

71. Richard Kuhn, Günter Quadbeck und Erich Röhm: 2-Acetylthiazolin

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie]

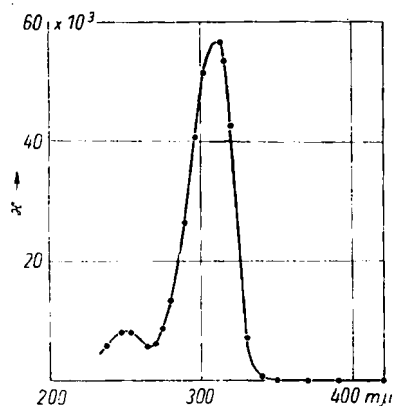
(Eingegangen am 6. November 1952)

Aus 2-Methylthiazolin und Keten wird 2-Acetylthiazolin erhalten, das mit Kupfersalzen eine Komplex-Verbindung liefert und im Rattenschwanz-Test blutdrucksenkend wirkt.

Das aus *N*-Acetyl-cysteamin und Keten gewonnene *N,S*-Diacetyl-cysteamin¹⁾, $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$, vom Schmp. 29–30° enthält in ganz geringen Mengen eine Substanz, die mit Eisen(III)-chlorid eine braunrote Färbung gibt und in Alkohol ein Absorptionsmaximum bei 312 μ zeigt. Die reine Diacetyl-Verbindung vom Schmp. 30.5° (eingetauchtes Thermometer) läßt sich durch sorgfältige Fraktionierung i. Vak. gewinnen. Sie ist etwas leichter flüchtig als die bei 312 μ absorbierende Substanz. Aus 510 g rohem Diacetylcysteamin konnte durch fraktionierte Destillation mit einer 70 cm hohen Kolonne (Außenheizung, Raschig-Ringe von 5 mm \varnothing , Durchmesser der Kolonne 5 cm) bei $\sim 115^\circ/3$ Torr etwa 1 g eines von Kristallen durchsetzten Öls gewonnen werden, das aus Aceton farblose Nadeln vom

Schmp. 101° lieferte. Diese Nadeln gaben starke Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid und lieferten mit Kupfer(II)-acetat eine grüne, in Chloroform lösliche Komplex-Verbindung. Das Absorptions-Spektrum ist in der Abbild. 1 dargestellt.

Die bei 101° schmelzende Substanz hat die Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_9\text{ONS}$. Sie leitet sich somit vom Cysteamin $\text{C}_2\text{H}_7\text{NS}$ ab durch Anlagerung von 2 Moll. Keten, $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$, und Abspaltung von 1 H_2O . Man kann sie in einer Ausbeute von 65% d. Th. gewinnen, wenn man Keten auf 2-Methylthiazolin einwirken läßt. Sie gibt bei der Oxydation mit Chromsäure 0.97 Moll. Essigsäure, mit Methylmagnesiumjodid 1.08 Moll. Methan und beim Erhitzen mit



Abbild. 1.

Absorptions-Spektrum von I

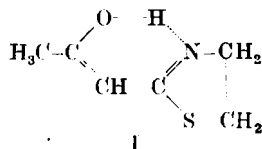
Bromwasser in salzsaurer Lösung 0.81 Moll. Taurin. Mit Brom in wäßriger Lösung fallen farblose Blättchen vom Schmp. 128°, die der Formel $\text{C}_6\text{H}_8\text{ONBrS}$ entsprechen. Mit Diazoniumsalzen erfolgt in alkalischer Lösung Kupplung zu leuchtend roten Farbstoffen.

Nach Darstellung und Eigenschaften handelt es sich um die Enolform des 2-Acetylthiazolins (I). Von dieser leitet sich auch das in olivgrünen, stark glänzenden, rhombischen Blättchen kristallisierende, komplexe

¹⁾ R. Kuhn u. G. Quadbeck, Chem. Ber. 84, 844 [1951].

