

Fig. 2.

Belichtungsrohr für Absorptionsmessungen.

Physikalisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

232. Über Derivate des 5-Amino-thiazols I

von H. Erlenmeyer, W. Mengisen und B. Prijs.

(10. IX. 47.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die tuberkulostatische Wirkung primärer Amine aromatischer Ringsysteme¹⁾ war es für uns von Interesse, eine Reihe von Derivaten des 5-Amino-thiazols herzustellen.

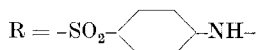
Verbindungen, die sich vom 5-Amino-thiazol ableiten, sind von verschiedenen Autoren durch Abbau der entsprechenden Thiazol-5-carbonsäuren, durch Reduktion von 5-Nitro- bzw. 5-Azo-thiazol-derivaten oder durch *Beckmann'sche* Umlagerung der Oxime von 5-Acetyl-thiazol-Verbindungen gewonnen worden. Diese bisher beschriebenen 5-Amino-thiazol-Derivate sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt²⁾.

¹⁾ H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1406 (1945), H. Erlenmeyer, H. Schulthess und H. Bloch, *Helv.* **30**, 1336 (1947).

²⁾ Die von H. Weidel und L. Niemiłowicz, *M.* **16**, 721 (1895), beschriebenen Körper sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt, da deren Konstitution nicht feststeht.

Tabelle I.

Substituenten			5-Aminogruppe dargestellt durch	Lit.
2	4	5		
—NHCOCH ₃	—H	—NHCOCH ₃	Säureabbau	1)
—NH ₂ (NHCOCH ₃)	—CH ₃	—NHCOOC ₂ H ₅	Säureabbau	1)
—NHCOCH ₃	—CH ₃	—NHCOCH ₃	Säureabbau	1)
—H	—CH ₃	—NHCOCH ₃	Säureabbau; <i>Beckmann</i>	1)
—Cl	—CH ₃	—NHCOCH ₃	Säureabbau	1)
—OH	—CH ₃	—NH ₂		
		—NH—R—COCH ₃	Reduktion (Azoder.)	1)
—CH ₃	—CH ₃	$\left\{ \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{NH—R—H} \\ \text{NH—R—COCH}_3 \end{array} \right\}$	Säureabbau	1) 2)
			Säureabbau	2)
			Säureabbau; <i>Beckmann</i> ; Red. (Nitro)	1)



Eine Verbindung, deren Konstitution noch nicht mit Sicherheit ermittelt ist, von der aber vermutet wird, dass ihr die Struktur eines 5-Amino-thiazol-Derivats zukommt, ist das aus H₂S und KCN sich bildende „Chrysean“.

*Wallach*³⁾ hat dieses Produkt zuerst beschrieben und analysiert. Um die Aufklärung der Konstitution bemühen sich eine Reihe von Arbeiten von *G. Hellsing*⁴⁾. Dieser Autor stellt fest, dass auch aus Thioformamid und KCN die gleiche Verbindung erhalten wird, vermerkt aber, seine Untersuchungen abschliessend:

„Berücksichtigt man ferner die Darstellung des Chryseans aus Thioformamid, so bleiben, wenn man eine Wanderung der Schwefel- oder Stickstoff-Atome nicht annimmt, nur zwei Möglichkeiten zur Erklärung der Konstitution des Chryseans übrig. Im ersten Falle würde das Chrysean den echten Thiazolen zugehören und demgemäss als das Thiamid der β -Amino-thiazol- μ -carbonsäure⁵⁾ zu betrachten sein; im zweiten Falle wäre es ein Derivat der Isothiazolreihe und als das Thiamid der μ -Amino-isothiazol- α -carbonsäure anzusprechen. Welche dieser beiden Auffassungen vorzuziehen ist, habe ich noch nicht entscheiden können. Doch scheint mir besonders das Verhalten des Acetylamino-thiazols bei der Bromierung für die letztere zu sprechen⁶⁾.“

1) *K. Ganapathi* und *A. Venkataraman*, Proc. Ind. Acad. Sci. [A] **22**, 343 (1945).

2) *K. A. Jensen* und *O. R. Hansen*, Dansk Tidsskr. Farmac. **17**, 189 (1943); C. **1944**, II, 19.

3) *O. Wallach*, B. **7**, 902 (1874).

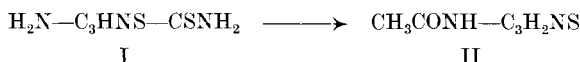
4) *G. Hellsing*, B. **32**, 1497 (1899); B. **33**, 1774 (1900); B. **36**, 3546 (1903).

5) D. i. 5-Amino-thiazol-2-carbonsäure-thioamid.

