

HELMUT ZAHN und ERWIN GOLSCH¹⁾

**Isolierung und Identifizierung
der Bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')
als Abbauprodukt des alkalischen Cystinzerfalls²⁾**

Aus dem Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 23. Juli 1962)

Beim Kochen von Cystin/Cystein-Gemischen mit starker Natronlauge entsteht Bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4'), deren Konstitution durch Synthese bewiesen werden konnte.

Bei Untersuchungen des alkalischen Cystinabbaus³⁾ wurde beobachtet, daß sich aus einem mit starker Natronlauge gekochten Cystin/Cystein-Gemisch wenige Kristalle abschieden, die überraschenderweise bei 320 m μ ein intensives Absorptionsmaximum aufweisen.

Beim Ansäuern einer wäßrigen Lösung der gereinigten Kristalle fiel ein farbloser Niederschlag aus, was auf das Freisetzen einer Säure aus dem Natriumsalz schließen ließ. Die Carboxylgruppe war IR-spektroskopisch und durch Ester- bzw. Salzbildung nachweisbar.

Die Analyse der freien Säure (Ia) ergab die Summenformel ($C_4H_2NO_2S$)_x. Eine Mol.-Gewichtsbestimmung war wegen der Löslichkeitseigenschaften der Substanz nicht möglich. Der auffallend geringe Wasserstoffgehalt deutete auf ein aromatisches Ringsystem hin. Die Nitrierbarkeit der unbekannten Verbindung stützte diese Annahme. Die IR-Spektren zeigten Banden des Thiazols¹⁾.

Der geringe Wasserstoffgehalt und die UV-Absorption zwangen zu der Annahme, daß eine dimere Form vorlag. Diese Vermutung wurde durch das Auftreten starker Fluoreszenz bestärkt. Nach KARRER und Mitarbb.^{4,5)} sowie PRIJS und Mitarbb.⁶⁾ tritt intensive Fluoreszenz bei Bithiazolyl-(2.2')-Derivaten auf. R. STÄMPFLI⁷⁾ beobachtete bei Bestrahlungsversuchen der Thiazolkomponente des Aneurins eine fluoreszierende Verbindung („Vitachrom“), die von P. KARRER und M. C. SANZ⁸⁾ als 4.4'-Dimethyl-5.5'-bis-hydroxyäthyl-bithiazolyl-(2.2') (If) identifiziert werden konnte.

Wir schlossen daraus, daß es sich bei dem Cystinabbauprodukt ebenfalls um ein Bithiazolyl-(2.2')-Derivat handeln müßte.

¹⁾ Teil der Dissertation. E. GOLSCH, Techn. Hochschule Aachen 1961.

²⁾ IV. Mitteil. über Reaktionen zwischen schwefelhaltigen Aminosäuren.

³⁾ Vgl. I. Mitteil. über Reaktionen zwischen schwefelhaltigen Aminosäuren, H. ZAHN und E. GOLSCH, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., im Druck.

⁴⁾ P. KARRER, P. LEISER und W. GRAF, Helv. chim. Acta 27, 624 [1944].

⁵⁾ P. KARRER und F. FORSTER, Helv. chim. Acta 30, 1160 [1947].

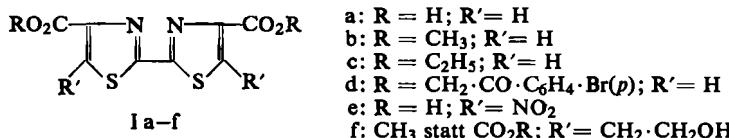
⁶⁾ B. PRIJS, W. MENGISEN, S. FALLAB und H. ERLENMEYER, Helv. chim. Acta 35, 187 [1952].

⁷⁾ Med. Dissertation., Univ. Bern 1942.

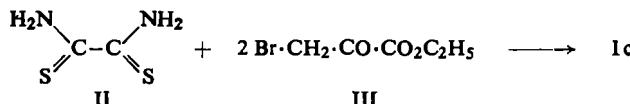
⁸⁾ Helv. chim. Acta 26, 1778 [1943].

Die Stellung der Carboxylgruppen leiteten wir aus der Beständigkeit unserer Abbau-säure gegenüber Decarboxylierungsversuchen ab. Nach H. ERLENMEYER und Mitarbb.⁹⁾ ist die Carboxylgruppe in 4-Stellung am stabilsten.

Das vorliegende Material führte uns zu dem Schluß, daß unser Abbauprodukt die bisher nicht bekannte Bithiazolyl-(2,2')-dicarbonsäure-(4,4') (Ia) ist.



