

169. Zur Kenntnis der 4-Methylthiazol-2-carbonsäure

von H. Schenkel, E. Marbet und H. Erlenmeyer.

(5. IX. 44.)

Im Zusammenhang mit Studien über die Symmetrieverhältnisse der Thiazolstruktur war es von besonderem Interesse, in 2- und in 4-Stellung substituierte Derivate des Thiazols zu vergleichen. Wenn sich auch bereits aus der Gegenüberstellung der Siedepunkte von bekannten Verbindungspaaren Anhaltspunkte ergeben, so ist ein strukturehemisch auszuwertender Einblick in die Symmetrie der Thiazolverbindungen erst durch den Vergleich von Dissoziationsgleichgewichten solcher 2- und 4-Thiazolderivate zu erwarten. Für derartige vergleichende Messungen kommen in erster Linie die 2- und die 4-Thiazolcarbonsäure bzw. ihre Derivate in Betracht.

Die Thiazol-4-carbonsäure ist nach den Untersuchungen von H. Erlenmeyer und Ch. Morel¹⁾ über die 2-Aminothiazol-4-carbonsäure zugänglich, während für die Synthese der Thiazol-2-carbonsäure und auch ihrer Derivate bisher keine einfache Reaktionsfolge bekannt geworden ist. Heisaburo Kondo und Fujio Nagasawa²⁾ erhielten die 4-Methylthiazol-2-carbonsäure auf Umwegen, ausgehend vom 2,4-Dimethylthiazol über das mit Benzaldehyd zu erhaltende 2-Styryl-4-methylthiazol durch anschliessende Ozonisierung und Oxydation des resultierenden 4-Methylthiazol-2-aldehyds.

Im folgenden berichten wir über Versuche, in denen durch direkte Kondensation mit dem Thioamid des Oxalsäure-esters Thiazolverbindungen mit einer 2-ständigen Carboxylgruppe erhalten wurden.

Um einen Vergleich mit den Angaben von Kondo und Nagasawa zu ermöglichen, wurde eine erste Kondensation mit Chloraceton durchgeführt.

4-Methylthiazol-2-carbonsäure-äthylester.

In einem Kolben mit Steigrohr wurden 42 g Monothio-oxamidsäure-äthylester, dargestellt nach den Angaben von A. Weddige³⁾, mit 30 g Chloraceton versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad kommt die Reaktion in Gang, die durch Kühlen mit Wasser reguliert werden muss. Nach 15 Minuten ist die Hauptreaktion beendet und man erwärmt zur Vervollständigung des Umsatzes noch 30 Minuten auf dem Wasserbad. Der entstandene Krystallbrei enthält das Hydrochlorid des 4-Methylthiazol-2-carbonsäure-äthylesters, das isoliert bei 133° schmilzt. Zur Aufarbeitung fügt man Natriumhydrogencarbonat hinzu und nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Calciumchlorid und Abdampfen des Äthers wird der braune ölige Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp._{16 mm} 130—132°.

Der reine Ester ist farblos, färbt sich aber mit der Zeit gelblich.

¹⁾ Helv. 25, 1073 (1942). ²⁾ J. pharm. Soc. Japan 57, 249 (1937).

³⁾ J. pr. [2] 9, 132 (1874); 10, 193 (1874).

4-Methylthiazol-2-carbonsäure.

Zur Verseifung des Esters werden 5 cm³ Ester mit 10 cm³ Alkohol verdünnt. Dazu gibt man eine Lösung von 2 g KOH in 20 cm³ Alkohol. Die Reaktion erfolgt unter Erwärmung und Abscheidung von Krystallen. Das isolierte und getrocknete Kaliumsalz wird zur Gewinnung der Säure in wenig Wasser gelöst und vorsichtig mit gekühlter konz. Salzsäure umgesetzt. Die sich abscheidenden weissen Flocken sind in Wasser und Alkohol leicht löslich, schwer löslich in Äther. Beim Erwärmen der Lösung erfolgt bereits CO₂-Abspaltung. Eine Reinigung des Produkts ist möglich durch wiederholtes Lösen in Natriumcarbonat-Lösung und Ausfällen mit Salzsäure. Die so gereinigte 4-Methylthiazol-2-carbonsäure schmilzt bei 95° unter Zersetzung.

60,4 mg Subst. verbrauchten 4,13 cm³ 0,1-n. NaOH
 C₅H₅O₂NS Ber. Äquiv.-Gew. 143,2 Gef. Äquiv.-Gew. 146,1

Zur Charakterisierung der Säure wurde das Benzyl-thiuroniumsalz hergestellt, das aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert, in Form von farblosen Krystallnadeln mit dem Smp. 168,5° erhalten wird.

4-Methylthiazol-2-carbonsäure-methylester.

4-Methylthiazol-2-carbonsäure wurde mit Äther, in dem sie ein wenig löslich ist, überschichtet und allmählich eine ätherische Lösung von Diazomethan hinzugefügt. Durch Schütteln lässt sich vollständige Umsetzung erreichen. Die nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibenden Krystalle von Methylthiazol-2-carbonsäure-methylester werden zweimal aus Petroläther umkrystallisiert. Man erhält farblose Nadeln vom Smp. 65—66° (unkorr.)¹⁾.

5,172 mg Subst. gaben 8,72 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O
 2,780 mg Subst. gaben 0,203 cm³ N₂ (27°, 738 mm)
 C₆H₇O₂NS Ber. C 45,85 H 4,48 N 8,91%
 Gef. „ 46,01 „ 4,54 „ 8,31%

4-Methylthiazol-2-carbonsäure-amid.

Eine Probe des 4-Methylthiazol-2-carbonsäure-äthylesters wird mit konz. Ammoniak versetzt und noch so viel alkoholische Ammoniak-Lösung hinzugegeben, bis sich der Ester gerade gelöst hat. Schon nach wenigen Stunden scheidet sich das Säureamid aus. Es ist schwer löslich in Äther und Benzol, bei höherer Temperatur leicht löslich in Alkohol und Wasser. Durch Umkrystallisieren erhält man farblose Krystalle vom Smp. 152°.

5,726 mg Subst. gaben 8,84 mg CO₂ und 2,11 mg H₂O
 3,511 mg Subst. gaben 0,602 cm³ N₂ (22,5°, 737 mm)
 C₅H₆ON₂S Ber. C 42,24 H 4,25 N 19,71%
 Gef. „ 42,13 „ 4,12 „ 19,21%

Für die Ausführung der Mikroanalysen sind wir dem mikroanalytischen Laboratorium der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel (Hrn. Dr. H. Gysel) zu Dank verpflichtet.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

¹⁾ H. Kondo und F. Nagasawa, loc. cit. geben Smp. 65° an.