

und 479 $m\mu$ wahrscheinlich auf Kondensationsprodukte zurückzuführen, die aus Methyl-crotonaldehyd allein entstanden sind, da die Einwirkung von Piperidin auf Methyl-crotonaldehyd und die nachfolgende Reduktion des Kondensationsproduktes zu Substanzen führte, die dieselben Banden aufwiesen.

Die Bande 606 $m\mu$ stimmte der Lage nach mit einer solchen überein, die an dem Reduktionsprodukt des Kondensationsproduktes aus β -Jonyliden-acetaldehyd und Methyl-crotonaldehyd s. Zt. beobachtet worden ist¹⁾.

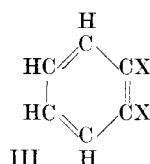
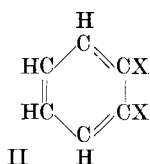
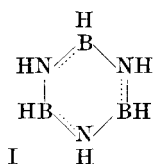
Zürich, chemisches Institut der Universität.

XIX. Strukturchemische Untersuchungen. Über den Mills-Nixon-Effekt bei Thiazolderivaten

von H. Erlenmeyer und W. Schoenauer.

(23. X. 41.)

Der von *Kekulé* für das Benzol aufgestellte Begriff der aromatischen Struktur wurde in der weiteren Entwicklung der Chemie auf eine immer grössere Zahl von cyclischen Verbindungen übertragen. Auf Grund ihres chemischen Verhaltens wurden 6-Ringe wie z. B. Pyridin, Pyrimidin oder heterocyclische 5-Ringe wie z. B. Thiophen oder Thiazol als Verbindungen mit „aromatischer“ Struktur aufgefasst²⁾. Heute kennt man auch ein rein anorganisches Ringsystem Borazol (I), das dem Benzol in seinen physikalischen Konstanten sehr ähnlich ist und mit aromatischer Struktur formuliert werden muss³⁾.



Das Wesentliche und Eigenartige der aromatischen Struktur tritt in der Beobachtung, dass von Derivaten des Benzols von der Formel $C_6H_4X_2$ -(1,2) nicht wie nach der klassischen Theorie zu erwarten wäre zwei Isomere (II, III) existieren, besonders deutlich

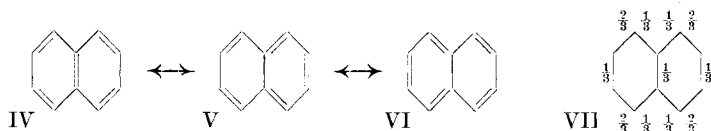
¹⁾ B. **70**, 853 (1937); Helv. **23**, 284 (1940).

²⁾ Siehe z. B. V. Meyer und P. Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. II₃, S. 10.

³⁾ A. Stock und E. Pohland, B. **59**, 2215 (1926); als mesomeres System: E. Wiberg und A. Bolz, B. **73**, 209 (1940); Sdp. des Borazol +55°; entsprechende Strukturähnlichkeit zeigen Bornitrid und Graphit, B—N ist isoster mit C—C.

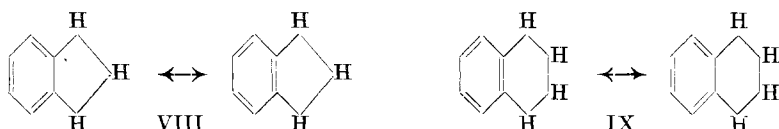
in Erscheinung. *Kekulé* deutet diesen Befund mit der Annahme einer Oszillation der aromatischen C—C-Bindung zwischen $\text{=}\dot{\text{C}}\text{--}\dot{\text{C}}\text{=}$ und $\text{--}\dot{\text{C}}\text{=}\dot{\text{C}}\text{--}$. Diese *Kekulé*'sche Auffassung ist in neuester Zeit durch die Vorstellung der Mesomerie präzisiert worden¹⁾.

Die Vorstellung der aromatischen Struktur ist auch auf kondensierte Ringsysteme mit Erfolg übertragen worden, wo aber nach den neueren Theorien die am Aufbau der Ringe beteiligten Bindungen untereinander nicht mehr gleichwertig sind. So sind an der Struktur des Naphtalins neben der von *E. Erlenmeyer* sen. angegebenen Formel (IV) noch die Grenzformen (V und VI) beteiligt.



