

- [7] M. KARPLUS, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959).  
[8] R. ACHINI, *Diss. Univ. Basel* 1967.  
[9] F. J. RITTER & G. M. MEYER, *Nature* **193**, 941 (1962); C. G. HONEGGER, *Helv.* **45**, 1409 (1962); H. HALPAAP, *Chem. Ing. Technik* **35**, 488 (1963); vgl. auch [2].  
[10] J. GUTZWILLER, R. MAULI, H. P. SIGG & CH. TAMM, *Helv.* **47**, 2234 (1964).  
[11] C. R. DUNCAN, *J. Chromatogr.* **8**, 37 (1962).  
[12] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2. Aufl. 1967; K. RANDEARTH, «Dünnschichtchromatographie», Verlag Chemie, Weinheim 1962.

## 197. Ringöffnung von Nitrothiazolen<sup>1)</sup>

von Atso O. Ilvespää

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika  
CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(5. IX. 68)

*Summary.* The reaction between 2-halogeno-5-nitro-thiazoles and amines has been studied. Especially the sterically hindered strongly basic secondary aliphatic amines tend to cause opening of the thiazole ring system, resulting in the formation of the heretofore unknown (1-nitro-2-amino-vinyl)-thiocyanates. The ring opening is favored by a highly polar solvent, such as dimethyl sulfoxide. A simple reaction mechanism is proposed and some properties of these new compounds are discussed.

Die Arbeiten von SCHMIDT & WILHELM [1] über Nitrothiazole, die wegen ihrer antiparasitären Eigenschaften von Interesse sind, haben wir auf basisch substituierte 5-Nitrothiazole ausgedehnt. Wir gingen dabei von Nitrothiazolen aus, die in 2-Stellung ein Halogenatom tragen.

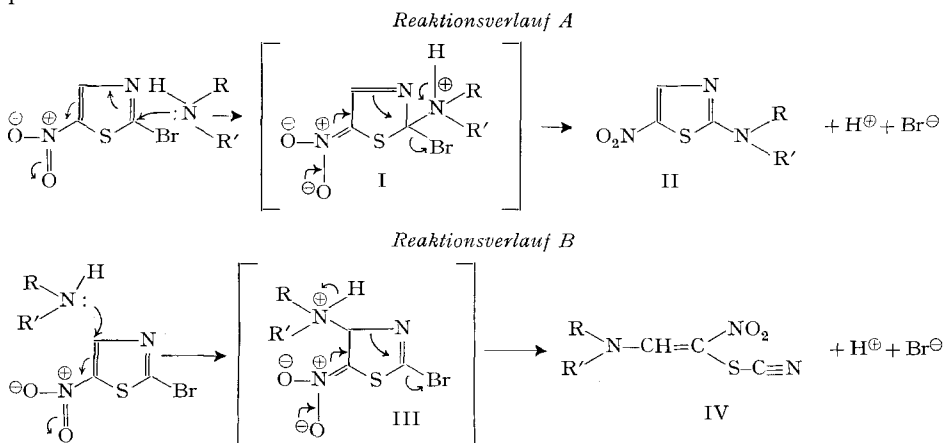
2-Brom-5-nitro- und 2-Chlor-5-nitro-thiazol wurden im Jahre 1945 zum erstenmal von GANAPATHI & VENKATARAMAN [2] hergestellt. Nur wenige Umsetzungen dieser Halogennitrothiazole mit Aminen sind in der Literatur beschrieben. So wurden das 2-Methylamino-5-nitro-thiazol [3] und einige Nitrothiazolylpiperazine [4] synthetisiert.

Wir haben 2-Halogen-5-nitro-thiazole mit verschiedenen aliphatischen und auch mit einigen aromatischen Aminen umgesetzt. Bei der Reaktion von sekundären aliphatischen Aminen entstehen neben den erwarteten 2-substituierten 5-Nitrothiazolen fast immer, oft in grösserer Ausbeute, isomere Produkte, deren physikalische Eigenschaften beträchtlich von denen der basisch substituierten 5-Nitrothiazole abweichen. So weisen sie alle im IR.-Spektrum eine charakteristische, scharfe Bande bei 4,59 bis 4,62  $\mu$ , sowie eine zweite scharfe, sehr intensive Bande bei 6,16 bis 6,25  $\mu$  auf. In den NMR.-Spektren dieser Körper haben die Signalkomplexe der aliphatischen Protonen etwa die gleichen chemischen Verschiebungen wie bei den entsprechenden 2-substituierten 5-Nitrothiazolen. Ein einzelnes Protonsignal hingegen erscheint bei etwa  $\delta = 8,7\text{--}8,9$ , welcher Wert im Vergleich zu der chemischen Verschiebung von 8,1–8,2 ppm (Thiazol-H) bei den basisch substituierten 5-Nitrothiazolen erheblich verschoben ist. Die UV.-Spektren der beiden Verbindungsklassen sind auch deutlich von einander

<sup>1)</sup> Ein Teil dieser Arbeit wurde am 1. Deutschen Symposium über Heterocyclische Chemie in Stuttgart vorgetragen (5. 10. 1966).

verschieden. Ferner unterscheiden sich die Isomerenpaare durch ihr Verhalten im Dünnschichtchromatogramm. Die abnormalen Reaktionsprodukte wandern langsamer als die entsprechenden Nitrothiazole und sind nur durch ihre UV.-Absorption bei 254 nm oder nach dem Entwickeln mit Joddampf nachweisbar, während die Nitrothiazolderivate auf der Platte gut sichtbare gelbe Flecke bilden.

