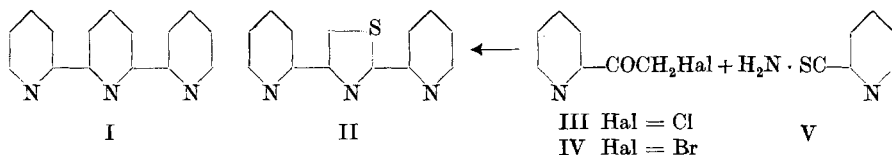


151. Über 2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazol

von R. Menassé, G. Klein und H. Erlenmeyer.

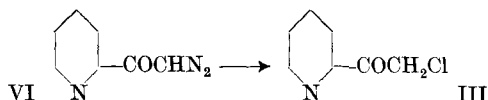
(30. VI. 55.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Verbindungen, von denen auf Grund der Struktur die Fähigkeit zur Ausbildung „drei-zähliger“ Chelat-Metall-Komplexe zu erwarten ist, interessierten wir uns für die Eigenschaften des mit dem 2,6-Di-(α -pyridyl)-pyridin (I)¹ isosteren 2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazols (II).

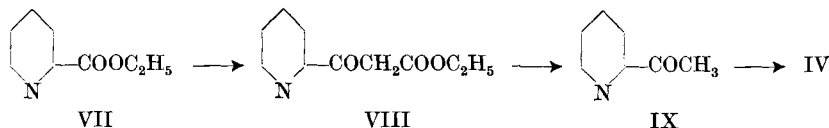


Die Verbindung konnte durch Kondensation von 2-(ω -Chlor)- oder 2-(ω -Bromacetyl)-pyridin (III bzw. IV) mit Picolinsäure-thioamid (V) erhalten werden.

Das zur Darstellung des noch unbekannten 2-(ω -Chloracetyl)-pyridins (III) benötigte α -Pyridyl-diazomethyl-ke-ton (VI) wurde nach K. Winterfeld & H. von Kosel²) aus Picolinsäure-chlorid mit Diazomethan gewonnen und mit HCl zum Chlormethyl-ke-ton III umgesetzt.



Das entsprechende 2-(ω -Bromacetyl)-pyridin (IV) wurde durch Bromierung von 2-Acetylpyridin (IX) erhalten³). Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff an Stelle von Benzol-Acetanhydrid³) als Lösungsmittel verbesserte die Ausbeute wesentlich.



Zur Darstellung des 2-Acetylpyridins (IX) stellten wir aus Picolinsäure-äthylester (VII) (mit ca. 80-proz. Ausbeute aus Picolinsäure er-

¹) Vgl. z.B. G. T. Morgan & F. H. Burstall, J. chem. Soc. **1932**, 20; **1937**, 1649; R. L. Morris, Anal. Chemistry **24**, 1376 (1952); W. W. Brandt & J. P. Wright, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3082 (1954).

²) Arch. Pharmaz. **278**, 70 (1940).

³) G. R. Clemo, W. McMorgan & R. Raper, J. chem. Soc. **1937**, 965.

halten) in Anlehnung an die Vorschrift von *J. P. Wibaut*¹⁾ den Picolinoyl-essigester (VIII) her, der durch Ketonspaltung²⁾ in 2-Acetylpyridin (IX) übergeführt wurde.

Das Verhalten des so dargestellten 2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazols (II) gegenüber einigen Metallsalzen in methanolischer Lösung wurde in qualitativen orientierenden Versuchen ermittelt. Es wurde mit Fe^{2+} eine charakteristische Rotfärbung erhalten. Über die quantitative Untersuchung des komplexchemischen Verhaltens der Verbindung II wird später berichtet werden.

Experimenteller Teil.

Picolinsäure-äthylester (VII)¹⁾²⁾. 40 g (0,32 Mol) Picolinsäure werden in einer Mischung von 81 g (1,8 Mol) Äthanol und 81 g (0,8 Mol) konz. Schwefelsäure 3 Std. am Rückfluss gekocht. Die bräunliche Lösung wird auf 0° gekühlt, zu 500 cm³ Eis gegossen und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Das entstandene Gel wird bei 5° filtriert und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand wird bei 11 mm destilliert. Man erhält 38 g (0,25 Mol) Picolinsäure-äthylester (78%) vom Sdp. 122°/11 mm.

α -Picolinoyl-essigester (VIII)¹⁾²⁾. Eine Mischung von 38 g (0,25 Mol) VII und 25 g (0,28 Mol) Essigester wird zu 6,4 g (0,28 Mol) feinverteiltem Natrium in 350 cm³ Äther gegeben und die Reaktionslösung auf dem Wasserbad gekocht. Die Reaktion setzt sofort unter Bildung eines gelben Niederschlags ein. Nach 1 Std. wird das Reaktionsgemisch dunkelbraun und homogen flüssig, sodann beginnt die Abscheidung eines gelbbraunen Niederschlags. Nach 24-stündigem Stehen wird abgesaugt, mit wenig Alkohol gewaschen und getrocknet. 49 g (92%) Na-Salz von VIII in Form gelber Kristalle.

