

Hilfe derselben eine Aussage über die Lage der Doppelbindungen in diesen Verbindungen zu machen. Wir sind dabei zu der Feststellung gekommen, dass die Lage der den Doppelbindungen zukommenden Frequenzen so stark von anderen, direkt benachbarten oder weiter entfernten Gruppen in der Molekel beeinflusst wird, dass zuverlässige Aussagen über die Lage der Doppelbindungen in der Jonon- und Iron-Reihe nicht immer auf Grund von Gruppenfrequenzen möglich sind, die an einfachen Verbindungen beobachtet wurden.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

96. Über die Kondensation von 4,5-Dimethylthiazol und 5-Methylthiazol mit Aldehyden

von Max Erne und H. Erlenmeyer.

(7. II. 48.)

In einer früheren Mitteilung berichteten *H. Erlenmeyer* und *P. Schmidt*¹⁾ über ein Kondensationsprodukt aus 5-Methylthiazol und Benzaldehyd, charakterisiert durch den Sdp. 125^{0/1} mm und das Pikrat vom Smp. 158⁰. Die Struktur dieser Verbindung wurde unter der — wie aus der vorliegenden Mitteilung hervorgeht — irrtümlichen Annahme, dass es sich um ein Kondensationsprodukt des Benzaldehyds mit einer aktiven Methylgruppe handelt, als 5-Styrylthiazol formuliert. Wie weiter unten ausgeführt wird, handelt es sich bei diesem Kondensationsprodukt aus 5-Methylthiazol und Benzaldehyd um das 2-Benzyl-5-methylthiazol.

Das aus diesem Befund abzuleitende eigentümliche reaktive Verhalten des Thiazols gegenüber Aldehyden wurde bei Untersuchungen mit 4,5-Dimethylthiazol aufgeklärt.

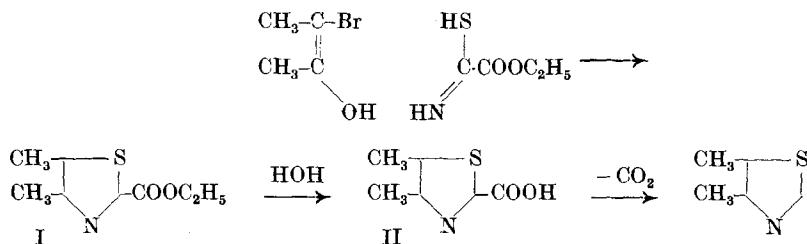
Es soll daher im folgenden zuerst über die Kondensationsprodukte berichtet werden, die aus 4,5-Dimethylthiazol einmal bei der Reaktion mit Formaldehyd und sodann bei der Reaktion mit Benzaldehyd erhalten wurden.

Das als Ausgangsmaterial benötigte 4,5-Dimethyl-thiazol wurde auf zwei Wegen dargestellt. Bei einer ersten Synthese erhielt man durch direkte Kondensation von 2-Chlorbutanon-(3) mit Formamid in Gegenwart von Phosphor(V)-sulfid 4,5-Dimethylthiazol²⁾. Beim zweiten Weg wurde durch Kondensation von 2-Brombutanon-(3) mit Thio-oxamin-säure-äthylester zuerst der noch unbekannte 4,5-Dimethylthiazol-2-carbonsäure-äthyl-

¹⁾ Helv. **29**, 1957 (1946).

²⁾ K. Ganapathi und A. Venkataraman, Proc. Indian Acad. Sci. A. **22**, 370 (1945).

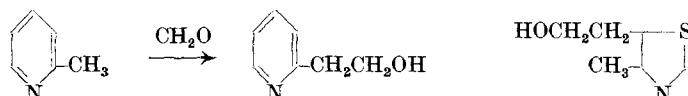
ester (I) erhalten. Nach der Verseifung dieses Esters wird durch Decarboxylierung der entsprechenden Säure II das 4,5-Dimethylthiazol gewonnen.



Über die Kondensation des 4,5-Dimethylthiazols mit Formaldehyd.

Über das Verhalten von aktiven Methylgruppen gegenüber Formaldehyd orientieren z. B. die Versuche von *A. Ladenburg*¹⁾, der aus α -Picolin und Formaldehyd 2-[β -Oxyäthyl]-pyridin erhalten hat. Die Umsetzung zwischen 4,5-Dimethylthiazol und Formaldehyd nimmt jedoch einen vollständig andern Verlauf.

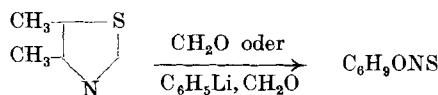
Bei einem Kondensationsversuch von 4,5-Dimethylthiazol mit Formaldehyd, ohne weiteren Zusatz, in einem Autoklaven bei 160°, konnte aus der Reaktionsmasse ein Alkohol von der Formel C₆H₉ONS isoliert werden, der jedoch nicht durch eine Kondensation der 5-Methylgruppe entstanden ist, d. h. nicht mit dem Thiazolanteil des Vitamin B₁, dem 5-[β -Oxyäthyl]-4-methylthiazol identisch ist.



Der von uns isolierte Alkohol schmilzt bei 44–45° (Pikrat Smp. 113–114°), während das 5-[β -Oxyäthyl]-4-methylthiazol als Öl beschrieben wird, dessen Pikrat bei 163–164° schmilzt.

Wie wir fanden, erhält man den gleichen von uns isolierten Alkohol vom Smp. 44–45° noch auf drei vollständig anderen Wegen.

Beim ersten Weg wurde aus 4,5-Dimethylthiazol durch Umsetzen mit Lithiumphenyl in Äther eine Lithium-Verbindung des 4,5-Dimethylthiazols hergestellt und diese mit gasförmigem Formaldehyd umgesetzt. Hierbei bildet sich ein Alkohol C_6H_9ONS vom Smp. 44–45°, der sich mit der oben beschriebenen Verbindung als identisch erwies.



