

Darstellung und Charakterisierung N-Disubstituierter 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde und ihrer Dicyanmethylen-Derivate

Jens Erhard Israel ^{a)}, Ronald Flaig ^{a)} und Horst Hartmann ^{b)}

^{a)} Merseburg, Fachbereich Chemie der Martin-Luther-Universität Halle, Standort Merseburg

^{b)} Merseburg, Fachbereich Chemie und Umweltingenieurwesen, Fachhochschule

Eingegangen am 01. Juni bzw. 24. August 1995

Preparation and Characterisation of N-Disubstituted 2-Amino-4-chloro-5-formyl-thiazoles and Their Dicyanmethylen Derivatives

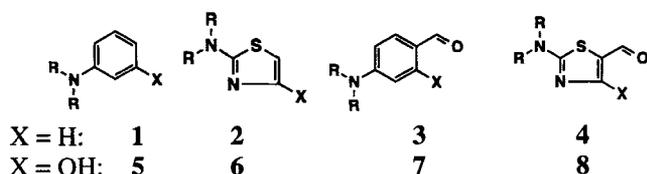
Abstract. In contrast to N-disubstituted 3-hydroxy-anilines **5** which react with the Vilsmeier reagent to N-substituted 4-amino-salicylaldehydes **7** their heteroanalogous N-disubstituted 2-amino-4-hydroxy-thiazoles **6** react with the same reagent to N-substituted 2-amino-4-chloro-thiazole-5-aldehydes **12**

via their corresponding iminium salts precursors **11**. Both types of compounds can be transformed, in analogy to other 2-amino-thiazole-5-aldehydes, by reaction with malodinitrile **13** into stable N-substituted 2-amino-4-chloro-5-(2,2-dicyano-ethenyl)-thiazoles **14**.

Trotz gewisser Unterschiede in bestimmten Eigenschaften weisen Anilin **1** (R = H) und 2-Amino-thiazol **2** (R = H) weitgehende Ähnlichkeiten in ihrem chemischen Verhalten auf, die auch bei zahlreichen Derivaten dieser Verbindungen zu beobachten sind und vor allem für Reaktionen zutreffen, die zur Herstellung von organischen Farbstoffen Bedeutung haben. So sind die aus beiden Verbindungen leicht zugänglichen Diazoniumsalze kupplungsfähig und damit zur Gewinnung tief-farbiger Azoverbindungen geeignet [1]. Auch die sich von N-disubstituierten Vertretern beider Verbindungen ableitenden und durch einfache Formylierungsreaktion zugänglichen Aldehyde des Typs **3** und **4** weisen eine weitgehend gleiche Reaktivität auf [2]. Sie kann z.B. genutzt werden, um aus diesen reaktiven Aldehyden unter vergleichbaren Bedingungen Farbstoffe mit ähnlichen Eigenschaften herzustellen [3].

Im Hinblick auf die Ähnlichkeiten in den Eigenschaften analog substituierter Anilin- und 2-Amino-thiazol-Derivate überrascht es, daß es für N-disubstituierte 4-Amino-salicylaldehyde **7**, die von besonderer Bedeutung für die Gewinnung fluoreszenzfähiger Farbstoffe sind, so etwa von Farbstoffen der Cumarin- oder Rhodamin-Reihe [4], in der Thiazol-Reihe bisher noch keine vergleichbaren Analoga gibt, obwohl die zur Herstellung dieser Verbindungen geeignet erscheinenden N-disubstituierten 2-Amino-4-hydroxy-thiazole **6** bekannt und auf verschiedenen Wegen z.T. recht einfach zugänglich sind [5].

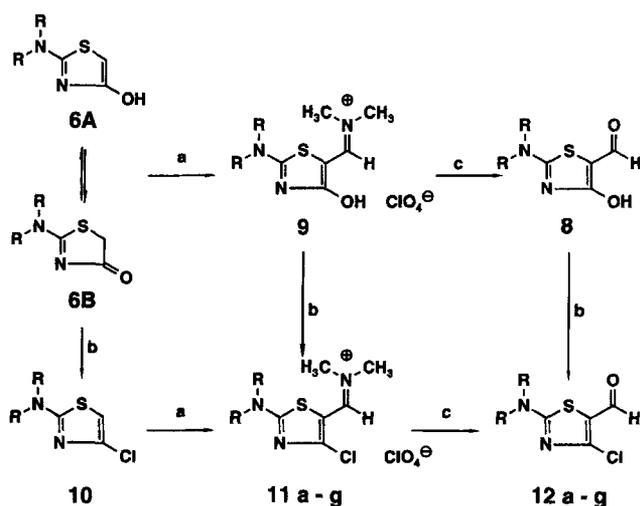
Um die noch unbekanntenen N-disubstituierten 2-Amino-4-hydroxy-thiazol-5-aldehyde **8** herzustellen und zur Gewinnung neuartiger, thiazolhaltiger Farbstoffe zu nutzen, unterwarfen wir in Analogie zur Herstellung von 4-Amino-salicylaldehyden **7** aus ihren 3-Amino-phenol-Vorstufen **5** [6] verschieden N-disubstituierte 2-Amino-4-hydroxy-thiazole **6** einer Vilsmeier-Formylierung. Dabei zeigte sich aber, daß statt der erwarteten N-substituierten 2-Amino-4-hydroxy-thiazol-5-aldehyde **8** oder ihrer zugehörigen Iminiumsalze **9** nur entsprechende N-disubstituierte 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde



de **12** bzw. zugehörige Iminiumsals **11** zu erhalten waren.

Die genannte Umsetzung wurde unter Standardbedingungen [7] ausgeführt, wobei zur Erzielung akzeptabler Ausbeuten an jeweiligem Formylierungsprodukt ein ca. 3-molarer Überschuß an POCl_3 , bezogen auf jeweils eingesetztes 2-Amino-4-hydroxy-thiazol **6**, eingesetzt wurde.

Über die dargestellten Verbindungen des Formeltyps **11** und **12**, von dem erst kürzlich einige Vertreter auf anderem Weg zugänglich geworden sind [15, 16], sowie über ihr Substitutionsmuster informiert Tabelle 1.



a: POCl_3 / DMF, HClO_4 ; b: POCl_3 ; c: H_2O

Die Struktursicherung der erhaltenen Verbindungen erfolgte mittels Elementaranalyse sowie IR- und NMR-Spektroskopie. So findet sich z.B. in den IR-Spektren der gewonnen 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde des Typs **12** jeweils eine intensive Bande bei Werten um 1650 cm^{-1} , die der Carbonyl-Schwingung ihrer Formylgruppe zugeordnet werden kann. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Iminium-Salze **11** wurden erwartungsgemäß für die chemische Verschiebung der methinständigen H-Atome Signale zwischen 8,3 und 8,5 ppm und in den Aldehyden **12** für das Formyl-H-Atom Signale zwischen 9,5 und 9,8 ppm gefunden. In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **11** bzw. **12** gaben sich die Kohlenstoffatome der Iminium- bzw. Formyl-Gruppierung durch Signale mit einer chem. Verschiebung von ca. 180 ppm zu erkennen.

Die Umwandlung der Edukte **6** in die N-substituierten 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde **12** bzw. in ihre Iminium-Salze **11** besitzt Parallelen zur Umsetzung des Pseudothiohydantoin **6** ($\text{R} = \text{H}$) mit dem Vilsmeier-Reagenz, in deren Ergebnis in Abhängigkeit von der angewandten Menge an POCl_3 entweder 2-(3-Dimethyl-

Tab. 1 N-disubstituierte 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde **12** sowie zugehörige Iminium-Perchlorate **11**

NR ₂	11		12		IR(CO) cm ⁻¹
	Nr.	Ausb. F.°C %	Ausb. F.°C %		
Et ₂ N	a	78 178-181	85 35	1643	
nPr ₂ N	b	– –	83 66	1637	
Pyrrolidino	c	41 272-274	66 120	1652	
Piperidino	d	18 211-213	90 80	1652	
Morpholino	e	– –	44 198-200	1641	
Me, Ph	f	– –	98 85	1616	
Ph ₂	g	– –	99 144-145	1649	

formamidino)-4-chlor-thiazol **10**, $\text{R}_2\text{N} = \text{Me}_2\text{N-CH=N}$ oder zugehöriger 2-(3-Dimethyl-formamidino)-4-chlor-thiazol-5-aldehyd **12**, $\text{R}_2\text{N} = \text{Me}_2\text{N-CH=N}$ erhalten wurde [8].

Der für die 4-Hydroxy-substituierten Thiazole **6** gefundene Verlauf der Formylierungsreaktion dürfte seine Ursache darin haben, daß die eingesetzten Edukte, anders als in der aromatischen Reihe, nicht in ihrer Hydroxy-Form **6A**, sondern ausschließlich in ihrer tautomeren Keto-Form **6B** vorliegen [9] und demzufolge zuerst durch das Vilsmeier-Reagenz in 4-Chlor-thiazole **10** umgewandelt werden, aus denen dann nachfolgend die angegebenen chlorhaltigen Produkte **11** und **12** entstehen. Eine Umwandlung enolisierungsfähiger Carbonylgruppen in Chlorvinyl-Gruppen durch das Vilsmeier-Reagenz ist auch von anderen Verbindungsklassen bekannt (z. B. von Arylmethyl-ketonen, die in zugehörige 2-Aryl-2-chlor-vinyl-iminium-Salze umgewandelt werden [10]) und demzufolge nicht überraschend.

