

Chemotherapeutische Nitroheterocyclen, XII¹⁾

Notiz zur Darstellung der 5-Nitro-2-thiazolcarbonsäure

Peter Strehlke

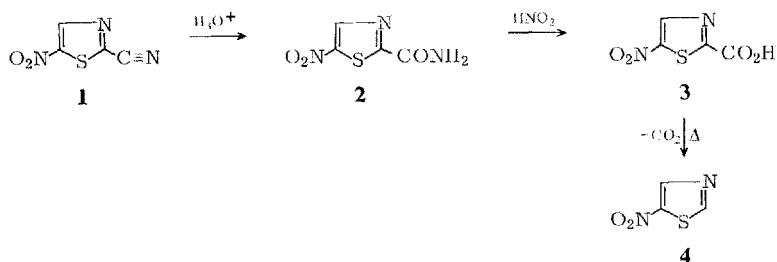
Forschungslaboratorien der Schering AG, D-1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

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 Henry²⁾ aus dem Nitril **1** über den Imidsäureester dargestellt.

Wir haben zunächst versucht, die Titelverbindung aus ihrem Äthylester darzustellen. Wegen der Alkaliempfindlichkeit von Derivaten der Nitrothiazolcarbonsäure²⁾ 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**)³⁾ 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 Bouveault⁴⁾ mit salpetriger Säure in konzentrierter Schwefelsäure quantitativ die 5-Nitro-2-thiazolcarbonsäure (**3**) lieferte.



Ähnlich wie die 2-Thiazolcarbonsäure⁵⁾ 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.

¹⁾ XI. Mitteil.: R. Albrecht und H.-J. Keßler, *Chim. Ther.* **1972**, 9.

²⁾ D. W. Henry, *J. med. Chem.* **12**, 303 (1969).

³⁾ G. Klein, B. Prijs und H. Erlenmeyer, *Helv. chim. Acta* **38**, 1412 (1955).

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

⁵⁾ 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**)²⁾ 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]