

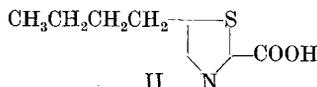
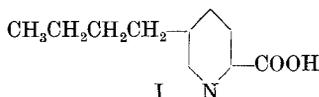
228. Über das Thiazol-Isostere der Fusarinsäure

von L. Herzfeld, B. Prijs und H. Erlenmeyer

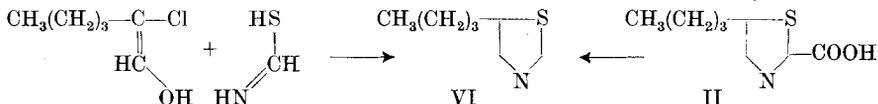
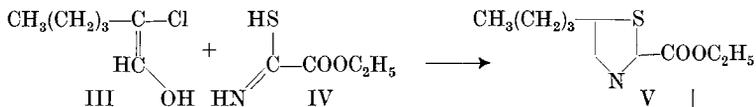
(13. X. 53.)

Fusarinsäure wurde erstmals 1934 von *T. Yabuta, K. Kambe & T. Hayashi*¹⁾ in *Fusarium heterosporum Nees*, einem Erreger der Bakanaëkrankheit des Reises in Japan, nachgewiesen. Bereits diese Autoren nahmen an, dass diesem Welketoxin die Struktur einer 5-Butyl-picolinsäure zukommt. In jüngster Zeit konnten *E. Gäumann, S. Naef-Roth & H. Kobel*²⁾ zeigen, dass Fusarinsäure auch von anderen *Fusarium*-Arten gebildet wird. Gleichzeitig wurde von *Pl. A. Plattner, W. Keller & A. Boller*³⁾ bestätigt, dass Fusarinsäure mit 5-n-Butyl-picolinsäure (I) identisch ist. Ein synthetisch gewonnenes Präparat stimmte auch in seinen biologischen Eigenschaften mit der natürlichen Fusarinsäure überein.

Es war nun von Interesse, die bekannte Ähnlichkeit zwischen dem Pyridin- und dem isosteren Thiazolkern auch an diesem Beispiel zu überprüfen. Wir synthetisierten zu diesem Zweck die noch unbekannte 5-n-Butyl-thiazol-2-carbonsäure (II).



Den Äthylester V dieser Säure erhielten wir in einer Ausbeute von 65% d. Th. durch Kondensation von α -Chlorcapronaldehyd (III) – dargestellt durch Chlorierung von Capronaldehyd mit Sulfurylchlorid – mit Thio-oxaminsäure-äthylester (IV).



Verseifung des Esters V mit alkoholischer KOH und Behandlung des so erhaltenen Kaliumsalzes mit konz. H_2SO_4 ergab die freie Säure

¹⁾ J. Agr. Chem. Soc. Japan **10**, 1059 (1934); Chem. Abstr. **29**, 1132 (1937).

²⁾ Phytopatholog. Z. **20**, 1 (1952).

³⁾ Wir danken Herrn Prof. *Pl. A. Plattner* für die Mitteilung dieser noch unveröffentlichten Ergebnisse auch an dieser Stelle bestens.

II vom Smp. 80–81°, die sehr leicht unter Bildung von 5-n-Butylthiazol (VI) decarboxyliert. Zum Vergleich wurde letzteres auch direkt aus α -Chlorcapronaldehyd und Thioformamid dargestellt.

Mit konz. NH_3 erhielt man aus dem Ester V das entsprechende Amid und durch Umsatz mit Hydrazinhydrat das entsprechende Hydrazid.

Die Prüfung einer wässrigen Lösung der 5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure (II) auf ihre Welkwirkung, welche am Institut für spezielle Botanik der Eidg. Techn. Hochschule (Prof. *E. Gäumann*) von Frau Dr. *S. Naef-Roth* ausgeführt wurde¹⁾, ergab die in Tab. 1 angeführten Resultate. Die zur Erreichung der Welkwirkung 1,5²⁾, die als Vergleichsbasis gewählt wurde, benötigte Menge dieser Säure entspricht ungefähr der zur Erzielung der gleichen Wirkung erforderlichen Menge von 158 mg/kg Fusarinsäure. Von Interesse ist, dass qualitative Unterschiede vorhanden sind, indem die Fusarinsäure nicht nur die Blätter, sondern auch die Stengel beeinflusst, während die Thiazolverbindung nur eine Blattschädigung hervorruft.

Tabelle 1.
Welkwirkung der 5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure.

