

p-Fluorsalicylsäure (VI). 2,5 g p-Fluorsalicylsäureester wurden in einem Überschuss eines Gemisches gleicher Teile Methanol und 2-n. Natronlauge gelöst und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der für Säuren üblichen Aufarbeitung wurden schliesslich 1,7 g (74% d. Th.) p-Fluorsalicylsäure erhalten. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 50–60° sublimiert (geringe Decarboxylierung). Smp. 185°.

3,791 mg Subst. gaben 7,412 mg CO<sub>2</sub> und 1,180 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>F Ber. C 53,84 H 3,20% Gef. C 53,36 H 3,48

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Wir möchten an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* sowie Herrn Dr. H. Meyer von der Hygienischen Anstalt der Universität Basel für die biologische Prüfung der Verbindungen danken.

### Zusammenfassung.

Es werden die Eigenschaften des 2-(p-Fluorbenzol-sulfonamido)-thiazols, des 5-(p-Fluorphenyl)-thiazols und der p-Fluorsalicylsäure beschrieben.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

## 165. Über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten der 3 isomeren Phenylthiazole

von H. Erlenmeyer, J. Eckenstein, E. Sorkin und H. Meyer.

(10. VI. 50.)

Die drei isomeren p-Amino-phenyl-thiazole besitzen, wie früher berichtet wurde<sup>1)</sup>, eine sehr starke tuberkulostatische Wirkung. Es war daher von Interesse, zu diesen Thiazolderivaten isostere und strukturähnliche Verbindungen herzustellen, um so die Möglichkeit zu erhalten, die Strukturbedingtheit dieser Eigenschaft zu überprüfen. Wir berichten im folgenden über die Synthese und über die chemischen Eigenschaften einer grösseren Zahl analoger Verbindungen. Tabelle I enthält die in diesem Zusammenhang von uns nach den üblichen Methoden neu hergestellten Thiazolderivate.

Die bakterio-statische Aktivität dieser neuen Verbindungen, sowie der schon bekannten Thiazolderivate: 2-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 2-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 2-Phenylthiazol, 4-(p-Amino-phenyl)-thiazol, 4-(p-Oxy-phenyl)-thiazol, 4-Phenylthiazol, 5-(p-Amino-phenyl)-thiazol und 5-Phenylthiazol gegenüber Tbc-Kulturen in *Lockemann-Nährlösung* ist der Tabelle II zu entnehmen. Angegeben ist die Konzentration (d. i. c Mol im Liter als  $-\log c = p_c$ ), die noch eine totale Hemmung bewirkt. Interessant ist an den Ergebnissen, dass die

<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch & E. Suter, *Helv.* **30**, 2058 (1947).

drei isomeren Phenylthiazole inaktiv sind, während bei den angegebenen in p-Stellung substituierten Derivaten eine merkliche wachstumshemmende Wirkung gegenüber Tbc-Oberflächenkulturen in *Lockemann*-Nährlösung vorhanden ist.

Tabelle I.

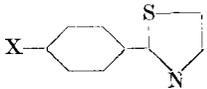
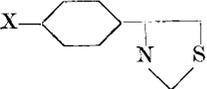
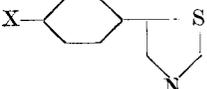
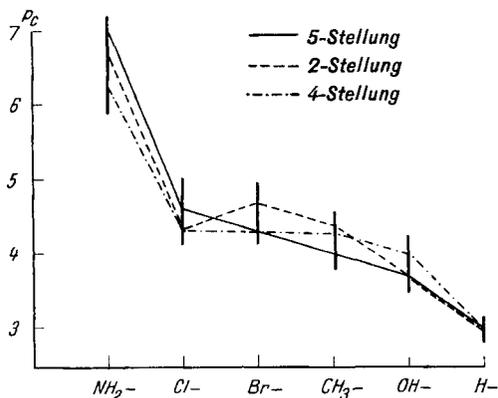
Formel	X	Schmelzpunkt
	Cl Br CH <sub>3</sub>	38,5—40° 52—53° flüssig; Sdp. 146—147°/10 mm
	Cl Br CH <sub>3</sub>	64° 76—77° 66—67°
	Cl Br CH <sub>3</sub> OH	43—44° 66—67° 87° 235—237°

Tabelle II.