Den endgültigen Konstitutionsbeweis erbrachte die unabhängige Synthese des Äthylesters (Ic) aus Rubeanwasserstoff (II) und Brombrenztraubensäure-äthylester (III) nach HANTZSCH:



Die freie Säure (Ia) wie auch einige Derivate (Natriumsalz, I b–e) erwiesen sich mit den synthetisch dargestellten Verbindungen aufgrund völliger Übereinstimmung der Eigenschaften, der IR- und UV-Spektren und des unverändert bleibenden Misch-Schmelzpunktes als identisch.

Das Natriumsalz von Ia entsteht aus Cystin bzw. Cystin/Cystein-Gemischen beim Kochen mit starker Natronlauge, nicht aber aus Cystein. Der Bildungsweg ist bisher unbekannt.

Wir danken dem INTERNATIONALEN WOLLSEKRETARIAT, London und Düsseldorf, dem BUNDESMINISTERIUM FÜR ATOMKERNENERGIE (Forschungsvorhaben StN 226) und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Natriumsalz der Bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4') (Ia): 24.0 g *Cystin* (0.1 Mol) und 1.0 g *Cystein* werden 24 Stdn. mit 50 ccm 5*n* NaOH unter Rückfluß gekocht. Aus der rot-braunen Lösung scheiden sich bereits während des Siedens braune Kristalle ab. Nach 8 stdg. Stehenlassen im Eisschrank wird abgenutscht, mit kaltem Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.8–3.0 g *Natriumsalz von Ia*. Aus der Mutterlauge kann durch Ansäuern wenig freie Säure Ia erhalten werden. Das Natriumsalz kristallisiert aus heißem Wasser nach Kohlebehandlung in blaßgelben Nadeln oder Platten mit Kristallwasser aus. Konz. währ. Lösungen fluoreszieren grün. Absorptionsmaximum in Wasser: 320 m μ ; $\epsilon = 13900$.

$\text{Na}_2\text{C}_8\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (318.2) (getrocknet i. Vak. b. 105°)

Ber. C 30.19 H 1.27 N 8.80 S 20.15 Na 14.45

Gef. C 29.99 H 1.54 N 8.88 S 20.60 Na 14.20

⁹⁾ H. ERLENMEYER, J. JUNOD, W. GUEX und M. ERNE, *Helv. chim. Acta* **31**, 1342 [1948].

Bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4') (Ia): 5.0 g *Natriumsalz* werden in 100 ccm heißem Wasser gelöst und in der Siedehitze mit 6n HCl angesäuert. *Ia* fällt in farblosen Flocken aus. Ausb. 3.3 g (82% d. Th.). *Ia* ist löslich in konz. Schwefelsäure (intensiv hellblaue Fluoreszenz) und unter Salzbildung in Laugen. Aus Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid kristallisiert *Ia* mit je 1 Mol. Lösungsmittel als Solvat aus. *Ia* und die Solvate zersetzen sich oberhalb von 300°. Mit Kupfer-, Quecksilber- und Silbersalzen entstehen unlösliche Salze. Absorptionsmaximum: 315 m μ ; $\epsilon = 13300$.

$C_8H_4N_2O_4S_2$ (256.3) Ber. C 37.50 H 1.57 N 10.93 S 25.02
Gef. C 37.52 H 1.55 N 10.67 S 24.14

5.5'-Dinitro-bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4') (Ie): 1.2 g *Ia* werden in 15 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und mit 5 ccm konz. *Salpetersäure* 1 Stde. auf 100° erhitzt, wonach die gelbe Lösung auf Eis gegossen wird. Es fällt ein gelber, flockiger Niederschlag aus, der abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen wird. Man erhält 1.0 g *Ie*. Waschwasser und Filtrat werden vereinigt und dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Aus der Ätherlösung können weitere 0.3 g *Ie* erhalten werden. Ausb. 1.3 g (80% d. Th.). Schmp. 229°.

Ie ist leicht löslich in Äthanol, Essigester, Äther, Dioxan, Tetrahydrosuran, Aceton, Dimethylformamid (Rotfärbung) und heißem Eisessig, schwer löslich in Wasser und unlöslich in Benzol und Chloroform.

Aus Eisessig kommen glänzende gelbe Kristalle, die beim Trocknen ein mattes Aussehen annehmen. Die Verbindung wird durch Laugen zersetzt; dabei treten intensive Grün-, Blau- und Violettfärbungen auf (vgl. G. KLEIN und Mitarbb.¹⁰⁾ sowie B. PRIJS und Mitarbb.¹¹⁾. Absorptionsmaxima in H_2O : 261 m μ ; $\epsilon = 8600$. 378 m μ ; $\epsilon = 22250$.