Konz. mol.	pH der Lösung	Dosis mg/kg	Welkwirkung an Tomaten- sprossen (Mittel aus 15 Pflanzen) ²⁾		Für Welkwirkung 1,5 ²⁾ benötigte Menge (ber.)
			Blatt	Stengel	
2.10 ⁻³	4,5	185	2,9	0	140 mg/kg
		92	0,9	0	
		46	0	0	
	6,5	185	2,2	0	160 mg/kg
		92	0,3	0	
		46	0	0	

Von dem erwähnten Amid der 5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure wurde noch die Wirkung auf Tbc-Kulturen ermittelt³⁾ (Tab. 2).

Tabelle 2.
Tbc Stamm *Vallée*, *Kirchner*-Nährlösung.

	Total hemmende Grenz- konzentration nach 21 Tagen
5-n-Butylthiazol-2-carbonsäureamid	m/ 5000
5-n-Butylthiazol-2-carbonsäureamid + Co ⁺⁺ m/ 5000 . .	m/ 5000
5-n-Butylthiazol-2-carbonsäureamid + Cu ⁺⁺ m/20000 . .	m/20000

¹⁾ Wir möchten Herrn Prof. *Gäumann* sowie Frau Dr. *Naef-Roth* auch an dieser Stelle für die Durchführung der biologischen Prüfung bestens danken.

²⁾ Mit 1 wird die geringste, mit 4 die totale Schädigung bezeichnet. Näheres siehe *E. Gäumann, S. Naef-Roth & H. Kobel*, l. c.

³⁾ Wir danken Herrn Dr. *W. Roth*, Hygienische Anstalt der Universität Basel, bestens für die Durchführung dieser Prüfung.

Experimenteller Teil.

5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure-äthylester (V). 20 g Capronaldehyd wurden tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit 27 g Sulfurchlorid versetzt¹⁾, wobei die Temperatur zwischen 25–28° gehalten wurde. Sodann wurde 2½ Std. weitergerührt, das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit ges. Kochsalzlösung neutral gewaschen. Rohausbeute 20 g = 74% d. Th. Zur Reinigung wurde der α -Chlorcapronaldehyd im Vakuum fraktioniert. Die Ausbeute an gereinigtem Aldehyd vom Sdp. 51–53°/11 mm betrug 13 g (48%)²⁾.

9 g α -Chlorcapronaldehyd wurden mit 10 g fein pulverisiertem Thio-oxaminsäure-äthylester auf dem Wasserbad erhitzt³⁾. Nach ca. 10 Min. trat unter heftigem Schäumen Kondensation ein, wobei sich sofort ein weisses, mit NH₄Cl verunreinigtes Reaktionsprodukt ausschied. Nach insgesamt 3½stündigem Erhitzen wurde abgekühlt, mit wässrigem NaHCO₃ versetzt und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei der 5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure-äthylester (V) als schwach gelbliche Flüssigkeit bei 156–158°/11 mm destillierte. Rohausbeute 9,2 g (65%).

5-n-Butylthiazol-2-carbonsäureamid. Der Ester V wurde in der 5fachen Menge Alkohol gelöst und mit einem Überschuss an konz. wässrigem Ammoniak versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° kristallisierten feine, z. T. über 2 cm lange, farblose Nadeln aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol zeigte das Amid den Smp. 135–137°.

3,980 mg Subst. gaben	7,58 mg CO ₂	und	2,44 mg H ₂ O
4,650 mg Subst. gaben	0,630 cm ³ N ₂	(24°, 744 mm)	
C ₈ H ₁₂ ON ₂ S	Ber. C 52,15	H 6,56	N 15,21%
Gef. ,,	51,98	,, 6,86	,, 15,24%

5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure-hydrazid. Eine Lösung des Esters V in Alkohol wurde mit einem Überschuss von Hydrazinhydrat versetzt und auf dem Wasserbad kurz aufgeköcht. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° kristallisierten farblose Plättchen aus. Durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol-Wasser konnten daraus zwei Substanzen vom Smp. 85° bzw. 238° erhalten werden. Das Hauptprodukt vom Smp. 85° erwies sich als das gesuchte Hydrazid.

4,917 mg Subst. gaben	8,69 mg CO ₂	und	2,86 mg H ₂ O
4,030 mg Subst. gaben	0,768 cm ³ N ₂	(23°, 731 mm)	
C ₈ H ₁₃ ON ₃ S	Ber. C 48,22	H 6,58	N 21,09%
Gef. ,,	48,22	,, 6,51	,, 21,13%

5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure (II). 8 g Ester wurden mit 24 cm³ 10-proz. alkoholischer KOH bei Zimmertemperatur verseift, wobei sich unter Erwärmung das Kaliumsalz in weissen Plättchen ausschied. Zur Darstellung der freien Säure wurde eine Lösung von 2,5 g des Kaliumsalzes in 20 cm³ Wasser unter Rühren in 10 cm³ eisgekühlte konz. Schwefelsäure eingetropt. Die erhaltene Lösung wurde auf 50 g Eis gegossen und die ausgeschiedenen weissen Kristalle abgenutscht. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin lag der Smp. bei 80–81° (Decarboxylierung).