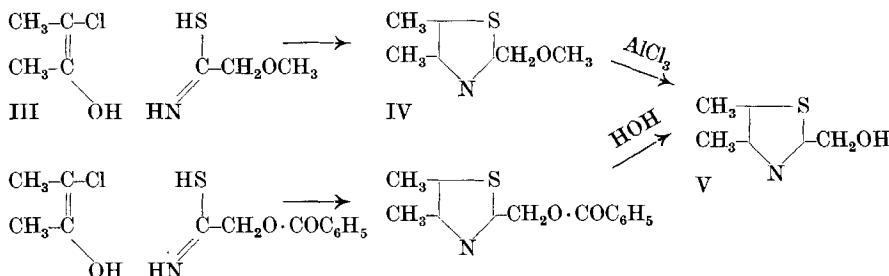
¹⁾ B. 22, 2583 (1889); B. 24, 1619 (1891).

Zu dem folgenden zweiten und dritten Weg wurden wir durch die Vermutung geführt, dass bei der oben beschriebenen Kondensation zwischen 4,5-Dimethylthiazol und Formaldehyd eine Addition des Formaldehyds in der 2-Stellung des 4,5-Dimethylthiazols erfolgt ist, dass demnach dem isolierten Alkohol C₆H₉ONS vom Smp. 44—45° die Struktur eines 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazols zukommen kann.

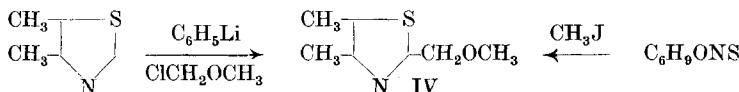
Um diese Vermutung zu beweisen und um Vergleichspräparate zu gewinnen, wurde daher 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol auf zwei Wegen durch Thiazolringschluss aus Komponenten mit gesicherter Struktur dargestellt, wobei immer der gleiche Alkohol vom Smp. 44—45° erhalten wurde.

Es wurde einmal 2-Chlorbutanon-(3) mit dem noch unbekannten Methoxy-thioacetamid (III) — das seinerseits aus Methoxy-acetonitril durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff im Autoklaven hergestellt wurde — kondensiert. Durch Verseifung des hierbei entstehenden 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazol (IV) mit Aluminiumchlorid erhält man 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol (V). Die Verbindung schmilzt bei 44—45° und ergibt ein Pikrat vom Smp. 113—114°.

Weiterhin konnte durch Kondensation von 2-Chlorbutanon-(3) mit Benzoylglykolsäure-thioamid und anschliessender Verseifung das gleiche 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol erhalten werden.

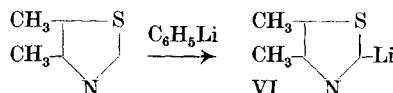


Um eine weitere Vergleichsmöglichkeit zu gewinnen, wurde noch der bei der direkten Kondensation von Formaldehyd mit Dimethylthiazol erhaltene Alkohol über das Kaliumsalz mit Methyljodid in den Methyläther übergeführt. Die hierbei erhaltene Verbindung erwies sich als identisch mit dem beim zweiten Weg als erstes Kondensationsprodukt erhaltenen 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazol (IV). Weiterhin wurde aus der angegebenen Lithiumverbindung mit Chlor-dimethyläther das gleiche 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazol (IV) erhalten.



Aus den angeführten Reaktionen lässt sich mit Sicherheit entnehmen, dass bei der direkten Umsetzung von 4,5-Dimethylthiazol mit Formaldehyd eine Anlagerung des Aldehyds in 2-Stellung erfolgt, wobei 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol (V) gebildet wird.

Weiterhin zeigen diese Versuche, dass bei der Reaktion zwischen Lithiumphenyl und 4,5-Dimethylthiazol ein Austausch des Lithiums in 2-Stellung zum 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-lithium (VI) erfolgt.



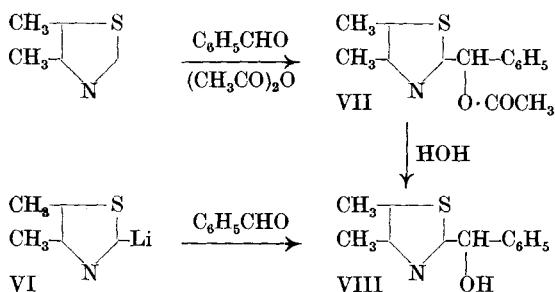
Über die Kondensation des 4,5-Dimethylthiazols mit Benzaldehyd.

In weiteren Versuchen untersuchten wir nun das Verhalten von Benzaldehyd gegenüber 4,5-Dimethylthiazol.

Bei einem Kondensationsversuch in Essigsäureanhydrid erhält man als Reaktionsprodukt eine Verbindung vom Sdp. 135—137°/0,3 mm, die das Acetyl derivat eines Carbinols darstellt. Bei der Verseifung wird das Carbinol vom Smp. 114° erhalten.

Zum gleichen Produkt gelangt man durch Umsatz von 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-lithium (VI) mit Benzaldehyd.

Die Kondensation des 4,5-Dimethylthiazols mit Benzaldehyd in Gegenwart von Essigsäureanhydrid führt demnach zum 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-phenylcarbinol-acetat (VII), und die durch Verseifung erhaltene Verbindung vom Smp. 114° ist das 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-phenylcarbinol (VIII).



4,5-Dimethylthiazol zeigt demnach unter den angegebenen Bedingungen gegenüber Formaldehyd und Benzaldehyd das gleiche reaktive Verhalten.

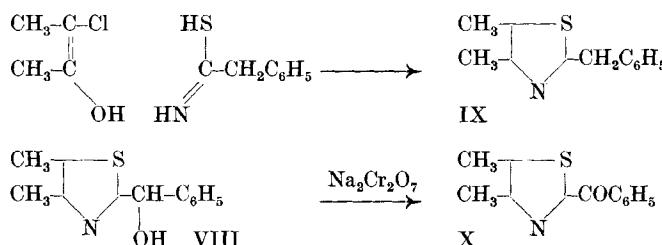
Einen etwas abgeänderten Reaktionsverlauf erhält man bei Kondensationen mit Benzaldehyd ohne Zusatz oder in Gegenwart von Zinkchlorid.

