

András Benkő und Pál Teszler

Thiazol-Verbindungen, II\*)

## 4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-diazoacetyl-thiazol, ein neues, sehr stabiles Diazoketon

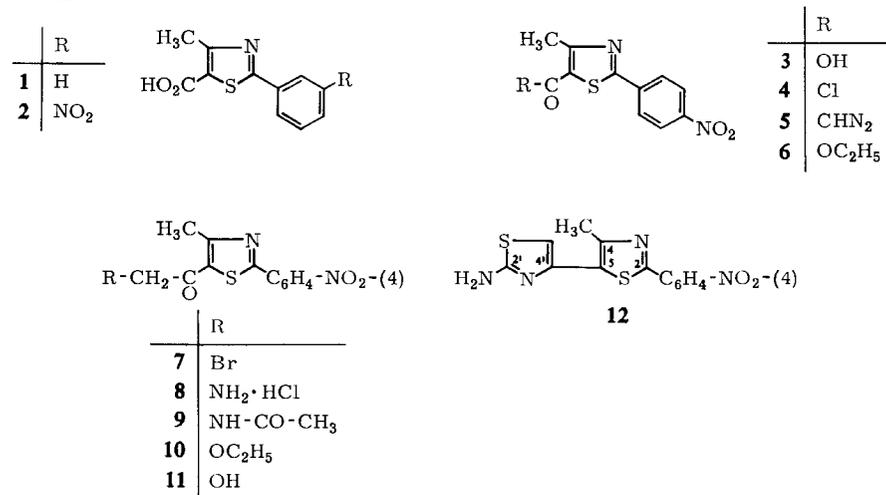
Aus der Chemischen Fakultät der Universität Babeş-Bolyai, Cluj (Klausenburg), Rumänien  
(Eingegangen am 28. Oktober 1966)

■

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-diazoacetyl-thiazol (**5**) wurde dargestellt und auf seine Reaktivität untersucht. **5** reagiert nur unter schärferen Bedingungen, z. B. mit konz. Bromwasserstoffsäure, konz. Schwefelsäure, bei längerem Erwärmen mit Thioharnstoff oder beim Erhitzen mit CuO in Äthanol.

■

In der Literatur wurden sieben Diazoketone der Thiazol-Reihe beschrieben<sup>1-3</sup>), von denen drei isoliert werden konnten<sup>4-6</sup>). Bei der Behandlung des 5-Diazoacetyl-thiazols mit Kupferoxid in Äthanol entstand nicht Thiazol-essigsäure-(5)-äthylester<sup>7</sup>), sondern 5-Äthoxyacetyl-thiazol<sup>8</sup>).



\*) 1. Mitteil.: A. Benkő, J. Zsákó und P. Nagy, Chem. Ber. 100, 2178 (1967), vorstehend.

1) R. Menase, B. Priejs und H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 40, 554 (1957).

2) P. Karrer und W. Graf, Helv. chim. Acta 28, 824 (1945).

3) H. Erlenmeyer und M. Erne, Helv. chim. Acta 29, 275 (1946).

4) H. Erlenmeyer und J. Ostertag, Helv. chim. Acta 31, 26 (1948).

5) J. Eckenstein, E. Broghe und E. Sarkin, Helv. chim. Acta 33, 1358 (1950).

6) Al. Silberg und A. Benkő, Chem. Ber. 97, 3045 (1964).

7) H. Erlenmeyer und M. Aeberli, Helv. chim. Acta 31, 28 (1948).

8) M. Aeberli und H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 33, 503 (1950).

Von den anderen Thiazol-diazoketonen wurde nur das Chloracetyl-Derivat hergestellt. Zum Studium der Reaktivität der Diazoketone der Thiazol-Reihe stellte man 4-Methyl-2-phenyl-5-carboxy-thiazol (1)<sup>9)</sup> her, dessen Nitrierung zum Gemisch der nicht literaturbekannten 2-[*m*-Nitro-phenyl]- (2) und 2-[*p*-Nitro-phenyl]-4-methyl-5-carboxy-thiazole (3) führte. 2 und 3 trennte man durch wiederholte Umkristallisation aus 80-proz. Essigsäure. Aus 3 geht durch oxydativen Abbau mit KMnO<sub>4</sub> *p*-Nitrobenzoesäure hervor, während 2 zu *m*-Nitrobenzoesäure führt. 2 und 3 entstanden im Verhältnis 1 : 9. Das Überwiegen des *p*-Substitutionsproduktes 3 ist verständlich, da der Thiazolring die Nitrogruppe in *p*-Stellung lenkt.

Aus 3 erhielt man mit SOCl<sub>2</sub> das Säurechlorid 4, das durch Kochen mit absol. Äthanol in den Äthylester 6 übergeführt wurde. 6 lieferte bei der Hydrolyse die Ausgangssäure 3 zurück.

Aus 4 erhielt man mit 3 Äquiv. Diazomethan in Benzol das Diazoketon 5. Da 4 und 5 in Benzol schwer löslich sind, entfernte man eingeschlossenes Säurechlorid 4 am besten mit siedendem Äthanol unter Bildung von 6.