Die Deutung dieser Beobachtung kann einmal darin gesucht werden, dass die Substituenten —Cl, —OH, —NH<sub>2</sub> und —CH<sub>3</sub> Haftstellen<sup>1)</sup> darstellen und auf diese Weise für die Wirkung verantwortlich

<sup>1)</sup> Dass auch die CH<sub>3</sub>-Gruppe ähnlich wie —Cl, —OH, —NH<sub>2</sub>, bei denen durch die übliche Oktett-Schreibweise Elektronenpaare für die Ausbildung von Koordinationsbindungen sichtbar gemacht werden, sich koordinierend betätigen kann, trotzdem bereits die für Kohlenstoff charakteristische „maximale“ Koordinationszahl 4 vorliegt, wird durch die Struktur des Tetramethylplatins (siehe *R. E. Rundle & J. H. Sturdivant*, Am. Soc. **69**, 1564 (1947)) und des dimeren Trimethylaluminiums wahrscheinlich, in denen die CH<sub>3</sub>-Gruppe als Ganzes ähnlich wie —Cl in den entsprechenden Verbindungen die Koordinationszahl 2 besitzt. Siehe auch *H. G. Grimm*, Z. El. Ch. **31**, 480 (1925).

sind. Andererseits ist aber auch denkbar, dass die für die Wirkung notwendigen p-ständigen Substituenten in der Struktur des Restes  $-C_6H_4-C_3H_2NS$  eine für die Aktivität notwendige Veränderung verursachen.

Als eine weitere in diese Reihe einzuordnende Verbindung stellten wir noch das 2-(p-Aminophenyl)-oxazol nach den Angaben von *J. Rosenbaum & W. E. Cass*<sup>1)</sup> her. Die biologische Prüfung ergab für diese Verbindung eine totale Wachstumshemmung der Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung bei einer Konzentration von  $10^{-6}$  Mol im Liter. Der Ersatz von  $-S-$  durch  $-O-$  verursachte demnach nur eine unwesentliche Wirkungsverminderung.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Nach dem Abdampfen des Alkohols und Lösen des Rückstandes in 2-n. HCl wird durch Ausäthern und, wenn nötig, Filtrieren gereinigt. Aus der sauren Lösung wird mit Soda die Base in Freiheit gesetzt und durch Ausäthern oder Abnutschen isoliert.

2-(p-Chlor-phenyl)-thiazol. Zu 6,9 g p-Chlorthiobenzamid<sup>3)</sup>, bereitet aus p-Chlorbenzoesäure-nitril<sup>4)</sup> in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol, wurden 10 g (berechnet 5 g) depolymerisierter Bromacetaldehyd gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte. Nach 2½stündigem Kochen unter Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Das abgenutzte Rohprodukt lieferte nach der Reinigung durch Sublimation bei 11 mm und 90–100° Badtemperatur weisse Nadeln vom Smp. 38,5–40°. Ausbeute 51% der Theorie.

4,952 mg Subst. gaben 10,08 mg CO<sub>2</sub> und 1,38 mg H<sub>2</sub>O

3,997 mg Subst. gaben 0,268 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 739 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%

(195,66) Gef. „ 55,52 „ 3,12 „ 7,42%

Pikrat: Gelbe Nadelchen aus Alkohol vom Smp. 154,5–156°.

4,890 mg Subst. gaben 0,574 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 741 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>ClS Ber. N 13,19% Gef. N 13,20%

2-(p-Bromphenyl)-thiazol. In eine Lösung von 4,4 g p-Brom-thiobenzamid<sup>5)</sup> in 100 cm<sup>3</sup> Alkohol wurde das Destillat von 10 g Bromacetaldehyd eingetropfet und die Kondensation durch 2stündiges Kochen unter Rückfluss vervollständigt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 2,6 g. Nach dem Sublimieren bei 12 mm und 90–100° Badtemperatur wurde das 2-(p-Bromphenyl)-thiazol in weissen Nadeln vom Smp. 52–53° erhalten. Ausbeute 47%.