Ein solcher Kondensationsversuch mit 4,5-Dimethylthiazol und Benzaldehyd ergibt bei der Aufarbeitung zwei Produkte. Neben einer krystallisierten Verbindung der Formel C₁₂H₁₁ONS vom Smp. 88—89° lässt sich ein Öl der Formel C₁₂H₁₃NS vom Sdp. 150—151°/13 mm isolieren.

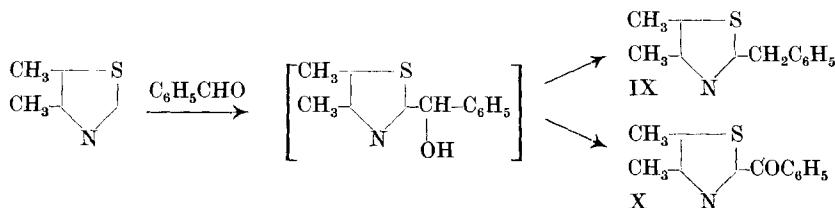
In Analogie zu dem Verhalten von Benzhydrol unter ähnlichen Bedingungen¹⁾ vermuteten wir, dass bei der gewählten Versuchsanordnung aus dem primär entstandenen Carbinol in einer Disproportionierungsreaktion zwei Folgeprodukte gebildet werden. Zur Bestätigung dieser Annahme und um einen Vergleich zu ermöglichen, stellten wir die hierbei zu erwartenden Verbindungen 2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol (IX) und 2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol (X) auf anderem Wege her.

2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol (IX) wurde durch Kondensation von 2-Chlorbutanon mit Phenylacet-thioamid erhalten. Letzteres Thioamid wurde auf einem neuen Wege in guter Ausbeute durch Umsetzen von Benzylecyanid mit flüssigem Schwefelwasserstoff im Autoklaven dargestellt.

2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol (X) kann man durch Oxydation des früher beschriebenen 4,5-Dimethyl-thiazolyl-(2)-phenylcarbinols (VIII) mit Natriumdichromat in Eisessig erhalten.



Die auf diese Weise gewonnenen Präparate erwiesen sich als identisch mit den beiden Verbindungen, die bei der Kondensation von 4,5-Dimethylthiazol mit Benzaldehyd ohne Zusatz oder in Gegenwart von Zinkchlorid entstanden waren. Das feste Reaktionsprodukt vom Smp. 88–89° ist als 2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol (X) anzusehen, während das Öl vom Sdp. 150–151°/13 mm als 2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol (IX) aufzufassen ist. Diese Reaktion wird demnach durch die folgende Formulierung wiedergegeben:



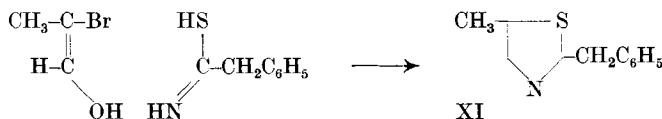
Über die Kondensation von 5-Methylthiazol mit Benzaldehyd.

Die mit diesen Versuchen belegte Inaktivität der 5-ständigen Methylgruppe im 4,5-Dimethylthiazol und das Auftreten eines

¹⁾ Vgl. z. B. O. I. Magidson, B. 58, 433 (1925).

2-Benzylthiazolderivates bei den Kondensationsversuchen in Gegenwart von Zinkchlorid gab uns Veranlassung, das von *P. Schmidt*¹⁾ bei seinem Kondensationsversuch von 5-Methylthiazol mit Benzaldehyd in Gegenwart von Zinkchlorid erhaltene Präparat einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Bei einer Wiederholung dieser Reaktionen konnte das von *P. Schmidt* beschriebene ölige Produkt, das ein Pikrat vom Smp. 158° ergibt, isoliert werden. Daneben wurde noch ein festes Produkt vom Smp. 89° erhalten²⁾.

Zur Identifizierung des ölichen Produktes, in dem wir auf Grund der vorangegangenen Versuche nunmehr ein Benzylderivat vermuten mussten, stellten wir durch Kondensation von α -Brompropionaldehyd mit Phenyl-thioacetamid das 2-Benzyl-5-methylthiazol (XI) her. Es wurde als Öl erhalten und ergab ein Pikrat vom Smp. 158° (im Kupferblock), das bei einer Mischprobe mit dem nach *P. Schmidt* bereiteten Produkt keine Schmelzpunktsdepression ergab.



Aus diesem Grunde ist anzunehmen, dass auch die Kondensation von 5-Methylthiazol mit Benzaldehyd in Gegenwart von Zinkchlorid primär zu einem Carbinol führt, das unter Disproportionierung das 2-Benzyl-5-methylthiazol ergibt.

Die früher angegebene Deutung dieser Verbindung als 5-Styrylthiazol und die daraus abgeleitete Aktivität der 5-Methylgruppe im 5-Methylthiazol ist demnach nicht aufrecht zu erhalten. Die Versuche zeigen, dass im Thiazol die CH-Gruppe in 2-Stellung imstande ist, mit Aldehyden direkt unter Bildung von Carbinolen zu reagieren. Die auf diese Weise gebildeten Carbinole können unter geeigneten Bedingung unter Disproportionierung die entsprechenden CO- und CH₂-Derivate ergeben.

Experimenteller Teil³⁾.

4,5-Dimethylthiazol-2-carbonsäure-äthylester (I).

13 g Thio-oxaminsäure-äthylester und 16 g 2-Brom-butanon-(3) werden auf dem Wasserbade erhitzt, wobei unter heftigem Aufsieden die Kondensation eintritt. Nach weiterem, halbstündigem Erhitzen wird das von Krystallen durchsetzte Gemisch mit 6-n. HCl versetzt und ausgeäthert, die saure Lösung mit fester Soda alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers wird im Vakuum fraktioniert. Dabei erhält man 2 g 4,5-Dimethylthiazol, die be-

¹⁾ Siehe Diss. *P. Schmidt*, Basel 1947.

