

112. Strukturehemische Untersuchungen VIII.

Zur Kenntniss der Thiazol-4,5-dicarbonssäure und der Thiazol-4-carbonsäure

von H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel.

(2. VII. 42.)

Die Thiazol-5-carbonsäure vom Smp. 218° wurde von *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*¹⁾ durch Kondensation von Chlor-formyl-essigester mit Thioformamid erhalten. Neben dieser direkten Synthese wurde noch in Anlehnung an die Beobachtung von *Roubleff*²⁾ — der aus 2-Methyl-thiazol-4,5-dicarbonssäure durch Decarboxylierung eine 2-Methyl-thiazolcarbonsäure erhalten hatte, die er als 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure beschrieb — eine Darstellung versucht, die ausgehend von der Thiazol-4,5-dicarbonssäure durch Decarboxylierung zu einer Thiazol-mono-carbonsäure vom Smp. 196° korr. führte. Diese Säure wurde in der Annahme, dass ähnlich wie bei den entsprechenden Pyridin-dicarbonssäuren die Decarboxylierung die zum Stickstoff in o-Stellung sich befindende Carboxylgruppe betroffen hat, als eine zweite Modifikation der Thiazol-5-carbonsäure aufgefasst. Solche durch abweichenden Schmelzpunkt charakterisierte Modifikationen sind ja gerade bei anderen Thiazolderivaten, z. B. dem Aneurin und dem Cibazol, beschrieben worden³⁾.

Die vorliegende Mitteilung berichtet über Versuche, die zu einer genauen Charakterisierung dieser Säure vom Smp. 196° unternommen wurden. Es zeigte sich hierbei, dass die erwähnte Auffassung dieser durch Kohlendioxydabspaltung aus der Thiazol-4,5-dicarbonssäure entstandenen Säure als Modifikation der Thiazol-5-carbonsäure nicht richtig ist. Von vorneherein war ja eine zweite Erklärung nicht auszuschliessen, nämlich, dass die Thiazol-4,5-dicarbonssäure (I), entgegen den bisher vorliegenden Beobachtungen, bei anderen Säuren heterocyclischer Ringe nicht das 4-ständige Carboxyl, sondern die COOH-Gruppe in 5-Stellung, d. h. in m-Stellung, zum Ringstickstoff verliert. In diesem Falle wäre die Säure vom Smp. 196° die noch unbekannte Thiazol-4-carbonsäure (II). Über eine in dieser Richtung weisende Beobachtung berichten *A. Schöberl* und *M. Stock*⁴⁾, die durch direkte Synthese die 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure herstellten, die aber in ihren Eigenschaften nicht mit der erwähnten von *Roubleff* als 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure beschriebenen Verbindung übereinstimmte.

¹⁾ Helv. 20, 204 (1937).

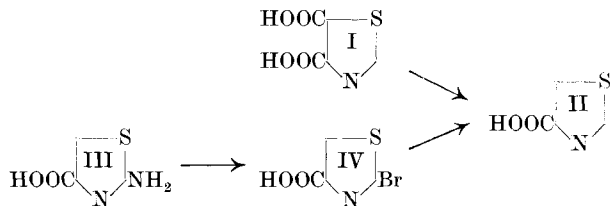
²⁾ A. 260, 253 (1890).

³⁾ Siehe *F. Bergel* und *A. R. Todd*, Soc. 1938, 26. Bei der Synthese wird ein Aneurinchlorid-hydrochlorid vom Smp. 236—237° erhalten, während das natürliche Produkt bei 246—247° schmilzt. Durch Impfen lässt sich das synthetische Produkt in die höher schmelzende Modifikation überführen.

⁴⁾ B. 73, 1240 (1940).

Zur Entscheidung war es notwendig, die Thiazol-4-carbonsäure auf einem anderen eindeutigen Weg herzustellen. Einen Versuch hierzu hat bereits *M. Steude*¹⁾ unternommen, der fand, dass es gelingt, Brom-brenztraubensäure-ester mit Thioharnstoff zum 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-ester zu kondensieren. Alle seine Versuche jedoch, die 2-ständige NH_2 -Gruppe in dieser Verbindung zu entfernen, blieben ohne Erfolg. Auf der andern Seite zeigte sich bei eigenen Versuchen, den Brombrenztraubensäure-ester direkt mit Thioformamid zu kondensieren, dass man mit dieser Verbindung als schwefelhaltiger Reaktionskomponente unter den üblichen Bedingungen kein Kondensationsprodukt erhält. Auch der im Zusammenhang mit der vorliegenden Fragestellung interessante Vergleich der erwähnten aus Brombrenztraubensäure-ester zu erhaltenden 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure und der zugänglichen 2-Amino-thiazol-5-carbonsäure mit der durch Decarboxylierung der 2-Amino-thiazol-4,5-dicarbonsäure zu erhaltenden 2-Amino-thiazol-mono-carbonsäure ist nicht durchführbar, da — wie die Versuche von *Roubleff* ergaben — die 2-Amino-thiazol-4,5-dicarbonsäure bei solchen Decarboxylierungsversuchen eine vollständige Zersetzung erleidet.