Der Anteil der Doppelbindung an den verschiedenen C—C-Bindungen ist demnach nicht gleich (VII)²⁾.

Sehr interessant waren für das Problem der aromatischen Struktur vergleichende Untersuchungen von *W. H. Mills* und *F. C. Nixon* am Tetralin und Hydrinden³⁾. Nach der klassischen Formulierung lassen sich für diese Verbindungen je zwei Formeln angeben (VIII, IX), zwischen denen nach *Kekulé* ein ständiger Wechsel erfolgt.



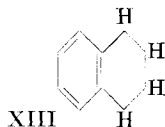
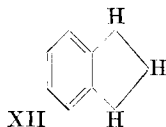
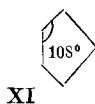
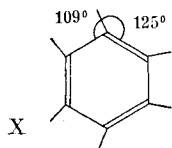
Mills und *Nixon* glauben nun, auf Grund von Substitutionsversuchen an Derivaten dieser Verbindungen annehmen zu müssen, dass die verschiedenen Spannungszustände der mit dem Benzol kondensierten Ringe den aromatischen Charakter des Benzolrings stören, d. h. die Oszillation — bzw. die gleichmässige Beteiligung der $\text{--}\dot{\text{C}}\text{=}\dot{\text{C}}\text{--}$ und $\text{=}\dot{\text{C}}\text{--}\dot{\text{C}}\text{=}$ -Bindung an jeder der aromatischen Bindungen — aufheben. Schreibt man Benzol nicht aromatisch, so ergibt sich die Formel X. Man sieht, dass die Valenzwinkel, die eine C—C-Bindung einschliessen, von denen, die eine C=C-Bindung einschliessen, verschieden sind. Beim Hydrinden und beim Tetralin würden nun die verschiedenen Spannungszustände und damit die verschiedenen

¹⁾ Siehe z. B. *B. Eistert*, „Tautomerie und Mesomerie“, Stuttgart 1938; *W. Hückel*, „Theoretische Grundlagen der organischen Chemie“, 3. Aufl., S. 333, 1941.

²⁾ *L. Pauling*, „The Nature of the Chemical Bond“, 2. Aufl., S. 142, 1940.

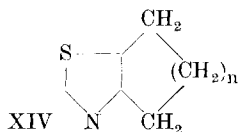
³⁾ *Soc.* 1930, 2510.

Valenzwinkel des Fünf- (XI) und des Sechs-Rings¹⁾ nach *Mills* und *Nixon* bewirken, dass bei der Kondensation mit Benzol dieses seine



aromatische Struktur — mit gleichmässiger Verteilung eines Valenzwinkels von 120° — verliert und unter Fixierung der Valenzwinkel und der Bindungen in einen nicht-aromatischen C_6 -Ring übergeht, so dass demzufolge an der Struktur des Hydrinden die Grenzform XII bevorzugt beteiligt ist, während im Tetralin vorwiegend die Formel XIII vorliegt²⁾.

Es erschien uns nun interessant, diese in der neueren Literatur³⁾ unter dem Namen „*Mills-Nixon-Effekt*“ bisher nur an diesem Beispiel mehrfach diskutierte Störung der aromatischen Struktur des Benzols an andern Beispielen von kondensierten Ringsystemen zu verfolgen. Als aromatischen Ring, an dem sich der *Mills-Nixon-Effekt* auswirken könnte, wählten wir Thiazol⁴⁾. Durch einfache Reaktionen lassen sich leicht Kondensationen mit alicyclischen Ringen zu Verbindungen vom Typus XIV bewirken.



Über die Eigenschaften einer ersten Reihe von Verbindungen von diesem Typus soll hier berichtet werden. Da uns besonders die Eigenschaften der 2-Aminothiazol-Derivate solcher poly-isocyclischen Verbindungen interessierten, nahmen wir die Kondensation der α -Halogenketone dieser Ringe mit Thioharnstoff vor. Es wurden hergestellt:

- 2-Amino-cyclo-penteno-thiazol,
- 2-Amino-cyclo-hexeno-thiazol,
- 2-Amino-cyclo-hepteno-thiazol,
- 2-Amino-cyclo-octeno-thiazol.

¹⁾ Über die Winkelverhältnisse beim 6-Ring siehe *Mills* und *Nixon*, loc. cit.