²⁾ Eine eingehende Charakterisierung der Reaktionsprodukte erfolgt in einer späteren Mitteilung.

³⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

reits durch Verseifung und Decarboxylierung entstanden sind und 11 g 4,5-Dimethylthiazol-2-carbonsäure-äthylester (I) vom Sdp. 140—143°/14 mm. Gesamtausbeute: 80% der Theorie.

Zur Analyse zweimal im Hochvakuum redestilliert, bildet der Ester eine hellgelbe, olige Flüssigkeit vom Sdp. 72—73°/10⁻² mm.

8,092 mg Subst. gaben	15,326 mg CO ₂	und 4,219 mg H ₂ O
5,401 mg Subst. gaben	0,353 cm ³	N ₂ (21,5°, 742 mm)
C ₈ H ₁₁ O ₂ NS	Ber. C	51,87 H 5,99 N 7,56%
	Gef. „	51,68 „ 5,84 „ 7,40%

4,5-Dimethylthiazol-2-carbonsäure (II).

Zu einer Lösung von 35 g Ester I in 80 cm³ Äthylalkohol gibt man eine Lösung von 12 g Kaliumhydroxyd in 20 cm³ Wasser, erwärmt eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und destilliert den Alkohol ab. Das zurückbleibende Gel wird in Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit konz. HCl angesäuert, wobei die Säure II als gelber Niederschlag ausfällt. Ausbeute 20 g (67% der Theorie). Smp. 98° unter Decarboxylierung.

Durch mehrmaliges Lösen in Kaliumcarbonatlösung und Ausfällen mit Salzsäure wurde die Säure analysenrein erhalten.

4,314 mg Subst. gaben	0,353 cm ³	N ₂ (23°, 748 mm)
C ₆ H ₇ O ₂ NS	Ber. N	8,91 Gef. N 8,81%

4,5-Dimethylthiazol.

Erhitzt man die Säure II in einem Kolben auf dem Wasserbade, so verflüssigt sich die Masse unter Entwicklung von CO₂ und Bildung von 4,5-Dimethylthiazol vom Sdp. 52—53°/14 mm. Ausbeute quantitativ. Pikrat Smp. 186—187° (Lit. 186—187°)¹⁾.

2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol (V).

a) Direkt aus 4,5-Dimethylthiazol und Formaldehyd.

80 g 4,5-Dimethylthiazol werden mit 120 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung in einem Autoklaven erhitzt. Bei ca. 120° setzt die Reaktion ein, wobei die Temperatur spontan auf ca. 170° steigt. Das Reaktionsgemisch wird nun noch weitere 12 Stunden auf ca. 160° erhitzt. Beim Öffnen des Autoklaven erhält man eine Flüssigkeit, die sich in eine wässrige Schicht und ein dunkelbraunes, grün fluoreszierendes Öl trennt. Die gesamte Masse wird mit 6-n. HCl versetzt und nichtbasische Anteile ausgeäthert. Die saure Lösung wird nun mit fester Soda alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers fraktioniert man im Vakuum und erhält neben 20 g unverändertem 4,5-Dimethylthiazol (Sdp. 55—57°/17 mm) 20 g eines dicken Öles vom Sdp. 143—147°/17 mm. Dieses kristallisiert oft erst nach wochenlangem Stehen in der Kälte. Hat man hingegen einmal Krystalle, so ist es leicht, durch Animpfen die Krystallisation hervorzurufen. Die abgesaugten Krystalle können umkristallisiert werden, indem man ihre ätherische Lösung mit festem CO₂-Aceton abkühlt. Auch aus Äther-Petroläther gelingt die Krystallisation. Man erhält so weisse Krystalle vom Smp. 44—45°. Nach der Analyse handelt es sich um 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol. Ausbeute 28% der Theorie, bezogen auf umgesetztes 4,5-Dimethylthiazol.

2,402 mg Subst. gaben	4,420 mg CO ₂	und 1,404 mg H ₂ O
3,689 mg Subst. gaben	0,320 cm ³	N ₂ (24°, 744 mm)
C ₆ H ₉ ONS	Ber. C	50,32 H 6,34 N 9,78%
	Gef. „	50,22 „ 6,54 „ 9,76%

¹⁾ K. Ganapathi und A. Venkataraman, loc. cit.

b) Aus 4,5-Dimethylthiazol über 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-lithium.

In einen Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, sehr langem Kühler und Einleitungsrohr gibt man zu 100 cm³ abs. Äther 3 g feingeschnitzeltes Li. Nun wird die Luft im Kolben durch einen trockenen Stickstoffstrom verdrängt. Nach 15 Minuten gibt man durch den Tropftrichter in einer Portion 32 g frisch destilliertes Brombenzol. Tritt die Reaktion nicht von selbst ein, so erwärmt man vorsichtig. Das Lithium löst sich unter Abscheidung von LiBr auf. Nach Beendigung der Hauptreaktion erhitzt man das Gemenge noch eine Stunde zum Sieden. Zu dem erkalteten, rötlichen Phenyllithium-Lösung tropft man ohne Kühlung innert einer Viertelstunde 23 g 4,5-Dimethylthiazol, wobei sich die Lösung unter Erwärmung braun färbt. Die so entstandene Lösung von 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-lithium wird noch 45 Minuten weitergerührt. Nun leitet man unter starkem Rühren und Kühlen (mit Eis-Kochsalzgemisch) durch ein Einleitungsrohr, das bis an die Oberfläche des Äthers reicht, gasförmigen Formaldehyd ein. Diesen erhält man durch Depolymerisieren von im Vakuum über P₂O₅ getrocknetem Paraformaldehyd. Die Depolymerisation wird über freier Flamme in einem Fraktionierkolben vorgenommen, dessen seitliches Rohr abgebogen und als Einleitungsrohr verwendet wird. Während des Einleitens wird das Gemisch dickflüssig und das Li-Salz des 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazols scheidet sich als weißer Niederschlag ab. Nach beendetem Einleiten versetzt man mit Wasser und dann mit 6-n. HCl bis zur sauren Reaktion. Nach Aufarbeiten wie unter a) erhält man beim Fraktionieren im Vakuum 8 g unverändertes 4,5-Dimethylthiazol (Sdp. 55—57°/17 mm) und 11 g 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol vom Sdp. 144—145°/17 mm und Smp. 44—45°. Ausbeute 58% der Theorie, bezogen auf umgesetztes 4,5-Dimethylthiazol.

c) Durch Verseifen vom 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazol (IV).