Kupfer(II)-Salz ab, das aus den Komponenten in methanol. Lösung momentan entsteht und dessen Zerlegung (durch Schwefelwasserstoff in Chloroform-Lösung) die farblosen Nadeln vom Schmp. 101° zurückliefert.

Bei der Umsetzung von Keten mit 2-Methylthiazolin, für dessen Darstellung im Versuchsteil ein neues Verfahren angegeben wird (Wasserabspaltung aus *N*-Acetyl-cysteamin mit Kieselgel), erhält man zunächst ein Produkt, das noch keinen Kupferkomplex bildet. Dieses geht erst beim Erhitzen, wobei bei 140–150° eine exotherme Reaktion erfolgt, oder beim Behandeln mit Natronlauge in das 2-Acetyl-thiazolin(I) über. Vermutlich erfolgt primär



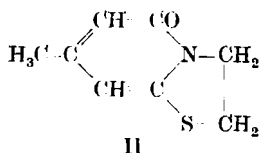
eine Anlagerung des Ketens an die Gruppierung $\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{NH}-}{\underset{\text{S}-}{\text{C}}}$ der Methylenbase des 2-Methylthiazolins in Analogie zum Verhalten von Schiffischen Basen mit beweglichen Doppelbindungen²⁾.

Reinstes *N,S*-Diacetyl-cysteamin (Schmp. 30,5°) wirkt im Rattenschwanz-Test schwächer blutdrucksenkend als die in unserer letzten Mitteilung beschriebenen Präparate, die geringe Mengen von 2-Acetylthiazolin enthielten. Die mit 200 mg/kg Ratte erzielte Senkung hält nur kurze Zeit an. Nach 1–2 Stdn. hat der Blutdruck wieder den Ausgangswert erreicht. Die Wirkung des 2-Acetylthiazolins ist viel stärker und viel länger anhaltend. Schon 2 mg/kg senken bei intraperitonealer Gabe den normalen Blutdruck der Ratte um 30–40%. Gibt man 20 mg/kg, so wird der Normalwert erst nach 24–36 Stdn. wieder erreicht. Da die Substanz gegen verd. Mineralsäuren empfindlich ist, war keine Wirkung nach peroraler Zufuhr festzustellen. Rectal verabreicht ist sie an der Ratte wirksam.

Der an der Carotis gemessene Blutdruck wird bei Hund, Kaninchen und Ratte nicht beeinflusst. Die Senkung des Blutdrucks erfolgt somit offensichtlich nur im Bereich der peripheren Gefäße.

Läßt man Keten längere Zeit bzw. in großem Überschuß auf 2-Methylthiazolin einwirken, so geht die Menge des 2-Acetylthiazolins (Schmp. 101°) zurück, und man erhält eine bei 104–105° schmelzende Verbindung $\text{C}_8\text{H}_9\text{ONS}$,

deren Bruttoformel auf die Addition von 1 weiteren Mol. Keten und Abspaltung von $1\text{H}_2\text{O}$ schließen läßt. Für dieses Produkt, das weder eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion noch einen Kupferkomplex gibt, ist die Formel II in Betracht zu ziehen. „Erschöpfende Ketenisierung“ von Acetyl-, Diacetyl- und Triacetyl-



cysteamin, von 2-Methyl- und 2-Acetylthiazolin führt – ebenso wie langdauernde Einwirkung von Keten auf Harnstoff, Thioharnstoff, 4-Methylthiouracil und Anilin – zur Bildung von Diacetamid $\text{HN}(\text{CO}\cdot\text{CH}_3)_2$ in reichlichen Mengen.

Bei der thermischen Zersetzung des primären Additionsproduktes von Keten an 2-Methylthiazolin erhielten wir neben der 2-Acetyl-Verbindung auch farblose Nadeln vom Schmp. 67–68°, die sich als frei von Stickstoff erwiesen. Nach Elementaranalyse und Mol.-Gew.-Bestimmung könnte sich das noch unbekannte *S,S'*-Diacetyl-dithioglykol, $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{CO}\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$, gebildet haben.

Reines *N,N,S*-Triacetyl-cysteamin¹⁾ schmilzt bei 41–42°.

