

kleine Menge Gas (0.4 ccm) festgehalten. Das aus der β -Säure entwickelte Gas bestand demnach aus Stickstoff, dem 1.5 % Sauerstoff beigemischt waren. Diese kleine Sauerstoffmenge stammte wohl unmittelbar aus dem Permanganat.

Ein anderes Bild zeigte der Versuch mit der Benzhydroxamsäure. 2.2 g Substanz löste man in 120 ccm 10-proz. Natronlauge und behandelte die Lösung wie oben mit Permanganat, und zwar mit 8.8 g in 2 Portionen. Das Gas entwickelte sich hier sehr feinblasig, ein Zeichen dafür, daß es z. Tl. in der alkal. Permanganatlösung gelöst blieb. Die am nächsten Tag über gesättigter Kochsalzlösung gemessene Gasmenge betrug 38.6 ccm. In der Wasserpipette wurden davon 35.9 ccm absorbiert, beim Übertreiben des Gases in eine zweite Wasserpipette verschwanden nochmals 1.1 ccm, so daß also im ganzen 37 ccm Stickoxydul absorbiert wurden. In dem Rest von 1.6 ccm ließ sich in der Phosphorpipette Sauerstoff nicht mit Sicherheit nachweisen. Das Gas enthielt also 96 % Stickoxydul und nur 4 % Stickstoff.

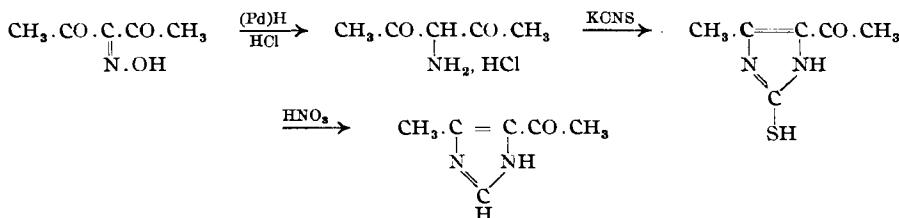
**6. Eiji Ochiai, Yuzo Tamamushi und Fujio Nagasawa:
Synthese von Dithiazolyl-(4.5')- und 4-[Imidazolyl-(5')-thiazol-
Derivaten.**

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 29. November 1939.)

Durch unsere Untersuchungen über Thiazol- bzw. Imidazol-Derivate sind 2-Oxy-4-methyl-5-acetyl-thiazol (I) und 4-Methyl-5-acetyl-imidazol (II) leicht zugänglich geworden.

I wurde durch Kondensation von 2-Oxy-4-methyl-thiazol und Acetylchlorid mit Aluminiumchlorid hergestellt¹⁾. II wurde nach dem von Ochiai und Ikuma angegebenen Verfahren²⁾ aus Isonitrosoacetylaceton nach folgenden Stufen über 2-Mercapto-4-methyl-5-acetyl-imidazol (Nadeln vom Zers.-Punkt 308°) erhalten.



4-Methyl-5-acetyl-imidazol bildet Nadeln vom Schmp. 151° und gibt ein nadelförmiges Semicarbazon vom Schmp. 212°.

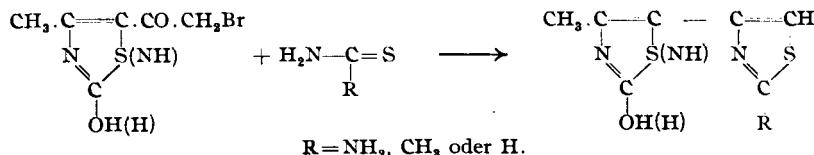
I sowohl wie II kann man durch Einwirkung von Brom in Chloroform bzw. Essigsäure in die entsprechenden Bromacetyl-Derivate überführen.

¹⁾ Ochiai u. Nagasawa, B. 72, 1475 [1939].

²⁾ B. 69, 1147 [1936].