Unter diesen Umständen erschien es am ratsamsten, erneut — ausgehend von der 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure III, deren Konstitution gesichert ist — eine Darstellung der Thiazol-4-carbonsäure zu versuchen. Eine Möglichkeit hierfür war mit der von *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*²⁾ ausgearbeiteten Methode zur Diazotierung schwer diazotierbarer NH_2 -Gruppen gegeben. Dieses Diazotierungsverfahren hat sich bei der Überführung des 2-Amino-4-methoxy-benzthiazols in 2-Brom-4-methoxy-benzthiazol sehr bewährt. Wir fanden nun, dass sich bei Anwendung dieser Arbeitsweise, ausgehend von dem 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-ester, der 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-ester IV vom Smp. 69—70° erhalten lässt. Durch Verseifung und anschliessende katalytische Reduktion liess sich dieser Ester glatt in die Thiazol-4-carbonsäure überführen, die durch Sublimation gereinigt, aus Wasser und anschliessend aus Amylalkohol umkrystallisiert in farblosen Krystallen vom Smp. 196° bis 197° korr. erhalten wurde. Es erwies sich die so erhaltene Säure als identisch mit der durch Decarboxylierung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure zu erhaltenden Thiazol-mono-carbonsäure.



¹⁾ A. 261, 22 (1891).

²⁾ Helv. 25, 515 (1942), siehe *H. Ueberwasser*, Diss. Basel 1940.

Diese Versuche belegen also die für die Struktur des Thiazols wichtige Tatsache, dass in einer Thiazol-4,5-dicarbonssäure nicht die dem Stickstoff benachbarte COOH-Gruppe, sondern die dem Schwefel benachbarte Carboxylgruppe lockerer gebunden ist. Wir werden noch in einer späteren Mitteilung auf die theoretische Bedeutung dieser Beobachtung für die Struktur des Thiazols eingehen.

Experimenteller Teil.

Thiazol-4,5-dicarbonssäure.

Der Thiazol-4,5-dicarbonssäure-diäthylester wurde in Anlehnung an die Angaben von *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg* durch Kondensation von Chlor-oxalessigsäure-diäthylester mit Thioformamid erhalten. Um eine reine salzfreie Säure zu erhalten, ist es vorteilhaft, die Verseifung des Esters mit alkoholischem Kaliumhydroxyd vorzunehmen. Das Kaliumsalz lässt sich alsdann durch Zusatz von Salzsäure glatt zerlegen, wobei sich reine Thiazol-4,5-dicarbonssäure (Smp. 176° korr.) abscheidet.

Decarboxylierung der Thiazol-4,5-dicarbonssäure.

Die krystallisierte Säure wird während 15 Minuten durch Eintauchen des Zersetzungsgefäßes in ein Ölbad auf 180° erwärmt. Nach dem Erkalten wird die entstandene Mono-carbonsäure in wenig heissem Wasser gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich Krystalle ab, die nochmals aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wurden. Die in kleinen farblosen Krystallen erhaltene Thiazol-mono-carbonsäure zeigt einen Schmelzpunkt von 196° korr.

Mono-brombrenztraubensäure-äthylester.

Die Darstellung dieses Esters wurde mit einigen Abänderungen nach den Angaben von *Steude* vorgenommen. In einem 500 cm³-Kolben mit Kühler und Tropftrichter werden 23,2 g Brenztraubensäure-äthylester in 230 cm³ Schwefelkohlenstoff gelöst. Der Tropftrichter enthält 32 g Brom in wenig Schwefelkohlenstoff gelöst. Zu Beginn wurde ca. ein Drittel dieser Lösung zum Kolbeninhalt gegeben. Man erhitzt, und nachdem Entfärbung eingetreten ist, wird das zweite Drittel und nach erfolgtem Verbrauch das letzte Drittel der Bromlösung in den Kolben gegeben. Nach Beendigung der Bromierung, die 2—3 Stunden dauert, wurde zur Entfernung des im Schwefelkohlenstoff gelösten Bromwasserstoffs Bariumcarbonat zugesetzt und geschüttelt. Die Lösung wurde von den Bariumsalzen befreit und der Schwefelkohlenstoff durch Destillation entfernt. Bei der angegebenen Arbeitsweise erhielten wir 60—70% Ausbeute an Brombrenztraubensäure-ester.

2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester.

Die besten Ausbeuten wurden nach folgender Arbeitsweise erhalten. In abs. Alkohol wird Thioharnstoff im Überschuss in der Wärme gelöst und die Lösung rasch abgekühlt, wobei sich der Thioharnstoff in feinsten Krystallen ausscheidet. Sofort wird nun der Brombrenztraubensäure-äthylester in kleinen Portionen eingetragen, wobei augenblicklich unter starker Erwärmung eine Kondensation erfolgt. Die Lösung wird anschliessend noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten vom auskrystallisierten überschüssigen Thioharnstoff getrennt. Auf Zusatz von 25-proz. Ammoniaklösung fällt 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester aus (Ausbeute 66 %). Umkrystallisiert aus Alkohol Smp. 172°.

2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester.