Durch folgende Reaktionsmechanismen kann die Bildung von zwei isomeren Körpern formuliert werden:



Nach dem normalen aromatischen nucleophilen Additions-Eliminierungs-Mechanismus können über die Zwischenstufe I 2-substituierte 5-Nitrothiazole (II) entstehen (Reaktionsverlauf A). Es ist aber auch möglich, dass die Base das durch die Nitrogruppe positivierete Kohlenstoffatom in 4-Stellung des Thiazolringes angreift. Die so gebildete Zwischenstufe III kann unter Aufspaltung des Ringes und Ausstossung des Halogens aus der 2-Stellung zerfallen (Reaktionsverlauf B). Auf diese Weise entstehen (1-Nitro-2-amino-vinyl)-thiocyanate (IV), eine Körperklasse, die in der Literatur noch nicht beschrieben ist.

Ihre Struktur IV ist mit allen gefundenen physikalischen Daten gut vereinbar. Die Bande im IR.-Spektrum bei 4,59–4,62  $\mu$  kann der Thiocyanatgruppe, die intensive Bande bei 6,16–6,25  $\mu$  der Vinyl-doppelbindung zugeordnet werden. Die Öffnung des Thiazolringes verursacht die Verschiebung des Signals des Einzelprotons im NMR.-Spektrum. In den NMR.-Spektren der Nitrothiazole II mit  $R = R'$  geben die aliphatischen Protonen in  $\alpha$ - und  $\alpha'$ -Stellung zum Stickstoff erwartungsgemäss nur ein gemeinsames Signal. In den NMR.-Spektren der entsprechenden Nitrovinylthiocyanate IV hingegen geben diese Protonen in der Regel *zwei* Signale, was darauf deutet, dass die  $>N-C$ -Bindung nicht mehr frei drehbar ist und möglicherweise partiellen Doppelbindungscharakter hat (vgl. NMR.-Spektren von N-Nitrosoaminen [5]). In einzelnen Fällen wurden die Molekulargewichte der Verbindungen IV mit Hilfe von Massenspektroskopie bestätigt, wobei auch Fragment-Ionen  $M^+ - NO$ ,  $M^+ - NO_2$  und  $M^+ - SCN$  nachgewiesen werden konnten. Chemisch lässt sich die Thiocyanatgruppe durch die Ferrirhodanid-Reaktion nach FRIEDRICH & POHLOUDEK-FABINI [6] nachweisen. Die basisch substituierten Nitrothiazole II geben in diesem Test keine Farb-reaktion.

In der Tabelle ist eine Auswahl der durchgeführten Versuche zusammengestellt. Die angegebenen Zahlen stellen die Ausbeuten an isolierten, analysenreinen Verbindungen dar. Gewöhnlich wurde eine Lösung von 2-Brom-5-nitro-thiazol (vereinzelt auch vom entsprechenden Chlorderivat) bei 15–20° zu einer Lösung der doppelt molaren Menge der betreffenden Base in Dimethylsulfoxid oder Tetrahydrofuran getropft. In einzelnen Fällen wurde auch im umgekehrten Sinne vorgegangen.

*Reaktionsverlauf.* – Die auffallend starken Schwankungen der Ausbeuten an (1-Nitro-2-amino-vinyl)-thiocyanat (IV) bzw. 2-substituiertem Nitrothiazol (II) (s. Tabelle) sind wahrscheinlich vor allem auf die folgenden Faktoren zurückzuführen:

a) *Basizität der Amine.* Für die Öffnung des Nitrothiazolringes scheint eine genügende Basizität des verwendetenamins notwendig zu sein. Stark basische sekundäre aliphatische Amine begünstigen offenbar den Reaktionsverlauf B. Schwach basische aromatische Amine wie Anilin und N-Methylanilin ergeben nur 2-substituierte Nitrothiazole (Nr. 21 und 22) in ausgezeichnete Ausbeute. Im Falle von stark basischen primären aliphatischen Aminen wie tert.-Butylamin und Cyclohexylamin konnten keine Ringöffnungsprodukte nachgewiesen werden. Da die Ausbeuten an den basisch substituierten Nitrothiazolen (Nr. 8 und 15) in Dimethylsulfoxid schlecht waren, ist nicht auszuschliessen, dass primär auch instabile Vinylthiocyanatderivate entstanden sind.


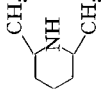

b) *Sterische Effekte* spielen offenbar eine wichtige Rolle für den Reaktionsverlauf (A oder B). Während nach dem üblichen Arbeitsmodus mit Dimethylamin und Piperidin nur im Dünnschichtchromatogramm sichtbare Spuren vom Thiocyanatderivat (IV) festgestellt werden konnten, ergaben sterisch stark gehinderte Basen, wie Diisopropylamin und Dicyclohexylamin, praktisch nur Thiocyanat (Nr. 4 und 18). Besonders bemerkenswert ist die Zunahme der Ausbeute an Thiocyanat, bzw. die Abnahme der Ausbeute an 2-substituiertem Nitrothiazol, beim Übergang von Di-n-propylamin zu Diisopropylamin, von Piperidin zu 2,6-Dimethylpiperidin, sowie auch von N-Methylcyclohexylamin zu Dicyclohexylamin.

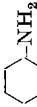


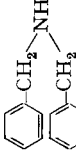
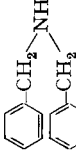
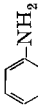

Die Grösse des Halogens ist anscheinend von untergeordneter Bedeutung für den Reaktionsverlauf. Wird anstelle von 2-Brom-5-nitro-thiazol das entsprechende Chlorderivat verwendet, bleiben die Ausbeuten an den beiden isomeren Reaktionsprodukten praktisch gleich, wie die Versuche mit Diisopropylamin und 2,6-Dimethylpiperidin zeigen.