2-Oxy-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol bildet Prismen vom Schmp. 167°. 4-Methyl-5-bromacetyl-imidazol verändert sich leicht und gibt ein beständiges Bromhydrat vom Zers.-Punkt 223°.

Die beiden Bromacetyl-Derivate wurden durch Kondensation mit Thioharnstoff, Thioacetamid bzw. Thioformamid in die entsprechenden Thiazol-Derivate übergeführt.



Hierbei mußte der +M.-Effekt³⁾ der Hydroxyl- bzw. Imid-Gruppe im 2-Oxy-thiazol- bzw. Imidazol-Ring eine Verminderung der Aktivität des Carbonyls der Bromacetyl-Gruppe bewirken. So waren die Ausbeuten beim Thiazol-Ringschluß keineswegs befriedigend, und zwar besonders schlecht bei der Kondensation mit dem leicht veränderlichen Thioformamid.



Die Eigenschaften dieser Thiazol-Derivate sind folgende:

$\text{CH}_3 \cdot \text{C}=\text{C} \cdots \text{C}=\text{CH}$	$\text{R} = \text{H}$	$\text{R} = \text{CH}_3$	$\text{R} = \text{NH}_2$
Freie Base	Prismen, Schmp. 184.5°	Prismen, Schmp. 178°	Blätter, Schmp. 225° (unt. Zers.)
Acetat	—	—	Nadeln, Zers.-Punkt > 335°
$\text{CH}_3 \cdot \text{C}=\text{C} \cdots \text{C}=\text{CH}$	$\text{R} = \text{H}$	$\text{R} = \text{CH}_3$	$\text{R} = \text{NH}_2$
Freie Base	—	Nadeln, Schmp. 183°	Nadeln, Zers.-Punkt 210°
Acetat	—	—	Nadeln, Zers.-Punkt 315°
Pikrat	Nadeln, Schmp. 178°	Nadeln, Schmp. 205°	—
HCl-Salz	—	Nadeln, Schmp. 225°	Prismen, Zers.-Punkt 253°

³⁾ C. Ingold, Chem. Reviews 15, 242 [1934].

Von den Ringsystemen, die durch direkte Bindung von zwei Azol-Ringen gebildet sind, wurden vor kurzem 2,2'-Dithiazolyl und 4,4'-Dithiazolyl von Erlenmeyer, Schmidt und Überwasser⁴⁾ beschrieben.

Beschreibung der Versuche.

2-Mercapto-4-methyl-5-acetyl-imidazol.

10 g Isonitroso-acetylacetone wurden in 160 ccm *n*-Salzsäure gelöst und mit 0.5 g 40-proz. Pd-Kohle katalytisch reduziert. Nach Aufnahme von etwa 3200 ccm Wasserstoff (nach 2 Stdn.) wurde das Reaktionsgemisch vom Katalysator abfiltriert, 16 g Kaliumrhodanat in konz. währ. Lösung hinzugefügt und 10 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und aus ammoniakhaltigem Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Zers.-Punkt 308°. Ausbeute 10 g.

3.355 mg Sbst.: 5.635 mg CO₂, 1.590 mg H₂O. — 3.296 mg Sbst.: 0.543 ccm N₂ (28.5°, 760 mm). — 0.1334 g Sbst.: 0.2030 g BaSO₄.

C₆H₈ON₂S. Ber. C 46.12, H 5.16, N 17.95, S 20.51. Gef. C 45.81, H 5.31, N 18.25, S 20.86.

4-Methyl-5-acetyl-imidazol.

2 g fein pulverisiertes 2-Mercapto-4-methyl-5-acetyl-imidazol wurden portionsweise in 40 ccm siedende 10-proz. Salpetersäure gegeben, wobei sich die Krystalle unter Schäumen lösten. Die Lösung wurde noch einige Min. im Sieden gehalten und erkalten gelassen. Nach 3 Stdn. wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 200°.

3.135 mg Sbst.: 4.450 mg CO₂, 1.445 mg H₂O. — 3.282 mg Sbst.: 0.657 ccm N₂ (28°, 761 mm).