10 g des Äthers IV werden zu einem siedenden Gemisch von 20 cm³ absolutem Toluol und 15 g Aluminiumchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 5 Stunden im Sieden erhalten, nach dem Erkalten auf Eis gegossen und so lange mit 2-n. NaOH versetzt, bis sich das ausfallende Aluminiumhydroxyd wieder aufgelöst hat. Die Lösung wird ausgeäthert und der Äther mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhält man beim Destillieren im Vakuum 4 g (44% der Theorie) des bei 144—146°/17 mm siedenden 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazols vom Smp. 44—45°.

d) Durch Kondensation von Benzoyl-glycolsäure-thioamid mit 2-Chlorbutanon-(3).

13 g Benzoyl-glycolsäure-thioamid¹⁾ und 8 g 2-Chlorbutanon-(3) werden 7 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Dann wird überschüssiges Chlorketon im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Soda versetzt und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers löst man den Rückstand — rohes 2-Benzoyl-oxymethyl-4,5-dimethylthiazol — in 30 cm³ Äthylalkohol und versetzt mit einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 5 cm³ Wasser. Unter Aufsieden tritt Verseifung ein. Das Ganze wird in 6-n. HCl gelöst und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Destillation im Vakuum liefert 6 g (63% der Theorie) des 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazols. Sdp. 144—146°/17 mm, Smp. 44—45°.

Die Derivate der auf den vier verschiedenen Wegen dargestellten Substanzen sind identisch. Die Mischschmelzpunkte zeigen keine Erniedrigung.

Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methylalkohol schmolz das Pikrat (faserige, gelbe Krystalle) bei 113—114°.

4,343 mg Subst. gaben 6,13 mg CO ₂ und 1,29 mg H ₂ O
3,920 mg Subst. gaben 0,523 cm ³ N ₂ (21°, 737 mm)
C ₁₂ H ₁₂ O ₈ N ₄ S Ber. C 38,71 H 3,25 N 15,05%
Gef. „ 38,52 „ 3,32 „ 15,02%

¹⁾ J. F. Olin und T. B. Johnson, R. 50, 72 (1931).

Das Hexachloroplatinat(IV), das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz eines Tropfens konz. HCl bei 200—202° unter Zersetzung schmolz, bildet grosse, orangefarbene Krystalle.

5,112 mg Subst. gaben	3,90 mg CO ₂ und 1,42 mg H ₂ O
6,349 mg Subst. gaben	0,237 cm ³ N ₂ (21°, 744 mm)
4,811 mg Subst. gaben	1,345 mg Pt
C ₁₂ H ₂₀ O ₂ N ₂ Cl ₆ S ₂ Pt	Ber. C 20,70 H 2,90 N 4,02 Pt 28,03%
	Gef. „ 20,82 „ 3,11 „ 4,24 „ 27,96%

Das 3,5-Dinitrobenzoat¹⁾ krystallisiert in bräunlich-gelben Prismen und schmilzt nach viermaligem Umkristallisieren aus Ligroin-Toluol (2:1) bei 117—118°.

3,920 mg Subst. gaben	6,682 mg CO ₂ und 1,092 mg H ₂ O
3,151 mg Subst. gaben	0,350 cm ³ N ₂ (25°, 748 mm)
C ₁₃ H ₁₁ O ₆ N ₃ S	Ber. C 46,29 H 3,29 N 12,46%
	Gef. „ 46,52 „ 3,12 „ 12,52%

2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazol (IV).

a) Aus 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-lithium (VI).

Zu einer Lösung von Phenyl-lithium, erhalten aus 3 g Lithium und 32 g Brombenzol gibt man 23 g 4,5-Dimethylthiazol und erhält so wie oben beschrieben eine Lösung von 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-lithium²⁾. Zu dieser tropft man nun langsam unter Röhren und Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung eine Lösung von 18 g Chlor-dimethyläther in 20 cm³ absolutem Äther zu. Dann erhitzt man noch eine Viertelstunde unter Rückfluss, versetzt mit Wasser und 6-n. HCl und arbeitet wie gewöhnlich auf. Beim Fraktionieren im Vakuum erhält man neben 6 g unverändertem 4,5-Dimethylthiazol (Sdp. 51—52°/13 mm) 10 g des erwarteten 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazols als Flüssigkeit vom Sdp. 92—95°/13 mm. Ausbeute 42% der Theorie.

Zur Analyse wurde der Äther noch viermal destilliert. Die reine Substanz ist eine wasserhelle, bewegliche Flüssigkeit von pyridinähnlichem Geruch, Sdp. 94°/13 mm.

4,732 mg Subst. gaben	9,227 mg CO ₂ und 3,036 mg H ₂ O
3,591 mg Subst. gaben	0,293 cm ³ N ₂ (23°, 728 mm)
C ₇ H ₁₁ ONS	Ber. C 53,47 H 7,05 N 8,91%
	Gef. „ 53,21 „ 7,23 „ 9,01%

b) Aus Methoxy-thioacetamid (III) und 2-Chlorbutanon-(3).

Methoxy-thioacetamid (III).

In einem Autoklaven werden 50 cm³ verflüssigter Schwefelwasserstoff mit 50 g Methoxy-acetonitril³⁾ und 1 g Diäthylamin 12 Stunden auf 50—60° erwärmt. Beim Öffnen findet man entweder eine Krystallmasse oder ein dickes, gelbes Öl vor; letzteres erstarrt beim Reiben mit einem Glasstab. Die abgesaugten Krystalle wäscht man mit etwas Äther nach. Das so gewonnene Thioamid ist genügend rein zur weiteren Verarbeitung. Ausbeute 65 g (88% der Theorie).

