

ALEXANDRU SILBERG, ZOLTÁN FRENKEL und LIVIU CORMOS

Beiträge zum Studium der Thiazole, V¹⁾

**Über die Herstellung und Eigenschaften von
5-Nitro-2-acetamino-4-formyl-thiazol**

Aus dem Organischen Laboratorium der Chemischen Fakultät der Universität
Babeş Bolyai, Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 4. Mai 1963)

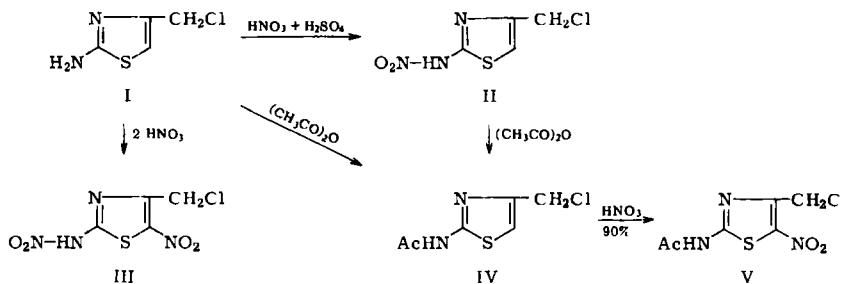
Durch Acetylierung und Nitrierung wird 2-Amino-4-chlormethyl-thiazol über 2-Acetamino-4-chlormethyl-thiazol zu 5-Nitro-2-acetamino-4-chlormethyl-thiazol umgesetzt; letzteres wird nach KRÖHNKE in 5-Nitro-2-acetamino-4-formyl-thiazol übergeführt. Die Darstellung von 2-Nitramino-4-chlormethyl-thiazol und 5-Nitro-2-nitramino-4-chlormethyl-thiazol wird beschrieben.

Das besondere Verhalten der *o*-Nitro-benzaldehyde regte uns dazu an, die Herstellung einer analogen Verbindung in der Klasse der Thiazole zu versuchen.

Als Ausgangsstoff wählten wir nach bekannter Methode²⁾ dargestelltes 2-Amino-4-chlormethyl-thiazol (I), da aus 4-Chlormethylderivaten auch andere 4-Formyl-thiazolderivate³⁾ mit guter Ausbeute dargestellt worden waren und zudem die 2-Aminofunktion des Thiazolkerns elektrophile Substitutionsreaktionen in Stellung 5 des Thiazolkernes begünstigen sollte⁴⁾.

Durch Nitrierung von I mit rauchender Salpetersäure/Schwefelsäure wurde mit guter Ausbeute die 2-Nitramino-Verbindung II erhalten. Ein Überschuß von rauchender Salpetersäure führte zu 5-Nitro-2-nitramino-4-chlor-methyl-thiazol (III).

Die *N*-Nitrogruppe in II hat eine gesteigerte Beweglichkeit und kann mit Leichtigkeit z. B. durch die Acetylgruppe ersetzt werden (IV).



I wurde deshalb zunächst durch Acetylierung in IV übergeführt. Einwirkung von Salpetersäure auf IV ergab dann 5-Nitro-2-acetamino-4-chlormethyl-thiazol (V).

1) IV. Mitteil.: A. SILBERG, Z. FRENKEL und L. CORMOS, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. Chemia, Fasc. 1 [1963], im Druck.

2) J. SPRAGUE, A. ADAMS und C. ZIEGLER, J. Amer. chem. Soc. 68, 2155 [1946].

3) A. SILBERG, I. SIMITI und H. MANTSCH, Chem. Ber. 94, 2887 [1961]; A. SILBERG, Z. FRENKEL und L. CORMOS, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Ser. Chemia, Fasc. 2, 23 [1962].

4) E. OCHIAI und F. NAGASAWA, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1470 [1949].

Von V ausgehend, war die Darstellung von 5-Nitro-2-acetamino-4-formyl-thiazol (VI) theoretisch auf mehreren Wegen möglich:

Da bestimmte 4-Formyl-thiazolderivate³⁾ nach SOMMELET erfolgreich synthetisiert worden waren, versuchten wir, analog der Herstellung von *o*-Nitro-benzaldehyd⁵⁾, die Verbindung auf diese Weise zu gewinnen.

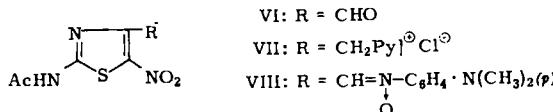
Die Versuche, das intermediär erhaltene Urotropinsalz in den Aldehyd umzuwandeln, waren jedoch vergeblich. Ebenso gelang es nicht, V mit SeO_2 in Acetanhydrid zu oxydieren.

Die Hydrolyse der Chlormethylgruppe zu Hydroxymethyl in wäßriger oder alkoholischer NaOH -Lösung⁶⁾ oder in K_2CO_3 ⁷⁾-Lösung führte zu tieferen Veränderungen im Molekül; so zur partiellen oder vollständigen Entfernung der Nitrogruppe aus 5-Stellung.