4,436 mg Subst. gaben 7,36 mg CO<sub>2</sub> und 1,07 mg H<sub>2</sub>O

3,810 mg Subst. gaben 0,188 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 739 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%

(240,12) Gef. „ 45,27 „ 2,70 „ 5,53%

Pikrat: Aus alkoholischer Lösung gewonnen und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Plättchen vom Smp. 161–163°.

2,680 mg Subst. gaben 0,284 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 746 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS Ber. N 11,94% Gef. N 12,03%

<sup>1)</sup> Am. Soc. **64**, 2444 (1942).

<sup>2)</sup> Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

<sup>3)</sup> *K. Kindler & A. Treu*, A. **450**, 8 (1926).

<sup>4)</sup> *H. T. Clarke & R. R. Read*, Org. Synth., Coll. Vol. I, 500 (1932).

<sup>5)</sup> *F. Saulmann*, B. **33**, 2636 (1900).

2-(p-Tolyl)-thiazol. 6 g p-Tolylsäure-thio-amid in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol wurden mit 6 g depolymerisiertem Bromacetaldehyd versetzt, wobei die Reaktion unter Selbsterwärmung einsetzte. Es wurde 3 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann wie üblich aufgearbeitet und so 6 g rohes 2-(p-Tolyl)-thiazol gewonnen. Zweimalige Destillation im Vakuum ergab 3,4 g vom Sdp. 150—151<sup>o</sup>/14 mm. Das reine 2-(p-Tolyl)-thiazol ist eine schwach gelblich gefärbte, leicht ölige Flüssigkeit vom Sdp. 146—147<sup>o</sup> (10 mm). Ausbeute 2,5 g (36% der Theorie).

3,552 mg Subst. gaben 8,94 mg CO<sub>2</sub> und 1,64 mg H<sub>2</sub>O

6,033 mg Subst. gaben 0,415 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19<sup>o</sup>, 730 mm)

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%  
(175,24) Gef. ,, 68,69 ,, 5,17 ,, 7,72%

Pikrat: Wie üblich bereitet und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbe Prismen vom Smp. 159<sup>o</sup>.

2,629 mg Subst. gaben 0,327 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23<sup>o</sup>, 735 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,84%

4-(p-Chlorphenyl)-thiazol. Dieser schon von *Becker*<sup>1)</sup> aus dem 4-(p-Aminophenyl)-thiazol bereitete Körper wurde von uns auf einem andern Weg dargestellt. In 100 cm<sup>3</sup> Alkohol lässt man 4,7 g p-Chlor- $\omega$ -bromacetophenon und ca. 2,5 g Thioformamid 2 Stunden auf dem Wasserbad kochen. Nach zweimaliger Sublimation des Rohproduktes bei 14 mm und 100—120<sup>o</sup> Badtemperatur lag der Smp. bei 64<sup>o</sup>. Ausbeute 41% der Theorie. *Becker* fand für dieselbe auf anderem Weg dargestellte Verbindung den Smp. 53—54<sup>o</sup>. Bei der Nachkontrolle lag nun der Schmelzpunkt sowie der Mischschmelzpunkt bei 64<sup>o</sup>. Aus der Schmelze der beiden Verbindungen kristallisierte zumeist die tiefer schmelzende Modifikation aus, durch Impfen mit höher schmelzenden Kristallen ging sie in die bei 64<sup>o</sup> schmelzende Modifikation über.

3,919 mg Subst. gaben 7,92 mg CO<sub>2</sub> und 1,12 mg H<sub>2</sub>O

5,416 mg Subst. gaben 0,347 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22<sup>o</sup>, 741 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%  
(195,66) Gef. ,, 55,14 ,, 3,20 ,, 7,23%

Pikrat: Smp. 159—160<sup>o</sup>, aus Alkohol.

2,590 mg Subst. gaben 0,301 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25<sup>o</sup>, 746 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>CIS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,08%

4-(p-Bromphenyl)-thiazol. Die durch 3stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad durchgeführte Kondensation von 4 g p-Brom- $\omega$ -bromacetophenon mit ca. 2 g Thioformamid in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol ergab nach der üblichen Aufarbeitung 1,95 g (56,5% der Theorie) eines schon ziemlich reinen Produktes. Nach zweimaliger Sublimation bei 13 mm und 120—130<sup>o</sup> Badtemperatur lag der Smp. bei 76—77<sup>o</sup>.