Zur Analyse wurde viermal aus Äther umkristallisiert, wobei man farblose Nadeln vom Smp. 63—64° erhält.

3,461 mg Subst. gaben	4,320 mg CO ₂ und 2,054 mg H ₂ O
3,330 mg Subst. gaben	0,400 cm ³ N ₂ (23°, 735 mm)
C ₃ H ₇ ONS	Ber. C 34,26 H 6,71 N 13,32%
	Gef. „ 34,06 „ 6,64 „ 13,40%

¹⁾ Dargestellt nach T. Reichstein, Helv. 9, 799 (1926).

²⁾ Siehe Seite 659.

³⁾ Org. Synth., Coll. Vol. II, 387.

Kondensation zum 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazol (IV).

20 g Methoxy-thioacetamid (III) werden mit 20 g 2-Chlorbutanon-(3) im Ölbad unter Rückfluss erhitzt.

Bei 120° tritt die Reaktion ein, zu deren Vervollständigung noch 5 Stunden auf 150° erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet Durch Fraktionieren im Vakuum erhält man 20 g (60% der Theorie) des bei 92—95°/13 mm siedenden Äthers IV.

c) Durch Verätherung des Alkohols V.

3 g des Alkohols V werden in ein Gemisch von 0,9 g feingeschnittenem Kalium und 20 cm³ absolutem Ligroin eingetropft. Nach Abklingen der ersten, heftigen Reaktion erhitzt man auf dem Wasserbade, bis sich alles Kalium unter Wasserstoffentwicklung umgesetzt hat. Beim Erkalten erhält man das Kaliumsalz des 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazols in verfilzten Nadeln. Dieses wird nun mit 5 g Methyljodid im Autoklaven 5 Stunden auf 110—120° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird mit Äther versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält schliesslich 2 g des bei 92—95°/13 mm siedenden 2-Methoxymethyl-4,5-dimethylthiazols. Ausbeute 60% der Theorie.

Die Derivate der auf den drei verschiedenen Wegen dargestellten Substanzen sind identisch. Die Mischschmelzpunkte zeigen keine Erniedrigung.

Das Pikrat hat nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol den Smp. 100°.

4,650 mg Subst. gaben	6,09 mg CO ₂	und 1,56 mg H ₂ O
2,598 mg Subst. gaben	0,329 cm ³	N ₂ (20°, 737 mm)
C ₁₃ H ₁₄ O ₈ N ₄ S	Ber. C 40,41	H 3,65 N 14,50%
	Gef. „ 40,49	„ 3,75 „ 14,31%

Das Hexachloroplatinat(IV) wurde viermal aus Äethylalkohol unter Zusatz eines Tropfens konz. HCl umkrystallisiert und bildet hellorange-rote Blättchen von Smp. 179—180° (Zersetzung).

8,813 mg Subst. gaben	0,310 cm ³	N ₂ (20°, 738 mm)
3,206 mg Subst. gaben	0,868 mg Pt	
C ₁₄ H ₂₄ O ₂ N ₂ Cl ₆ S ₂ Pt	Ber. N 3,90	Pt 26,95%
	Gef. „ 3,98	„ 27,07%

Das Pikrolonat bildet gelbe Nadeln und zeigt nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Äethylalkohol den Smp. 138—139° (Zersetzung).

3,925 mg Subst. gaben	0,588 cm ³	N ₂ (23°, 728 mm)
C ₁₇ H ₁₉ O ₆ N ₅ S	Ber. N 16,62%	Gef. N 16,55%

4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-phenylcarbinol-acetat (VII).

25 g 4,5-Dimethylthiazol werden mit 25 g Benzaldehyd und 50 cm³ Acetanhydrid 16 Stunden am Rückfluss gekocht.

Der Überschuss an Ausgangsmaterialien wird durch Destillation im Vakuum (12 mm) bis 120° entfernt und der Rückstand bei einem Vakuum von 0,3 mm destilliert, wobei man das Carbinol-acetat VII als gelbes, dickes Öl vom Sdp. 135—137°/0,3 mm erhält. Ausbeute 8,5 g (ca. 30% der Theorie, berechnet auf umgesetztes 4,5-Dimethylthiazol). Aus dem Vorlauf konnten 15 g unverändertes 4,5-Dimethylthiazol zurückgewonnen werden.

5,471 mg Subst. gaben	0,275 cm ³	N ₂ (23°, 734,5 mm)
C ₁₄ H ₁₅ O ₂ NS	Ber. N 5,60%	Gef. N 5,36%

4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-phenylcarbinol (VIII).

a) Aus dem Carbinol-acetat VII.

1 g VII wird mit einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Äethylalkohol eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im

Vakuum wird der Rückstand mit Wasser versetzt und abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Äthylalkohol zeigt das Carbinol VIII den Smp. 124—125°. Ausbeute 0,6 g (70% der Theorie).

b) Aus 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-lithium (VI).

Eine Lösung von Phenyl-lithium, erhalten aus 3 g Lithium und 32 g Brombenzol wird mit 23 g 4,5-Dimethylthiazol versetzt¹⁾ und unter Röhren und Kühlung mit Eis-Kochsalzmischung eine Lösung von 20 g Benzaldehyd in 50 cm³ absolutem Äther langsam eingetropft. Sodann erhitzt man noch eine Stunde unter Rückfluss. Nun wird mit 6-n. HCl angesäuert, die nichtbasischen Anteile ausgeäthert, mit fester Soda alkalisch gemacht und erneut ausgeäthert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers wird überschüssiges 4,5-Dimethylthiazol im Vakuum abdestilliert (Sdp. 55—57°/17 mm, 8 g). Der Rückstand erstarrt beim Erkalten und wird aus Äthylalkohol umkristallisiert. Smp. 124—125°, Ausbeute 16 g (55% der Theorie, berechnet auf umgesetztes 4,5-Dimethylthiazol).

