

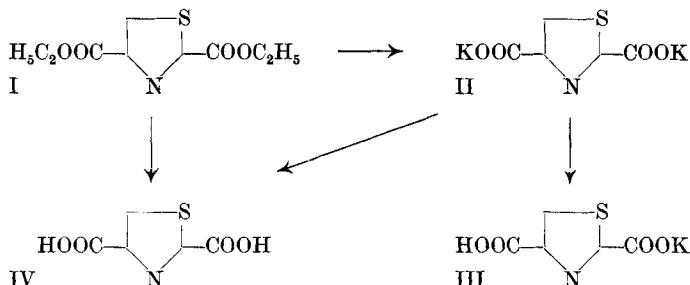
## 179. Über Carbonsäuren des Thiazols

von H. Erlenmeyer, J. Junod, W. Guex und M. Erne.

(21. VI. 48.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Struktur des Thiazols haben wir bereits früher<sup>1)</sup> über die Eigenschaften der drei Thiazol-monocarbonsäuren sowie der Thiazol-4,5-dicarbonsäure berichtet.

In der vorliegenden Mitteilung wird die Synthese der Thiazol-2,4-dicarbonsäure (IV) und der Thiazol-tricarbonsäure (VIII) beschrieben. Die erstere konnte aus Brombrenztraubensäure-äthylester<sup>2)</sup> und Thio-oxaminsäure-äthylester in Form ihres Diäthylesters vom Smp. 43—44° erhalten werden. Durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge erhält man daraus das Dikaliumsalz II. Beim Ansäuern dieses Salzes mit Essigsäure entsteht ein Monokaliumsalz III, dessen freie Carboxylgruppe sich vermutlich in 4-Stellung befindet; es lässt sich auf 250° erhitzen, ohne zu decarboxylieren,



Beim Erhitzen auf 140° oder beim Erwärmen in salzsaurer Lösung geht die freie Thiazol-2,4-dicarbonsäure (IV) unter teilweiser Decarboxylierung in Thiazol-4-carbonsäure über<sup>3)</sup>. Ein Monoammoniumsalz entsteht aus der Lösung der Dicarbonsäure in Ammoniak beim Versetzen mit Eisessig.

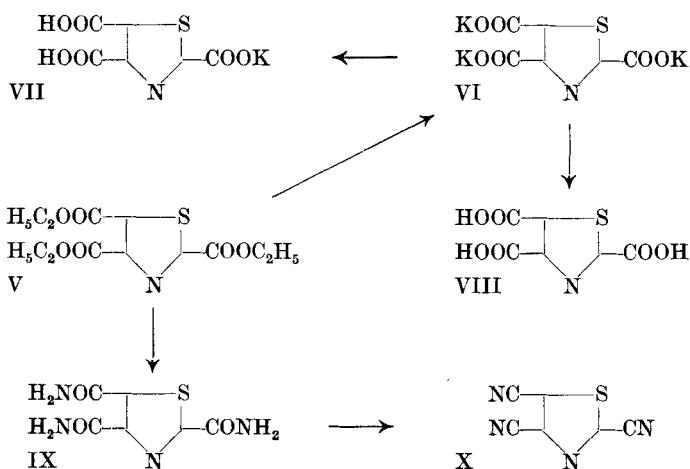
Der Triäthylester der Thiazol-tricarbonsäure (V) wurde aus Chloroxalessigsäure-diäthylester und Thiooxaminsäure-äthylester erhalten.

<sup>1)</sup> Thiazol-2-carbonsäure: H. Erlenmeyer, R. Marbet und H. Schenkel, Helv. **28**, 924 (1945); Thiazol-4-carbonsäure und Thiazol-5-carbonsäure: H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. **25**, 1073 (1942); Thiazol-4,5-dicarbonsäure: H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, Helv. **20**, 204 (1937).

<sup>2)</sup> Vgl. M. Aeberli, Diss. Basel 1948.

<sup>3)</sup> Zur Decarboxylierung der Thiazol-carbonsäuren vgl. H. Schenkel und M. Schenkel-Rudin, Helv. **31**, 924 (1948).

