

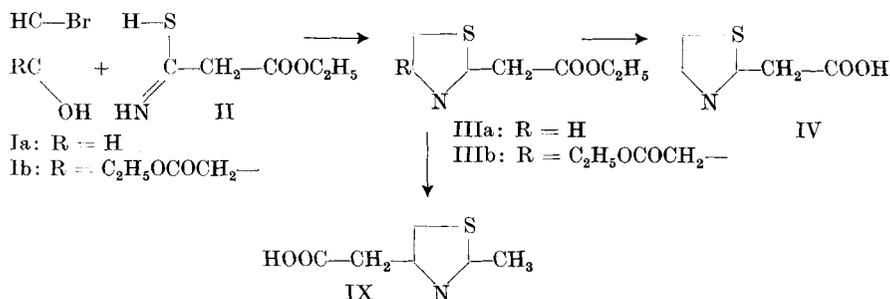
58. Zur Kenntnis der Thiazol-essigsäuren

von R. Mory und H. Schenkel.

(23. I. 50.)

Von den drei möglichen Thiazol-essigsäuren ist bisher nur die Thiazol-4-essigsäure¹⁾ beschrieben worden, während von der Thiazol-2-²⁾ und der Thiazol-5-essigsäure³⁾ nur anderweitig substituierte Derivate bekannt geworden sind. Da uns diese Säuren im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse im Thiazol interessierten, wobei wir speziell aus dem Studium der Decarboxylierungsreaktion der verschiedenen Säuren des Thiazols Anhaltspunkte zu gewinnen hofften⁴⁾, haben wir die Thiazol-2-essigsäure und die Thiazol-5-essigsäure hergestellt. Weiterhin beschreiben wir im folgenden noch die Synthese von Derivaten der Thiazol-2,4-diessigsäure.

Die Darstellung des Äthylesters der Thiazol-2-essigsäure (IIIa) erfolgte nach dem üblichen Verfahren der Thiazolkondensation mit Bromacetaldehyd (Ia)⁵⁾ und dem Äthylester-thioamid der Malonsäure (II) als Komponenten. Die Vorschrift zur Darstellung des letzteren aus Cyanessigester und Schwefelwasserstoff⁶⁾ wurde vereinfacht, indem



man Cyanessigester und verflüssigten Schwefelwasserstoff mit wenig Diäthylamin im Autoklaven auf 65—70° erhitzte und das erhaltene Öl von dem durch Zersetzung entstandenen Schwefel und vom verbleibenden Schwefelwasserstoff befreite. Die Kondensation des so er-

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

²⁾ Über 4-Methylthiazol-2-essigsäure vgl. H. Erlenmeyer, J. Junod, W. Guex & M. Erne, *Helv.* **31**, 1342 (1948).

³⁾ Vgl. z. B. E. B. Knott, *Soc.* **1945**, 455.

⁴⁾ H. Schenkel & R. Mory, *Helv.* **33**, 16 (1950).

⁵⁾ H. Hibbert & H. S. Hill, *Am. Soc.* **45**, 741 (1923).

⁶⁾ Diss. W. Guex, Basel 1946; s. auch H. Erlenmeyer, J. Junod, W. Guex & M. Erne, *loc. cit.*

Das Diamid der Thiazol-2,4-diessigsäure, aus dem Ester IIIb, wie oben beschrieben dargestellt, schmilzt bei 218—219°.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil¹⁾.

Thiazol-2-essigsäure.

Malonsäure-äthylester-thioamid (II). 20 g Cyan-essigester werden mit 0,5 g Diäthylamin versetzt, mit Trockeneis-Äther gekühlt und dann H₂S eingeleitet, bis das Volumen 40 cm³ beträgt. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven 2 Stunden auf 65—70° erhitzt und dann über Nacht abkühlen gelassen. Das resultierende orangefelbe, zähflüssige Öl wird von wenig kristallinem Schwefel abgenutscht und am Vakuum vom überschüssigen H₂S befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird direkt zur Kondensation verwendet.

