

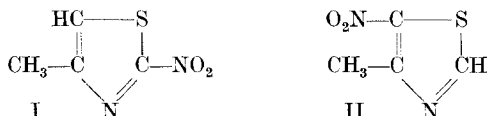
263. Zur Kenntnis von Nitrothiazolverbindungen II

von B. Prijs, J. Ostertag und H. Erlenmeyer.

(25. X. 47.)

In einer vorangehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über Darstellung und Eigenschaften einiger 2-Nitrothiazol-Derivate, die ausgehend von den entsprechenden 2-Aminoverbindungen erhalten werden konnten. In ganz entsprechender Weise, durch Diazotieren von 2-Amino-4-methylthiazol und Umsatz des Diazoniumsalzes mit Natriumnitrit in Gegenwart von Natrium-hexanitrocobaltat(III) und Kupfer(I, II)-sulfit, erhielten wir 2-Nitro-4-methylthiazol (I) vom Smp. 38°.

Diese Verbindung erlaubte es auch, das früher von *Nagasawa*²⁾ beschriebene Nitrierungsprodukt des 4-Methylthiazols vom Smp. 57,5°, für das die Formeln I und II zu diskutieren waren, einzuordnen und es als 4-Methyl-5-nitrothiazol (II) zu charakterisieren.



Wir stellten diese Verbindung, den Angaben von *Nagasawa*²⁾ folgend, als Vergleichspräparat her und fanden, dass sie mit Alkali — im Gegensatz zum isomeren 2-Nitro-4-methylthiazol (I)¹⁾ — keine Blaufärbung, sondern direkt Rotfärbung ergibt.

Weiterhin stellten wir in der Reihe der 2-Nitrothiazol-Derivate ausgehend vom 2-Amino-4,5-dimethylthiazol³⁾ (Smp. 83°) das 2-Nitro-4,5-dimethylthiazol dar, das nach Umkrystallisieren aus Petroläther und Vakuumsublimation den Smp. 86—88° zeigte. Mit Alkali ergab diese Verbindung — analog den übrigen 2-Nitrothiazol-derivaten — zuerst eine Grün- bzw. Blaufärbung, die nach einiger Zeit in Rot überging.

In der Absicht, 2-Nitro-4-äthylthiazol herzustellen, unternahmen wir es, ein reines, d. h. isomerenfreies 2-Amino-4-äthylthiazol⁴⁾ durch Kondensation von 1-Chlor-butanon-(2) mit Thioharnstoff zu gewinnen. Dieses Chlorketon wurde bisher⁴⁾ durch Chlorierung von

¹⁾ B. Prijs, J. Ostertag und H. Erlenmeyer, *Helv.* **30**, 1200 (1947).

²⁾ F. Nagasawa, *J. Pharm. Soc. Japan* **60**, 219 (1940); *C.* **1941**, II, 199.

³⁾ H. J. Backer und J. de Jonge, *R.* **60**, 495 (1941); K. A. Jensen und Th. Thorsteinsson, *Dansk Tidsskr. Farmac.* **15**, 41 (1941); *C.* **1941**, I, 3510.

⁴⁾ H. J. Backer und J. de Jonge, loc. cit.; F. H. Bergeim, N. H. Coy und W. A. Lott, *Am. Soc.* **62**, 1873 (1940).

Methyl-äthyl-keton und anschliessende Fraktionierung der Chlorierungsprodukte erhalten. Bei dieser Art der Herstellung ergibt sich die Schwierigkeit der Abtrennung vom isomeren 3-Chlorbutanon-(2), so dass bei der Kondensation mit Thioharnstoff neben dem gesuchten 2-Amino-4-äthylthiazol noch etwas 2-Amino-4,5-dimethylthiazol sich bildet. Wir stellten 1-Chlor-butanon-(2) daher aus Propionsäurechlorid über das Diazomethylketon dar. Das daraus erhaltene 2-Amino-4-äthylthiazol zeigt den Smp. 35°, Sdp. _{25 mm} 147—148°, das Acetylderivat schmilzt bei 116—117°, das Hydrochlorid bei 85—86⁰¹).

Bei der Überführung des 2-Amino-4-äthylthiazols in das 2-Nitro-4-äthylthiazol waren die Ausbeuten ausserordentlich schlecht. Ein Rohprodukt ergab mit Alkali gleichfalls eine blaue Färbung, die in kurzer Zeit nach Rot umschlug.

Aus der Reihe der Aryl-2-nitro-thiazole konnte ausgehend vom 2-Amino-5-phenylthiazol vom Smp. 201—202⁰²) eine kleine Menge des 2-Nitro-5-phenylthiazols in Form gelber Krystalle vom Smp. 120—122° erhalten werden. Diese Verbindung ergibt jedoch — im Gegensatz zu den von uns dargestellten 2-Nitro-alkyl-thiazol-Verbindungen — weder mit kalter noch mit warmer Natronlauge Farbreaktionen.

Experimenteller Teil.

2-Nitro-4-methylthiazol (I).