Durch Einwirkung von Basen auf die wäßrige Lösung von V tritt übrigens schon bei normaler Temperatur eine intensive Rotfärbung auf, was in Analogie zu anderen Fällen⁸⁾ durch Bildung von Salzen und das Auftreten einer Chinoidstruktur zu erklären ist.

Die Darstellung des Aldehyds gelang schließlich mit Hilfe der KRÖHNKE-Methode⁹⁾.

V reagiert in alkoholischer Lösung sehr leicht mit Pyridin zum entsprechenden Salz VII. Unter dem katalytischen Einfluß von Piperidin setzt sich VII mit *p*-Nitrosodimethylanilin zum Nitron VIII um, welches durch konz. Schwefelsäure in den Aldehyd VI umgewandelt wird.



Der Charakterisierung des Aldehyds VI dienten das Phenylhydrazone, das Oxim sowie die Schiffsschen Basen mit Anilin und *p*-Toluidin.

Der Aldehyd (VI) sowie die Schiffsschen Basen färben sich im Sonnenlicht rot; ihr photochemisches Verhalten wird gegenwärtig untersucht.

Die IR-Spektren des Aldehyds, des Phenylhydrazons und der Schiffsschen Basen zeigt Tab. 1. Die Zuordnung der Banden erfolgte auf Grund einiger Analogien mit literatur bekannten Verbindungen^{10,11)} sowie durch Vergleich mit den IR-Spektren von Nitrobenzaldehyd und dessen Derivaten.

Den Frequenzen 1675, 1698/cm des Aldehyds VI entsprechen wahrscheinlich die zwei $\text{C}=\text{O}$ -Schwingungen des Moleküls. Die Schiffsschen Basen weisen bei 1700/cm ein Maximum auf, das vielleicht durch die Überlagerung der $\text{C}=\text{O}$ - und $\text{C}=\text{N}$ -Schwingungen entsteht. Die breite Bande 3300–3500/cm kann wahrscheinlich einem gewissen Kristallwassergehalt zugeschrieben werden, übereinstimmend mit den analytischen Ergebnissen.

5) J. ANGYAL und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1950, 2141.

6) E. HUNTRESS und K. PFISTER, J. Amer. chem. Soc. 65, 1667 [1943].

7) H. G. SÖDERBAUM und O. WIDMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3291 [1892].

8) B. PRUS und Mitarbb., Helv. chim. Acta 30, 1200 [1947]; S. J. VIRON und A. TAURINS, Canad. J. Chem. 31, 885 [1953], zit nach. C. A. 49, 2423 [1955].

9) F. KRÖHNKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2588 [1938].

10) M. MIJOVIC und J. WALKER, J. chem. Soc. [London] 1961, 3381.

11) L. J. BELLAMY, The Infra-red Spectra of complex Molecules, Methuen & Co., Ltd., London 1954.

Tab. 1. IR-Frequenzen (in cm^{-1})*. Die Spektren von VI und der *o*-Nitro-benzaldehydderivate wurden in Nujol, das von *o*-Nitro-benzaldehyd in geschmolzenem Zustand und die des Phenylhyrazons und der Schiffsschen Basen von VI in KBr-Pastillen aufgenommen.

Substanz	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	$\nu_{\text{N}-\text{H}}$ (Amid)	ν_{NH} (Phenylhydrazin)	ν_{NO_2} a	ν_{NO_2} s	Phenyl
VI	1675 1698	—	3245	—	1500	1310	—
<i>o</i> -Nitrobenzaldehyd	1695	—	—	—	1530	1340	—
Phenylhydrazon von VI	1632	1565	3130	3260	1510	1290	680
<i>o</i> -Nitro-benzaldehyd-phenylhydrazon	—	1570	—	3290	1538	1339	680
Schiffssche Base von VI mit Anilin	1700	—	3100	—	1540	1330	690
Schiffssche Base von <i>o</i> -Nitro-benzaldehyd mit Anilin	—	1620	—	—	1520	1345	695

Durch Anwendung der KRÖHNKE-Methode gelang es also erstmalig, einen nitrierten bzw. aminierten Thiazolaldehyd darzustellen. Seine interessanten Eigenschaften werden von uns weiter untersucht

Für die Aufnahme der IR-Spektren sprechen wir auch an dieser Stelle der DIREKTION DER KLAUSENBURGER FILIALE DER AKADEMIE DER R. V. R. und persönlich der Mitarbeiterin ERIKA HAMBURG unseren besten Dank aus.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

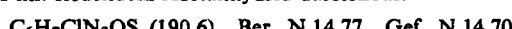
2-Nitramino-4-chlormethyl-thiazol (II): 1 g 2-Amino-4-chlormethyl-thiazol (I) wird in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter -5° abgekühlt. Unter ständigem Rühren lässt man langsam eine ebenfalls gekühlte, aus 3 ccm rauchender Salpetersäure (*d* 1.5) und 2 ccm Schwefelsäure hergestellte Lösung einfließen. Nach Gießen auf 100 g Eis erhält man aus der Lösung gelbe Kristalle. Aus Äthanol Schmp. 170° (Zers.). Ausb. über 50%.