Die Verseifung des Esters V mit alkoholischer Kalilauge führte zum Trikaliumsalz VI, das mit konz. Salzsäure ein Monokaliumsalz liefert. Da dieses bis 200° nicht decarboxyliert, kann angenommen werden, dass ihm die Formel VII zukommt. Mit 60-proz. Schwefelsäure erhält man aus dem Trikaliumsalz die freie Thiazoltricarbon-säure (VIII). Der Umsatz des Triesters V mit Ammoniak führt zum Triamid IX, das seinerseits mit Phosphorpentoxyd in das Trinitril X übergeht.



Die freie Säure VIII decarboxyliert unter Bildung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure, die beim weiteren Erhitzen Thiazol-4-carbon-säure ergibt.

Für die erwähnten Untersuchungen waren sodann Kenntnisse über die Eigenschaften der Essigsäuren des Thiazols von Bedeutung. Während die Thiazol-4-essigsäure<sup>1)</sup>, und Derivate, sowie Derivate der Thiazol-5-essigsäure<sup>2)</sup> in der Literatur beschrieben sind, finden sich keinerlei Angaben über Thiazol-2-essigsäure oder deren Derivate. Wir berichten im folgenden über die Darstellung der 4-Methylthiazol-2-essigsäure (XII) und der Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure (XVIII).

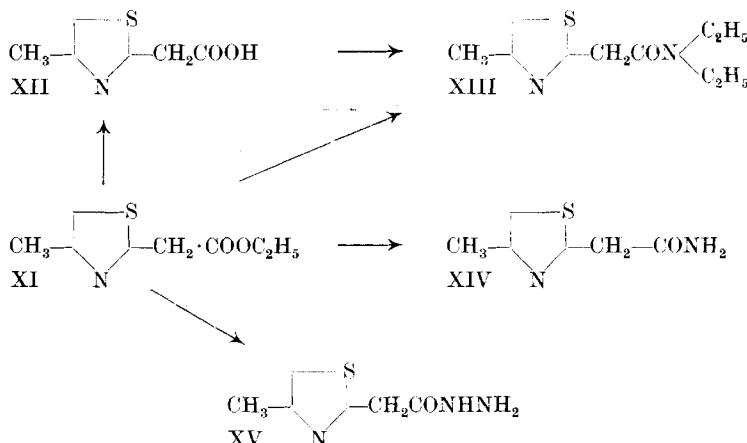
Zur Darstellung von Derivaten der Thiazol-2-essigsäure benötigt man als Komponente das noch unbekannte Thioamid des Malonsäure-monoäthylesters, das wir aus Cyanessigester durch Erhitzen mit H<sub>2</sub>S unter Druck unter Zusatz von etwas KOH als Katalysator gewinnen konnten.

Die Kondensation des so erhaltenen Thioamids mit Chloraceton führte zum erwarteten 4-Methylthiazol-2-essigsäure-äthylester (XI). Die daraus erhaltene freie Säure XII geht beim Erhitzen über den

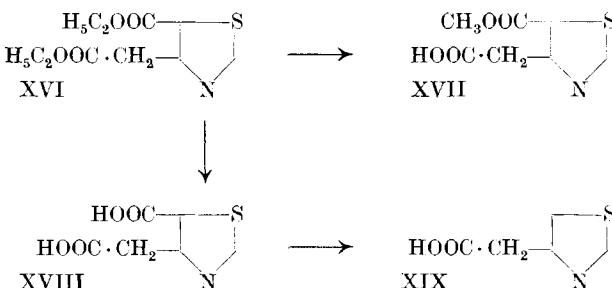
<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. **28**, 362 (1945); E. R. H. Jones, F. A. Robinson und M. N. Strachan, Soc. **1946**, 87.

<sup>2)</sup> Vgl. E. B. Knott, Soc. **1945**, 455.

Schmelzpunkt (90—91°) oder beim Erwärmen in wässriger Lösung auf 70° unter Decarboxylierung in 2,4-Dimethylthiazol über. Mit Ammoniak ergibt der Äthylester XI das 4-Methyl-thiazol-2-essigsäureamid (XIV), mit Hydrazinhydrat das Säurehydrazid XV. Auch das Diäthylamid XIII kann direkt aus dem Äthylester durch Umsetzung mit Diäthylamin im Rohr erhalten werden.



Der Diäthylester der Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure (XVI), deren 2-Sulfanilamido-derivat in der Literatur beschrieben ist<sup>1)</sup>, entsteht bei der Kondensation von Chloraceton-dicarbonsäure-diäthylester mit Thioformamid in ätherischer Lösung.