C₆H₈ON₃, HNO₃. Ber. C 38.49, H 4.85, N 22.46. Gef. C 38.72, H 5.02, N 22.28.

Das Nitrat wurde in Wasser gelöst, mit Pottasche alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Krystalle aus Alkohol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 151°.

3.060 mg Sbst.: 6.585 mg CO₂, 1.820 mg H₂O.

C₆H₈ON₂. Ber. C 58.02, H 6.50. Gef. C 58.68, H 6.67.

Semicarbazone: Nadeln vom Schmp. 212°.

3.405 mg Sbst.: 1.079 ccm N₂ (13°, 759 mm).

C₈H₁₁ON₅, 1/2H₂O. Ber. N 36.83. Gef. N 37.02.

4-Methyl-5-bromacetyl-imidazol-bromhydrat.

2 g 4-Methyl-5-acetyl-imidazol wurden in 10 ccm Eisessig gelöst, unter Wasser-Kühlung 1.6 ccm Brom portionweise hinzugefügt und stehen gelassen. Nach etwa 3—4 Stdn. begannen sich Krystalle abzuscheiden, die bald zu einem Krystallbrei erstarrten. Nach Stehenlassen über Nacht wurde abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Zers.-Punkt 223°.

⁴⁾ Helv. chim. Acta 22, 698 [1939].

4.010 mg Sbst.: 3.765 mg CO_2 , 1.110 mg H_2O . — 6.325 mg Sbst.: 2.20 ccm $n/100\text{-AgNO}_3$, (Eosin als Indicator). — 4.950 mg Sbst.: 3.47 ccm $n/100\text{-AgNO}_3$.

C₆H₇ON₂Br, HBr. Ber. C 25.36, H 2.84, Br (Gesamtmenge) 56.30, Br (Ion) 28.15
Gef. „ 25.61, „ 3.00, „ „ „ 56.02, „ „ „ 27.80.

Die freie Base wurde aus der wässr. Lösung mit Pottasche gefällt und auf der Tonplatte getrocknet.

4-[4-Methyl-imidazolyl-(5)]-thiazol.

1 g 4-Methyl-5-bromacetyl-imidazol wurde in 10 ccm Methanol gelöst, mit 0.5 g Thioformamidhydrat versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach etwa 1 Stde. wurde das Reaktionsprodukt im Vak. verdampft, der Rückstand mit 10-proz. Salzsäure behandelt und von Unlöslichem abfiltriert. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade verdampft, der Rückstand mit Chloroform ausgezogen, der Chloroform-Extrakt in wenig Wasser gelöst und mit einer Natriumpikrat-Lösung versetzt. Das hierbei ausgeschiedene Pikrat wurde aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 178°.

3.300 mg Sbst.: 4.610 mg CO₂, 1.015 mg H₂O.

$C_{13}H_{19}N_6O_7S$. Ber. C 37.85, H 2.94. Gef. C 38.13, H 3.44.

2-Amino-4-[4-methyl-imidazolyl-(5)]-thiazol.

1 g 4-Methyl-5-bromacetyl-imidazol wurde in 10 ccm Methanol gelöst, eine Lösung von 0.73 g Thioharnstoff in 10 ccm Methanol hinzugefügt und 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Vak. verdampft, mit Pottasche alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroform-Extrakt erstarrte beim Behandeln mit Methanol krystallinisch. Nadeln aus Aceton-Äther. Zers.-Punkt 210°.

Hydrochlorid. Prismen aus Methanol-Aceton. Zers.-Punkt 253°.

3.090 mg Sbst.: 3.810 mg CO₂, 1.215 mg H₂O.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{S} \cdot 2\text{HCl}$. Ber. C 33.23, H 3.98. Gef. C 33.61, H 4.39.

Acetat. Nadeln aus Aceton-Alkohol. Zers.-Punkt 315°.

3.170 mg Sbst.: 5.560 mg CO₂, 1.365 mg H₂O.

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ON}_4\text{S}$. Ber. C 48.61, H 4.54. Gef. C 47.85, H 4.83.