Das Diazoketon 5 wird von Essigsäure, verd. Schwefelsäure oder verd. Bromwasserstoffsäure nicht angegriffen. Auch durch Erhitzen mit Äthanol oder unter Arndt-Eistert-Bedingungen (als Katalysator dient Ag<sub>2</sub>O) wird die CN-Bindung nicht gelöst. Dennoch konnten wir unter schärferen Bedingungen einige charakteristische Reaktionen der Diazoketone beobachten. So erhielten wir die 5-Bromacetyl-Verbindung 7 durch 4stdg. Erhitzen von 5 mit überschüss. 66-proz. Bromwasserstoffsäure.

Aus 7 ging mit Urotropin das Urotropinsalz hervor, das bei saurer Hydrolyse das Hydrochlorid 8 der 5-Aminoacetyl-Verbindung bzw. durch Acetylierung die 5-Acetaminoacetyl-Verbindung 9 ergab.

Aus 7 entstand durch Kondensation mit Thioharnstoff 2'-Amino-4-methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5,4'-bithiazolyl (12), erhältlich auch durch direkte Kondensation von 5 mit Thioharnstoff, wodurch die Zwischenstufe des Bromketons 7 umgangen wird. Die folgende Tab. gibt die Abhängigkeit der Ausbeute an 12 von der Reaktionszeit wieder:

<i>t</i> (Stdg.)	1/4	1/2	1	2	6
% Ausb.	0	0	15	22	65

Die Zersetzung des Diazoketons 5 gelang nur mit konz. Schwefelsäure (in großem Überschuß), wobei die 5-Hydroxyacetyl-Verbindung 11 entstand.

Die Lösung der CN-Bindung unter Arndt-Eistert-Bedingungen fand nur in Anwesenheit von CuO statt. Das entstandene 4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-äthoxyacetyl-thiazol (10) bildet ein Dinitrophenylhydrazon und ein Oxim.

<sup>9)</sup> A. Hubacher, Liebigs Ann. Chem. 259, 228 (1890).

## Beschreibung der Versuche

2-[*m*-Nitro-phenyl]-**(2)** und 2-[*p*-Nitro-phenyl]-4-methyl-5-carboxy-thiazol(**3**): 4.2 g (19 mMol) 4-Methyl-2-phenyl-5-carboxy-thiazol (**1**) löste man in 20 ccm konz. Schwefelsäure und nitrierte mit 0.79 ccm (19 mMol) rauchender Salpetersäure (*d* 1.52) bei 0°. 20 Min. später goß man auf 300 g Eis, filtrierte den abgesetzten Niederschlag und wusch mit Wasser. Nach wiederholten Umkristallisationen aus 80-proz. Essigsäure erhielt man 3.6 g **3** mit Schmp. 231°.

$C_{11}H_8N_2O_4S$  (264.2) Ber. N 10.60 Gef. N 10.43

Die Mutterlauge wurde auf die Hälfte eingengt und in Wasser gegossen. Den gebildeten Niederschlag filtrierte man, kristallisierte zuerst aus 75-proz. Essigsäure, dann aus *o*-Xylol um. Schmp. 197°, Ausb. 0.4 g **2**.

$C_{11}H_8N_2O_4S$  (264.2) Ber. N 10.60 Gef. N 10.48

Oxydation von **2** und **3**: 0.5 g **2** bzw. **3** wurden mit 40 ccm Wasser, 3 g  $KMnO_4$  und 0.5 ccm 10-proz. Natronlauge gekocht, bis die Farbe verschwand. Nach Filtrieren wurde mit Salzsäure versetzt, wobei sich die Nitrobenzoesäuren ausschieden. Die *p*-Nitro-benzoesäure aus **3** wurde mit Methanol in den Methylester übergeführt; Schmp. 96° (Lit. 96°). **2** lieferte *m*-Nitrobenzoesäure, deren Methylester bei 77–78° (Lit. 78°) schmolz.

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-thiazol-carbonsäure-(5)-chlorid (**4**): Man erhitzte unter Rückfluß (60 Min.) 2.0 g (7.5 mMol) **3** mit 15 ccm Thionylchlorid. Der Überschuß wurde abdestilliert und der Rückstand aus Benzol oder Ligroin (95–120°) umkristallisiert. Schmp. 170 bis 171°, Ausb. 1.8 g.

$C_{11}H_7ClN_2O_3S$  (282.6) Ber. Cl 12.54 N 9.91 Gef. Cl 12.71 N 10.13

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-äthoxycarbonyl-thiazol (**6**): 0.5 g (1.7 mMol) **4** in 20 ccm absol. Äthanol erhitzte man 3 Stdn. unter Rückfluß und filtrierte warm. Aus dem Filtrat fiel beim Kühlen **6** aus. Aus wäßr. Äthanol Schmp. 141–142°.