c) *Reihenfolge bei der Zugabe der Reaktionspartner.* In einigen Fällen wurde beobachtet, dass durch umgekehrten Arbeitsmodus, d. h. durch Zutropfen der Base in eine Lösung des Halogennitrothiazols, bedeutend bessere Ausbeuten erzielt werden können. Im Falle des Piperidins spielt der Zugabemodus eine ausschlaggebende Rolle. Wird Piperidin in eine Lösung von 2-Brom-5-nitro-thiazol in Dimethylsulfoxid getropft, entsteht als Hauptreaktionsprodukt das nach dem üblichen Verfahren nicht herstellbare (1-Nitro-2-piperidino-vinyl)-thiocyanat (9). Die nähere Untersuchung dieses Körpers zeigte, dass er im alkalischen Milieu, z. B. in Gegenwart von Piperidin, sofort zerfällt.

d) *Lösungsmittelleffekte.* Auch das verwendete Lösungsmittel hat manchmal einen grossen Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Während bei Umsetzung von Piperidin und Dibenzylamin mit 2-Brom-5-nitro-thiazol in Dimethylsulfoxid der Reaktionsver-

## Reaktionsprodukte aus 2-Brom-5-nitro-thiazol und Aminen

$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{NH} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}=\text{C}-\text{NO}_2 \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array}$ (IV)	IR.-Absorption Smp. °C $\mu^{\text{b}}$	Nr.	Ausbeute (% d. Th.) in DMSO in THF	$\begin{array}{c} \text{O}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array}$ (II)	Ausbeute (% d. Th.) in DMSO in THF	Smp. °C
$\text{pK}_s^{\text{a}}$							
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 10,71 [8]			1	Spuren		33 <sup>c</sup>	160–162 <sup>d</sup>
$(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$ 10,91 [8]		4,60; 6,17	3	31		7	60–62
$(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$ 11,05 [8]		4,60; 6,20	4	79 77 <sup>f</sup>		Spuren Spuren <sup>f</sup>	Spuren
$(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{NH}$ 9,29 [9]		4,61; 6,18	6	75		9	ölig
$(\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ 5,21			7	Spuren		62	160–161 <sup>g</sup>
$t\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$ 10,45 [8]			8			1 <sup>i</sup>	141–142
			10	Spuren 17 <sup>h</sup>		11 14 <sup>h</sup>	115–116 <sup>d</sup>
11,05 [10]			9	Spuren Spuren <sup>h</sup>		4,59; 6,16	89–91 <sup>d</sup>
			11	50 51 <sup>f</sup>		4,62; 6,25	91–92 <sup>d</sup>
10,99 [10]			12	1 <sup>i</sup>		3 3 <sup>f</sup>	118–119 <sup>d</sup>
			13	44		4,62; 6,18	77–78 <sup>j</sup>
10,16			14	11		11	95–96 <sup>d</sup>

	15	20	80,5 <sup>f)</sup> , <sup>h)</sup>	191-192 <sup>d)</sup>
10,64 [8]				
	16	61	64	122-123 <sup>d)</sup>
10,27				
	17	3	7	89-90 <sup>d)</sup>
10,36; 9,43 <sup>k)</sup>				
	18	74	79	145-146 <sup>l)</sup>
7,21 <sup>k)</sup>				
	19	64	1,4	95-96 <sup>d)</sup>
4,62 [8]				
	20	9	78	87-88 <sup>d)</sup>
4,85 [8]				
	21	98		217 Zers.
	22	87		84 <sup>d)</sup>

a) In Wasser (Raumtemp.); p*K*-Werte ohne Quellenangabe wurden in unseren Laboratorien bestimmt.

b) in Methylenchlorid

c) WALEZKY [7]. Smp. 159-161° (aus 2-Dimethylaminothiazol durch Nitrierung)

d) aus Methanol

e) aus Isopropanol

f) mit 2-Chlor-5-nitro-thiazol

g) aus Acetonitril

h) Zugabemodus: Base → 2-Halogen-5-nitro-thiazol

i) nicht isoliert

j) aus Benzol-Methylcyclohexan

k) in 80% Methylcellosolve

l) aus abs. Alkohol

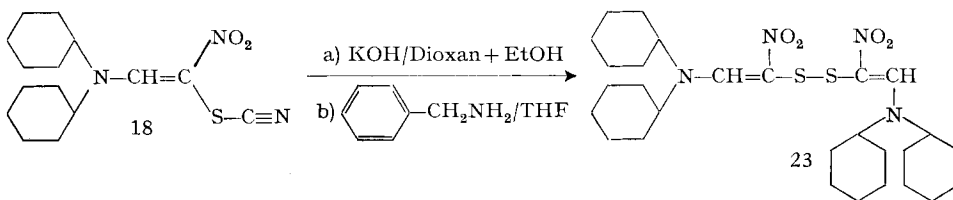
lauf B bevorzugt wird, begünstigt das weniger polare Lösungsmittel Tetrahydrofuran die normale nucleophile Substitution (Reaktionsverlauf A).

*Eigenschaften der (1-Nitro-2-amino-vinyl)-thiocyanate (IV).* Die meisten Vinylthiocyanat-Derivate sind gut kristallisierende, bei Zimmertemperatur einige Monate bis mehrere Jahre haltbare Verbindungen. Die Stabilität scheint bei den höhermolekularen Thiocyanaten grösser zu sein. Niedrigmolekulare Nitrovinylthiocyanate zersetzen sich unter Wärmeentwicklung in Kontakt mit neutralem oder saurem Aluminiumoxid. Für die präparative säulenchromatographische Trennung der Reaktionsprodukte II und IV ist nur natriumsilicatifreies Kieselgel geeignet.

Da die Nitrovinylthiocyanate eine Enamin-Struktur besitzen, hätte man erwartet, dass sie gegen Säuren nicht stabil seien. In wässriger 2N Salzsäure sind die Nitrovinylthiocyanate auch beim Erhitzen unlöslich. Beim Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure erfolgt Zersetzung, wobei mehrere Spaltprodukte entstehen. Im Falle des (1-Nitro-2-dicyclohexylamino-vinyl)-thiocyanats (18) konnte unter den Spaltprodukten erwartungsgemäss Dicyclohexylamin-hydrochlorid nachgewiesen werden. Beim kurzen Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure kristallisiert 18 jedoch unverändert wieder aus.