Versuche, die primäre Bildung von 4-Chlor-thiazolen **10** aus den eingesetzten N-disubstituierten 2-Amino-thiazol-Edukten **6** durch ihre Gewinnung bei der angegebenen Umsetzung zu untermauern, scheiterten jedoch bisher. Weder die Reaktion der Edukte **6** mit nur einem Äquivalent Vilsmeier-Reagenz noch ihre Reaktion mit POCl_3 allein konnte entsprechende 4-Chlor-thiazole **10** liefern.

Die erhaltenen N-disubstituierten 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde **12** bzw. ihre zugehörigen Iminium-Perchlorate **11** erwiesen sich in Analogie zu 4-H- oder 4-Aryl-substituierten 2-Amino-thiazol-5-aldehyden bzw. zugehörigen Iminium-Salzen [11] als geeignete Edukte zur Herstellung von Kondensationsprodukten mit Farbstoffcharakter. Als Beispiel hierfür dient die Umsetzung der Aldehyde **12** oder ihrer zugehörigen Iminium-Perchlorate **11** mit Malonsäuredinitril **13**, die zu bisher noch unbekanntem 5-Dicyanvinyl-substituierten 2-Amino-4-chlor-thiazolen des allgemeinen Formeltyps **14** führt.

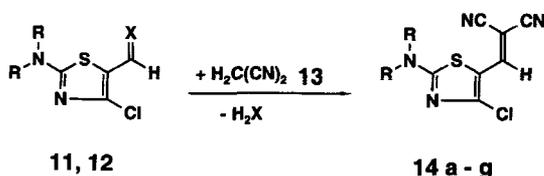
Tab. 2 N-disubstituierte 2-Amino-4-chlor-5-(2,2-dicyan-ethenyl)-thiazole **14 a - g**

Nr.	Ausb.%	Edukt	F.°C	IR ^{a)}	UV ^{b)}	¹ H-NMR (ppm, in CDCl ₃)
14a	65	11a	133-135	2216	434 (4,66)	8,05 (s, 1H), 3,69 (q, 4H), 1,21 (t, 6H) ^{c)}
14b	63	12b	97	2214	436 (4,71)	7,69 (s, 1H), 3,45 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 0,92 (t, 6H)
14c	78	11c	160	2216	434 (4,76)	8,07 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,05 (m, 4H) ^{c)}
14d	65	11d	161-162	2214	436 (4,69)	7,72 (s, 1H), 3,66 (m, 4H), 1,72 (m, 6H)
14e	13	12e	170 -171	2214	428 (5,01)	7,77 (s, 1H), 3,81 (t, 4H), 3,69 (t, 4H)
14f	74	12f	157-158	2224	429 (4,88)	7,73 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 3,63 (s, 3H)
14g	74	12g	233-235	2220	432 (4,63)	8,20 (s, 1H), 7,5 (m, 10H) ^{c)}

a) $\nu(\text{CN}) \text{ cm}^{-1}$ b) $\lambda_{\text{max}} \text{ (nm)}$ in CH₂Cl₂; in Klammern: log ϵ c) in DMSO-d₆

Die Umsetzungen der Komponenten lassen sich bequem durch Reaktion der jeweiligen Edukte **11** oder **12** mit Malonsäuredinitril **13** in Gegenwart einer geeigneten Hilfsbase, wie einem tert. aliphatischen Amin, ausführen.

Über die im einzelnen erhaltenen N-disubstituierten 2-Amino-4-chlor-5-(2,2-dicyan-ethenyl)-thiazole des Typs **14** unterrichtet Tabelle 2.



Die dargestellten, neuartigen Dicyanethenyl-substituierten Thiazol-Derivate **14** sind gelb bis orange gefärbte Festkörper und besitzen intensive Absorptionsmaxima am Beginn des sichtbaren Spektralgebietes. Die Lage der Maxima der einzelnen Verbindungen ist von der Polarität des Lösungsmittels abhängig und wird mit steigender Polarität zunehmend nach längeren Wellenlängen verschoben. Damit eignen sich die neu dargestellten Dicyanvinyl-substituierten Thiazol-Derivate **14** als Bausteine zur Herstellung von Materialien mit hoher nichtlinearer optischer Polarisierbarkeit. Darüber wird an einer anderen Stelle berichtet.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heitzschmikroskop der Fa. Küster, Dresden, bestimmt. Die IR-Spektren wurden mittels eines FTIR-Spektrometers PU 9624 der Fa. Philips, Eindhoven, Niederlande, die NMR-Spektren mittels eines 300 MHz-Gerätes der Fa. Varian, Zürich, Schweiz, und die UV/Vis-Spektren mittels eines Lambda-2-Spektrometers der Fa. Perkin Elmer, Friedrichshafen, ermittelt. Die Edukte

2 wurden entweder durch Umsetzung N-disubstituierter Thioharnstoffe [12] mit Chloressigsäure nach [13], durch Umsetzung von Pseudothiohydantoin mit entsprechenden sekundären Aminen nach [14] oder durch Reaktion von Rhodanessigsäureethylester mit sekundären Aminen nach [5] gewonnen.