²⁾ *L. E. Sutton* und *L. Pauling*, *Faraday* **31**, 939 (1935), geben ein Überwiegen der einen Form über die andere von 10% an.

³⁾ *G. W. Wheland* und *L. Pauling*, *Am. Soc.* **57**, 2086 (1935); *L. F. Fieser* und *W. C. Lothrop*, *Am. Soc.* **58**, 2050 (1936); *N. V. Sidgwick* und *H. D. Springall*, *Soc.* **1936**, 1532. Eingehende Diskussion unter Berücksichtigung der Auswirkung des Effekts auf die angeregten Zustände der Molekel bringt eine kürzlich erschienene Arbeit von *A. Kosciakoff* und *H. D. Springall*, *Am. Soc.* **63**, 2223 (1941).

⁴⁾ Siehe *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*, *Helv.* **23**, 1268 (1940).

Bei der Prüfung des chemischen Verhaltens dieser Verbindungen zeigte es sich, dass 2-Amino-cyclo-penteno-thiazol nur unter besonderen Vorsichtsmassnahmen diazotiert werden kann. Das Produkt zersetzt sich sehr leicht unter Abscheidung eines Öles. Eine Kupplung mit β -Naphthol ergibt einen dunkelroten Farbstoff. Im Gegensatz dazu bereitet die Diazotierung der andern Amino-thiazol-Derivate keine Schwierigkeit.

Von den Hydrochloriden des 2-Amino-cyclo-penteno-thiazols und des 2-Amino-cyclo-hexeno-thiazols wurden in alkoholischer Lösung Absorptionskurven im Bereich von 220—315 $m\mu$ aufgenommen¹⁾. Die erhaltenen Werte sind aus Fig. 1 zu ersehen. Bei beiden Verbindungen lässt sich bei 270 $m\mu$ eine Bande beobachten, wenn auch von unterschiedlicher Intensität. Auffallend sind die Unterschiede im Gebiet von 220—250 $m\mu$, die wohl im Sinne einer andersartigen Struktur des Aminothiazol-Teiles der Molekel im Grundzustand bzw. in angeregten Zuständen gedeutet werden können.

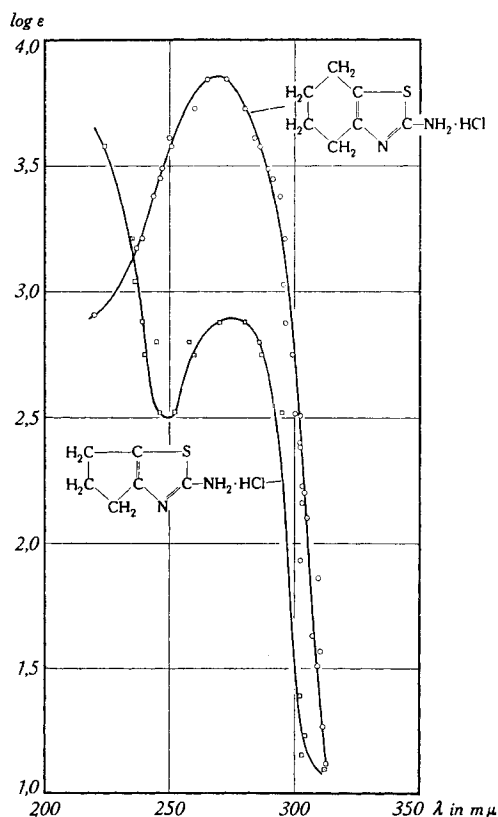
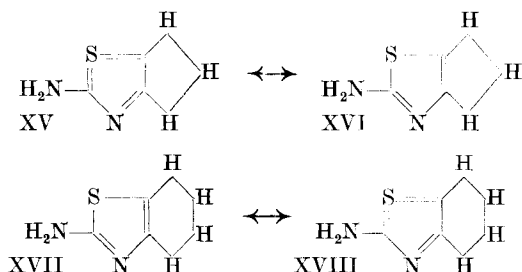


Fig. 1.

¹⁾ Für die Ausführung der Messungen sind wir Frl. Dr. A. Loebenstein zu Dank verpflichtet.