Bereits erwähnt wurde die grosse Empfindlichkeit der (1-Nitro-2-amino-vinyl)-thiocyanate gegenüber Basen. Dies ist der Grund dafür, dass nach dem allgemeinen Verfahren aus sterisch nicht gehinderten Basen wie Piperidin kein Thiocyanat erhalten wird. Dass man aus sterisch gehinderten Aminen wie 2,6-Dimethylpiperidin nach diesem Verfahren das [1-Nitro-2-(2,6-dimethylpiperidino)-vinyl]-thiocyanat (11) in recht guter Ausbeute gewinnen kann, findet eine Erklärung darin, dass dieses Thiocyanat durch das sterisch gehinderte 2,6-Dimethylpiperidin nur langsam angegriffen wird. Piperidin bewirkt aber schon bei Zimmertemperatur eine vollständige Zersetzung des Thiocyanats 11.

In wässriger 2N Natronlauge sind die Nitrovinylthiocyanate IV bei Zimmertemperatur kaum löslich, bei Siedetemperatur zersetzen sie sich. Durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Dioxan-Alkohol auf (1-Nitro-2-dicyclohexylamino-vinyl)-thiocyanat (18) wird die Thiocyanatgruppe schon bei Zimmertemperatur gespalten und man isoliert das Disulfid 23:



Das gleiche Disulfid entsteht auch durch Spaltung mit Benzylamin in Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur.

Mehrere der neu hergestellten Vinylthiocyanate zeigten *in vitro* gute Wirkungen gegen Trichomonaden, Pilze und *Entamoeba histolytica*. Die Effekte *in vivo* waren aber für eine Weiterverfolgung zu gering. Diese Untersuchungen wurden in unseren biologischen Forschungslaboratorien, Leitung Prof. BEIN, durchgeführt.

## Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Smp. sind unkorrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Methylchlorid mit dem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Instrument, Mod. 221, mit NaCl-Prisma, die NMR.-Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer bei 60 MHz in Deuteriochloroform aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben und auf internes Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) bezogen. Bei der Beschreibung der NMR.-Signale bedeuten: *s* = Singlett, *d* = Dublett, *b* = breites, unstrukturiertes Signal, *m* = Multiplett. In Klammern ist die durch elektronische Integration bestimmte auf- oder abgerundete Anzahl Protonen, sowie deren Zuordnung angegeben. Die UV.-Spektren sind mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit aufgenommen worden. Die Massenspektren wurden mit einem ATLAS-CH4-Massenspektrometer (ATLAS-WERKE AG, Bremen) bestimmt. Für die präparative Säulenchromatographie diente Silicagel der Korngrösse 100–200 mesh (W. R. GRACE & Co., DAVISON CHEMICAL DIVISION, Baltimore 3, Maryland, USA) oder gegebenenfalls Aluminiumoxid für die Chromatographie (Typ 507-C neutral, Aktivität I, Firma CAMAG, Muttenz, Schweiz). Die chromatographische Auftrennung sowie auch die Einheitlichkeit der isolierten Reaktionsprodukte wurden laufend mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach STAHL (Firma MERCK, Darmstadt), unter Zusatz von ca. 2% Leuchtstoff «S-grün/1» (Firma LEUCHTSTOFFWERKE GMBH & Co., Heidelberg) als Fluoreszenz-Indikator, verwendet. Als Lösungsmittelsystem wurde Chloroform-Aceton 95:5 verwendet. Die Substanzen waren zum Teil durch Eigenfarbe, z. T. durch ihre UV.-Absorption (254 nm) sichtbar; allgemein wurden sie auch durch Entwickeln in Joddampf nachgewiesen.

*2-Dimethylamino-5-nitro-thiazol (1).* 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol in 75 ml Dimethylsulfoxid werden innert 30 Min. zu einer Lösung von 9,9 g (0,22 Mol) Dimethylamin in 100 ml Dimethylsulfoxid bei 15–20° getropft. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur dampft man bei ungefähr 70–80°/0,1 Torr im Rotationsverdampfer das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit 300 ml Methylchlorid und 300 ml Wasser ausgeschüttelt, die Methylchloridschicht dann noch viermal mit je 100 ml Wasser ausgezogen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus 225 ml Methanol umkristallisiert: 5,3 g, Smp. 160–162°. Aus der Mutterlauge kann man durch Chromatographie über Silicagel weitere 0,4 g 1 vom Smp. 160–162° gewinnen. Gesamtausbeute 5,7 g (33% d. Th.).

$C_9H_7N_3O_2S$  (173,20) Ber. C 34,67 H 4,07 N 24,26% Gef. C 34,87 H 4,09 N 24,11%

*(1-Nitro-2-dipropylamino-vinyl)-thiocyanat (2) und 2-Dipropylamino-5-nitro-thiazol (3).* 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol werden wie unter Verbindung 1 angegeben mit 20,2 g (0,2 Mol) Di-*n*-propylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Das rohe ölige Reaktionsprodukt wird an der 30-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Man zieht mit einem Benzol-Chloroform-Gemisch 4:1 auf und eluiert mit dem gleichen Gemisch. Man erhält reines 2, reines 3 und Mischfraktionen. Die 2 enthaltenden Fraktionen werden nach Abdestillieren des Lösungsmittels über Nacht bei Zimmertemperatur im Hochvakuum entgast. Man erhält so 7,0 g (31%) reines 2 als oranges Öl. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 205 nm (8000); 227 nm (8900); 335 nm (14950).