Versetzt man den Diäthylester mit kalter methylalkoholischer Kalilauge, so erhält man unter partieller Verseifung und gleichzeitiger Umesterung 5-Carbomethoxy-thiazol-4-essigsäure (XVII). Die Stellung der freien Carboxylgruppe in dieser Verbindung ergibt sich aus deren Verhalten beim Erhitzen: unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung bildet sich der 4-Methylthiazol-5-carbonsäuremethylester.

<sup>1)</sup> J. M. Sprague, R. M. Lincoln und C. Ziegler, Am. Soc. **68**, 266 (1946). Bei der Decarboxylierung dieser Verbindung werden gleichzeitig beide Carboxylgruppen abgespalten; man erhält so 2-Sulfanilamido-4-methyl-thiazol.

Bei der Verseifung des Diäthylesters mit heisser alkoholischer Kalilauge entsteht die Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure, die ihrerseits bei der Decarboxylierung in Thiazol-4-essigsäure (XIX) übergeht.

### Experimenteller Teil.

#### Thiazol-2, 4-dicarbonsäure-diäthylester (I)<sup>1)</sup>.

40 g Brom-brenztraubensäure-äthylester werden mit 27 g Thio-oxaminsäure-äthylester auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufschäumen und Bromwasserstoffentwicklung Kondensation eintritt. Nach weiterem, einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wird mit Wasser versetzt, mit Soda neutralisiert, dann mit Äther versetzt und vom abgeschiedenen Schwefel abfiltriert. Die wässrige Phase wird noch dreimal ausgeäthert und die Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand wird im Vakuum destilliert, das Destillat vom mitdestillierten Schwefel abfiltriert und nochmals destilliert. Man erhält so 18 g (47% der Theorie) Thiazol-2,4-dicarbonsäure-diäthylester (I) vom Sdp.<sub>1</sub> 149—150°. Das Destillat krystallisiert nach einiger Zeit. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther erhält man weisse Krystalle vom Smp. 43—44°.

3,947 mg Subst. gaben 6,812 mg CO<sub>2</sub> und 1,672 mg H<sub>2</sub>O

5,053 mg Subst. gaben 0,266 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 743 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>NS Ber. C 47,15 H 4,84 N 6,11%

Gef. „, 47,10 „, 4,74 „, 5,94%

#### Dikaliumsalz der Thiazol-2, 4-dicarbonsäure (II).

7 g Ester I in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol werden mit 4 g KOH in 5 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Wasserbad fast zur Trockne eingedampft. Das so erhaltene Kaliumsalz wird abgesaugt, in wenig Wasser aufgenommen und mit Alkohol ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol erhält man 4,5 g (60% der Theorie) Kaliumsalz in Form silberglänzender Blättchen.

5,316 mg Subst. gaben 0,265 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 746 mm)

C<sub>5</sub>HO<sub>4</sub>NSK<sub>2</sub> Ber. N 5,62% Gef. N 5,66%

#### Mono-kaliumsalz der Thiazol-2, 4-dicarbonsäure (III).

Das Dikaliumsalz wird in sehr wenig Wasser gelöst, mit Eisessig versetzt, das Mono-kaliumsalz mit Alkohol gefällt, abgesaugt und mit Alkohol ausgewaschen. Es lässt sich unzersetzt auf 200° erwärmen. Es wurde potentiometrisch titriert.

21,3 mg Subst. verbrauchten 1,035 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH  
(ber. 1,009 cm<sup>3</sup>)

#### Thiazol-2, 4-dicarbonsäure (IV).

Beim Ansäuern einer konz. Lösung des Mono- oder Dikaliumsalzes mit konz. HCl fällt die freie Säure als weisses Pulver aus.

3,966 mg Subst. gaben 0,279 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 737 mm)

C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NS Ber. N 8,09% Gef. N 7,87%

Die Säure decarboxyliert beim Erhitzen auf 140° ohne zu schmelzen oder beim Erwärmen der Lösung in 2-n. HCl auf dem Wasserbad. Die resultierende Thiazol-4-carbonsäure schmilzt nach Umkristallisieren aus Amylalkohol bei 194°. Die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat vom Smp. 195°<sup>2)</sup> ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

<sup>1)</sup> Versuche von J. Junod.

<sup>2)</sup> H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. **25**, 1073 (1942).