4,960 mg Subst. gaben 8,15 mg CO<sub>2</sub> und 1,20 mg H<sub>2</sub>O

3,740 mg Subst. gaben 0,185 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24<sup>o</sup>, 739 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NBrS Ber. C 45,01 H 2,52 N 5,83%  
(240,12) Gef. ,, 44,84 ,, 2,71 ,, 5,53%

Pikrat: Blättchen aus Alkohol, Smp. 160—161<sup>o</sup>.

3,121 mg Subst. gaben 0,335 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23<sup>o</sup>, 748 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 12,18%

4-(p-Tolyl)-thiazol. Eine ätherische Lösung von ca. 3 g Thioformamid wurde in der Kälte fast zur Trockne eingedampft und dann 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und 4,3 g  $\omega$ -Brom-p-methyl-acetophenon zugegeben. Die sofort einsetzende Reaktion wurde durch 2stündiges Erhitzen auf dem Wasserbad zu Ende geführt.

<sup>1)</sup> Dissertation *C. Becker*, Basel 1948.

Aus dem wie üblich aufgearbeiteten Rohprodukt (2,35 g) sublimierte bei 13 mm Druck und 100–110° das reine 4-(p-Tolyl)-thiazol in weissen Kristallen vom Smp. 66–67°. Ausbeute 48,5%.

4,390 mg Subst. gaben 11,03 mg CO<sub>2</sub> und 2,07 mg H<sub>2</sub>O  
 3,53 mg Subst. gaben 0,248 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 741 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS Ber. C 68,53 H 5,18 N 7,99%  
 (175,24) Gef. ,, 68,55 ,, 5,28 ,, 7,85%

Pikrat: Gelbe Nadeln aus Alkohol, Smp. 139–140°.

3,204 mg Subst. gaben 0,388 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 743 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S (404,35) Ber. N 13,86% Gef. N 13,66%

5-(p-Chlorphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol<sup>1)</sup> wurden in Salzsäurelösung diazotiert und mit 2 g Kupfer(I)chlorid versetzt. Nach Aufhören der Gasentwicklung wurde auf dem Wasserbad kurz erwärmt, dann mit Soda neutralisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das übergelassene Öl erstarrte in der Kälte und konnte durch Vakuumsublimation bei 95–110° gereinigt werden. Smp. 43–44°. Ausbeute 0,52 g (52% der Theorie).

4,056 mg Subst. gaben 8,22 mg CO<sub>2</sub> und 1,138 mg H<sub>2</sub>O  
 4,420 mg Subst. gaben 0,278 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 740 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NCIS Ber. C 55,24 H 3,09 N 7,16%  
 (424,77) Gef. ,, 55,31 ,, 3,14 ,, 6,97%

Pikrat: Aus Alkohol, Smp. 169–170°.

2,284 mg Subst. gaben 0,275 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 742 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>ClS (424,77) Ber. N 13,19% Gef. N 13,42%

5-(p-Bromphenyl)-thiazol. Wurden 1,1 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol in Bromwasserstoffsäurelösung diazotiert, mit 2 g frisch gefälltem Kupfer versetzt und nach beendeter Reaktion kurz erwärmt, so konnten aus der mit Soda neutralisierten Lösung durch Ausäthern und Wasserdampfdestillation des Ätherrückstandes 0,67 g (45% der Theorie) eines sehr reinen Präparates gewonnen werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther schmolz das 5-(p-Bromphenyl)-thiazol bei 66–67°.

3,981 mg Subst. gaben 0,208 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 753 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>NBrS (240,12) Ber. N 5,83% Gef. N 5,97%

Pikrat: Smp. 182–183°, aus Alkohol.