$C_9H_{15}N_3O_2S$  (229,31) Ber. C 47,14 H 6,59 N 18,33% Gef. C 47,43 H 6,78 N 18,17%

Die Mischfraktionen werden an der 30-fachen Menge Aluminiumoxid chromatographiert. Man zieht mit Methylchlorid auf und eluiert mit dem gleichen Lösungsmittel. Beim Auftragen der Lösung in die Säule zersetzt sich das Vinylthiocyanat-Derivat 2 unter Wärmeentwicklung. Die Zersetzungsprodukte werden stark absorbiert, so dass die ersten Fraktionen reines 3 enthalten. Man vereinigt diese Fraktionen mit den entsprechenden Fraktionen aus der ersten Chromatographie und dampft das Lösungsmittel ab. Man erhält so öliges 3, welches nach längerem Stehen kristallisiert. Ausbeute 1,6 g (7%). Smp. 60–62°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 205 nm (11000); 240 nm (5400); 398 nm (19100).

$C_9H_{15}N_3O_2S$  (229,31) Ber. C 47,14 H 6,59 N 18,33% Gef. C 47,27 H 6,44 N 18,34%

*(1-Nitro-2-diisopropylamino-vinyl)-thiocyanat (4).* 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol werden wie für 1 angegeben mit 20,2 g (0,2 Mol) Diisopropylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute nach Umkristallisation aus 75 ml Isopropanol 18,2 g (79%), Smp. 90°. UV.-Spektrum,

$\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 228 nm (8300); 335 nm (15300). NMR.-Spektrum: 1,4/d (6 H,  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$ ); 3,65–4,2/b (1 H,  $\text{CH-N}$ ); 5,0–5,6/b (1 H,  $\text{CH-N}$ ); 8,94/s (1 H,  $\text{-CH=}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (229,31) Ber. C 47,14 H 6,59 S 13,98% Gef. C 47,16 H 6,91 S 14,26%

(1-Nitro-2-diallylamino-vinyl)-thiocyanat (5) und 2-Diallylamino-5-nitro-thiazol (6). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol werden wie für 1 angegeben mit 19,4 g (0,2 Mol) Diallylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus 150 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute 10,9 g 5, Smp. 66–67,5°. Durch Einengen der Mutterlauge werden noch 5,9 g 5 vom Smp. 65,5–67,5° gewonnen. Gesamtausbeute 16,8 g (75%). UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 203 nm (7750); 227 nm (8700); 328 nm (15450). NMR.-Spektrum: 4,12/b (2 H,  $\text{N-CH}_2$ ); 4,44/b (2 H,  $\text{N-CH}_2$ ); 5,06–6,32/m (6 H,  $2 \times \text{CH}_2=\text{CH}$ ); 8,83/s (1 H,  $\text{=CH-}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (225,27) Ber. C 47,99 H 4,92 S 14,23% Gef. C 47,97 H 5,00 S 14,05%

Die letzte methanolische Mutterlauge wird eingedampft und wie für 3 angegeben über Aluminiumoxid chromatographiert. Man erhält so 2,1 g (9%) 6 als oranges Öl. UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 203 nm (8800); 240 nm (5400); 390 nm (19950). NMR.-Spektrum: 4,18/d (4 H,  $\text{N(CH}_2)_2$ ); 5,07–6,22/m (6 H,  $2 \times \text{CH=CH}_2$ ); 8,13/s (1 H,  $\text{=CH-}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (225,27) Ber. C 47,99 H 4,92 N 18,65% Gef. C 48,19 H 4,76 N 18,66%

N-[5-Nitro-thiazolyl-(2)]- $\beta, \beta'$ -iminodipropionitril (7). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol werden wie für 1 angegeben mit 24,6 g (0,2 Mol)  $\beta, \beta'$ -Iminodipropionitril umgesetzt. Der Eindampfrückstand wird mit 450 ml Methylchlorid und 250 ml Wasser ausgeschüttelt. Das in beiden Phasen schwer lösliche 7 wird abgenutscht und aus 75 ml Acetonitril umkristallisiert: 15,7 g (62%), Smp. 160–161°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  (251,27) Ber. C 43,02 H 3,61 N 27,87% Gef. C 43,10 H 3,59 N 27,60%

2-t-Butylamino-5-nitro-thiazol (8). 13,2 g (0,18 Mol) *t*-Butylamin in 200 ml Tetrahydrofuran werden innert 15 Min. zu einer Lösung von 16,5 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-nitro-thiazol in 200 ml Tetrahydrofuran bei 10–15° getropft. Nach 2 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wird das ausgefallene *t*-Butylamin-hydrochlorid abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Der halbste Rückstand wird auf einer Tonplatte getrocknet und dann wie für 3 angegeben über Aluminiumoxid chromatographiert: 8,4 g (47%), Smp. 141–142°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 203 nm (7200); 245 nm (4500); 397 nm (19200).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (201,25) Ber. C 41,78 H 5,51 N 20,88% Gef. C 41,81 H 5,74 N 20,91%

(1-Nitro-2-piperidino-vinyl)-thiocyanat (9) und 2-Piperidino-5-nitro-thiazol (10). 17,0 g (0,2 Mol) Piperidin in 100 ml Dimethylsulfoxid werden innert 30 Min. zu einer Lösung von 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol in 150 ml Dimethylsulfoxid bei 15–20° getropft. Man rührt über Nacht bei Zimmertemperatur, dampft das Gemisch bei ca. 60°/0,1 Torr zur Trockne und schüttelt den halbste Rückstand wie für 1 angegeben mit Wasser und Methylchlorid aus. Der eingedampfte Methylchloridauszug wird wie für 2 angegeben an der 40-fachen Menge Silicagel chromatographiert. Die UV.-Licht (254 nm) stark absorbierenden Fraktionen werden vereinigt und aus 30 ml Methanol umkristallisiert: 3,6 g (17%) 9, Smp. 89–91°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 228 nm (8200); 335 nm (15200).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (213,27) Ber. C 45,06 H 5,20 N 19,70% Gef. C 45,10 H 5,33 N 19,51%