$C_{13}H_{12}N_2O_4S$  (292.0) Ber. N 9.58 Gef. N 9.62

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-diazoacetyl-thiazol (**5**): Die Lösung von 5.0 g (18 mMol) **4** in 100 ccm Benzol gab man bei 0–5° unter mechanischem Rühren in kleinen Portionen zu einer Ätherlösung von Diazomethan (bereitet aus 10 g Nitrosomethylharnstoff in 100 ccm Äther mit 30 ccm 40-proz. Kalilauge). Während der Reaktion entwich Stickstoff, ein gelber Niederschlag setzte sich ab. Nach der Zugabe von **4** wartete man die Selbsterwärmung des Reaktionsgemisches ab, bis es Raumtemp. erreicht hatte. Der Niederschlag wurde filtrierte und — um Spuren von **4** zu entfernen — in 50 ccm Äthanol 3 Stdn. erhitzt und warm filtrierte. Der beim Erhitzen in Äthanol unlöslich gebliebene Niederschlag lieferte aus Ligroin (95–120°) 4.1 g reines **5** mit Schmp. 182–183°.

$C_{12}H_8N_4O_3S$  (288.2) Ber. N 19.44 Gef. N 19.29

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-bromacetyl-thiazol (**7**): 3.0 g (10 mMol) **5** in 100 ccm absol. Äthanol erhitzte man 30 Min. mit 3 ccm 66-proz. Bromwasserstoffsäure, wobei Stickstoff entwich. Äthanol wurde durch Erhitzen entfernt, der Rückstand mit 30 ccm Äthanol digeriert und filtrierte. Aus Äthanol Schmp. 140–141°. Ausb. 2.2 g.

$C_{12}H_9BrN_2O_3S$  (341.1) Ber. N 8.22 Gef. N 8.12

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-5-acetaminoacetyl-thiazol (**9**)

a) Bildung des Urotropinsalzes: 5.0 g (15 mMol) **7**, 4.5 g (32 mMol) Urotropin und 30 ccm wasserfr. Chloroform wurden 72 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen, filtrierte und mit wenig Chloroform gewaschen. Ausb. 6 g, Zers.-P. 165–170°.

b) *Hydrolyse des Urotropinsalzes*: 6 g *Urotropinsalz* in 7 ccm konz. *Salzsäure* und 30 ccm absol. Äthanol wurden 48 Stdn. bei Raumtemp. belassen, dann filtriert und getrocknet. *4-Methyl-2-[p-nitro-phenyl]-5-aminoacetyl-thiazol-hydrochlorid* (8) bildet farblose Kristalle. Ausb. 3 g, Zers.-P. 235—240°.

c) *Acetylierung von 8*: Zu einer Suspension von 3 g 8 in 20 ccm Wasser und 3 g Eis goß man die Lösung von 5 g Natriumacetat in 20 ccm Wasser, dann in kleinen Portionen unter mechanischem Rühren 5 ccm *Acetanhydrid*. Die Temperatur wurde ständig bei 0° gehalten; anschließend rührte man noch 4 Stdn. Ausb. 2 g 9 vom Schmp. 189—190°.



*2'-Amino-4-methyl-2-[p-nitro-phenyl]-5,4'-bithiazolyl* (12)

a) Man erhitzte 1.39 g (3.8 mMol) 7 und 0.29 g (3.8 mMol) *Thioharnstoff* in 100 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß, wobei das *Hydrobromid* von 12 ausfiel. Nach Filtrieren und Neutralisieren mit 2 n NaOH wurde aus 80-proz. Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 243—244°, Ausb. 0.9 g.

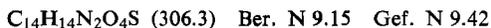


b) Man löste 0.2 g (2.6 mMol) *Thioharnstoff* in 60 ccm Äthanol, fügte 0.2 g (0.7 mMol) 5 hinzu und erhitzte 6 Stdn. unter Rückfluß. Die klare Lösung schied beim Eingießen in 120 ccm Wasser 12 aus. Schmp. 243—244° (aus Chloroform), keine Depression mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

*4-Methyl-2-[p-nitro-phenyl]-5-hydroxyacetyl-thiazol* (11): Zu 1.0 g (3.5 mMol) 5 gab man 30 ccm Äthanol und etwa 7 ccm konz. *Schwefelsäure*, bis zur vollständigen Auflösung des Diazoketons. Die Reaktion verlief unter heftiger Stickstoff-Entbindung. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei Raumtemp. stehengelassen, anschließend in 80 ccm Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde filtriert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.82 g vom Schmp. 115—116°.



*4-Methyl-2-[p-nitro-phenyl]-5-äthoxyacetyl-thiazol* (10): Man erhitzte 6.0 g (21 mMol) 5 in 100 ccm Äthanol unter Rückfluß und setzte während einer Stde. unter ständigem Rühren 3 g *CuO* in kleinen Portionen zu. Das Gemisch wurde noch 2 Stdn. erhitzt, sodann warm filtriert. Das gekühlte Filtrat goß man in 20 ccm Wasser und filtrierte den abgesetzten Niederschlag ab. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus n-Heptan 4 g 10 mit Schmp. 94—95°.



*Oxim*: 0.4 g 10 und 0.5 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* löste man in einem Gemisch von 1.8 ccm Pyridin und 5 ccm absol. Äthanol und erhitzte die Lösung 1 Stde. auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen wurde in 20 ccm Wasser gegossen, der gebildete Niederschlag aus wäbr. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 125—126°.