Thiazol-2-essigsäure-äthylester (IIIa). Das rohe Thioamid aus 20 g Cyan-essigester wird in 100 cm³ absolutem Äther aufgenommen und mit 25 g depolymerisiertem Bromacetaldehyd (Ia) versetzt, wobei der Äther ins Sieden gerät und teilweise Verharzung eintritt. Nach Abklingen der Reaktion werden zwei Drittel des Äthers vorsichtig auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand wird dann mit 200 cm³ 2-n. HCl kräftig ausgeschüttelt, die salzsäure Lösung durch Extrahieren mit Äther von Verunreinigungen befreit und mit Äther überschichtet. Nun wird der Ester durch Zugabe von festem NaHCO₃ in Freiheit gesetzt und mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten, mit Na₂SO₄ getrockneten Ätherlösungen werden eingedampft; der braune, ölige Rückstand, im Vakuum destilliert, liefert 2 g Thiazol-2-essigsäure-äthylester (IIIa) als gelbes Öl vom Sdp. 120—122° (15 mm).

3,21 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (24°, 752 mm)

C₇H₉O₂NS Ber. N 8,18% Gef. N 8,01%

Pikrat, in alkoholischer Lösung dargestellt und aus Alkohol umkristallisiert: goldgelbe Nadeln vom Smp. 144—146°.

4,05 mg Subst. gaben 0,508 cm³ N₂ (19°, 732 mm)

C₁₃H₁₂O₉N₄S Ber. N 14,00% Gef. N 14,12%

Amid: Man lässt den Ester mit einem grossen Überschuss an konz. wässrigem NH₃ unter gelegentlichem Umschütteln 1 Tag stehen. Das überschüssige NH₃ wird auf dem Wasserbad entfernt. Das so erhaltene Öl erstarrt beim Erkalten zu einer bräunlichen Kristallmasse. Nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man lange, farblose Prismen vom Smp. 115—116°.

3,784 mg Subst. gaben 5,880 mg CO₂ und 1,436 mg H₂O

C₅H₆ON₂S Ber. C 42,25 H 4,23% Gef. C 42,40 H 4,25%

Hydrazid: 550 mg des Esters erwärmt man kurz mit 140 mg Hydrazinhydrat unter Schütteln auf dem Wasserbad, bis das Gemisch homogen ist. Beim Kühlen und Reiben kristallisiert das Hydrazid aus. Aus Methanol farblose, verfilzte Nadeln vom Smp. 116 bis 117°.

2,026 mg Subst. gaben 0,489 cm³ N₂ (22°, 727 mm)

C₅H₇ON₃S Ber. N 26,73% Gef. N 26,71%

Thiazol-2-essigsäure (IV). 2 g Äthylester werden unter Eiskühlung ca. 10 Minuten mit 20 cm³ 10-proz. wässriger KOH geschüttelt und dann wenig Unverseifbares durch Ausäthern entfernt. Die freie Säure wird sodann vorsichtig unter Eiskühlung mit gekühlter konz. HCl ausgefällt. Zur Reinigung wird die Säure in 2-n. Na₂CO₃ gelöst, Verunreinigungen werden durch Ausäthern entfernt, die Säure wird wie oben ausgefällt, abfiltriert, mit wenig kaltem Äther gewaschen und im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Man erhält so farblose Nadeln, die bei 109—110° unter Zerfall in CO₂ und 2-Methylthiazol schmelzen. Auch bei Zimmertemperatur zerfällt die Säure im Verlauf von

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert.

einigen Wochen vollständig unter Entstehung von 2-Methylthiazol (durch Vergleich seines Pikrates vom Smp. 152—153^o ¹⁾) mit einem authentischen Präparat identifiziert).