Die experimentell bestimmten und theoretisch ermittelten Werte der Elementaranalysen der dargestellten Verbindungen des Formeltyps **11**, **12** und **14** stimmen innerhalb der zulässigen Fehlergrenzen überein.

N-Disubstituierte 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehyde **12** und zugehörige Dimethyliminium-Perchlorate **11**

0,04 Mol N-disubstituiertes 2-Amino-4-hydroxy-thiazol **6** werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und unter Rühren und Kühlen tropfenweise mit 20 g (0,13 Mol) POCl₃ versetzt. Die resultierende Mischung wird anschließend 1 h auf ca. 70 °C erwärmt und dann nach Abkühlung in 200 ml Eiswasser eingegossen. Das nach Zugabe von ca. 5 ml wässriger Perchlorsäure (70-proz.) ausfallende Salz **11** wird abgesaugt, getrocknet und aus wenig Ethanol umkristallisiert. Tritt keine kristalline Fällung ein, wird die erhaltene wässrige Lösung vor Zugabe der Perchlorsäure durch Zusatz von Natriumacetat bis auf einem pH-Wert von ca. 4 - 5 gebracht. Der sich alsbald abscheidende Niederschlag an **12** wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Eisessig (Verbindung **12d** aus Ethanol) umkristallisiert.

N-Disubstituierte 2-Amino-4-chlor-5-(2,2-dicyan-ethenyl)-thiazole **14**

Eine Lösung von 3,3 g (0,05 Mol) Malonsäuredinitril **13** und 0,05 Mol des jeweiligen N-disubstituierten 2-Amino-4-chlor-thiazol-5-aldehydes **12** oder seines zugehörigen Iminiums Salzes **11** in 50 ml Acetonitril wird mit wenigen Tropfen Triethylamin versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 30 min. auf ca. 60 °C erwärmt und danach abgekühlt. Die sich dabei abscheidenden 5-(2,2-Dicyanethenyl)-thiazole **14** werden abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus einem Gemisch von Methanol/Acetonitril umkristallisiert.

Literatur

- [1] L. Shuttleworth, M. A. Weaver, in D. R. Waring, G. Hallas (Edit.), *The Chemistry and Application of Dyes*, p. 107, Plenum Press, New York, London, 1990
- [2] a) A. Dolars, K. Kaemmerer, Belg. P. 612839 (1962); Chem. Abstr. **59** (1963) 2831;
b) D. W. Gillon, I. J. Forrest, G. D. Meakins, M. D. Tirel, J. D. Wallis: J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1983**, 341
- [3] S. Scheithauer, H. Hartmann, J. Morgenstern, DD 87576 (1969); Chem. Abstr. **77** (1972) 114421
- [4] A. Dolars, C. W. Schellhammer, J. Schrödter, Angew. Chem. **87** (1975) 693
- [5] T. Zimmermann, G. W. Fischer, B. Olk, J. Prakt. Chem. **332** (1990) 540 und dort zitierte Literatur
- [6] a) E. Jennen, DE 1060375 (1959); Chem. Abstr. **55** (1961) 13459;
b) W. C. Baird, R. L. Shriner, J. Am. Chem. Soc. **86** (1964) 3142
- [7] Autorenkollektiv, ORGANIKUM, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 16. Auflage, 1986
- [8] R. Egli: in A. T. Peters, H. S. Freeman (Edit.), *Color Chemistry*, p. 1, Elsevier Applied Science, London, New York, 1991; DE 3108077 (1981); Chem. Abstr. **96** (1982) 105794
- [9] S. M. Ramsh, N. A. Smorygo, A. I. Ginak, Khim. Geterotsykl. Soedin. **1984**, 1066
- [10] J. Liebscher, H. Hartmann, Synthesis **1979**, 241
- [11] K. H. Eitzbach, R. Sens, DE 3638756 (1986); Chem. Abstr. **109** (1988) 212532
- [12] H. Hartmann, I. Reuther, J. Prakt. Chem. **315** (1973) 144
- [13] A. M. Comrie, J. Chem. Soc. **1964**, 3478
- [14] J. M. D. Aron-Samuel, Franz. P 116276 (1968); Chem. Abstr. **74** (1971) 100022
- [15] a) S. Athmani, A. Bruce, B. Iddon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1992**, 215
b) S. Athmani, M. F. Farhat, B. Iddon, J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I **1992**, 973
- [16] I. Sawhney, J. H. Wolsol, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1992**, 329

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Horst Hartmann
Fachhochschule Merseburg
Geusaer Str.
D-06217 Merseburg, Germany