5-Nitro-2-nitramino-4-chlormethyl-thiazol (III): 0.85 g I werden in 2 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter -5° abgekühlt. Unter beständigem Rühren lässt man 0.4 ccm rauchende Salpetersäure einfließen (*d* 1.51). Die Lösung wird etwa 1 Stde. lang bei 0° und dann etwa 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dabei tritt eine stufenweise Rotfärbung auf. Durch Gießen auf 10–15 g Eis erhält man einen gelben hochviskosen Niederschlag, der nachdunkelt und fest wird. Ausb. 0.7 g. Das Rohprodukt wird mit Äther ausgewaschen, der Rückstand mit Aceton und Tierkohle behandelt, der Auszug filtriert und konzentriert. Bei Ätherzusatz unter Rühren scheiden sich kleine Mengen gelber Kristalle aus. Schmp. 135° (Zers.).



2-Acetamino-4-chlormethyl-thiazol (IV): Mit siedendem Acetanhydrid entsteht aus I eine gelbe, kristalline Substanz, die aus Benzol umkristallisierbar ist. Schmp. 170° . Ausb. 70%. IV ist auch aus II mit siedendem Acetanhydrid darstellbar.



* Die Spektren sollen in der Kartei „Dokumentation der Molekülspektroskopie“ (Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, Butterworths Scientific Publications, London W. C. 2) referiert werden.

5-Nitro-2-acetamino-4-chlormethyl-thiazol (V): 1 g IV wird in 2.5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter 0° abgekühlt. Nun läßt man unter ständigem Rühren 0.25 ccm rauchende Salpetersäure (d 1.51) einfließen. Die Lösung wird etwa 1.5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen, danach auf etwa 20–30 g Eis gegossen. Beim Filtrieren des kristallinen, gelben Niederschlags wird mit wenig eisgekühltem Wasser gewaschen. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol hellgelbe Kristalle. Schmp. 163–164°. Ausb. über 90%.



5-Nitro-2-acetamino-4-pyridinomethyl-thiazol-chlorid (VII): 5.0 g V, gelöst in 20 ccm Äthanol, werden 1.5 Stdn. lang energisch mit 2 ccm Pyridin gekocht. Aus der kalten Lösung scheidet sich nach einigen Stdn. das hellgrau-grüne Salz aus (4.1 g), welches aus Äthanol umkristallisierbar ist. In Wasser ist es sogar bei Raumtemperatur sehr leicht löslich. Schmp. 179–180°.

Nitron (VIII): 4.0 g VII werden in möglichst wenig siedendem Äthanol gelöst und 2.5 g frisch hergestelltes *p*-Nitroso-dimethylanilin sowie 5 ccm Pyridin hinzugefügt. Die rote Lösung wird noch etwa 8–10 Min. lang gekocht. Nach Abkühlen scheidet sich ein dunkler kristalliner Niederschlag aus (1.5 g). Schmp. 190° (aus Äthanol).



5-Nitro-2-acetamino-4-formyl-thiazol (VI): 1.0 g reines Nitron VIII wird in 3 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 16–20 Stdn. bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 10–15 g Eis gegossen und die wäßrige, saure Lösung mit Äther extrahiert. Nach Eindampfen der mit Tierkohle behandelten äther. Lösung erhält man gelbe Kristalle des reinen Aldehyds. Schmp. 220°. Ausb. 0.4 g. Er ist in Wasser und in der Mehrzahl der üblichen organischen Lösungsmittel löslich. Ausb., bez. auf das Nitron 70%, bez. auf das Chlormethylderivat (V) etwa 18%.

Tab. 2 zeigt die Eigenschaften und die Elementaranalysen des Aldehyds und seiner Derivate.

Tab. 2. 5-Nitro-2-acetamino-4-formyl-thiazol und Derivate

Substanz	Schmp. °C	Farbe	umkristallisiert aus	Summenformel (Mol.-Gew.)	N Ber.	N Gef.
VI	220	gelb	Äther, Wasser	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (215.1)	19.52 S 14.87	19.62 S 14.93
Phenyl- hydrazon von VI	247–248	rubinrot (unter Mikro- skop)	Äthanol	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (305.1)	22.94	23.15
Schiffsche Base von VI mit Anilin	150–151	gelb	wäßr. Äthanol	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (326.1)	17.11	17.46
Schiffsche Base von VI mit <i>p</i> -Toluidin	171–172	gelb	wäßr. Äthanol	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (304.1)	18.41	18.36
Oxim von VI ¹²⁾	210	hellgelb	Wasser	$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (230.1)	24.34	23.84

¹²⁾ J. MEISENHEIMER und E. MAHLER, Liebigs Ann. Chem. **508**, 19 [1934].