3,745 mg Subst. gaben 8,993 mg CO₂ und 1,920 mg H₂O
5,033 mg Subst. gaben 0,275 cm³ N₂ (22°, 745,5 mm)

C₁₂H₁₃ONS Ber. C 65,72 H 5,98 N 6,39%
Gef. „, 65,53 „, 5,74 „, 6,20%

Zur näheren Charakterisierung wurde das p-Nitrobenzoat des Carbinols dargestellt. Dieses bildet nach Umkristallisieren aus Ligroin farblose Krystalle vom Smp. 103—104°

3,643 mg Subst. gaben 0,240 cm³ N₂ (23°, 745 mm)
C₁₉H₁₆O₄N₂S Ber. N 7,60% Gef. N 7,45%

2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol (IX) und 2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol (X)
aus 4,5-Dimethylthiazol und Benzaldehyd.

In drei Bombenröhren wurden je 12 g 4,5-Dimethylthiazol und 12 g Benzaldehyd mit 1,5 g Zinkchlorid²⁾ 24 Stunden auf 160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt stellt ein braunes, von Krystallen durchsetztes Öl dar. Von den Krystallen (A) wird abfiltriert und diese mit Äther nachgewaschen. Das Filtrat wird wie üblich aufgearbeitet. Bei der nachfolgenden Destillation des Ätherrückstandes im Vakuum erhält man drei Fraktionen: 1. 55—57°/13 mm, unverändertes 4,5-Dimethylthiazol (15 g); 2. 120—140°/0,3 mm, dünnes Öl (B); 3. 140—190°/0,3 mm, sehr dickes Öl, das meist schon während der Destillation krystallisiert (C).

Aus der zweiten Fraktion scheiden sich meistens auch noch Krystalle ab, die abfiltriert und mit der dritten Fraktion vereinigt werden.

Krystalle A: Diese sind unlöslich in Äther, löslich in 2-n. HCl und spalten beim Erhitzen mit 2-n. NaOH 4,5-Dimethylthiazol ab. Die Substanz ist das ZnCl₂-Doppelsalz des 4,5-Dimethylthiazols und bildet nach dem Umkristallisieren aus Äthylalkohol weisse Krystalle vom Smp. 196—198°.

4,740 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N₂ (20°, 742 mm)
C₁₀H₁₄N₂Cl₂S₂Zn Ber. N 7,73% Gef. N 7,48%

Öl B: Dieses besteht aus 2-Benzyl-4,5-dimethyl-thiazol (IX) und wird zur Reinigung noch zweimal im Vakuum destilliert. Es wird so als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 150—151°/13 mm erhalten. Ausbeute 2 g.

¹⁾ Siehe Seite 659.

²⁾ Ein gleicher Ansatz ohne Zusatz von ZnCl₂ führte zum gleichen Resultat, nur wurde natürlich kein 4,5-Dimethylthiazol-ZnCl₂-Doppelsalz gebildet.

7,691 mg Subst. gaben 19,950 mg CO₂ und 4,398 mg H₂O

3,900 mg Subst. gaben 0,240 cm³ N₂ (21°, 746 mm)

C₁₂H₁₃NS Ber. C 70,89 H 6,45 N 6,89%

Gef. „, 70,79 „, 6,40 „, 7,01%

Krystalle C: Diese erweisen sich als 2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol (X). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhält man dieses in Form gelblicher Blättchen vom Smp. 88—89°. Ausbeute 2,1 g.

4,615 mg Subst. gaben 11,210 mg CO₂ und 2,060 mg H₂O

5,266 mg Subst. gaben 0,285 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C₁₂H₁₁ONS Ber. C 66,33 H 5,10 N 6,45%

Gef. „, 66,29 „, 5,00 „, 6,12%

2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol (IX) aus Phenyl-thioacetamid und 2-Chlorbutanon-(3).

Phenyl-thioacetamid.

Dieses bereits bekannte Thioamid¹⁾ wurde analog dem oben beschriebenen Methoxythioacetamid hergestellt. Aus 50 g Benzylcyanid und 40 cm³ flüssigem Schwefelwasserstoff unter Zusatz von 1 g Diäthylamin wurden so 50 g Phenyl-thioacetamid gewonnen (Ausbeute 78% der Theorie).

2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol (IX).

15 g Phenyl-thioacetamid werden mit 10 g 2-Chlorbutanon-(3) 2 Stunden am Rückfluss im Ölabd gekocht. Das Reaktionsprodukt wird in 6-n. HCl aufgenommen, ausgeäthert, die saure Lösung mit Soda alkalisch gemacht und nochmals ausgeäthert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhält man bei der Destillation im Vakuum 10 g des bei 150—151°/13 mm siedenden 2-Benzyl-4,5-dimethylthiazols. Ausbeute 50% der Theorie. Bei der Kondensation erhält man etwa 1 g Phenyl-acetamid als Nebenprodukt (Smp. 154—155°).

Die Derivate des auf diesem Wege dargestellten Produktes sind identisch mit der zweiten Fraktion B, die bei der Kondensation von 4,5-Dimethylthiazol mit Benzaldehyd erhalten wurde. Die Mischschmelzpunkte zeigen keine Erniedrigung.

Das Pikrat bildet gelbe Nadeln und war nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol analysenrein. Smp. 111—112°.

2,510 mg Subst. gaben 0,282 cm³ N₂ (21°, 747 mm)

C₁₈H₁₆O₇N₄S Ber. N 12,96 Gef. N 12,83%

Das Pikrolonat erhält man in gelben Krystallen, die aus Alkohol umkristallisiert werden. Smp. 178—180° unter Zersetzung.

2,007 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N₂ (22°, 721 mm)

C₂₂H₂₁O₅N₅S Ber. N 14,92 Gef. N 15,15%

Weiter wurde noch das Hexachloroplatinat (IV) hergestellt. Aus Wasser unter Zusatz eines Tropfens konz. HCl und Alkohol umkristallisiert, schmilzt es bei 190—192° unter Zersetzung.

8,944 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N₂ (22°, 729 mm)

7,292 mg Subst. gaben 1,732 mg Pt

C₂₄H₂₈N₂Cl₆S₂Pt Ber. N 3,43 Pt 23,91%

Gef. „, 3,43 „, 23,76%

¹⁾ A. Berthsen, A. 184, 290 (1876).

