

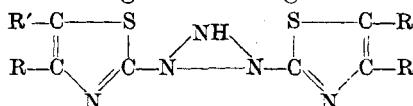
23. Darstellung und Eigenschaften einiger Thiazolverbindungen¹⁾

von H. Erlenmeyer und Harald von Meyenburg.

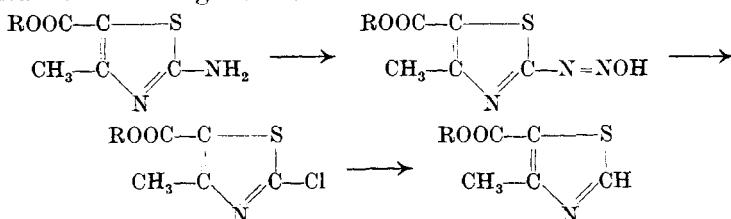
(26. I. 37.)

In einem theoretischen Zusammenhang, über den wir in einer späteren Mitteilung ausführlich berichten wollen, interessierten uns die Eigenschaften der Thiazol-5-carbonsäure und einiger ihrer Derivate. Dadurch, dass neuerdings eine der Komponenten des Vitamins B₁ als Thiazolderivat erkannt wurde, ist ein gewisses Interesse an Derivaten dieses Fünfringes vorhanden, und wir wollen die Ergebnisse einer schon vor einiger Zeit abgeschlossenen Untersuchung²⁾ hier kurz mitteilen.

Es besteht im Prinzip die Möglichkeit, in 2-Stellung unsubstituierte Thiazolverbindungen herzustellen, indem man von 2-Amino-thiazol-verbindungen ausgeht. Der direkte Ersatz der NH₂-Gruppe durch Wasserstoff lässt sich jedoch nur selten ausführen, da bei solchen Versuchen zumeist Verbindungen von folgendem Typus entstehen³⁾.



M. Wohmann⁴⁾ gelang die Darstellung der 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure über folgende Stufen:



Dieser Weg ist umständlich und liefert nur geringe Ausbeuten. T. Roubleff⁵⁾ konnte auch diesen Weg nicht zur Darstellung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure benutzen, da die Diazotierung sich auf keine Weise durchführen liess. Wir versuchten daher, um die in 2-Stellung unsubstituierten Thiazol-carbonsäuren zu erhalten, mit Erfolg die direkte Synthese unter Verwendung des von R. Willstätter⁶⁾ für die Herstellung des Thiazols und des Thiazolins benutzten Thioformamids.

¹⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der „Ciba-Stiftung“ unseren besten Dank sagen für die Unterstützung unserer Untersuchungen.

²⁾ Schweiz. Patentanmeldungen vom 22. 4. 1936.

³⁾ M. Wohmann, A. 259, 290 (1890).

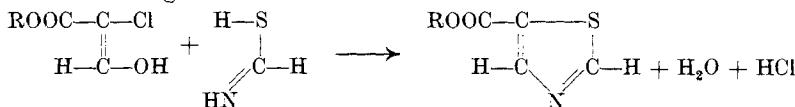
⁵⁾ A. 259, 273 (1890).

⁴⁾ A. 259, 277 (1890).

⁶⁾ B. 42, 1911 (1909).

Darstellung der Thiazol-5-carbonsäure.

Die Kondensation des Thio-formamids mit Chlor-formyl-essigsäure-äthylester lässt sich trotz der leichten Zersetzung des Thio-formamids mit guten Ausbeuten durchführen.



15 g Chlor-formyl-essigester werden in einem Rundkolben mit ca. 9 g rohem Thioformamid innig vermengt. Nach kurzer Zeit tritt von selbst Reaktion ein, die man durch Kühlen mit Eiswasser reguliert. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch einige Minuten auf dem Wasserbad unter Schütteln erwärmt. Zu dem erhaltenen Kräutlbrei gibt man wenig Wasser und nimmt das sich abscheidende Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Äther abgedampft und der Rückstand destilliert. Der Äthylester der Thiazol-5-carbonsäure geht bei einem Druck von 11 mm zwischen 99—103° über. Gibt man zu der alkoholischen Lösung des Thiazol-carbonsäure-esters die berechnete Menge alkoholische Natronlauge, so findet Verseifung statt, und aus dem durch Eindampfen gewonnenen Rückstand lässt sich mit wenig Wasser das Natriumsalz der Säure gewinnen. Aus der wässrigen Lösung wird durch konz. Salzsäure die Thiazol-5-carbonsäure gefällt. Zur weiteren Reinigung kann man sie aus Wasser umkristallisieren und auch im Vakuum sublimieren. Smp. 196—197° (korr.).

4,310; 4,735 mg Subst. geben 5,910; 6,480 mg CO_2 und 0,915; 1,010 mg H_2O
4,065; 4,660 mg Subst. geben 0,4067; 0,4630 $\text{cm}^3 \text{N}_2$ (18°, 719 mm; 18°, 719 mm)
 $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2\text{NS}$ Ber. C 37,21 H 2,32 N 10,85%
Gef. „, 37,40; 37,37 „, 2,37; 2,38 „, 11,10; 11,03%

Darstellung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure.