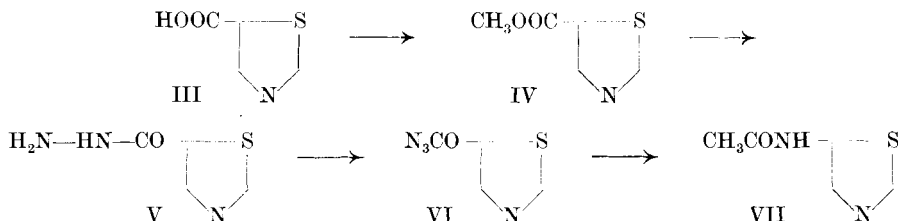
6) Vgl. auch *V. Meyer* und *P. Jacobson*, Lehrbuch der organischen Chemie, Berlin und Leipzig 1923, Bd. II, 3, S. 533, Anm. 1.

In neuerer Zeit ermittelten *Arnold* und *Scaife*¹⁾ das Molekulargewicht des Chryseans und formulierten dieses und das von ihnen daraus gewonnene Sulfonamidpräparat unter Berufung auf die zitierte Vermutung von *Hellsing* als Thiazolderivate²⁾.

Da Chrysean ein sehr leicht zugängliches Produkt ist, interessierten wir uns im Hinblick auf die eingangs erwähnte Fragestellung für die Konstitution dieser Verbindung. Um einen direkten Vergleich mit einem aus einer bekannten Thiazolverbindung gewonnenen Derivat zu ermöglichen, führten wir einmal nach den Angaben von *Hellsing*³⁾ Chrysean (I) durch Acetylierung und Abbau der Thioamid-Gruppe in ein Acetyl-amino-Derivat (II) über, und stellten andererseits ausgehend von Thiazol-5-carbonsäure (III)⁴⁾ durch Abbau nach *Curtius* das 5-Acetyl-amino-thiazol (VII) her.



Da der Umsatz des bisher beschriebenen Äthylesters der Thiazol-5-carbonsäure mit Hydrazinhydrat unbefriedigend verlief und tiefrote Nebenprodukte ergab, stellten wir zunächst aus der Säure mit Diazomethan den Methylester (IV) dar, der im Gegensatz zum flüssigen Äthylester ein fester Körper vom Smp. 68-69° (Sdp. 14mm 98-99°) ist und mit Hydrazinhydrat in methylalkoholischer Lösung in guter Ausbeute das Hydrazid (V) vom Smp. 157—159° ergab.



Durch Umsatz des in HCl gelösten Hydrazids mit NaNO₂ erhielten wir das Säureazid (VI) (Smp. 103° unter Gasentwicklung), das beim Kochen mit einem grossen Überschuss einer Mischung von Eisessig und Essigsäure-anhydrid 5-Acetyl-amino-thiazol (VII) vom Smp. 159—160° ergab⁵⁾.

1) *M. H. M. Arnold* und *C. W. Scaife*, Soc. **1944**, 103.

2) Vgl. auch *J. V. Dubský*, *A. Okáč*, *B. Okáč* und *J. Trtílek*, Z. analyt. Ch. **98**, 184 (1934); *J. V. Dubský*, *J. Trtílek* und *A. Okáč*, Mikroch. **15** (N. F. 9), 99 (1934).

3) *G. Hellsing*, B. **36**, 3546 (1903).

4) *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, Helv. **20**, 204 (1937).

5) 4-Acetyl-amino-thiazol schmilzt bei 175—176°, vgl. *H. Erlenmeyer* und *D. Markees*, Helv. **29**, 1229 (1946); eine Mischprobe mit II schmolz bei 129—140°; 2-Acetyl-amino-thiazol schmilzt bei 208°, vgl. *K. A. Jensen* und *Th. Thorsteinsson*, Dansk Tidsskr. Farmac. **15**, 41 (1941); C. **1941**, I, 3510.

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach *Hellsing*¹⁾ dargestellten Acetyl-amino-Derivat II aus Chrysean vom Smp. 159—160° (Lit. 162°) lag bei 158—159°.

Der angeführte Vergleich belegt für Chrysean einmal, dass es sich um ein Thiazolderivat handelt und sodann, dass die Aminogruppe sich in 5-Stellung befindet.

Für die Stellung der Thioamid-Gruppe führt *Hellsing*¹⁾ Versuche an, durch die es wahrscheinlich wird, dass Amino- und Thioamid-Gruppe nicht an benachbarten C-Atomen sich befinden. Demzufolge würde die Thioamid-Gruppe in 2-Stellung und Chrysean als 5-Amino-thiazol-2-carbonsäure-thioamid aufzufassen sein.

Über einige neue Derivate des Chryseans werden wir demnächst berichten.

Experimenteller Teil.

Thiazol-5-carbonsäure-methylester (IV).

10 g Thiazol-5-carbonsäure werden in einem Kolben mit Äther überschichtet. Dazu wird unter Eiskühlung und Schütteln solange ätherische Diazomethanlösung gegeben, bis die Stickstoffentwicklung aufhört. Der entstehende Ester geht im Gegensatz zur in Äther unlöslichen Säure sofort in Lösung. Man giesst die Esterlösung von der nicht umgesetzten Säure ab, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Äther auf dem Wasserbad ab. Der rohe Methylester wird sodann im Vakuum destilliert und das sofort erstarrende Destillat aus viel Petroläther umkrystallisiert, wobei man 7,5 g farblose Krystalle vom Smp. 68—69° erhält.