4,314 mg Subst. gaben	8,190 mg CO ₂	und	2,345 mg H ₂ O
3,309 mg Subst. gaben	0,220 cm ³ N ₂	(19°, 735 mm)	
C ₈ H ₁₁ O ₂ NS	Ber. C 51,88	H 5,99	N 7,56%
Gef. ,,	51,81	,, 6,08	,, 7,52%

Die Säure decarboxyliert bei längerem Aufbewahren schon bei Zimmertemperatur unter Bildung von 5-n-Butylthiazol (VI).

¹⁾ K. Ganapathi, M. V. Shirsat & C. V. Deliwala, Proc. Indian Acad. Sci. **14A**, 630 (1941).

²⁾ Zur Darstellung und zum Nachweis α -halogenerter Aldehyde vgl. auch A. Krattiger, Bl. **1953**, 222.

³⁾ Vgl. H. Erlenmeyer & P. Schmidt, Helv. **29**, 1957 (1946).

Decarboxylierung zu 5-n-Butylthiazol. 5-n-Butylthiazol-2-carbonsäure (II) wurde längere Zeit bei 40° stehengelassen, wobei langsam Decarboxylierung eintrat. Das flüssige Reaktionsprodukt wurde in Alkohol gelöst und mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung versetzt. Es schieden sich gelbe Plättchen aus, Smp. 100° nach Umkristallisieren aus Alkohol; Misch-Smp. mit dem unten beschriebenen, aus 5-n-Butylthiazol (VI) erhaltenen Pikrat, ebenso.

5-n-Butylthiazol (VI). 15 g α -Chlorcapronaldehyd (III) in 100 cm³ Äther wurden mit einer Lösung von 10 g Thioformamid in 150 cm³ Äther versetzt, wobei sich die Lösung unter schwacher Erwärmung zu trüben begann. Es wurde 10 Min. am Rückfluss erhitzt und dann der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde fraktioniert; das Butylthiazol destillierte als farblose Flüssigkeit bei 79°/11 mm über. Ausbeute 6,1 g (39%).

4,968 mg Subst. gaben 10,84 mg CO₂ und 3,55 mg H₂O

4,780 mg Subst. gaben 0,414 cm³ N₂ (23°, 738 mm)

C₇H₁₁NS Ber. C 59,53 H 7,85 N 9,92%

Gef. ,, 59,55 ,, 8,00 ,, 9,69%

Pikrat: Aus 5-n-Butylthiazol in Alkohol mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung gelbe Plättchen vom Smp. 100° nach Umkristallisieren aus Alkohol.

3,974 mg Subst. gaben 6,15 mg CO₂ und 1,42 mg H₂O

5,100 mg Subst. gaben 0,690 cm³ N₂ (25°, 737 mm)

C₁₃H₁₄O₇N₄S Ber. C 42,16 H 3,81 N 15,13%

Gef. ,, 42,24 ,, 3,99 ,, 15,03%

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

SUMMARY.

5-n-Butylthiazole-2-carboxylic acid was synthesized and its activity as a wilting toxin was investigated.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

229. Über Sesquiterpene und Azulene.

106. Mitteilung¹⁾.

Die Konstitution des Cedrens²⁾

von Pl. A. Plattner³⁾, A. Fürst³⁾, A. Eschenmoser, W. Keller, H. Kläui,
St. Meyer und M. Rosner.

(13. X. 53.)

Vor längerer Zeit haben wir über den systematischen Abbau des tricyclischen Sesquiterpens Cedren (C₁₅H₂₄) zu einer monocyclischen, gesättigten Dicarbonsäure (C₁₁H₁₈O₄) berichtet⁴⁾. Der Zusammenhang

¹⁾ 105. Mitt., Helv. **36**, 144 (1953).

²⁾ Vgl. die Dissertationen ETH. H. Kläui (1947), G. W. Kusserow (1948), St. Meyer (1949), A. Eschenmoser (1952) und M. Rosner (noch nicht erschienen).

³⁾ Gegenwärtige Adresse: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel.

⁴⁾ Pl. A. Plattner, G. W. Kusserow & H. Kläui, Helv. **25**, 1345 (1942); Pl. A. Plattner & H. Kläui, Helv. **26**, 1553 (1943).