2-Methyl-4-[4-methyl-imidazolyl-(5)]-thiazol.

1.3 g 4-Methyl-5-bromacetyl-imidazol und 0.5 g Thioacetamid wurden in 25 ccm Alkohol gelöst, 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt und im Vak. verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Pottasche alkalisch gemacht und die hierbei ausgeschiedenen Krystalle aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 183°. Ausb. 0.5 g.

3.440 mg Sbst.: 6.670 mg CO₂, 1.715 mg H₂O.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 53.59, H 5.06. Gef. C 52.86, H 5.59.

Hydrochlorid. Nadeln vom Schmp. 225°.

Pikrat. Nadeln vom Schmp. 205°.

3.180 mg Sbst.: 4.740 mg CO₂, 0.875 mg H₂O.

$C_4H_{11}O_2SN_6$. Ber. C 41.16, H 2.96. Gef. C 40.66, H 3.08.

2-Oxy-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol.

0.2 g fein pulverisiertes 2-Oxy-4-methyl-5-acetyl-thiazol wurden in 10 ccm Chloroform möglichst vollständig gelöst und eine Lösung von 0.2 g Brom in 1 ccm Chloroform unter Umschütteln im Sonnenlicht portionsweise hinzugefügt. Nach einer Nacht wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 167°. Ausb. 0.2 g.

3.075 mg Sbst.: 3.475 mg CO_2 , 0.925 mg H_2O .

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{NSBr}$. Ber. C 30.50, H 2.56. Gef. C 30.82, H 3.36.

2-Amino-2'-oxy-4'-methyl-dithiazolyl1-(4.5').

1 g 2-Oxy-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol wurde in möglichst wenig Alkohol gelöst, 0.32 g Thioharnstoff hinzugefügt und 5 Min. auf dem Wasserbade erhitzt.

Das Reaktionsprodukt wurde im Vak. verdampft, mit Pottasche alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Krystalle aus Methanol umkristallisiert. Zers.-Punkt 225°.

3.110 mg Sbst.: 4.535 mg CO_2 , 1.010 mg H_2O .

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_2\text{S}_2$. Ber. C 39.40, H 3.30. Gef. C 39.77, H 3.63.

Hydrochlorid. Nadeln aus Wasser. Schmp. 280—282°.

Acetat. Nadeln aus Pyridin. Zers.-Punkt über 335°.

3.305 mg Sbst.: 5.205 mg CO_2 , 0.955 mg H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3\text{S}_2$. Ber. C 42.31, H 3.55. Gef. C 42.95, H 3.23.

2'-Oxy-4'-methyl-dithiazolyl1-(4.5').

1 g 2-Oxy-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol wurde in möglichst wenig Alkohol gelöst und mit 1.5 g Thioformamidhydrat versetzt.

Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsflüssigkeit auf dem Wasserbade erwärmt, im Vak. verdampft, der Rückstand in 10-proz. Salzsäure gelöst, soda-alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Krystalle aus Essigester umkristallisiert. Kleine Prismen vom Schmp. 184.5°.

3.120 mg Sbst.: 4.905 mg CO_2 , 0.975 mg H_2O .

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_2\text{S}_2$. Ber. C 42.38, H 3.05. Gef. C 42.88, H 3.49.

2.4'-Dimethyl-2'-oxy-dithiazolyl1-(4.5').

0.4 g 2-Oxy-4-methyl-5-bromacetyl-thiazol und 0.15 g Thioacetamid wurden in 10 ccm Alkohol gelöst, 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt und im Vak. verdampft. Der sirupöse Rückstand kristallisierte beim Versetzen mit wenig Wasser. Kurze Prismen aus Benzol oder Essigester. Schmp. 178°. Ausb. 0.3 g.

3.150 mg Sbst.: 5.225 mg CO_2 , 1.045 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_9\text{ON}_2\text{S}_2$. Ber. C 45.24, H 3.80. Gef. C 45.24, H 3.71.