Interessant waren sodann die Ergebnisse der biologischen Prüfungen¹⁾. 2-Amino-cyclo-pentenothiazol ist von den andern Präparaten deutlich verschieden. Es bewirkt eine langanhaltende Blutdrucksteigerung von mittlerer Höhe. Im Gegensatz hierzu wirken 2-Amino-cyclo-hexenothiazol, 2-Amino-cyclo-heptenothiazol und 2-Amino-cyclo-octenothiazol Blutdruck-senkend. Andere Wirkungen waren bei diesen Substanzen wenig ausgesprochen. Zu erwähnen wäre noch, dass die mit 2-Amino-cyclo-pentenothiazol und 2-Amino-cyclo-hexenothiazol²⁾ hergestellten Sulfanilsäureamide bei der Streptokokkeninfektion der Maus etwa von der gleichen Wirksamkeit sind, wie das einfache Sulfanilamid.

Diese hier angeführten Prüfungen der chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften der Verbindungen aus der Reihe der Aminothiazol-Derivate poly-isocyclischer Ringe lassen deutliche Unterschiede erkennen. Berücksichtigt wurden hierbei besonders 2-Amino-cyclo-pentenothiazol und 2-Amino-cyclo-hexenothiazol, da auf diese beiden Verbindungen die *Mills-Nixon*'schen Vorstellungen in Analogie zum Hydrinden und Tetralin angewandt werden können. Bei einer formalen Übertragung³⁾ des *Mills-Nixon*-Effekts würden die an der Struktur dieser Verbindungen beteiligten Grenzformen (XV—XVIII) derart beeinflusst, dass für 2-Amino-cyclo-pentenothiazol bevorzugt die Formel (XV) zu gelten hätte, während beim



2-Amino-cyclohexenothiazol die Formel (XVII) überwiegen würde. Erst weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die tatsächlich gefundenen Unterschiede in den Eigenschaften sich durch derartige gestörte aromatische Strukturen deuten lassen.

¹⁾ Für die biologische Prüfung möchten wir auch an dieser Stelle der *Gesellschaft für chemische Industrie* unsern besten Dank aussprechen.

²⁾ Das Sulfonamid des 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazols wurde im Verlaufe unserer Untersuchungen von *J. M. Sprague* und *L. W. Kissinger* beschrieben und untersucht, *Am. Soc.* **63**, 578 (1941).

³⁾ Hierbei bleiben vorerst die mit dem Übergang vom Benzol zum Thiazol verbundenen Änderungen im aromatischen Teil des Systems unberücksichtigt. Für Thiophen z. B. geben *V. Schomaker* und *L. Pauling*, *Am. Soc.* **61**, 1779 (1939), für den Winkel $C=C 113 \pm 3^\circ$ an.

Experimenteller Teil.

1. 2-Amino-cyclopenteno-thiazol.

Ausgehend von Adipinsäure wurde Cyclopentanon hergestellt und dieses nach den Angaben von A. Kötze, K. Blendermann, E. Karpati und R. Rosenbusch¹⁾ in 2-Chlorpentanon-1 übergeführt. Sdp._{11 mm} 76—77°.

8,8 g 2-Chlor-cyclopentanon-1 und 5,6 g Thioharnstoff werden in einem Kolben auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit tritt unter Wasserabspaltung Reaktion ein. Zur Reinigung wird das feste Reaktionsprodukt zuerst in Alkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht und anschliessend noch dreimal aus Alkohol umkrystallisiert. Das erhaltene Hydrochlorid — schwach gelblich gefärbte Krystalle — ist in Wasser und Alkohol löslich, Smp.: Zersetzung über 200°.

4,616 mg Subst. gaben 6,86 mg CO₂ und 2,09 mg H₂O

1,924 mg Subst. gaben 0,275 cm³ N₂ (24°, 725 mm)

0,1081 g Subst. verbrauchten 5,42 cm³ 0,1-n. AgNO₃-Lösung entsprechend 0,0209 g Cl

C ₆ H ₉ N ₂ ClS	Ber. C 40,79	H 5,10	N 15,86	Cl 19,89%
	Gef. „ 40,53	„ 5,07	„ 15,67	„ 19,39%

Die freie Base 2-Amino-cyclopenteno-thiazol erhält man aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorides nach dem Überschieben mit Äther durch Zusatz von gesättigter Kaliumcarbonatlösung. Die aus der ätherischen Lösung krystallisierende Base enthält noch 1 Mol Krystallwasser. Smp. 124—125°.