### Mono-ammoniumsalz der Thiazol-2,4-dicarbonsäure.

Wird die konz. Lösung der freien Säure in wässriger Ammoniak mit Eisessig versetzt, so fällt das saure Ammoniumsalz als weißer Niederschlag aus. Es wurde potentiometrisch titriert. 27 mg Substanz verbrauchten 1,41 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH (ber. 1,42 cm<sup>3</sup>).

### Thiazol-tricarbonsäure-triäthylester (V).

26 g Thio-oxaminsäure-äthylester und 44 g Chlor-oxalessigsäure-diäthylester werden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufschäumen und HCl-Abspaltung Reaktion eintritt. Nach halbstündigem Erwärmen versetzt man mit einer konz. Natriumacetatlösung und äthert aus. Nach viermaligem Destillieren des Ätherrückstandes im Hochvakuum (von abgeschiedenem Schwefel wird jeweils abfiltriert) erhält man 30 g (50,3% der Theorie) eines dicken, gelben Öls vom Sdp. 126—130° (10<sup>-2</sup> mm).

6,484 mg Subst. gaben 11,298 mg CO<sub>2</sub> und 2,936 mg H<sub>2</sub>O

6,360 mg Subst. gaben 0,261 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 742 mm)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>NS Ber. C 47,84 H 5,00 N 4,65%

Gef. „ 47,56 „ 4,95 „ 4,56%

### Trikaliumsalz der Thiazol-tricarbonsäure (VI).

3 g Ester in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol werden mit 2 g KOH in 3 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Wasserbad erwärmt. Unter heftigem Aufsieden tritt Verseifung ein und das Kaliumsalz scheidet sich ab. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand aus wenig Wasser umkristallisiert. Man erhält so 2,5 g Trikaliumsalz (75,8% der Theorie) in Form farbloser Nadelchen.

6,680 mg Subst. gaben 0,240 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 740 mm)

C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NSK Ber. N 4,23% Gef. N 3,99%

### Monokaliumsalz der Thiazol-tricarbonsäure (VII).

Versetzt man die Lösung des Trikaliumsalzes in wenig Wasser (unter Kühlung mit Eis-Kochsalz) mit 20-proz. HCl, so fällt das Monokaliumsalz aus, das sich oberhalb 200° braun färbt, ohne zu schmelzen.

4,048 mg Subst. gaben 0,203 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 739 mm)

C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NSK Ber. N 5,49% Gef. N 5,55%

Die potentiometrische Titration mit 0,0975-n. NaOH ergab bei einer Einwaage von 28,9 mg zwei Potentialsprünge bei 1,19 cm<sup>3</sup> bzw. 2,36 cm<sup>3</sup> (ber. 1,16 bzw. 2,32 cm<sup>3</sup>).

### Thiazol-tricarbonsäure (VIII).

Säuert man die konz. Lösung des Trikaliumsalzes unter Eiskühlung mit 60-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an, so erhält man die freie Säure, die abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert wird. Sie schmilzt bei 174° unter Decarboxylierung, der Rückstand schmilzt nach dem Erstarren bei 193°. Diese Schmelzpunkte entsprechen denjenigen der Thiazol-4,5-dicarbonsäure und der Thiazol-4-carbonsäure. Die Decarboxylierung der Tricarbonsäure tritt auch beim Erwärmen in 2-n. HCl auf dem Wasserbad ein. Der Rückstand erweist sich nach Umkristallisieren aus Wasser als Thiazol-4,5-dicarbonsäure vom Smp. 175°.

Die Tricarbonsäure, die nicht ganz aschefrei erhalten werden konnte, wurde potentiometrisch titriert.

12,4 mg Subst. verbrauchten 1,67 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH

(ber. 1,71 cm<sup>3</sup>)

### Thiazol-tricarbonsäure-triamid (IX).

4 g Triäthylester V werden mit 20 cm<sup>3</sup> bei 0° mit NH<sub>3</sub>-gesättigtem Alkohol 3 Stunden im Autoklaven auf 120° erwärmt. Das Reaktionsprodukt, ein braunes Pulver, bildet, aus viel Nitrobenzol umkristallisiert, glänzende, gelbliche Blättchen, die sich über 200° dunkel färben und zersetzen. Ausbeute 2,5 g (88% der Theorie).

