

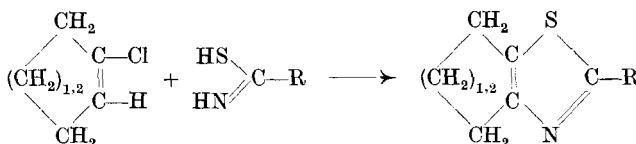
41. Zur Kenntnis des Cyclopenteno-thiazol und des Cyclohexeno-thiazol

von H. Erlenmeyer und G. Bischoff.

(27. XII. 45.)

In einer früheren Mitteilung wurde über die Darstellung von Derivaten von Cyclo-polymethylen-thiazolen berichtet¹⁾. Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um einen von *Mills* und *Nixon* an dem Verbindungspaar Hydrinden-Tetrahydro-napthalin zum erstenmal beobachteten Effekt²⁾, der durch den Einfluss der Spannung des Cyclopenteno- bzw. -hexenoringes auf die Struktur des annellierten aromatischen Ringes verursacht werden soll, an einem andern Verbindungspaar mit Thiazol als aromatischen Ring zu überprüfen. Bei dieser Gelegenheit wurden an Derivaten hergestellt und charakterisiert 2-Amino-cyclopenteno-thiazol und 2-Amino-cyclohexeno-thiazol.

Die Darstellung solcher Körper erfolgte durch Kondensation der in 2-Stellung chlorierten alicyclischen Ketone — Cyclopentanon und Cyclohexanon — mit Thioamiden nach folgendem Schema:



Die Prüfung der biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen hatte ein interessantes Ergebnis gezeitigt, indem gefunden wurde, dass 2-Amino-cyclopenteno-thiazol eine langanhaltende Blutdrucksteigerung von mittlerer Höhe bewirkt. Im Gegensatz hierzu wirkt 2-Amino-cyclohexeno-thiazol blutdrucksenkend³⁾. Diese Beobachtung machte es wünschenswert, die Grundkörper herzustellen und zu charakterisieren.

Cyclopenteno-thiazol (I) wurde durch Kondensation von Thioformamid mit 2-Chlor-cyclopentanon-1 gewonnen und entsprechend wurde zum Vergleich, ausgehend von 2-Chlor-cyclohexanon-1, das schon früher beschriebene Cyclohexeno-thiazol⁴⁾ dargestellt. Zur Charakterisierung der Verbindungen wurden die Absorptionskurven in alkoholischer Lösung im Bereich zwischen 230 und 275 m μ aufgenommen (Fig. 1).

¹⁾ H. Erlenmeyer und W. Schoenauer, Helv. **24**, 172E (1941).

²⁾ Soc. **1930**, 2510.

³⁾ Gleichfalls blutdrucksenkend wirkt 2-Amino-cyclohepteno-thiazol und 2-Amino-cyclo-octeno-thiazol, siehe: H. Erlenmeyer und W. Schoenauer, loc. cit.

⁴⁾ H. Erlenmeyer und M. Simon, Helv. **25**, 362 (1942).