$C_8H_4N_2O_8S_2$ (346.2) Ber. C 27.75 H 0.58 N 16.18 O 36.96 S 18.52
Gef. C 27.97 H 0.72 N 15.99 O 36.89 S 18.36

Bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-dimethylester (Ib): 1.0 g *Ia* wird mit 100 ccm *Methanol* 6 Stdn. unter stetem Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rückfluß gekocht. Es scheiden sich 1.0 g (90% d. Th.) Nadeln ab. Schmp. 282°. *Ib* ist leicht löslich in Eisessig, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform und heißem Benzol, löslich in heißem Methanol, Äthanol, Dioxan, Acetonitril und unlöslich in Äther, Essigester, Aceton und Wasser.

$C_{10}H_8N_2O_4S_2$ (284.3) Ber. C 42.25 H 2.84 N 9.85 O 22.51 S 22.55
Gef. C 42.43 H 2.88 N 9.64 O 22.60 S 22.42

Diäthylester Ic: 1.0 g *Ia* wird mit 100 ccm Äthanol 6 Stdn. unter stetem Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rückfluß gekocht. Es scheiden sich 1.1 g (94% d. Th.) Nadeln mit Schmp. 229° ab. Löslichkeitseigenschaften wie bei *Ib*.

$C_{12}H_{12}N_2O_4S_2$ (312.4) Ber. C 46.14 H 3.87 N 8.97 O 20.49 S 20.53
Gef. C 46.18 H 3.90 N 8.97 O 20.68 S 20.43

Bis-p-bromphenacylester Id: 500 mg *Natriumsalz* von *Ia* werden in 100 ccm Wasser gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach Eintropfen einer heißen Lösung von 1 g *p-Brom-phenacylbromid* in 10 ccm Äthanol scheiden sich bald Kristalle ab. Nach 2 stdg. Sieden unter Rückfluß wird abgenutscht, mit wenig Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 465 mg *Id* (45.6% d. Th.). Schmp. 290°.

¹⁰⁾ G. KLEIN, B. PRIJS und H. ERLENMEYER, *Helv. chim. Acta* **38**, 1412 [1955].

¹¹⁾ B. PRIJS, J. OSTERTAG und H. ERLENMEYER, *Helv. chim. Acta* **30**, 1200 [1947].

Id ist löslich in heißem Dimethylformamid und siedendem Dimethylsulfoxid, unlöslich in Wasser, Äthanol, Äther, Aceton, Eisessig, Essigester, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril und Dioxan. Aus Dimethylformamid kommen Nadeln.

$C_{24}H_{14}Br_2N_2O_6S_2$ (650.3) Ber. C 44.32 H 2.17 Br 24.57 N 4.31 O 14.76 S 9.86
Gef. C 44.25 H 2.03 Br 24.83 N 4.46 O 14.77 S 9.98

Unabhängige Synthese des Bithiazolyl-(2.2')-dicarbonsäure-(4.4')-diäthylesters Ic aus Rubeanwasserstoff (II) und Brombrenztraubensäure-äthylester (III): 5.0 g II und 17 g III werden in 300 ccm Äthanol gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird die rot-braune Lösung i. Vak. auf die Hälfte eingeengt. Nach 8 stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird abgesaugt, mit wenig Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 5.1 g (39% d. Th., bez. auf II). Nach mehrmaligem Kochen mit Aktivkohle kristallisierte Ic aus Benzol in blaßgelben Nadeln aus. Eigenschaften, IR- und UV-Spektrum stimmen mit denen des Diäthylesters von Ia überein. Schmp. und Misch-Schmp. 229°.

$C_{12}H_{12}N_2O_4S_2$ (312.4) Ber. C 46.14 H 3.87 N 8.97 O 20.49 S 20.53
Gef. C 46.84 H 3.86 N 8.85 O 20.46 S 19.98

Dicarbonsäure Ia aus dem vorstehenden Ester: Einer Lösung von 5.1 g Ic in 20 ccm Dioxan und 30 ccm Äther werden 2 g KOH, in wenig Wasser gelöst, hinzugefügt. Nach 30 Min. langem Sieden wird das Kaliumsalz abgesaugt, in Wasser gelöst und in der Siedehitze mit Salzsäure angesäuert. Ia fällt als brauner Niederschlag aus. Ausb. 3.0 g (72% d. Th.). Die Identität mit unserer Abbausäure wurde wie vorstehend bewiesen.

Die IR-Spektren werden bei der Arbeitsgruppe für Dokumentation der Molekülspektroskopie in Berlin W 30, Geisbergstraße 39, hinterlegt.