3,895 mg Subst. gaben 5,890 mg CO ₂ und 1,354 mg H ₂ O	
C ₅ H ₅ O ₂ NS	Ber. C 41,93 H 3,52%
	Gef. „ 42,24 „ 3,89%

Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid (V).

7,5 g Thiazol-5-carbonsäure-methylester werden in möglichst wenig Methylalkohol kalt gelöst. Sodann erwärmt man am Rückfluss auf dem Wasserbad bis zum Sieden und lässt einen geringen Überschuss einer Mischung aus 2 Teilen Methylalkohol und 1 Teil Hydrazinhydrat hinzutropfen. Man hält ½ Stunde im Sieden und lässt abkühlen, worauf das Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid in farblosen Nadeln auskrystallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge lassen sich weitere Mengen Hydrazid gewinnen. Beim Stehenlassen an der Luft färbt sich das Hydrazid rot. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol beträgt die Ausbeute 6,5 g. Schmelzpunkt 157—159°.

3,612 mg Subst. gaben 4,420 mg CO ₂ und 1,116 mg H ₂ O	
0,720 mg Subst. gaben 0,190 cm ³ N ₂ (26°, 742 mm)	
C ₄ H ₅ ON ₃ S	Ber. C 33,56 H 3,50 N 29,35%
	Gef. „ 33,40 „ 3,45 „ 29,41%

Thiazol-5-carbonsäure-azid (VI).

5 g Thiazol-5-carbonsäure-hydrazid werden in HCl (10 cm³ konz. HCl und 20 cm³ Wasser) aufgenommen und in einem Dreihalskolben unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und mechanischem Rühren allmählich mit einer Lösung von 3,5 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser versetzt. Die Temperatur soll nicht über 0° steigen. Hierbei scheiden sich 2,2 g Säureazid in pulveriger Form ab. Durch Ausäthern können noch weitere 1,2 g Azid gewonnen werden. Das Thiazol-5-carbonsäure-azid schmilzt bei 103° unter Gasentwicklung; grössere Mengen explodieren heftig beim Erhitzen.

¹⁾ G. *Hellsing*, B. **36**, 3546 (1903).

5-Acetyl-amino-thiazol (VII).

1 g Thiazol-5-carbonsäure-azid wird mit einer Mischung von 6 cm³ Eisessig und 30 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und am Rückfluss 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei dunkelbraun. Man entfernt sodann die flüssigen Anteile des Reaktionsgemisches durch Eindampfen im Vakuum. Der Rückstand wird bis zur schwach alkalischen Reaktion mit Sodalösung versetzt und dann zur Entfernung des nicht umgesetzten Azids ausgeäthert. Die alkalische Lösung wird wiederum im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand einer sorgfältigen Sublimation bei 175° Badtemperatur und 14 mm unterworfen. Das 5-Acetylamino-thiazol sublimiert hierbei in farblosen Blättchen, welche nach Umkrystallisieren aus einer Mischung von Benzol und Petroläther bei 159–160° schmelzen. Ausbeute ca. 150 mg.

1,731 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (28°, 741 mm)

C₅H₆ON₂S Ber. N 19,70 Gef. N 19,80%

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach *Hellsing* aus Chrysean gewonnenen Präparat (II) vom Smp. 159–160° lag bei 158–159°.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikrochemischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

233. Zur Kenntnis der Triterpene.

(118. Mitteilung¹⁾)

Herstellung der epimeren Lupanole-4 und des epi-Lupanols-2

von O. Jeger, M. Montavon, R. Nowak und L. Ruzicka.

(10. IX. 47.)

Für Abbauprobversuche im Ringe A des Lupeols wurden Derivate mit einer Hydroxyl- oder Oxogruppe am Kohlenstoffatom 4 benötigt. Zur Herstellung solcher, bisher nicht bekannter Verbindungen, haben wir den folgenden Weg eingeschlagen.

Das leicht zugängliche Lupanol-benzoat (I) spaltet beim kurzen Erhitzen auf 330° Benzoesäure ab unter Bildung eines ungesättigten Kohlenwasserstoffs C₃₀H₅₀ (II). Dieses Produkt ist isomer mit γ -Lupen, das bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Lupanol unter Umlagerung des Kohlenstoff-Gerüsts entsteht²⁾. Der Kohlenwasserstoff II lässt sich leicht zum α -Lupan (III) hydrieren, welches vor einiger Zeit durch Reduktion von Lupanon (IV) nach *Wolff-Kishner* bereitet wurde³⁾. Da bei der letzten Reaktion erfahrungsgemäss keine Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts stattfinden, so ist im Kohlenwasserstoff II das unveränderte Skelett des Lupanols sichergestellt.

¹⁾ 117. Mitt. Helv. **30**, 1859 (1947).

²⁾ L. Ruzicka, O. Jeger und W. Huber, Helv. **28**, 942 (1945); I. M. Heilbron, T. Kennedy und F. S. Spring, Soc. **1938**, 329.

³⁾ J. M. Heilbron, T. Kennedy und F. S. Spring, Soc. **1938**, 329.