4,991 mg Subst. gaben 7,65 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O

2,220 mg Subst. gaben 0,195 cm³ N₂ (23^o, 751 mm)

C₅H₅O₂N₂S Ber. C 41,95 H 3,52 N 9,78%

Gef. ,, 41,83 ,, 3,77 ,, 10,01%

Thiazol-2-essigsäure ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Essigester, löslich in Wasser, wenig löslich in Äther, Chloroform und Benzol und unlöslich in CCl₄, Ligroin, Petroläther und Schwefelkohlenstoff.

Erwärmt man eine alkoholische Lösung der Säure mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung kurze Zeit zum Sieden, so fällt beim Abkühlen das Pikrat des 2-Methylthiazols aus.

Methylester : 0,3 g Säure werden mit 10 cm³ absolutem Äther und dann unter Eiskühlung portionenweise mit einem reichlichen Überschuss gekühlter ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Säure löst sich allmählich und es entwickelt sich Stickstoff. Nach einer Stunde wird vom harzigen Rückstand abgessogen, der Äther verdampft und der rötliche, ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Der Methylester geht bei 95^o (14 mm) als schwach gelbliches Öl über.

5,100 mg Subst. gaben 0,412 cm³ N₂ (25^o, 733 mm)

C₆H₇O₂NS Ber. N 8,92% Gef. N 8,93%

Thiazol-5-essigsäure.

Thiazol-5-essigsäure-äthylester (VIIa) wurde nach der Vorschrift von *M. Aeberli*²⁾ aus β -Brom- β -aldehydo-propionsäure-äthylester (V) und Thioformamid (VIa) dargestellt. Er bildet in alkoholischer Lösung ein Pikrat vom Smp. 110—111^o.

1,755 mg Subst. gaben 0,217 cm³ N₂ (24^o, 739 mm)

C₁₃H₁₂O₉N₄S Ber. N 14,00% Gef. N 13,82%

Durch Schütteln von 3,15 g des reinen Esters mit der 10fachen Menge 10-proz. wässriger KOH und Ansäuern mit konz. HCl erhält man 2,35 g (90% der Theorie) der freien Säure VIII. Sie bildet farblose Nadeln, welche bei 153—154^o unter teilweiser Sublimation unzersetzt schmelzen. Die Säure ist in Wasser und Benzol wenig löslich, besser in Alkohol. Zur Reinigung wird sie aus viel Benzol umkristallisiert oder bei 130—140^o (12 mm) sublimiert.

3,864 mg Subst. gaben 5,93 mg CO₂ und 1,28 mg H₂O

3,500 mg Subst. gaben 0,309 cm³ N₂ (24^o, 742 mm)

C₅H₅O₂NS Ber. C 41,95 H 3,52 N 9,78%

Gef. ,, 41,88 ,, 3,71 ,, 9,91%

2-Aminothiazol-5-essigsäureäthylester (VIIb), 1,4 g Thioharnstoff (VIb) werden mit einer Lösung von 5,2 g β -Brom- β -aldehydo-propionsäureäthylester (V) in 25 cm³ Alkohol versetzt und die gelbliche Lösung wird auf dem Wasserbad 3 Stunden im Sieden gehalten. Dann wird der Alkohol abdestilliert (zuletzt im Vakuum). Der kristallinisch erstarrte Rückstand wird in verdünntem HCl (2 cm³ konz. HCl + 25 cm³ H₂O) gelöst, die Lösung zweimal mit je 5 cm³ Äther ausgeschüttelt und dann mit fester Soda alkalisch gemacht, wobei man 3,1 g (90% der Theorie) 2-Aminothiazol-5-essigsäureäthylester (VIIb) erhält. Er bildet, aus Benzol-Petroläther oder Chloroform-Petroläther umkristallisiert, weisse Blättchen vom Smp. 100—101^o. Der Ester ist gut löslich in Wasser, Äther, Alkohol, Benzol und Chloroform, unlöslich in Petroläther.