2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol (X) aus dem Carbinol VIII.

1 g 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-phenylcarbinol (VIII) in 10 cm³ Eisessig werden mit 0,8 g Natriumbichromat in 1 cm³ Wasser versetzt und dann 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Hierauf wird auf Eis gegossen und das nach einiger Zeit auskristallisierende Oxydationsprodukt aus Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene 2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol bildet schwach gelbliche Blättchen, die bei 88—89° schmelzen. Ausbeute 0,8 g (80% der Theorie).

Das p-Nitrophenylhydrazon dieses Ketons bildet dunkelorange, gefärbte Nadeln, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Eisessig analysenrein sind und bei 225—226° schmelzen.

2,103 mg Subst. gaben 0,297 cm³ N₂ (23°, 743,5 mm)

C₁₈H₁₆O₂N₄S Ber. N 15,90 Gef. N 15,92%

Das Keton sowie dessen p-Nitrophenylhydrazon sind identisch mit den aus Fraktion C bei der Kondensation von 4,5-Dimethylthiazol und Benzaldehyd erhaltenen Produkten.

2-Benzyl-5-methylthiazol (XI).

14 g α -Brompropionaldehyd und 15 g Phenyl-thioacetamid werden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abklingen der ersten heftigen Reaktion und weiterem halbstündigem Erwärmen nimmt man in 6-n. HCl auf und arbeitet wie gewohnt auf. Sdp. 149—150°/12 mm, Ausbeute 17,5 g (40% der Theorie). Als Nebenprodukt erhält man 0,5 g Phenyl-acetamid.

Das Pikrat schmilzt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol bei 158° (unkorr.). Der Mischschmelzpunkt mit dem von P. Schmidt beschriebenen Pikrat¹⁾ vom Smp. 158° (unkorr.) zeigt keine Erniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt durchgeführt.

Zusammenfassung.

4,5-Dimethylthiazol lagert Formaldehyd unter Bildung von 2-Oxymethyl-4,5-dimethylthiazol (V) an. Aus Phenyl-lithium und 4,5-Dimethylthiazol wird 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-lithium erhalten, das mit Formaldehyd gleichfalls V gibt. Die Struktur dieses Alkohols ist belegt durch Vergleich mit Präparaten von V, die aus zwei bei Thiazolkondensationen (2-Chlorbutanon-(3) mit Methoxy-thioacetamid und 2-Chlorbutanon-(3) mit Benzoyl-glykolsäure-thioamid) erhaltenen Produkten gewonnen wurden. 2-Methoxy-methyl-4,5-dimethylthiazol wurde auf verschiedenen Wegen hergestellt.

4,5-Dimethylthiazol ergibt mit Benzaldehyd in Gegenwart von Essigsäureanhydrid 4,5-Dimethylthiazolyl-(2)-carbinol-acetat. Aus 4,5-Dimethylthiazol und Benzaldehyd (mit oder ohne Zinkchlorid) bildet sich 2-Benzyl-4,5-dimethylthiazol neben 2-Benzoyl-4,5-dimethylthiazol. Die beiden letzteren Verbindungen wurden für Vergleichszwecke auf anderem Wege hergestellt.

¹⁾ Diss. P. Schmidt, Basel 1947.

Die Kondensation von 5-Methylthiazol mit Benzaldehyd in Gegenwart von Zinkchlorid führt analog zum 2-Benzyl-5-methylthiazol, das gleichfalls durch eine Thiazolkondensation zum Vergleich hergestellt wurde. Die früher von *H. Erlenmeyer* und *P. Schmidt* gegebene Deutung dieses Reaktionsproduktes als 5-Styrylthiazol und die daraus abgeleitete Aktivität der Methylgruppe im 5-Methylthiazol ist damit als unrichtig erwiesen.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

97. Werkstoffe und Antibiotika.

8. Mitteilung¹⁾.

Über die Konstitution von Enniatin B

von Pl. A. Plattner und U. Nager.

(7. II. 48.)

In einer kurzen vorläufigen Mitteilung²⁾, sowie in der vorhergehenden Abhandlung dieser Reihe¹⁾ wurde die Isolierung eines als Enniatin B bezeichneten Antibiotikums ($C_{22}H_{38}O_6N_2$) beschrieben.

Die Verbindung ist sehr wenig löslich in Wasser, leicht löslich dagegen in den meisten organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von tiefsciedendem Petroläther. Aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert, wird sie in Krystallen vom Smp. 173—175° erhalten. Chemisch ist sie charakterisiert durch die Abwesenheit von Hydroxyl-, Alkoxy-, Carbonyl-, sowie basischer oder saurer funktioneller Gruppen.

Nach seiner Zusammensetzung und seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften gehört dieses in vitro spezifisch gegen Mycobakterien wirksame Antibiotikum demnach zur gleichen Stoff-Gruppe wie das von uns aus *F. orthoceras* var. *enniatinum* isolierte Enniatin A²⁾³⁾ und gleicht auch einer Gruppe von Stoffen, welche neuerdings von *Cook*, *Cox*, *Farmer* und *Lacey*⁴⁾ aus einer Reihe von Fusarien isoliert wurden.

Nach den Erfahrungen, die wir beim Abbau von Enniatin A gesammelt hatten⁵⁾, lag es nahe, für die Aufklärung der Konstitution dieses neuen Antibiotikums ähnliche Wege einzuschlagen. Enniatin B

¹⁾ 7. Mitt. Helv. **31**, 594 (1948).

²⁾ Pl. A. Plattner und U. Nager, Exper. **3**, 325 (1947).

³⁾ E. Gämänn, St. Roth, L. Ettlinger, Pl. A. Plattner und U. Nager, Exper. **3**, 202 (1947).

⁴⁾ A. H. Cook, S. F. Cox, T. H. Farmer und M. S. Lacey, Nature **160**, 31 (1947).

⁵⁾ Pl. A. Plattner und U. Nager, Exper. **3**, 325 (1947).