20 g 2-Amino-4-methylthiazol vom Smp. 42°, dargestellt aus Thioharnstoff und Chloraceton, werden in einer Mischung von 18 cm³ konz. Salzsäure und 100 cm³ Wasser gelöst und unter mechanischem Rühren zu einer Mischung von 40 g Natriumnitrit, 20 g Natrium-hexanitrocobaltat(III) und 20 g Kupfer(I, II)-sulfit in 250 cm³ Wasser getropft. Nach beendeter Reaktion wird zweimal mit je 200 cm³ Äther ausgezogen und die vereinigten Ätherlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die intensiv riechende Lösung wird auf dem Wasserbad eingengt und der Rest des Äthers im Vakuum abgesaugt, wobei die Nitroverbindung auskrystallisiert. Nach Destillation im Vakuum ist sie geruchlos und schwach gelb. Sdp. _{18 mm} 128—130°, Smp. 36—38°. Die Ausbeute beträgt 2 g (8% der Theorie).

4,012 mg Subst. gaben 4,875 mg CO₂ und 1,047 mg H₂O

1,856 mg Subst. gaben 0,320 cm³ N₂ (25°, 741 mm)

C₄H₄O₂N₂S Ber. C 33,33 H 2,80 N 19,44%

Gef. „ 33,16 „ 2,92 „ 19,26%

Das 2-Nitro-4-methylthiazol muss bei tiefer Temperatur unter Lichtabschluss aufbewahrt werden, da es sich sonst allmählich unter Auftreten des oben erwähnten, intensiven Geruchs zersetzt.

4-Methyl-5-nitrothiazol (II).

Das von *F. Nagasawa*³⁾ beschriebene Nitro-4-methylthiazol wird durch Nitrierung von 4-Methylthiazol in 20-proz. Oleum mit Kaliumnitrat bei 160° erhalten.

¹⁾ Diese Werte entsprechen den Angaben der Literatur bis auf den Schmelzpunkt des Hydrochlorids, für welches *Bergeim, Coy* und *Lott*, l. c., Smp. 185,5—187,5° angeben.

²⁾ Dargestellt von *Hrn. C. Becker* aus Phenylbromacetaldehyd und Thioharnstoff.

³⁾ *F. Nagasawa*, l. c.

Die Reaktionsmischung, 5 g 4-Methylthiazol (aus Chloraceton und Thioformamid) und 5 g Kaliumnitrat in 40 cm³ Oleum, wird 15 Minuten auf 160° erwärmt, nach dem Erkalten mit 300 cm³ Eiswasser versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Die Nitroverbindung geht hierbei sofort in Form gelber Krystalle über. Sobald das Wasser farblos überdestilliert, wird unterbrochen und das Destillat mit wenig Äther ausgezogen. Nach dem Abdunsten des Äthers kann der Rückstand aus Ligroin umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt liegt nach dreimaligem Umkrystallisieren bei 53–54° (Lit. ¹⁾ 57,5°). Im Gegensatz zum isomeren 2-Nitro-4-methylthiazol (I) bleibt die Substanz auch bei längerem Aufbewahren völlig geruchlos.

2-Nitro-4,5-dimethylthiazol.

4 g 2-Amino-4,5-dimethylthiazol vom Smp. 81–83° werden in 20 cm³ verdünnter Salzsäure (4 cm³ konz. Salzsäure und 16 cm³ Wasser) gelöst und langsam zu einer Lösung von 10 g Natriumnitrit in 100 cm³ Wasser zugetropft, wobei 4 g Kupfer(I, II)-sulfit portionsweise zugegeben werden. Nach beendetem Zutropfen wird zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherlösungen über Natriumsulfat getrocknet und der Äther bis auf ca. 10 cm³ abdestilliert. Beim Verdunstenlassen des restlichen Äthers krystallisieren grosse, gelbe Rhomboeder von 2-Nitro-4,5-dimethylthiazol aus, welche zur weiteren Reinigung im Vakuum (15 mm) bei 100° sublimiert werden. Die Ausbeute beträgt 1,2 g (25% der Theorie), der Schmelzpunkt liegt nach zweimaliger Sublimation bei 86–88°.

3,483 mg Subst. gaben 4,876 mg CO₂ und 1,166 mg H₂O

2,813 mg Subst. gaben 0,448 cm³ N₂ (26°, 739 mm)

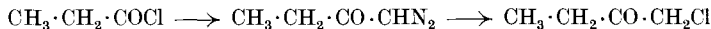
C₃H₆O₂N₂S Ber. C 37,96 H 3,82 N 17,71%

Gef. „ 38,20 „ 3,75 „ 17,68%

Mit Alkali zeigt die Verbindung Farbreaktionen. Es tritt zuerst eine dunkelgrüne Farbe auf, die bei starkem Verdünnen in tiefblau, bei längerem Stehen oder schneller beim Erwärmen in rot übergeht.

2-Nitro-4-äthylthiazol.

a) 1-Chlor-butanon-(2).