4,480 mg Subst. gaben 7,44 mg CO₂ und 2,24 mg H₂O

2,730 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N₂ (25^o, 751 mm)

C₇H₁₀O₂N₂S Ber. C 45,11 H 5,41 N 15,11%

Gef. ,, 45,32 ,, 5,59 ,, 15,01%

¹⁾ *J. McLean & G. D. Muir*, Soc. 1942, 383.

²⁾ Wird später publiziert.

Pikrat, in alkoholischer Lösung gewonnen und aus absolutem Alkohol umkristallisiert: lange, haarförmige, gelbe Nadeln vom Smp. 204—205° (Zers.).

5,080 mg Subst. gaben 7,05 mg CO₂ und 1,55 mg H₂O

2,385 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₁₃H₁₈O₉N₅S Ber. C 37,59 H 3,16 N 16,86%

Gef. ,, 37,87 ,, 3,41 ,, 16,78%

Pikrolonat, analog dargestellt und aus absolutem Alkohol umkristallisiert: goldgelbe Blättchen vom Smp. 216—218° (Zers.).

3,801 mg Subst. gaben 6,31 mg CO₂ und 1,43 mg H₂O

2,420 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₁₇H₁₈O₇N₆S Ber. C 45,33 H 4,03 N 18,66%

Gef. ,, 45,30 ,, 4,21 ,, 18,36%

Zur Darstellung des Amids werden 0,3 g des Esters mit 10 cm³ konz. wässrigem NH₃ unter gelegentlichem Umschütteln bei Zimmertemperatur stehengelassen, bis der Ester vollständig in Lösung gegangen ist. Das überschüssige NH₃ wird auf dem Wasserbad abgedampft, wobei man eine bräunliche Kristallkruste erhält. Zur Reinigung kann das Amid bei 140—150° (0,05 mm) sublimiert oder bei 180° (0,5 mm) unter teilweiser Zersetzung destilliert werden. Es bildet weisse Kristalle vom Smp. 174—175° (Zers.) und ist in Wasser leicht, in allen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich.

4,144 mg Subst. gaben 5,81 mg CO₂ und 1,63 mg H₂O

1,912 mg Subst. gaben 0,453 cm³ N₂ (22°, 751 mm)

C₅H₇ON₃S Ber. C 38,20 H 4,49 N 26,73%

Gef. ,, 38,26 ,, 4,40 ,, 27,10%

Thiazol-2,4-diessigsäure.

Diäthylester. Aus 20 g Cyanessigester dargestelltes, rohes Malonsäure-äthylesterthioamid (II) wird in 100 cm³ absolutem Äther aufgenommen und mit 20 g γ -Bromacetessigester (Ib) versetzt. Der Äther gerät hierbei ins Sieden und wird während einer Stunde im Sieden gehalten, wobei sich ein hellgelbes Öl abscheidet. Das Reaktionsgemisch wird nun mit 200 cm³ 2-n. HCl kräftig geschüttelt, die wässrige Lösung mit festem NaHCO₃ alkalisch gemacht und mit 200 cm³ Äther in mehreren Portionen ausgezogen. Die Ätherlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält so 4,5 g (18% der Theorie, bezogen auf Ib) Thiazol-2,4-diessigsäure-diäthylester (IIIb) als gelbliches Öl vom Sdp. 143—147° (20 mm).

4,362 mg Subst. gaben 8,05 mg CO₂ und 2,32 mg H₂O

C₁₁H₁₅O₄NS Ber. C 51,35 H 5,88% Gef. C 50,36 H 5,95%

Diamid: Man schüttelt den Diäthylester 1 Stunde bei Zimmertemperatur mit einem Überschuss von konz. wässrigem NH₃ und dampft das überschüssige NH₃ auf dem Wasserbad ab. Man erhält ein gelbes Öl, das beim Abkühlen und Reiben kristallinisch erstarrt. Rohausbeute ca. 80%. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man das Diamid in farblosen Tafeln, Smp. 218—219° unter Braunfärbung.