5,019 mg Subst. gaben 8,21 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O

5,236 mg Subst. gaben 8,76 mg CO₂ und 3,08 mg H₂O

1,872; 1,519 mg Subst. gaben 0,293; 0,239 cm³ N₂ (24°, 737 mm; 24°, 737 mm)

C ₆ H ₁₀ ON ₂ S	Ber. C 45,56	H 6,33	N 17,72%
	Gef. „ 45,70; 45,62	„ 6,51; 6,58	„ 17,44; 17,54%

Dieses eine Mol Wasser wird auch bei 7-stündigem Trocknen bei 50° und 0,2 mm Druck über Phosphorpentoxyd nicht abgeben.

Wasserfrei erhält man die Base aus dem Hydrochlorid, wenn man die Lösung unter Äther mit Alkali versetzt, ausschüttelt, abtrennt und sofort zur ätherischen Lösung gegläute Pottasche gibt. Man filtriert, dampft ein, löst in absolutem Äther und krystallisiert aus absolutem Hexan um. Smp. 93—94°.

5,100 mg Subst. gaben 9,60 mg CO₂ und 2,60 mg H₂O

0,932 mg Subst. gaben 0,167 cm³ N₂ (24°, 739 mm)

C ₆ H ₈ N ₂ S	Ber. C 51,43	H 5,71	N 20,00%
	Gef. „ 51,34	„ 5,71	„ 20,02%

2. 2-Amino-cyclohexeno-thiazol.

Nach den Angaben von A. Kötze und Mitarbeiter²⁾ wird aus Cyclohexanon 2-Chlorcyclohexanon-1 gewonnen. Sdp._{13 mm} 80—82°.

¹⁾ A. 400, 47 (1913), siehe auch A. Kötze und Th. Grethe, J. pr. [2] 80, 487 (1909).

²⁾ A. 400, 47 (1913).

10 g 2-Chloreycyclohexanon-1 und 5,8 g Thioharnstoff werden in einem Kolben mit Rückflussrohr auf dem Wasserbad erwärmt. Schon nach kurzer Zeit tritt unter Wasserabspaltung heftige Reaktion ein. Das Kondensationsprodukt ist fest. Zum Entfernen des Wassers wird das Hydrochlorid noch kurze Zeit im Vakuum auf dem Wasserbad weiter erwärmt. Die gelblichen Krystalle lassen sich, in Alkohol gelöst, mit Tierkohle reinigen und werden nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol farblos erhalten. Smp. 233—238° unter Zersetzung.

0,2642 g Subst. verbrauchten 12,92 cm³ 0,1-n. AgNO₃-Lösung entsprechend 0,0492 g Cl
 $C_7H_{11}N_2ClS$ Ber. Cl 18,32 Gef. Cl 18,81%

Die freie Base 2-Amino-cyclohexeno-thiazol lässt sich aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids nach dem Überschießen mit Äther durch Zusatz von gesättigter Kaliumcarbonatlösung gewinnen. Die aus dem Äther auskrystallisierende Base wird aus Hexan umkrystallisiert. Smp. 87,5—88,5°.

4,929 mg Subst. gaben 9,82 mg CO₂ und 2,79 mg H₂O

1,681 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N₂ (24°, 740 mm)

$C_7H_{10}N_2S$ Ber. C 54,55 H 6,49 N 18,18%

Gef. „ 54,40 „ 6,34 „ 18,11%

3. 2-Amino-cyclohepteno-thiazol.

Cycloheptanon wurde aus Cyclohexanon durch Reaktion mit Nitroso-methylurethan nach den Angaben von *H. Meerwein*¹⁾ gewonnen.

Bei der Darstellung von 2-Chloreycycloheptanon-1 wurde nach den Angaben von *A. Kötze* und Mitarbeitern²⁾ gearbeitet. Sdp._{14 mm} 90—95°.

Besser gelangt man zum 2-Chloreycycloheptanon-1, wenn man vom 2-Chloreycyclohexanon-1 ausgeht und nach den Angaben von *A. P. Giraitis* und *J. L. Bullock*³⁾ den Ring erweitert: 33 g 2-Chloreycyclohexanon-1 in 100 cm³ absolutem Methylalkohol werden in Gegenwart von 10 g wasserfreiem Natriumcarbonat unter starker Kühlung mit 50 g Nitroso-methylurethan langsam zur Reaktion gebracht. Nach der Entfernung des Methanols und anschliessender fraktionierter Destillation wird das 2-Chloreycycloheptanon-1 rein erhalten.