2-Acetylpyridin (IX)²⁾. 49 g Na-Salz des α -Picolinoyl-essigesters (VIII) werden in 300 cm³ 20-proz. HCl 4 Std. am Rückfluss gekocht. Die dunkelbraune Lösung wird mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand, ein stark riechendes, dunkelbraunes Öl, wird bei 11 mm destilliert. 16 g (57%) fast farbloses 2-Acetylpyridin vom Sdp. 78°/11 mm.

2-(ω -Bromacetyl)-pyridin (IV)³⁾. Zur siedenden Lösung von 16 g 2-Acetylpyridin (IX) (0,13 Mol) in 100 cm³ Tetrachlorkohlenstoff tropft man innert 2 Std. 21,6 g (0,13 Mol) Brom in 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff. Nach 5 Min. beginnt die Reaktion unter Ausscheidung von hellgelben Kristallen. Man kocht noch 20 Min., lässt abkühlen, saugt die Kristalle ab, gibt sie in 250 cm³ Wasser, macht die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert mit Äther. Den dunkelbraunen, öligen Ätherrückstand destilliert man bei 1 mm. Bei 88° gehen 12 g (46%) hellgelbes, klares 2-Bromacetylpyridin über.

2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazol (II). a) Aus 2-(ω -Chloracetyl)-pyridin (III). 5 g (0,032 Mol) III in 20 cm³ abs. Äthanol werden zu einer Lösung von 4,5 g (0,032 Mol) Picolinsäure-thioamid in 50 cm³ abs. Äthanol gegeben und 12 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird noch 2 Std. auf 100° erwärmt. Man nimmt das Kondensationsprodukt in 50 cm³ H₂O + 10 cm³ konz. HCl auf und filtriert vom Unlöslichen ab. Um das überschüssige Picolinsäure-thioamid zu entfernen, wird eine Lösung von 3 g NaNO₂ in 15 cm³ Wasser innerhalb 1 Std. bei Zimmertemperatur zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisch gemacht und dreimal mit 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Der rote kristalline Ätherrückstand wird nach Abpressen auf Ton aus 30-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,65 g.

¹⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **45**, 663 (1926).

²⁾ Vgl. *A. Pinner*, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 4234 (1901).

³⁾ *G. R. Clemono et al.* l. c.

Zur Analyse wurde bei 135–140° und 12 mm sublimiert, dann aus 30-proz. Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Smp. 142–144°.

$C_{13}H_9N_3S$ Ber. C 65,25 H 3,79 N 17,56%
Gef. „ 65,33 „ 3,60 „ 17,42%

Monopikrat, aus alkoholischer Lösung des 2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazols (II) und gesättigter alkoholischer Pikrinsäure, aus Äthanol umkristallisiert, gelbe Kristalle vom Smp. 247–252°.

$C_{19}H_{12}O_7N_6S$ Ber. C 48,72 H 2,58% Gef. C 49,15 H 2,78%

b) Aus 2-(ω -Bromacetyl)-pyridin (IV). Zu 6 g (0,03 Mol) IV gibt man unter Kühlen 4,15 g (0,03 Mol) Picolinsäure-thioamid. Die Reaktion setzt unter starkem Schäumen und Selbsterwärmung spontan ein. Die feste, dunkelbraune Masse wird in 2-n. Salzsäure gelöst und nach Zusatz von 1 g Natriumnitrit gekocht, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach dem Abkühlen wird die rötliche Lösung mit NaOH alkalisch gemacht, wobei ein dicker gelblicher Niederschlag ausfällt. Dieser wird zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Smp. 143–144°. Zur weiteren Reinigung wird sublimiert, wobei farblose Kristalle vom Smp. 143–144° erhalten werden; Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Präparat ohne Depression. Ausbeute 3,1 g (43% d. Th.).

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Die Synthese des dem 2,6-Di-(α -pyridyl)-pyridin entsprechenden 2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazols wird beschrieben.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

152. Zur Synthese von 2-Amino-thiazolderivaten

von H. Erlenmeyer, L. Herzfeld und B. Prijs.

(30. VI. 55.)

Wie R. M. Dodson & L. C. King¹⁾ zeigen konnten, lassen sich in 4-Stellung substituierte 2-Amino-thiazole aus Thioharnstoff und Ketonen durch Einwirkung von Halogen oder anderen Halogenierungsmitteln gewinnen. An Stelle der Halogene lassen sich jedoch auch halogenfreie Oxydationsmittel, wie HNO_3 , SO_3 und S verwenden; die Ausbeuten sind in diesem Fall allerdings kleiner²⁾. Nach L. C. King & R. J. Hlavacek³⁾ lässt sich diese Thiazolsynthese nicht mit Aldehyden an Stelle der Ketone durchführen.

Da die zur Hantzsch'schen Synthese von in 4-Stellung unsubstituierten Thiazolen benötigten α -halogenierten Aldehyde sehr unangenehm darzustellen und zu handhaben sind, versuchten wir erneut, Bedingungen zu finden, unter denen sich die King'sche Methode auf

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **67**, 2242 (1945).

²⁾ Zur Theorie vgl. auch L. C. King & I. Ryden, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1813 (1947).

³⁾ J. Amer. chem. Soc. **72**, 3722 (1950).