel Mol.-Gew. | N % | | | |
|-----------------|----------------|-------------------|------------------|-------------|---|------|------|------|------|
| | I (Äthanol) | II(wäbr. Äthanol) | 1 | 2 | | Ber. | Gef. | | |
| 7a | 209,5 – 210,5 | 214 | 213 – 214 | 210 – 211 | C ₁₁ H ₈ BrNO ₂ S 298,2 | 4,89 | 4,74 | 4,70 | 4,85 |
| 7b | 197 – 198 | 199 – 199,5 | – | 197 – 198 | C ₁₀ H ₆ BrNO ₂ S 284,1 | 5,22 | 5,33 | – | 5,19 |
| 7c | – | 204 – 205 | 198 – 198,5 | 198 – 198,5 | C ₁₀ H ₅ ClBrNO ₂ S 318,6 | – | 4,32 | 4,37 | 4,53 |
| 7d | 204 – 205 | 205 – 206 | – | 205 – 206 | C ₁₀ H ₅ Br ₂ NO ₂ S 363,0 | 4,15 | 4,02 | – | 3,99 |
| 7e | – | 214 – 215 | – | 214 – 215 | C ₁₀ H ₅ BrN ₂ O ₄ S 329,1 | – | 8,59 | – | 8,56 |

2-(4'-X-Phenyl)-4-carboxy-thiazole (9a – e)

I. Durch Oxidation. 0,001 Mol **4a** – **e** und 0,0015 Mol KMnO_4 werden in einer Reibschale pulverisiert und unter Rührung mit einer gekühlten Lösung von 0,0015 Mol NaOH in wenig Wasser versetzt und, immer wieder gerührt, 3 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Dann wird mit 200 ml heißem Wasser gerührt, abgesaugt (ist das Filtrat nicht farblos, wird mit Äthanol entfärbt und erneut abgesaugt) und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausfallende Säure wird aus wäßr. Äthanol umkristallisiert.

II. Durch Oxidation. 0,002 Mol **3a**–**e** in Essigsäure gelöst, werden mit 0,2 g $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dungen **6c**, **e** wird abgesaugt, mit konz. Salzsäure versetzt und die ausfallende Säure aus Äthanol umkristallisiert.

2-(4'-X-Phenyl)-4-carboxy-5-brom-thiazole (7a – e)

I. Durch „haloforme“ Reaktion. Eine Suspension von etwa 0,002 Mol 2-(4'-X-Phenyl)-4-acetylthiazol **8a**, **b**, **d** in 2,5proz. NaOBr-Lösung (100 ml) werden 3 Std. kräftig gerührt und dann abgesaugt. Bei **8a**, **b** wird das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert.

Für **8d** wird nach dem Rühren abgesaugt, der Rückstand mit 20 ml konz. Salzsäure fast bis zur völligen Lösung gekocht, abgesaugt und mit dem ersten Filtrat vereinigt.

Die angesäuerten Filtrate werden 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen, der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.

II. Durch Oxidation. 1) 0,002 Mol **3a** – **e** werden in einer Reibschale mit 0,003 Mol KMnO_4 fein pulverisiert und unter ständigem Rühren mit einer gekühlten Lösung von 0,004 Mol NaOH in einer kleinen Menge Wasser versetzt und häufig umgerührt 5 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Dann wird mit 200 ml heißem Wasser geschüttelt, abgesaugt (ist das Filtrat nicht farblos, wird mit Äthanol entfärbt und von neuem abgesaugt) und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die ausgefallenen Säuren werden aus wäßr. Äthanol umkristallisiert.

2) 0,005 Mol **2a**, **c** werden in einer Reibschale mit 0,06 Mol KMnO_4 pulverisiert und mit einer gekühlten wäßr. Lösung von 0,008 Mol NaOH versetzt. Nach 3 Std. bei Raumtemperatur (es wird häufig umgerührt) wird mit 300 ml heißem Wasser geschüttelt und abgesaugt. Wenn nötig, wird mit Äthanol entfärbt und von neuem filtriert. Das angesäuerte Filtrat wird einige Min. gekocht, abgekühlt und die ausgefallene Substanz aus wäßr. Äthanol umkristallisiert.

III. Durch Bromierung. 0,005 Mol **9a** – **e**, in minimaler Menge Eisessig gelöst, werden unter Rühren mit Brom versetzt: **9a**, **b** mit 0,0075 Mol, **9c**, **d** mit 0,015 Mol und **9e** mit 0,05 Mol. Nach 24 Std. bei Raumtemperatur wird auf Eis gegossen und die ausgefallene Säure aus Äthanol umkristallisiert. (2-(4'-Nitro-phenyl)-4-carboxy-5-brom-thiazol fällt erst nach längerer Zeit aus dem auf Eis gegossenen Filtrat aus).