1,517 mg Subst. gaben 0,348 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 743 mm)

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S Ber. N 26,16 Gef. N 26,22%

**Thiazol-tricarbonsäure-trinitril (X).**

1 g rohes Triamid IX wird mit 4 g  $P_2O_5$  bei  $10^{-3}$  mm und  $200^\circ$  sublimiert, das Sublimat wird zur Reinigung von mitsublimiertem  $P_2O_5$  mit Wasser gewaschen. So erhält man aus 5 g Amid in 5 Portionen 1,2 g (32% der Theorie) Trinitril, das nach Umkristallisieren aus Methylalkohol bei  $127^\circ$  schmilzt. Es färbt sich am Licht langsam blau.

0,992 mg Subst. gaben  $0,310 \text{ cm}^3 N_2$  ( $26^\circ$ , 743 mm)  
 $C_6N_4S$  Ber. N 34,77% Gef. N 34,88%

**Malonsäure-monoäthylester-thioamid<sup>1)</sup>.**

Die bei  $-10^\circ$  mit  $H_2S$  gesättigte Lösung von 0,3 g Kalium in  $100 \text{ cm}^3$  Alkohol wird mit  $10 \text{ cm}^3$  Cyanessigester versetzt und in verschlossenem Gefäß 1—2 Stunden auf  $60$ — $70^\circ$  erwärmt. Das Einleiten von  $H_2S$  und das Erwärmen wird dreimal wiederholt. Nach wochenlangem Stehen bei  $-15^\circ$  scheidet sich das Thioamid in farblosen Schuppen ab, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei  $78$ — $79^\circ$  schmelzen.

Ein weniger reines Produkt erhält man beim Abdestillieren des Alkohols im Vakuum, wobei ein rötlicher Sirup zurückbleibt, der durch Reiben und Kühlung zur Krystallisation gebracht werden kann.

Das Thioamid ist sehr gut löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwer löslich in Ligroin. Bei längerer Einwirkung von Wasser tritt Zersetzung unter  $H_2S$ -Entwicklung ein.

5,208 mg Subst. gaben  $0,444 \text{ cm}^3 N_2$  ( $18,5^\circ$ , 740 mm)  
 $C_5H_9O_2NS$  Ber. N 9,52% Gef. N 9,72%

**4-Methylthiazol-2-essigsäure-äthylester (XI).**

Die Lösung von 4,5 g des soeben beschriebenen Thioamids in  $3 \text{ cm}^3$  Alkohol und  $3 \text{ cm}^3$  Äther wird mit 2,8 g Chloraceton versetzt und vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt. Die Temperatur soll  $60^\circ$  nicht übersteigen, da sonst Verseifung und Decarboxylierung des Produkts eintreten kann. Nach 1-stündigem Erwärmen wird wie unten beschrieben aufgearbeitet, wobei man den reinen Ester als fast farblose, bei  $139/18$  mm siedende Flüssigkeit von esterartigem Geruch erhält.

Da das reine Thioamid nicht leicht zu erhalten ist, verwendet man besser direkt dessen Lösung, die wie oben beschrieben dargestellt wird. Eine solche aus 20 g Cyanessigester erhaltene Lösung neutralisiert man mit alkoholischer Salzsäure, engt im Vakuum auf  $60$ — $65 \text{ cm}^3$  ein, fügt Chloraceton im Überschuss zu und erwärmt 2 Stunden auf  $50$ — $55^\circ$ . Nach Abdestillieren des Alkohols und des überschüssigen Chloracetons wird der Rückstand in verdünnter HCl gelöst und zur Entfernung von nicht umgesetztem Cyanessigester ausgeäthert. Dann wird mit festem  $K_2CO_3$  deutlich alkalisch gemacht, wobei sich 12—15 g eines gelblichen Öls abscheiden. Nach Trocknen mit  $Na_2SO_4$  erhält man beim Destillieren im Vakuum ca. 11 g 4-Methylthiazol-2-essigsäureäthylester vom Sdp.<sub>12</sub>  $130$ — $134^\circ$ .