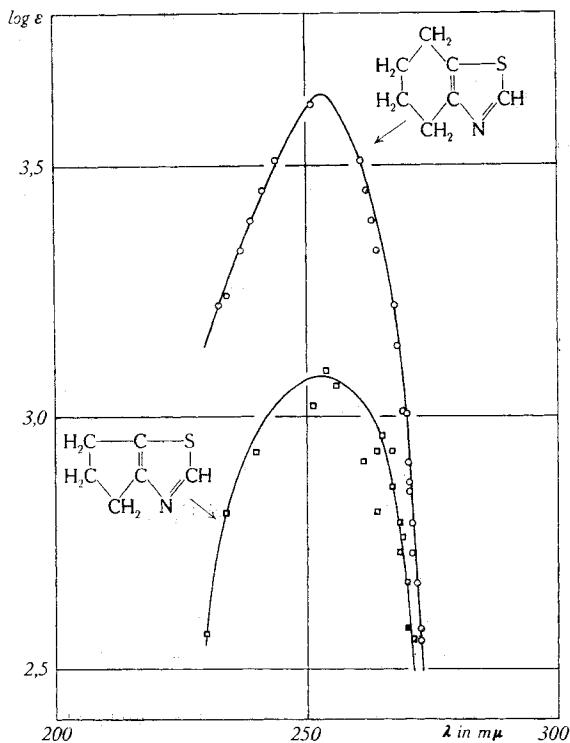


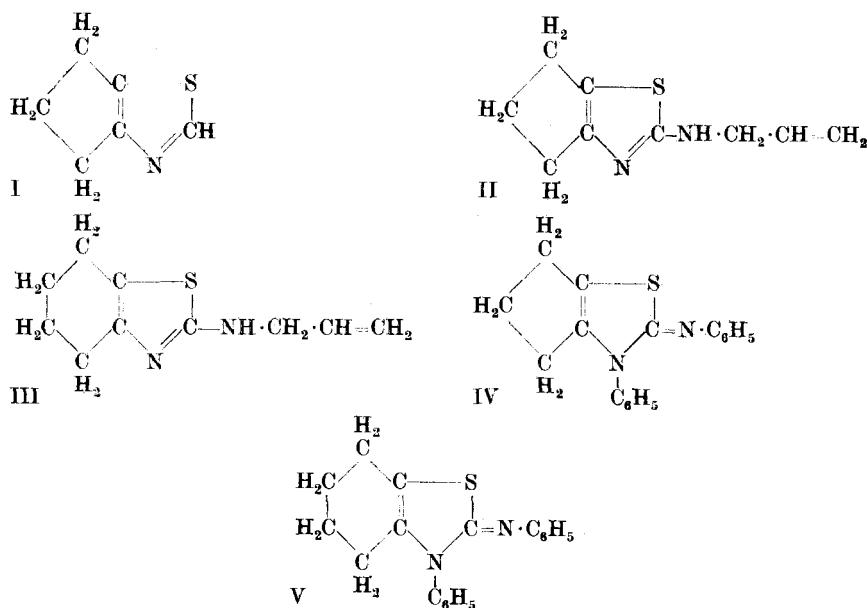
Fig. 1.

Die biologische Prüfung des Cyclopenteno-thiazols ergab, dass die Substanz in geringem Umfange blutdrucksenkend wirkt¹⁾. Es lässt sich somit aus diesen Beobachtungen entnehmen, dass die Blutdruck steigernde Wirkung des 2-Amino-penteno-thiazols durch die in 2-Stellung eingeführte Aminogruppe bedingt ist.

An Derivaten des Cyclopenteno-thiazols wurden sodann noch hergestellt: 2-Methyl-4,5-cyclopenteno-thiazol und 2-Mercapto-4,5-cyclopenteno-thiazol. Des weiteren wurden Derivate von 2-Amino-cyclopenteno- und 2-Amino-cyclohexeno-thiazol, die an der Aminogruppe substituiert sind, gewonnen. Mit Allylthioharnstoff wurden erhalten: 2-Allylamino-4,5-cyclopenteno-thiazol (II), 2-Allylamino-4,5-cyclohexeno-thiazol (III) und mit sym. Diphenyl-thioharnstoff Kondensationsprodukte, die als 3-Phenyl-4,5-cyclopenteno-4⁴-thiazolinon-2-anil (IV) und 3-Phenyl-4,5-cyclohexeno-4⁴-thiazolinon-2-anil (V) aufgefasst werden können²⁾.

¹⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der *Ciba Aktiengesellschaft* für die biologische Prüfung dieser Verbindungen unsern besten Dank aussprechen.

²⁾ Über fermentchemische Untersuchungen mit diesen Verbindungen siehe *B. Schär, Helv. 26, 1836 (1943)*.



Experimenteller Teil.

4,5-Cyclopenteno-thiazol.

2-Chlorcyclopentanon-1 und Thioformamid (10% Überschuss) werden in der dreifachen Menge Äther eine halbe Stunde unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. In der sich trübenden Reaktionsflüssigkeit bildet sich mit der Zeit eine zähe, unlösliche rotbraune Masse. Die Base wird mit Sodalösung in Freiheit gesetzt und mit Wasserdampf im Vakuum bei niederer Temperatur übergeblasen, vom Wasser getrennt, in Äther aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. 4,5-Cyclopenteno-thiazol siedet unter 11 mm Druck bei 80°.

2,001 mg Subst. gaben 0,198 cm³ N₂ (24°, 742 mm)
 C_6H_7NS Ber. N 11,20 Gef. N 11,10%

Cyclopenteno-thiazol ist eine farblose Flüssigkeit mit einem an Chinolin erinnernden Geruch. Die Base ist nicht sehr beständig, indem sie sich bereits nach zwei Tagen gelb färbt. Ein aus ätherischer Lösung erhaltenes Pikrat schmilzt bei 162°. Hydrochlorid und Hydrobromid sind hygroskopisch. Mit Wismutsalzen konnte ein roter Wismutmetallkomplex erhalten werden.

2-Methyl-4,5-cyclopenteno-thiazol.

Äquivalente Mengen von 2-Chlorcyclopentanon-1 und Thioacetamid werden in alkoholischer Lösung kondensiert. Mit verdünnter Alkalicarbonatlösung setzt man die Base in Freiheit und nimmt das sich ausscheidende Öl in Äther auf. Zur Reinigung schüttelt man mit verdünnter Salzsäure aus, worauf nochmals aus alkalischer Lösung die Base in Äther gelöst und mit Natriumsulfat getrocknet wird. Im Vakuum siedet 2-Methyl-4,5-cyclopenteno-thiazol unter einem Druck von 13 mm bei 100° und besitzt einen ähnlichen Geruch wie der Grundkörper der Reihe.