9 g 2-Chloreycycloheptanon-1 reagieren mit 4,2 g fein gepulvertem Thioharnstoff beim Erhitzen auf 160—170° unter Wasserabspaltung. Dabei färbt sich die Masse leicht gelblich und wird zähflüssig. Beim Erkalten erstarrt das 2-Amino-cyclohepteno-thiazol-hydrochlorid. Es wird aus wenig Alkohol mehrmals umkrystallisiert und bildet dann

¹⁾ Siehe D.R.P. 579309 und *Mosettig* und *Burger*, Am. Soc. **52**, 3456 (1930); *E. P. Kohler*, *M. Tishler*, *H. Potter*, *H. T. Thompson*, Am. Soc. **61**, 1057 (1939).

²⁾ A. **400**, 47 (1913), siehe auch *A. Kötze* und *Th. Grethe*, J. pr. [2] **80**, 487 (1909).

³⁾ Am. Soc. **59**, 951 (1937).

farblose Krystalle, die sich in Wasser, Alkohol und Eisessig leicht, in Äther und Aceton schwer lösen; Smp. 204° unter Zersetzung.

3,999 mg Subst. gaben 0,484 cm³ N₂ (korr.)

C₆H₁₃N₂ClS Ber. N 13,70 Gef. N 13,76%

4. 2-Amino-cyclo-octeno-thiazol.

Cyclo-octanon wurde einerseits nach den Angaben von *L. Ruzicka* und *W. Brugger*¹⁾ aus Azelainsäure, anderseits mit wenig guten Ausbeuten auf Grund der Angaben von *H. Meerwein*²⁾ durch Ringerweiterung aus Cyclo-hexanon erhalten. Sdp._{14 mm} 82°.

2-Chloreyclo-octanon-1 wurde nach den Angaben von *Godchot* und *Mousseron*³⁾ durch Chlorieren von Cyclo-octanon gewonnen. Sdp._{6 mm} 96—98°.

7,4 g 2-Chloreyclo-octanon-1 werden mit 3,5 g Thioharnstoff erwärmt; bei 160° beginnt eine langsame Wasserabspaltung, dabei färbt sich das Kondensationsprodukt braun. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch kurze Zeit im Vakuum weiter erhitzt. Die zähflüssige Masse wird beim Anreiben mit Essigester fest. Durch Lösen in Alkohol, Kochen mit Tierkohle und wiederholtes Ausfällen mit Aceton wird das Hydrochlorid farblos erhalten. Smp. 186—188° unter Zersetzung.

5,348 mg Subst. gaben 0,693 cm³ N₂ (korr.)

C₉H₁₅N₂ClS Ber. N 12,81 Gef. N 12,96%

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

XX. Zur Kenntnis der Erythrophleum-Alkaloide.

(6. Mitteilung)⁴⁾.

Die Dehydrierung der Cassansäure mit Selen

von *L. Ruzicka*, *G. Dalma* und *W. E. Scott*.

(24. X. 41.)

In der 2. Mitteilung⁵⁾ dieser Reihe konnte gezeigt werden, dass bei der Dehydrierung der Dioxy-cassansäure mit Selen als Hauptprodukt 1,7,8-Trimethyl-phenanthren gebildet wird. *Blount*, *Openshaw* und *Todd*⁶⁾ haben bald darauf über die Dehydrierung der aus dem amorphen Erythrophlein gewonnenen kristallisierten Erythro-

¹⁾ Helv. **9**, 339 (1926).

²⁾ Siehe D.R.P. 579309 und *Mosettig* und *Burger*, Am. Soc. **52**, 3456 (1930); *E. P. Kohler*, *M. Tishler*, *H. Potter*, *H. T. Thompson*, Am. Soc. **61**, 1057 (1939).

³⁾ Bl. [4] **51**, 781 (1932).

⁴⁾ 5. Mitt. Helv. **24**, 1449 (1941).

⁵⁾ 2. Mitt. Helv. **22**, 1516 (1939).

⁶⁾ Soc. **1940**, 286.