3,324 mg Subst. gaben 0,348 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 744 mm)  
 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>BrS (469,23) Ber. N 11,94% Gef. N 11,86%

5-(p-Tolyl)-thiazol. 2,65 g p-Methyl- $\omega$ -amino-acetophenon-hydrochlorid<sup>2)</sup> wurden mit 12 g 100-proz. Ameisensäure und 0,8 g wasserfreiem Natriumformiat 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand 8mal mit je 15 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers blieben 1,1 g (43,5% der Theorie) rohes  $\omega$ -Formamino-p-methyl-acetophenon zurück. Diese in der Literatur nicht beschriebene Verbindung wurde jedoch nicht rein dargestellt, sondern direkt mit 2 g Phosphorpentasulfid auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 10 Minuten war die Reaktion beendet. Es wurde mit wenig Wasser versetzt, dann mit 100 cm<sup>3</sup> Salzsäure (1:1) erwärmt und die Lösung filtriert. Aus dem alkalisch gemachten Filtrat konnte mit Wasserdampf das 5-(p-Tolyl)-thiazol abgetrieben werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther resultierten 410 mg 5-(p-Tolyl)-thiazol (38% der Theorie) vom Smp. 87°.

3,822 mg Subst. gaben 9,63 mg CO<sub>2</sub> und 1,678 mg H<sub>2</sub>O  
 4,059 mg Subst. gaben 0,290 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 741 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NS Ber. C 68,51 H 5,14 N 7,99%  
 (175,24) Gef. ,, 68,76 ,, 4,91 ,, 7,93%

<sup>1)</sup> Dissertation C. Becker, Basel 1948.

<sup>2)</sup> H. Ryan, B. 31, 2132 (1898).

5-(p-Oxyphenyl)-thiazol. 0,9 g 5-(p-Aminophenyl)-thiazol wurden in schwefelsaurer Lösung diazotiert und nach Eintropfen in 50-proz. Schwefelsäure von 60° 10 Minuten im Sieden gehalten. Nach Erkalten wurde genau neutralisiert, das ausgefallene 5-(p-Oxyphenyl)-thiazol abgetrennt und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 580 mg (64% der Theorie). Smp. 235—236°.

4,121 mg Subst. gaben 9,242 mg CO<sub>2</sub> und 1,460 mg H<sub>2</sub>O

3,674 mg Subst. gaben 0,261 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (27°, 741 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

(177,21) Gef. ,, 61,20 ,, 3,97 ,, 7,88%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (*E. Thommen* und *V. Grieder*), zum Teil dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (*Dr. H. Gysel*).

Wir möchten auch an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* und der *J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung* für die Unterstützung der Untersuchungen unseren verbindlichsten Dank sagen.

### Zusammenfassung.

Es wird eine Reihe von in p-Stellung substituierten Derivaten der drei isomeren Phenylthiazole beschrieben. Einige dieser Verbindungen hemmen Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung.

Anstalt für anorganische Chemie und Hygienische Anstalt  
der Universität Basel.

## 166. Untersuchungen über Organextrakte und Harn.

18. Mitteilung<sup>1</sup>).

### Über die biochemische Oxydation von $\beta$ -Jonon im Tierkörper

von *V. Prelog* und *H. L. Meier*

(16. VI. 50.)

In unserem Laboratorium wurden in der letzten Zeit<sup>2</sup>) aus dem Harn von trächtigen Stuten mehrere Jonon-Derivate isoliert, die in 5-Stellung eine Oxy- oder Keto-Gruppe tragen. Einige von diesen Verbindungen konnten auch im Castoreum aus der Riechdrüse des Bibers nachgewiesen werden<sup>3</sup>). In einer der früheren Mitteilungen<sup>4</sup>) wurde die Ansicht ausgesprochen, dass es sich wahrscheinlich um Abbauprodukte der Carotinoide handelt. Carotinoide dürften zu den Jonon-Derivaten aus Harn in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie

<sup>1</sup>) 17. Mitt. Helv. **32**, 2435 (1949).

<sup>2</sup>) Vgl. *V. Prelog, J. Führer, R. Hagenbach & R. Schneider*, Helv. **31**, 1799 (1948); *V. Prelog & R. Schneider*, Helv. **32**, 1632 (1949); *V. Prelog & B. Vaterlaus*, Helv. **32**, 2082 (1949).

<sup>3</sup>) Vgl. *E. Lederer, V. Prelog & R. Schneider*, Helv. **31**, 2133 (1948).

<sup>4</sup>) Helv. **31**, 1804 (1948).