

Chemotherapeutische Nitroheterocyclen, XII<sup>1)</sup>

## Notiz zur Darstellung der 5-Nitro-2-thiazolcarbonsäure

Peter Strehlke

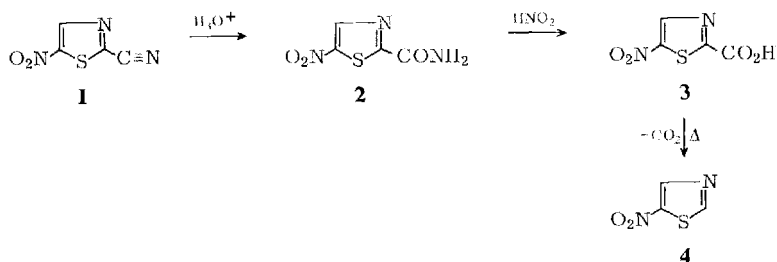
Forschungslaboratorien der Schering AG, D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

Eingegangen am 24. Oktober 1972

Für synthetische Arbeiten benötigten wir die 5-Nitro-2-thiazolcarbonsäure (**3**), die bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde. Lediglich der Äthylester wurde von Henry<sup>2)</sup> aus dem Nitril **1** über den Imidsäureester dargestellt.

Wir haben zunächst versucht, die Titelverbindung aus ihrem Äthylester darzustellen. Wegen der Alkaliempfindlichkeit von Derivaten der Nitrothiazolcarbonsäure<sup>2)</sup> kamen hierfür nur saure Verseifungsmethoden in Frage. Erwärmen des Esters mit konzentrierter Salzsäure führte jedoch zur Zersetzung des gesamten Materials. Beim Versuch der sauren Umesterung mit Ameisen- oder Essigsäure und katalytischen Mengen Schwefelsäure blieb der Ester nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur weitgehend unverändert, nach Erwärmen war dünnschichtchromatographisch nur 5-Nitrothiazol (**4**)<sup>3)</sup> nachweisbar, das vermutlich durch Decarboxylierung der intermediär gebildeten Säure entstanden war.

Auf bequeme Weise konnte die Titelverbindung jedoch dargestellt werden, indem das Nitril **1** mit konzentrierter Salzsäure in das 5-Nitro-2-thiazolcarbonsäureamid (**2**) übergeführt wurde, das nach Bouveault<sup>4)</sup> mit salpetriger Säure in konzentrierter Schwefelsäure quantitativ die 5-Nitro-2-thiazolcarbonsäure (**3**) lieferte.



Ähnlich wie die 2-Thiazolcarbonsäure<sup>5)</sup> decarboxyliert **3** beim Schmelzen, aber auch schon beim Stehenlassen ihrer Lösungen bei Raumtemperatur unter Bildung von 5-Nitrothiazol (**4**).

Das Natriumsalz von **3** ist dagegen bei Raumtemperatur beständig und zersetzt sich erst über 200° ohne zu schmelzen.

<sup>1)</sup> XI. Mitteil.: R. Albrecht und H.-J. Keßler, Chim. Ther. 1972, 9.

<sup>2)</sup> D. W. Henry, J. med. Chem. 12, 303 (1969).

<sup>3)</sup> G. Klein, B. Prijs und H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 38, 1412 (1955).

<sup>4)</sup> M. L. Bouveault, Bull. Soc. chim. France [3] 9, 368 (1893); G. Heyl und V. Meyer, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 2776 (1895).

<sup>5)</sup> P. E. Iversen, Acta chem. scand. 22, 694 (1968).

## Experimenteller Teil

Die Analysen wurden in unserem Analytischen Kontrollabor (Leitung Dipl.-Ing. J. Huber) ausgeführt. Die Schmelzpunkte, an einem Kofler-Mikroheiztisch der Fa. Reichert (Wien) bestimmt, sind unkorrigiert.

*5-Nitro-2-thiazolcarbonsäureamid* (**2**): 10.0 g 2-Cyan-5-nitrothiazol (**1**)<sup>2)</sup> werden mit 100 ml 38proz. Salzsäure 10 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 100 ml Wasser zu und saugt das Amid **2** ab. Ausb. 10.7 g (96 %); Schmp. 179–180° (aus Äthanol/Wasser 1:1).

$C_4H_3N_3O_3S$  (173.2) Ber. C 27.75 H 1.75 N 24.28 S 18.49  
Gef. C 27.95 H 2.28 N 24.62 S 18.64

*5-Nitro-2-thiazolcarbonsäure* (**3**): 6 g **2**, bei 0° in 24 ml konz. Schwefelsäure suspendiert, werden mit 4 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser unter starkem Rühren im Laufe einer Stunde versetzt. Die Nitritlösung muß unter die Oberfläche der Lösung gegeben werden, die durch gelinde Kühlung auf 5–10° gehalten wird. Danach rührt man noch 20 h bei Raumtemp. Nach Eingießen des Reaktionsgemisches in 100 ml Eiswasser wird das kristalline Produkt abfiltriert, mit Eiswasser nachgewaschen und über  $P_4O_{10}$  getrocknet. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Ausschütteln mit Essigester, Trocknen ( $Na_2SO_4$ ) und Eindampfen (i. Vak. unterhalb 30°) eine weitere Kristallfraktion gewinnen. Ausb. quantitativ. Schmp. 95–97° (Decarboxylierung).

$C_4H_2N_2O_4S$  (174.1) Ber. C 27.59 H 1.16 N 16.09 Gef. C 27.22 H 1.34 N 16.32

Das *Natriumsalz* von **3** kristallisiert bei vorsichtigem Versetzen einer äthanol. Lösung der Säure mit der äquiv. Menge NaOH in Äthanol analysenrein aus.

$Na[C_4HN_2O_4S]$  (196.1) Ber. Na 11.72 C 24.50 H 0.51 N 14.28  
Gef. Na 12.08 C 24.67 H 0.75 N 14.24

[394/72]