Die Mischfraktionen, insgesamt 6,2 g, enthalten noch erhebliche Mengen 9. Die 10 enthaltenen Fraktionen werden vereinigt und aus 30 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute 1,7 g, Smp. 115–116°. Die methanolische Mutterlauge wird mit den Mischfraktionen vereinigt und wie für 3 angegeben über Aluminiumoxid chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus 20 ml Methanol erhält man 1,4 g 10, Smp. 115–116°. Gesamtausbeute 3,1 g (14%). UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 207 nm (10000); 243 nm (5400); 400 nm (20800).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (213,27) Ber. C 45,06 H 5,20 S 15,04% Gef. C 45,07 H 5,34 S 15,30%

[1-Nitro-2-(2,6-dimethyl-piperidino)-vinyl]-thiocyanat (11) und 2-(2,6-Dimethyl-piperidino)-5-nitro-thiazol (12). 16,5 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-nitro-thiazol werden wie für 1 angegeben mit 22,6 g (0,2 Mol) 2,6-Dimethylpiperidin umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird zweimal aus je 50 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute 12,3 g (51%) 11, Smp. 91–92°. UV.-Spektrum,



$\lambda_{max}(\epsilon)$ : 228 nm (8600); 335 nm (15800). NMR.-Spektrum: 1,48/d (6 H,  $2 \times CH_3$ -CH); 1,85/m (6 H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ); 4,2-4,8/b (2 H, CH-N-CH); 8,74/s (1 H,  $-CH=$ ).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$  (241,31) Ber. C 49,77 H 6,27 N 17,41% Gef. C 49,86 H 6,37 N 17,28%

Die Mutterlauge aus der ersten Umkristallisation wird eingedampft und wie für 3 angegeben über Aluminiumoxid chromatographiert. Das so erhaltene 12 wird noch aus 15 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute 0,7 g (3%), Smp. 118–119°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 207 nm (9800); 243 nm (5400); 400 nm (20 500). NMR.-Spektrum: 1,36/d (6 H,  $2 \times CH_3$ -CH); 1,77/m (6 H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ); 4,0-4,5/b (2 H, CH-N-CH); 8,16/s (1 H,  $=CH-$ ).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$  (241,31) Ber. C 49,77 H 6,27 N 17,41% Gef. C 49,73 H 6,45 N 17,35%

(1-Nitro-2-octahydroazocin-1-yl-vinyl)-thiocyanat (13) und 2-Octahydroazocin-1-yl-5-nitro-thiazol (14). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol werden wie unter Verbindung 1 angegeben mit 22,6 g (0,2 Mol) Octahydroazocin umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird zuerst aus 70 ml, dann aus 25 ml Methanol und zuletzt aus einem Gemisch von 20 ml Benzol und 40 ml Methylcyclohexan umkristallisiert: 10,6 g (44%) 13, Smp. 77–78°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 209 nm (19000); 338 nm (15 500). NMR.-Spektrum: 1,4–2,1/m [10 H,  $-(CH_2)_5-$ ]; 3,62/m (2 H, N- $CH_2$ ); 3,95/m (2 H, N- $CH_2$ ); 8,67/s (1 H,  $-CH=$ )<sup>2</sup>). Massenspektrum:  $M^+$  241;  $m/e$ : 211 =  $M-30$  (NO); 195 =  $M-46$  (NO<sub>2</sub>); 183 =  $M-58$  (SCN).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$  Ber. C 49,77 H 6,27 N 17,41 S 13,29%  
(241,31) Gef. „ 49,71 „ 6,42 „ 17,29 „ 13,26%

Die bei der Isolierung von 13 angefallenen Mutterlauge werden vereinigt und eingedampft. Der Rückstand, aus wenig Methanol umkristallisiert, ergibt 2,7 g (11%) 14, Smp. 95–96°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 212 nm (6900); 243 nm (5150); 398 nm (20700). NMR.-Spektrum: 1,4–2,1/m [10 H,  $-(CH_2)_5-$ ]; 3,62/m (4 H,  $CH_2-N-CH_2$ ); 8,07/s (1 H,  $=CH-$ ).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$  (241,31) Ber. C 49,77 H 6,27 S 13,29% Gef. C 49,84 H 6,26 S 13,43%

2-Cyclohexylamino-5-nitro-thiazol (15). 19,8 g (0,2 Mol) Cyclohexylamin in 200 ml Tetrahydrofuran werden innert 30 Min. zu einer Lösung von 16,5 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-nitro-thiazol in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur nutschte man das ausgefallene Cyclohexylamin-hydrochlorid ab und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird mit insgesamt 300 ml Chloroform zerrieben und das ungelöste 15 abgenutscht. Ausbeute 12,2 g, Smp. 191–192°. Durch Eindampfen der Chloroform-Mutterlauge und Umkristallisation des Rückstandes aus 250 ml Methanol gewinnt man weitere 6,1 g 15, Smp. 191–192°. Gesamtausbeute 18,3 g (80,5%). UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 204 nm (5800); 244 nm (4400); 395 nm (19200).