4,165 mg Subst. gaben  $7,89 \text{ mg CO}_2$  und  $2,33 \text{ mg H}_2O$   
 7,040 mg Subst. gaben  $0,469 \text{ cm}^3 N_2$  ( $27^\circ$ , 744 mm)  
 $C_8H_{11}O_2NS$  Ber. C 51,89 H 5,96 N 7,57%  
 Gef. „ 51,70 „ 6,26 „ 7,42%

**4-Methylthiazol-2-essigsäure (XII).**

1 g des soeben beschriebenen Esters wird mit  $1 \text{ cm}^3$  gesättigtem alkoholischem KOH versetzt und kurz gelinde erwärmt. Nach 1-stündigem Stehen wird mit etwas Äther versetzt, wobei sich das Kaliumsalz vom Smp.  $200^\circ$  (Zers.) ausscheidet. Aus diesem erhält man mit konz. HCl die freie Säure, die nach Umkristallisieren aus Äther in Form weißer Nadeln vom Smp.  $90$ — $91^\circ$  ( $CO_2$ -Entwicklung) gewonnen wird.

Die Säure kann auch durch Schütteln des Esters mit 20-proz. wässriger KOH-Lösung bis zur klaren Lösung und vorsichtiges Ansäuern mit konz. HCl unter Kühlung dargestellt werden. Ausbeute 70% der Theorie.

<sup>1)</sup> Versuche von W. Guex.

**4-Methylthiazol-2-essigsäure-amid (XIV).**

Der oben beschriebene Äthylester XI wird mit der doppelten Menge 25-proz. wässrigem NH<sub>3</sub> geschüttelt, bis klare Lösung erfolgt. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels zurückbleibende Krystallbrei wird aus absolutem Alkohol oder aus Benzol umkrystallisiert, wobei man das Amid in weissen Nadeln vom Smp. 130—132° erhält.

4,549 mg Subst. gaben 7,67 mg CO<sub>2</sub> und 2,08 mg H<sub>2</sub>O

4,690 mg Subst. gaben 0,757 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 738 mm)

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub>S Ber. C 46,13 H 5,16 N 17,94%

Gef. „ 46,00 „ 5,11 „ 18,01%

**4-Methylthiazol-2-essigsäure-hydrazid (XV).**

1,85 g des Äthylesters XI werden mit 0,5 g Hydrazinhydrat unter Schütteln bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach dem Erkalten erstarrt das Gemisch zu einem weissen Krystallkuchen. Aus Benzol erhält man das Hydrazid in feinen Nadeln vom Smp. 99—100°.

2,790 mg Subst. gaben 0,618 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 738 mm)

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>3</sub>S Ber. N 24,54% Gef. N 24,72%

**4-Methylthiazol-2-essigsäure-diäthylamid (XIII).**

## a) Über das Säurechlorid.

4-Methylthiazol-2-essigsäure (XII) wird mit einem vierfachen Überschuss von Thionylchlorid versetzt. Unter heftiger Reaktion färbt sich das Gemisch dunkel. Es wird 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, vom Ungelösten abfiltriert, das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum verjagt und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Nun versetzt man mit einem Überschuss von Diäthylamin und erwärmt 1 Stunde auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten wird vom Diäthylaminhydrochlorid abfiltriert, das überschüssige Diäthylamin und das Benzol abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Bei 170—180°/12 mm geht eine kleine Menge eines gelben Öls über, das ein Pikrat vom Smp. 120—122° liefert (s. unten). Ausbeute gering.

## b) Aus dem Äthylester XI.

5 g des Esters werden mit 5 g Diäthylamin 24 Stunden im Rohr auf 140° erhitzt. Nach Verjagen des überschüssigen Diäthylamins und des entstandenen Alkohols nimmt man in Äther auf, kühlte und filtriert vom Ungelösten ab. Der Ätherrückstand wird der Vakuumdestillation unterworfen, wobei man 4—5 g einer gelblichen, viskosen Flüssigkeit vom Sdp. 176—178°/12 mm erhält.

2,550 mg Subst. gaben 0,309 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 735 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>S Ber. N 13,20% Gef. N 13,45%

Das Diäthylamid ist in Wasser und in Säuren löslich. Beim Versetzen mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man ein Pikrat, das nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 120—122° schmilzt und mit dem unter a) beschriebenen Pikrat keine Schmelzpunktserniedrigung ergibt.

**Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure-diäthylester (XVI)<sup>1)</sup>.**

Zu Chlor-aceton-dicarbonsäure-diäthylester, erhalten aus 40 g Aceton-dicarbonsäure-diäthylester und 27 g Sulfurylchlorid<sup>2)</sup>, wurde ein Überschuss ätherischer Thioformamidlösung gegeben und der Äther langsam auf dem Wasserbad abdestilliert. Gegen Ende der Destillation tritt Kondensation ein. Es wird noch ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, das Reaktionsgemisch in HCl aufgenommen und nichtbasische Anteile ausgeäthert. Dann wird mit fester Soda neutralisiert, der Ester in Äther aufgenommen, die Lösung mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum fraktioniert. Man erhält so 17 g (35,3% der Theorie) Ester vom Sdp.<sub>11</sub> 170—173°. Nochmalige Destillation liefert ein hellgelbes Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 171°.

2,787 mg Subst. gaben 0,143 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 752 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>NS Ber. N 5,76% Gef. N 5,94%

<sup>1)</sup>) Versuche von J. Junod. <sup>2)</sup>) J. M. Sprague, R. M. Lincoln und C. Ziegler, loc. cit.

## 5-Carbomethoxy-thiazol-4-essigsäure (XVII).

2,5 g Diäthylester XVI werden mit 2 g KOH in 20 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt, wobei unter leichter Erwärmung partielle Verseifung und Umesterung eintreten. Es fallen hierbei 1,2 g (53% der Theorie) Kaliumsalz des Halbesters aus.

1 g des Salzes wird in 4 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit konz. HCl versetzt, wobei man 0,7 g (83% der Theorie) 5-Carboxymethyl-thiazol-4-essigsäure erhält. Schmelzpunkt nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol 147—148°.

4,348 mg Subst. gaben 6,690 mg CO<sub>2</sub> und 1,249 mg H<sub>2</sub>O

4,171 mg Subst. gaben 0,251 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 741 mm)

C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> NS	Ber. C 41,79	H 3,48	N 6,97%
Gef. , , 41,99	, , 3,22	, , 6,77%	

## Decarboxylierung.

200 mg des Halbesters XVII werden langsam auf 200° erhitzt. Bei 155° beginnt die CO<sub>2</sub>-Abspaltung. Nach halbstündigem Erhitzen auf 200° sublimiert man den Rückstand bei 13 mm, wobei man die Temperatur bis 150° steigert. Das Sublimat schmilzt nach Umkristallisieren aus Äther bei 74—75° und zeigt keine Schmelzpunkterniedrigung mit reinem 4-Methylthiazol-5-carbonsäuremethylester vom Smp. 75°<sup>1)</sup>.

## Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure (XVIII).

6 g Diäthylester XVI werden in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol mit 4 g KOH in 6 cm<sup>3</sup> Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Aufsieden Verseifung eintritt. Der Alkohol wird auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand mit HCl (1:1) versetzt. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man 3,8 g (82% der Theorie) Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure, die nach weiterem, zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser den Smp. 189—190° zeigt.

3,910 mg Subst. gaben 5,525 mg CO<sub>2</sub> und 1,047 mg H<sub>2</sub>O

3,997 mg Subst. gaben 0,262 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 743 mm)

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> NS	Ber. C 38,51	H 2,69	N 7,49%
Gef. , , 38,56	, , 3,00	, , 7,39%	

## Decarboxylierung.

0,5 g Säure XVIII werden 20 Minuten trocken auf 190—195° erhitzt. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert und bei 125°/14 mm sublimiert. Eine Mischprobe der so erhaltenen, bei 132—134° schmelzenden Nadeln mit reiner Thiazol-4-essigsäure vom Smp. 134°<sup>2,3)</sup> schmolz bei 133—134°. Mit Thionylchlorid trat Blaufärbung auf<sup>3)</sup>. Decarboxylierung in HCl (1:1) bei 100° gelang nicht, die Säure blieb hierbei unverändert.

Die Analysen verdanken wir teilweise dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), teilweise wurden sie in der Chemischen Anstalt durch Fr. E. Beck ausgeführt.

## Zusammenfassung.

Es wird über die Synthesen und die Eigenschaften der Thiazol-2,4-dicarbonsäure und der Thiazoltricarbonsäure berichtet. Weiterhin wird die Darstellung der 4-Methylthiazol-2-essigsäure aus dem Thioamid des Malonsäureäthylesters und die Darstellung der Thiazol-4-essigsäure-5-carbonsäure beschrieben.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

<sup>1)</sup> M. Wohmann, A. 259, 293 (1890).

<sup>2)</sup> H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. 28, 362 (1945).

<sup>3)</sup> E. R. H. Jones, F. A. Robinson und M. N. Strachan, loc. cit.