²⁾ Vergl. V. E. Haury u. S. A. Ballard, Franz. Pat. 951 655 (C. 1950 II, 1876); M. Coenen, Chem. Ber. 80, 546 [1947].

Bei der Darstellung von *N*-Acetyl-cysteamin aus Thioessigsäure und Äthylenimin¹⁾ erhält man Ausbeuten von 90–95% d.Th., wenn man ganz reine (farblose) Thioessigsäure verwendet. Hat man eiweißhaltige Thioessigsäure, so nehme man nur die dem Gehalt an Thioessigsäure äquivalente Menge an Äthylenimin; andernfalls sinken die Ausbeuten an *N*-Acetyl-cysteamin beträchtlich und es wird *N,N'*-Diacetyl-lanthiamin (= β,β' -Diacetamino-diäthylsulfid, $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$), farblose Nadeln vom Schmp. 101–102°, gebildet. Das für die folgenden Versuche benötigte *N*-Acetyl-cysteamin haben wir in einer Ausbeute von 81% d.Th. durch Umsetzung von *N*-Acetyl-äthylenimin mit Schwefelwasserstoff dargestellt.

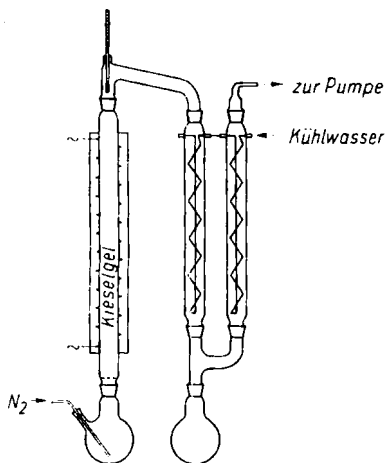
Beschreibung der Versuche

N-Acetyl-cysteamin: 170 g *N*-Acetyl-äthylenimin (nach H. Bestian³⁾) werden mit dem doppelten Vol. Methanol versetzt und in eine mit Raschig-Ringen gefüllte Füllkörpersäule von 180×5 cm von oben her eingetropft. Von unten wird in die Füllkörpersäule ein gleichmäßiger Schwefelwasserstoff-Strom so eingeleitet, daß am oberen Ende der Säule nur noch wenig Schwefelwasserstoff austritt. Die Zutropfgeschwindigkeit wird so geregelt, daß die Hauptreaktionswärme etwa in der Mitte der Säule auftritt. Nachdem alles *N*-Acetyl-äthylenimin verbraucht ist (nach etwa 4 Stdn.), wird mit 100 ccm Methanol nachgespült und das Reaktionsprodukt fraktioniert. Bei 156°/14 Torr gehen 195 g *N*-Acetyl-cysteamin (81% d.Th.) über. Dieses ist in seinen Eigenschaften identisch mit dem früher auf anderem Wege¹⁾ gewonnenen Produkt.

Der Destillations-Rückstand erstarrt beim Abkühlen in langen Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 101–102° schmelzen. Diese Verbindung hat die Zusammensetzung $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ und konnte als Diacetyl-lanthiamin (β,β' -Diacetamino-diäthylsulfid) identifiziert werden.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (204.2) Ber. C 46.97 H 7.90 N 13.72 S 15.70

Gef. C 47.12 H 7.92 N 13.35 S 15.62



Abbild. 2. Destillations-Apparatur zur Darstellung von 2-Methyl-thiazolin

2-Methyl-thiazolin: In eine mit Kieselgel (Korngröße etwa 8 mm \varnothing) gefüllte, auf 250° geheizte Füllkörpersäule (80×4 cm) werden bei etwa 14 Torr 170 g *N*-Acetyl-cysteamin im Stickstoff-Strom destilliert. Die Destillationsgeschwindigkeit wird so geregelt, daß 10 cm über der Füllung der Gasstrom die Temperatur von 110° nicht überschreitet. Das Reaktionsprodukt wird über einen absteigenden Dimroth-Kühler von 60 cm Länge in die Vorlage geleitet. Zwischen der Vorlage und der Pumpe ist nochmals ein aufsteigender Kühler gleicher Größe angeordnet, um noch letzte Thiazolin-Reste zu kondensieren (Abbild. 2). Das Destillat wird bei normalem Druck fraktioniert, die zwischen 100 und 150° übergangende Fraktion mit Kaliumhydroxyd getrocknet und nochmals destilliert. Bei 144°/756 Torr gehen 100 g (70% d.Th.) 2-Methyl-thiazolin über.