In einem 250 cm³ Dreihalskolben werden 10 g 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester unter Erwärmen in 60 cm³ Phosphorsäure (d = 1,7) gelöst. Abkühlung der Lösung auf -10° und Zusatz von 17,5 cm³ Salpetersäure (d = 1,4). Die Temperatur wurde hierauf wieder auf -5° erhöht und nun mit 5,7 g Natriumnitrit, in 9 cm³ Wasser gelöst, unter Rühren diazotiert. Die Temperatur wird zwischen 0° und -5° gehalten. Die Nitritlösung wurde durch ein an der Spitze ausgezogenes Glasrohr, das bis zur halben Höhe in die Lösung eintauchte, eingespritzt. Nach 35 Minuten war die Diazotierung beendet. Inzwischen wurden 6 g Kupfer in einem 1-Liter-Kolben frisch hergestellt und nach Zugabe von 150 cm³ Bromwasserstoffsäure (48-proz.) bei -5° unter gutem Rühren mit der Diazoniumsalzlösung versetzt. Die Reaktion vollzieht sich unter starker Stickstoffentwicklung. Die Lösung wird noch während 10 Minuten gut gerührt und anschliessend mit Natriumcarbonat neutralisiert. Der 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester scheidet sich, vermengt mit Salzen, aus der Lösung aus. Durch Extraktion mit Äther lässt sich der Ester isolieren und wird nach Entfernen des Äthers als dunkler Rückstand erhalten. Aus Petroläther umkrystallisiert bildet er farblose Krystalle vom Smp. 69—70°; Sdp._{13 mm} 152—154°. Ausbeute 70 %.

4,733; 3,442 mg Subst. gaben 5,36; 3,87 mg CO₂ und 1,18; 0,88 mg H₂O

C ₆ H ₆ O ₂ NSBr	Ber. C 30,76	H 2,56%
	Gef. „ 30,68; 30,65	„ 2,77; 2,86%

Thiazol-4-carbonsäure.

Man versetzt 5 g 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester in 18 cm³ Methanol mit 2,5 g Kaliumhydroxyd, gelöst in verdünntem Methanol (7 cm³ Methanol und 2 cm³ Wasser). Unter sofortiger Verseifung scheidet sich das Kaliumsalz aus. Es wurde Wasser (30 cm³) hinzugefügt, bis das ausgeschiedene Salz wieder in Lösung gegangen

war und nun die Hydrierung mit *Raney*-Nickel als Katalysator durchgeführt, wobei die berechnete Menge von 470 cm³ Wasserstoff aufgenommen wird. Nach der Abtrennung vom Katalysator befreit man die Lösung vom Methylalkohol, säuert mit konz. Salzsäure vorsichtig an und bringt das Volumen der Lösung durch Eindampfen auf ca. 25 cm³. Aus dieser Lösung scheidet sich beim Abkühlen Thiazol-4-carbonsäure in farblosen Krystallen ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und aus Amylalkohol bei 196—197° korr. schmelzen.

3,381; 3,199 mg Subst. gaben 0,323; 0,304 cm³ N₂ (23°, 739 mm; 23°, 739 mm)
C₄H₃O₂NS Ber. N 10,85 Gef. N 10,71; 10,65%

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

113. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

(54. Mitteilung¹⁾).

Herstellung der 4,8-Dimethyl-azulen-6-carbonsäure

von Pl. A. Plattner und H. Roniger.

(2. VII. 42.)

Bei der Synthese von Azulenen nach dem Diazo-essigester-Verfahren wird stets die Bildung geringer Mengen von Azulen-carbonsäuren beobachtet²⁾. Wir haben uns nun das Ziel gesetzt, einige dieser Säuren in reiner Form herzustellen und näher zu untersuchen. Während unsere Kenntnisse über die Kohlenwasserstoffe der Azulen-Reihe durch eine grössere Anzahl von Untersuchungen der letzten Jahre wesentlich gefördert wurden, sind Derivate der Azulene mit funktionellen Gruppen noch kaum bekannt. Zu dieser Klasse von Verbindungen dürften auch Naturstoffe, wie der interessante, von *Willstaedt*³⁾ aus dem echten Reizker isolierte Farbstoff C₁₄H₂₄O, das Lactaroviolin, gehören, das als ein Aldehyd der Azulen-Reihe anzusprechen ist. Die Diazo-essigester-Methode scheint auch zur Synthese von Azulenen mit funktionellen Gruppen durchaus geeignet. Durch entsprechende Abwandlung der Carboxylgruppe könnten die verschiedensten derartigen Azulen-Verbindungen zugänglich gemacht werden, deren nähere Untersuchung von manchen Gesichtspunkten aus Interesse bietet.

Auch andere Gründe führten uns dazu, die bei der Azulen-Synthese nach der Diazo-essigester-Methode als Nebenprodukte ent-

¹⁾ 53. Mitt. Helv. **25**, 590 (1942).

²⁾ J. Wyss, Diss. E.T.H. Zürich (1941).

³⁾ Willstaedt, Atti X. Congr. int. Chim. Roma, **3**, 390 (1938); B. **68**, 333 (1935).