$C_9H_{13}N_3O_2S$  (227,29) Ber. C 47,56 H 5,77 S 14,11% Gef. C 47,86 H 5,90 S 13,99%

[1-Nitro-2-(N-methyl-cyclohexylamino)-vinyl]-thiocyanat (16) und 2-(N-Methyl-cyclohexylamino)-5-nitro-thiazol (17). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol in 100 ml Tetrahydrofuran werden innert 30 Min. zu einer Lösung von 22,6 g (0,2 Mol) N-Methylcyclohexylamin in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 1 Std. Rühren bei Zimmertemperatur dampft man das Gemisch ein. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und Wasser wie bei 1 beschrieben ausgeschüttelt, der Methylenchloridauszug getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus 200 ml Methanol umkristallisiert: 15,4 g (64%) 16, Smp. 122–123°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 228 nm (8800); 335 nm (15300). NMR.-Spektrum: 1,1–2,2/m [10 H,  $(CH_2)_5$ ]; 3,18–3,63/m (1 H, N-CH); 3,46/s (3 H, N- $CH_3$ ); 8,81/s (1 H,  $=CH-$ ). Massenspektrum:  $M^+$  241;  $m/e$ : 195 =  $M-46$  (NO<sub>2</sub>); 183 =  $M-58$  (SCN).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$  (241,31) Ber. C 49,77 H 6,27 S 13,29% Gef. C 49,84 H 6,41 S 13,37%

Die vorher erhaltene methanolische Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand wie für 3 beschrieben an Aluminiumoxid chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und aus 7,5 ml Methanol umkristallisiert. Man erhält 1,7 g (7%) 17, Smp. 89–90°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{max}(\epsilon)$ : 208 nm (10300); 240 nm (5800); 398 nm (20800). NMR.-Spektrum: 1,1–2,1/m [10 H,  $(CH_2)_5$ ]; 3,06/s (3 H, N- $CH_3$ ); 4,0/b (1 H, N-CH); 8,14/s (1 H,  $=CH-$ ).

$C_{10}H_{15}N_3O_2S$  (241,31) Ber. C 49,77 H 6,27 S 13,29% Gef. C 49,73 H 6,40 S 13,48%

<sup>2</sup>) Die zwei N- $CH_2$ -Signale fallen bei Temperaturerhöhung langsam zusammen. Erst bei 180° (Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid) beobachtet man ein gemeinsames Signal, wie es für eine Substanz mit freier Rotierbarkeit zu erwarten ist.

(1-Nitro-2-dicyclohexylamino-vinyl)-thiocyanat (18). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol in 75 ml Dimethylsulfoxid werden innert 30 Min. zu einer Lösung von 36,3 g (0,2 Mol) Dicyclohexylamin in 250 ml Dimethylsulfoxid bei 15–20° getropft. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur nutsch man das ausgefallene Festprodukt ab und dampft die Mutterlauge bei ca. 0,1 Torr/60° ein. Der feste Rückstand wird mit 500 ml Tetrahydrofuran zerrieben, die Lösung vom unlöslichen Dicyclohexylamin-hydrobromid abgenutscht, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Methanol zerrieben. Man erhält so 17,4 g 18, Smp. 145–146°. Die Aufarbeitung der Dimethylsulfoxid-Mutterlauge ergibt weitere 5,5 g 18. Gesamtausbeute 22,9 g (74%). UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 204 nm (9200); 229 nm (9500); 340 nm (17600). NMR.-Spektrum: 1,0–2,2/m [20 H,  $2 \times (CH_2)_5$ ]; 3,42/b (1 H, N-CH); 4,89/b (1 H, N-CH); 8,82/s (1 H, -CH=)<sup>3</sup>). Massenspektrum:  $M^+$  309;  $m/e$ : 279 =  $M - 30$  (NO); 263 =  $M - 46$  (NO<sub>2</sub>); 251 =  $M - 58$  (SCN).

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (309,44) Ber. C 58,22 H 7,49 N 13,58% Gef. C 58,48 H 7,60 N 13,66%

2-Dibenzylamino-5-nitro-thiazol (20) und (1-Nitro-2-dibenzylamino-vinyl)-thiocyanat (19). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol in 100 ml Tetrahydrofuran werden innert 15 Min. zu einer Lösung von 39,4 g (0,2 Mol) Dibenzylamin in 300 ml Tetrahydrofuran bei 15–20° getropft. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur nutsch man das ausgefallene Dibenzylamin-hydrobromid ab und dampft die Mutterlauge ein. Der Rückstand wird aus 250 ml Methanol umkristallisiert. Man erhält so 24,5 g 20, Smp. 87–88°. Die Mutterlauge wird eingedampft und wie für 2 angegeben über Silicagel chromatographiert. Man gewinnt noch weitere 0,9 g 20, Smp. 87–88° (aus Methanol); Gesamtausbeute 25,4 g (78%) 20. UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 207 nm (27800); 236 nm (6300); 392 nm (20700). NMR.-Spektrum: 4,72/s (4 H,  $2 \times N-CH_2$ ); 6,95–7,65/m (10 H, arom. H); 8,18/s (1 H, =CH-).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (325,39) Ber. C 62,75 H 4,65 S 9,85% Gef. C 62,74 H 4,63 S 9,77%

Die 19 enthaltenden Fraktionen aus der chromatographischen Trennung der Mutterlauge werden vereinigt und aus 7 ml Methanol umkristallisiert. Man erhält so 0,46 g (1,4%) 19, Smp. 95–96°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 203 nm (27000); 329 nm (16700). NMR.-Spektrum: 4,68/b (2 H, N-CH<sub>2</sub>); 4,98/b (2 H, N-CH<sub>2</sub>); 7,05–7,55/m (10 H, arom. H); 8,76/s (1 H, -CH=).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (325,39) Ber. C 62,75 H 4,65 N 12,91% Gef. C 62,61 H 4,75 N 13,09%

N-[5-Nitro-thiazolyl-(2)]-anilin (21). 20,9 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-nitro-thiazol werden in Dimethylsulfoxid mit 18,6 g (0,2 Mol) Anilin umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 250 ml Wasser intensiv geschüttelt. Die gelben Kristalle werden abgenutscht und getrocknet: 21,7 g (98%) dünnstichtchromatographisch reines 21, Smp. 216° Zers.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (221,25) Ber. C 48,86 H 3,19 S 18,99% Gef. C 48,55 H 3,38 S 19,02%