4,450 mg Subst. gaben 6,92 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O

1,584 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₇H₉O₂N₃S Ber. C 42,20 H 4,55 N 21,09%

Gef. ,, 42,43 ,, 4,58 ,, 21,02%

Verseifung des Diäthylesters. 2 g des Esters IIIb werden unter Eiskühlung mit 1 g KOH, gelöst in 10 cm³ Wasser, versetzt und 1 Stunde geschüttelt, wobei eine homogene Lösung entsteht. Es wird mit konz. HCl angesäuert, wobei keine Fällung eintritt, zur Reinigung mit Äther ausgeschüttelt, mit NaHCO₃ stark abgestumpft und die noch schwach saure Lösung mit Äther extrahiert. Beim Abdunsten der ätherischen Lösung erhält man 0,4 g gelbes Öl, welches im Vakuumexsikkator im Laufe von einigen Tagen teilweise erstarrt. Nach zweimaligem Umkristallisieren der abgenutzten und getrockneten Substanz aus Benzol erhält man dicke Nadeln vom Smp. 124°.

Nach Schmelzpunkt¹⁾ und Analyse liegt nicht die gesuchte Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern die 2-Methylthiazol-4-essigsäure vor.

3,887 mg Subst. gaben 6,53 mg CO₂ und 1,62 mg H₂O

3,415 mg Subst. gaben 0,267 cm³ N₂ (25°, 750 mm)

C₆H₇O₂NS Ber. C 45,84 H 4,49 N 8,91%

Gef. „ 45,84 „ 4,66 „ 8,82%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese der Thiazol-2-essigsäure und der Thiazol-5-essigsäure sowie einiger Derivate dieser Verbindungen beschrieben.

Der ebenfalls neu synthetisierte Diäthylester der Thiazol-2,4-diessigsäure ergab beim Verseifen nicht die erwartete Thiazol-2,4-diessigsäure, sondern deren primäres Decarboxylierungsprodukt, die 2-Methylthiazol-4-essigsäure.

Universität Basel,
Anstalt für anorganische Chemie.

59. Le rôle du cuivre dans la réaction de «Nadi» et modèles non protidiques d'oxydases et de catalase

par Edmond Pongratz.

(1 II 50)

Première partie.

Au cours de nos recherches sur le mécanisme de l'action fongistatique et antimélanique de la thio-urée, nous avons utilisé la réaction colorée dite de «Nadi» pour mettre en évidence diverses oxydases. L'analyse que nous avons faite du mécanisme de cette réaction nous a révélé différents faits importants consignés dans cette note préliminaire.

C'est en 1885 que *P. Ehrlich*²⁾ découvrit qu'un mélange d' α -naphtol et de diméthyl-p-phénylènediamine (Nadi) mis au contact de tissus animaux, donnait naissance au bleu d'indophénol. On remarqua bientôt le caractère fermentaire de la réaction et on appela «indophénoloxydase», l'enzyme que l'on croyait responsable de cette réaction. C'est à *Keilin* que revient le mérite d'avoir compris le parti que l'on peut tirer de la Nadi-réaction pour l'étude de la respiration cellulaire. Il devint par la suite de plus en plus évident que l'indophénoloxydase n'oxydait que le cytochrome c, qui lui, en deuxième échelon, oxyde le réactif Nadi. L'enzyme fut débaptisé et prit le nom de «cytochrome-oxydase» actuellement adopté.

¹⁾ *M. Steude*, A. 261, 40 (1891) gibt für 2-Methylthiazol-4-essigsäure 121° an, *E. R. H. Jones*, *F. A. Robinson* & *M. N. Strachan*, loc. cit., 124°. Die isomere 4-Methylthiazol-2-essigsäure schmilzt bei 90—91°. Vgl. *H. Erlenmeyer*, *J. Junod*, *W. Guex* & *M. Erne*, loc. cit.

²⁾ Cf. *C. Oppenheimer*, Die Fermente und ihre Wirkungen, Bd. 2, S. 1759 (1926).