In ganz entsprechender Weise wurde Thio-formamid mit Chlor-oxal-essigsäure-diäthylester kondensiert. Beim Vermischen von 22 g Chlor-oxal-essigester mit 9 g Thioformamid tritt bald eine heftige Reaktion ein, die man frühzeitig durch Kühlen mässtigt. Die in gleicher Weise durchgeführte Aufarbeitung ergibt den Diäthylester der Thiazol-4,5-dicarbonsäure, der bei der Destillation im Vakuum (12 mm) bei 175° übergeht. Die Verseifung erfolgt ebenfalls mit alkoholischer Natronlauge. Die Fällung der Säure aus wässriger Lösung durch konz. Salzsäure ergab hingegen stets ein mit Natriumchlorid verunreinigtes Produkt. Durch Zusatz von verdünnter Salzsäure lässt sich ein Mononatriumsalz mit einem Mol Kräutlwasser isolieren. Dieses Salz lässt sich gut aus Wasser umkristallisieren. Aus der wässrigen Lösung des Natriumsalzes fällt Bariumchlorid ein Bariumsalz der Formel $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{O}_8\text{N}_2\text{S}_2\text{Ba}$.

0,2178; 0,2229 g Subst. geben 0,1042; 0,1078 g BaSO_4
Ber. Ba 28,46% Gef. Ba 28,15; 28,46%

Die freie Thiazol-4,5-dicarbonsäure zersetzt sich bei 177° und geht hierbei in die Thiazol-5-carbonsäure vom Smp. 196° über.

Darstellung des Thiazol-4,5-dicarbonsäure-bis-diäthylamids.

Aus der Thiazol-4,5-dicarbonsäure liess sich durch Erwärmen mit Thionylchlorid das Thiazol-4,5-dicarbonsäure-dichlorid erhalten. Lässt man das so gewonnene Säurechlorid während zwei Stunden bei 160° mit der berechneten Menge Diäthylamin-chlorhydrat reagieren, so lässt sich aus der Schmelze nach Zusatz von Wasser und Kaliumhydroxyd mit Äther das gebildete Bis-diäthylamid ausziehen. Die mit Kaliumhydroxyd getrocknete ätherische Lösung gibt nach dem Verdampfen des Äthers das Thiazol-4,5-dicarbonsäure-bis-diäthylamid, das sich durch Destillation (ca. 355° bei Atmosphärendruck) reinigen lässt. Smp. 44° (korrig.).

4,290; 3,970 mg Subst. gaben 8,630; 8,000 mg CO₂ und 2,855; 2,620 mg H₂O 4,555; 4,330 mg Subst. gaben 0,5905; 0,5669 cm³ N₂ (25°, 722 mm; 26°, 722 mm)

C₁₃H₂₁O₂N₃S Ber. C 55,11 H 7,42 N 14,84%
Gef. „ 54,86; 54,96 „ 7,45; 7,38 „ 14,11; 14,20%

Darstellung des Thiazol-5-carbonsäure-diäthylamids.

Dieses Derivat der Thiazol-5-carbonsäure lässt sich sowohl ausgehend von der Thiazol-5-carbonsäure als auch von der Thiazol-4,5-dicarbonsäure erhalten. Im ersten Fall gewinnt man durch Erwärmen mit Thionylchlorid das Thiazol-5-carbonsäurechlorid und kann dieses, wie bei der Darstellung des Thiazol-4,5-dicarbonsäure-bis-diäthylamids beschrieben wurde, mit Diäthylamin-chlorhydrat in das gewünschte Thiazol-5-carbonsäure-diäthylamid überführen. Das durch Destillation im Vakuum gereinigte Produkt zeigt bei 11 mm einen Siedepunkt von 152° und schmilzt bei 28° C. Die Verbindung ist außerordentlich leicht löslich in Wasser und auch in Äther.

0,1645 g Subst. gaben 0,2060 g BaSO₄
C₈H₁₂ON₂S Ber. S 17,42 Gef. S 17,20%

Geht man von der Thiazol-4,5-dicarbonsäure aus, so muss man daraus erst durch mehrstündigiges Verkochen mit Essigsäure-anhydrid die Thiazol-5-carbonsäure darstellen, die sich dann ohne weitere Reinigung wie oben in ihr Diäthylamid überführen lässt.

Die *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel hatte die Freundlichkeit, diese Stoffe in ihrem biologischen Laboratorium auf ihre pharmakologische Wirkung zu prüfen. Nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen besitzen die Thiazolcarbonsäure-dialkylamide analeptische Eigenschaften. In dieser Beziehung liegt eine Verwandtschaft zu einer Reihe von Carbonsäure-dialkylamiden vor, ohne dass aber die vorliegenden Verbindungen die Wirksamkeit des bekanntesten Vertreters dieser Gruppe, des Pyridincarbonsäure-diäthylamids (Coramin) erreichen.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.