N-Methyl-N-[5-nitro-thiazolyl-(2)]-anilin (22). Wie 21, aus 2-Brom-5-nitro-thiazol und N-Methylanilin. Das Rohprodukt wird aus 80 ml Methanol umkristallisiert: 20,4 g (87%), Smp. 84°. UV.-Spektrum,  $\lambda_{\max}(\epsilon)$ : 204 nm (16850); 230 nm (7300); 392 nm (18300).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (235,27) Ber. C 51,05 H 3,86 N 17,86% Gef. C 51,24 H 3,85 N 17,90%

Spaltung von (1-Nitro-2-dicyclohexylamino-vinyl)-thiocyanat (18). – a) Mit Salzsäure: 3,1 g (0,01 Mol) 18 in 100 ml 0,85N alkoholischem Chlorwasserstoff werden 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Man kühlt dann in Eis und nutsch die ausgefallenen Kristalle ab: 0,9 g Dicyclohexylaminhydrochlorid, Smp. 342–344°, identisch mit authentischem Material.

b) Mit Kaliumhydroxid: 10 ml 1N alkoholisches Kaliumhydroxid werden auf einmal einer Lösung von 3,1 g (0,01 Mol) 18 in 50 ml Dioxan zugegeben. Nach 30 Min. werden die ausgefallenen Kristalle abgenutscht: 2,3 g dünnstichtchromatographisch reines Bis-[1-nitro-2-dicyclohexylamino-vinyl-(1)]-disulfid (23), Smp. ca. 200° (Zers.). NMR.-Spektrum (bei 100 MHz): 0,8–2,0/m [40 H,  $4 \times (CH_2)_5$ ]; 3,23/b (2 H,  $2 \times N-CH$ ); 4,90/b (2 H,  $2 \times N-CH$ ); 8,73/s (2 H,  $2 \times N-CH=$ ).

C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 59,33 H 8,18 N 9,88 O 11,29 S 11,31%  
(566,83) Gef. „ 59,55 „ 8,29 „ 9,78 „ 11,34 „ 11,08%

c) Mit Benzylamin: Eine Lösung von 1,1 g (0,01 Mol) Benzylamin in 20 ml Tetrahydrofuran wird auf einmal einer Lösung von 3,1 g (0,01 Mol) 18 in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>

<sup>3</sup>) Die zwei N-CH-Signale fallen bei 160° zusammen (Lösungsmittel: Dimethylsulfoxid).

Std. werden die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und getrocknet: 0,8 g 23, Smp. ca. 200° (Zers.), identisch mit dem unter b) erhaltenen Spaltprodukt.

Die Elementaranalysen und p*K*-Bestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. W. PADOWETZ durchgeführt. Den Herren Dres. H. FUHRER, F. STUBER, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER verdanke ich die Aufnahme und Diskussion der NMR-, IR-, UV- und Massenspektren, und Herrn P. SCHAUB seine experimentelle Mitarbeit.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. SCHMIDT & M. WILHELM, *Angew. Chem.* **78**, 850 (1966).  
 [2] K. GANAPATHI & A. VENKATARAMAN, *Proc. Indian Acad. Sci.* **22A**, 371 (1945).  
 [3] S. R. M. BUSHBY & F. C. COPP, *J. Pharmac. Pharmacol.* **7**, 116 (1955).  
 [4] WALLACE & TIERNAN INC., *Brit. Pat.* 867 273 (3. 5. 1961).  
 [5] C. E. LOONEY, W. D. PHILLIPS & E. L. REILLY, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6136 (1957).  
 [6] F. FRIEDRICH & R. POHLOUDEK-FABINI, *Arch. Pharmaz.* **298**, 174 (1965).  
 [7] E. WALETZKY (AMERICAN CYANAMID Co.), *U.S.-Pat.* 2 547 677 (3. 4. 1951).  
 [8] N. F. HALL & M. R. SPRINKLE, *J. Amer. chem. Soc.* **54**, 3469 (1932).  
 [9] G. GIRAULT-VEXLEARSCHI, *Bull. Soc. chim. France* **1956**, 589.  
 [10] H. K. HALL, JR., *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5444 (1957).

**198. Propriétés thermodynamiques des mélanges binaires**  
**Énergie libre et entropie de formation des solutions de l'hexadécane**  
**dans les isomères de l'hexane**

par **J. G. Fernández-García, M. Guillemin et Ch. G. Boissonnas**

Laboratoire de Chimie Physique, Institut de Chimie, Université de Neuchâtel

(10 IX 68)

*Summary.* Vapour pressures were measured at 20°C for the systems composed of hexadecane and the isomers of hexane. Activities and free energies were deduced. From previous measures of the heat of mixing values of the entropy of mixing were obtained. The excess free energies are negative. The excess entropies are positive.

Bien que de nombreux travaux aient été publiés récemment sur les propriétés des mélanges d'hydrocarbures, il y a peu de systèmes pour lesquels toutes les fonctions thermodynamiques aient été étudiées. C'est pourquoi, nous avons complété notre travail sur les chaleurs et volumes de formation  $\Delta H$  et  $\Delta V$  des mélanges de l'hexadécane avec les isomères de l'hexane [1], par des mesures de la pression de vapeur en fonction de la composition. De celles-ci nous avons déduit les activités  $a_1$  et  $a_2$  des deux composants, d'où l'énergie libre de formation

$$\Delta G = R T (x_1 \ln a_1 + x_2 \ln a_2) .$$

De  $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$  on déduit alors la valeur de  $\Delta S$ , ainsi que les valeurs excédentaires par rapport aux solutions idéales

$$\Delta S_{ex} = \Delta S - \Delta S_{id} = \Delta S + R (x_1 \ln x_1 + x_2 \ln x_2) , \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{ex} &= \Delta G - \Delta G_{id} = \Delta G - R T (x_1 \ln x_1 + x_2 \ln x_2) , & (2) \\ &= R T (x_1 \ln \gamma_1 + x_2 \ln \gamma_2) \end{aligned}$$

où  $\gamma = a/x$  est le coefficient d'activité.