1,754 mg Subst. gaben 0,161 cm³ N₂ (23°, 739 mm)
 C_7H_9NS Ber. N 10,07 Gef. N 10,29%

2-Mercapto-4,5-cyclopenteno-thiazol.

2-Chlorcyclopentanon-1 wird zu der in Alkohol gelösten äquivalenten Menge Ammoniumdithiocarbamat gegeben und die Lösung kurz auf dem Wasserbad erwärmt.

Nach Zusatz von Natriumhydroxyd entfernt man das Lösungsmittel und filtriert vom Ungelösten ab. Mercapto-cyclopenteno-thiazol fällt alsdann beim Ansäuern mit verdünnten Mineralsäuren als hellgelbe pulvrige Masse aus. Mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol führt zu einem reinen Körper vom Smp. 188°.

2,444 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N₂ (22°, 744 mm)
 $C_8H_7NS_2$ Ber. N 8,92 Gef. N 9,08%

2-Allylamino-4,5-cyclopenteno-thiazol.

6 g 2-Chlorcyclopentanon-1 werden mit der gleichen Menge Allylthioharnstoff und 15 cm³ Eisessig, als Lösungsmittel, vermischt. Dieses Gemenge wird bis zur Lösung des Allylthioharnstoffs zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 40° wird der Eisessig bei dieser Temperatur im Vakuum entfernt. Die verbleibende, rote bis braune, zähflüssige Masse, die sehr stark hygroskopisch ist, wird in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und vom ungelösten Anteil durch Filtration abgetrennt. Auf Zusatz von Ammoniak fällt dann ein rein weißer Niederschlag aus, der sich nach kurzer Zeit zu amorphen plastischen Gebilden zusammenballt. Erst nach mehrtagigem Stehen in der ammoniakalischen Lösung wird die Masse kristallin. Eine analysenreine Substanz konnte aus Petroläther erhalten werden. Der Schmelzpunkt des hellgelb gefärbten 2-Allylamino-4,5-cyclopenteno-thiazols liegt bei 96°.

1,728 mg Subst. gaben 0,237 cm³ N₂ (21°, 732 mm)
 $C_9H_{12}N_2S$ Ber. N 15,55 Gef. N 15,33%

3-Phenyl-4,5-cyclopenteno- Δ^4 -thiazolinon-2-anil.

Unter Rückflusskühlung werden 4 g Chlorcyclopentanon mit 8 g Diphenylthioharnstoff in 15 cm³ Eisessig bis zur vollständigen Lösung gekocht. Aus der Reaktionslösung, die eine gelbe bis rote Farbe angenommen hat, wird der Eisessig unter verminderter Druck entfernt. Der hygroskopische Rückstand wird in verdünnter Salzsäure gelöst und durch Filtration gereinigt. Die mit Ammoniak in Freiheit gesetzte Base wird nach einigen Tagen isoliert und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Petroläther erhält man schwach gelblich gefärbte Krystalle vom Smp. 123—124°.

3,605 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (22°, 738 mm)
 $C_{18}H_{16}N_2S$ Ber. N 9,58 Gef. N 9,66%

2-Allylamino-4,5-cyclohexeno-thiazol.

5 g 2-Chlorcyclohexanon-1 werden mit 4,4 g Allylthioharnstoff und 15 cm³ Eisessig versetzt und bis zur vollständigen Lösung unter Rückflusskühlung gekocht. Das gebildete Hydrochlorid wird im Vakuum vom Eisessig befreit, in salzsäurehaltigem Wasser gelöst, filtriert und mit Ammoniak in die Base übergeführt. Nach mehrtagigem Stehen wird die getrocknete Masse aus Petroläther umkristallisiert. Man erhält ein schwach gelbliches Produkt vom Smp. 76°.

2,143 mg Subst. gaben 0,274 cm³ N₂ (24°, 740 mm)
 $C_{10}H_{14}N_2S$ Ber. N 14,43 Gef. N 14,31%

3-Phenyl-4,5-cyclohexeno- Δ^4 -thiazolinon-2-anil.

Eine Mischung von 4,7 g Chlorcyclohexanon und 8 g Diphenylthioharnstoff wird mit 15 cm³ Eisessig versetzt und bis zum vollständigen in Lösung gehen zum Sieden erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Reaktionsprodukt in verdünnter Salzsäure aufgenommen, von Ungelöstem durch Filtration getrennt und mit Ammoniak gefällt. Zur Reinigung wird das Produkt mehrfach aus Petroläther umkristallisiert. Der Smp. des farblosen Körpers liegt bei 120°.

2,633 mg Subst. gaben 0,218 cm³ N₂ (21°, 736 mm)
 $C_{19}H_{18}N_2S$ Ber. N 9,15 Gef. N 9,33%

Die Mikroanalysen wurden z. T. in unserm Laboratorium durch Fr. I. Ramser ausgeführt, z. T. verdanken wir sie dem analytischen Laboratorium der Ciba Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).