50 g Propionylchlorid lässt man bei 5° langsam unter Rühren zu einer Lösung von Diazomethan (aus 90 g Nitrosomethyl-harnstoff) in 1,5 Liter Äther zufließen. Vor der weiteren Verarbeitung lässt man die Reaktionsmischung eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen.

In die so dargestellte Diazomethylketon-Lösung wird sodann am Rückfluss trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wobei bald eine regelmässige Stickstoffentwicklung unter Sieden des Äthers eintritt. Nachdem die ursprünglich gelbe Lösung farblos geworden ist und die Stickstoffentwicklung aufgehört hat, wird der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand, nahezu reines 1-Chlor-butanon-(2), der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei 60 mm geht die Substanz zwischen 60–70° als farblose, zu Tränen reizende Flüssigkeit über. Ausbeute 30 g (50% der Theorie).

b) 2-Amino-4-äthylthiazol.

21,2 g 1-Chlor-butanon-(2) und 15,2 g Thioharnstoff werden in 150 cm³ absolutem Alkohol auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Es tritt alsbald heftige Kondensation ein, wobei sich das Hydrochlorid des 2-Amino-4-äthylthiazols als dicker, weisser Krystallbrei ausscheidet. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Alkohol-Aceton umkrystallisiert. Smp. 85–86°, Rohausbeute 30 g (95% der Theorie).

Zur Gewinnung der freien Base wird das Hydrochlorid in Wasser gelöst, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht, zweimal mit je 150 cm³ Äther ausgezogen, die

¹⁾ F. Nagasawa, l. c.

ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und nach Verjagen des Äthers im Vakuum destilliert. Sdp. 25 mm 147—148°, Smp. 35°.

Das noch nicht beschriebene Pikrat des 2-Amino-4-äthylthiazols bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, lange, gelbe Nadeln vom Smp. 202—204°

2,450 mg Subst. gaben 0,431 cm³ N₂ (28°, 742 mm)

C₁₁H₁₁O₇N₅S Ber. N 19,60 Gef. N 19,48%

Zur Identifizierung wurde ferner das schon bekannte Acetylderivat dargestellt, Smp. 116—117° (Lit. 117,5°¹⁾). Dieses Acetylderivat bildet ebenfalls ein Pikrat, das aus Alkohol in kleinen, gelben Blättchen vom Smp. 160—161° krystallisiert.

2,810 mg Subst. gaben 0,430 cm³ N₂ (28°, 742 mm)

C₁₃H₁₃O₈N₅S Ber. N 17,54 Gef. N 16,94%

c) 2-Nitro-4-äthylthiazol.

10 g 2-Amino-4-äthylthiazol-hydrochlorid werden in 30 cm³ Wasser gelöst und langsam zu einer Lösung von 15 g Natriumnitrit in 100 cm³ Wasser getropft. Zur Reaktionsmischung werden allmählich 10 g Kupfer(I, II)-sulfid gegeben. Nach beendetem Zutropfen wird zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgezogen, die Ätherlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther wird bis auf einen Rest von 10 cm³ auf dem Wasserbad abdestilliert. Dieser Rest wird am Vakuum vollständig entfernt und der flüssige Rückstand, dessen Geruch an denjenigen des 2-Nitro-4-methylthiazols erinnert, im Kragenkölbchen der Destillation unterworfen. Nach fünfmaligem Destillieren unter gewöhnlichem Druck geht eine farblose Flüssigkeit über. Ein Analysenpräparat wurde nicht isoliert. Das Rohprodukt ergab auf Zusatz von verdünnter NaOH Blaufärbung, die sofort nach Rot umschlug und auf Zusatz von Säure verschwand.

2-Nitro-5-phenylthiazol.

2 g 2-Amino-5-phenylthiazol vom Smp. 201—202° werden in einer Mischung von 2 cm³ konz. Salzsäure und 8 cm³ Wasser gelöst und langsam zu einer Lösung von 5 g Natriumnitrit und 50 cm³ Wasser getropft. Dazu werden allmählich 2 g Kupfer(I, II)-sulfid gegeben. Nach beendetem Eintragen wird zweimal mit je 50 cm³ Äther ausgezogen, die roten Ätherlösungen werden mit Tierkohle gekocht und nach Abfiltrieren über Natriumsulfat getrocknet. Die nun rein gelbe Lösung wird im Vakuum vom Äther befreit und der auskrystallisierende Körper zweimal der Vakuumsublimation bei 150° unterworfen. Das 2-Nitro-5-phenylthiazol wird dabei in Form gelb gefärbter Blättchen vom Smp. 122—124° erhalten. Ausbeute 0,2 g (9% der Theorie).

4,189 mg Subst. gaben 8,050 mg CO₂ und 1,094 mg H₂O

2,010 mg Subst. gaben 0,246 cm³ N₂ (29°, 743 mm)

C₉H₆O₂N₂S Ber. C 52,42 H 2,93 N 13,59%

Gef. „ 52,44 „ 2,92 „ 13,52%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ F. H. Bergeim, N. H. Coy, W. A. Lott, l. c.