2-Acetyl-thiazolin (I): In 50 g 2-Methyl-thiazolin wird 4 Stdn. ein kräftiger Keten-Strom (0.64 Mol/Stde.)⁴⁾ eingeleitet. Es tritt hierbei Erwärmung ein, die gegen Ende des Einleitens wieder abklingt. Das Reaktionsprodukt wird mit 500 ccm 8-proz.

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 566, 224 [1950].

⁴⁾ G. Quadbeck, Chem.-Ing.-Techn. 24, 210 [1952].

Natronlauge versetzt und im Extraktor mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wird mit wenig Tierkohle behandelt, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther bei gewöhnl. Druck verdampft. Um eine Überhitzung zu vermeiden, werden die letzten 20 ccm Äther i. Vak. abgetrieben. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert, wobei man 45 g (63.5% d. Th.) eines fast farblosen Produktes erhält. Nochmalige Kristallisation aus Aceton (unter Zusatz von Tierkohle) liefert farb- und geruchlose Nadeln vom Schmp. 101°.

C_6H_9ONS (143.1) Ber. C 50.30 H 6.34 N 9.79 S 22.40 (C)CH₃ 10.48 1 akt.H
Gef. C 50.45 H 6.51 N 9.56 S 22.43 (C)CH₃ 10.17 1.09 akt.H

In Wasser von 20° läßt sich eine 1-proz. Lösung herstellen. Das UV-Spektrum der Lösung in Alkohol zeigt ein kleines Maximum bei 250 m μ und ein starkes Maximum bei 312 m μ (Abbild. 1).

Nebenprodukte bei der Herstellung von 2-Acetylthiazolin: Aus dem Rückstand der Ätherextraktion läßt sich, vor allem wenn länger mit Keten behandelt wird, als weiteres Acetylierungsprodukt des 2-Methylthiazolins eine Verbindung mit dem Schmp. 104–105° erhalten. Zur Isolierung wird mit Aceton versetzt, die wäßr. Phase abgetrennt, die Aceton-Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt eine krist. Masse, die nach Umkristallisieren aus Aceton farblos mit dem angegebenen Schmelzpunkt erhalten wird (II?).

C_6H_9ONS (167.1) Ber. C 57.40 H 5.42 N 8.38 S 19.17 (C)CH₃ 8.98 0 akt.H
Gef. C 57.19 H 5.49 N 8.07 S 18.82 (C)CH₃ 2.00 0 akt.H

Aus dem Reaktionsprodukt von 2-Methylthiazolin und Keten läßt sich mit wesentlich schlechterer Ausbeute (20% d. Th.) 2-Acetylthiazolin auch durch Destillation gewinnen. Bei einem Druck von 7 Torr und 160–170° geht ein Öl über, aus dem teilweise schon im Kühler das 2-Acetylthiazolin auskristallisiert. Außer diesem läßt sich durch längeres Stehenlassen im Kühlschränk noch eine Verbindung mit dem Schmp. 67 bis 68° abscheiden. Diese ist stickstoff-frei und entspricht der Zusammensetzung $C_6H_{10}O_2S_2$.

$C_6H_{10}O_2S_2$ (178.2) Ber. C 40.40 H 5.65 S 35.98 (C)CH₃ 16.86
Gef. C 40.26 H 5.56 S 36.13 (C)CH₃ 15.44 Mol.-Gew. 223 (Rast)

2-Acetylthiazolin bildet ein bei 133° schmelzendes Pikrat.

$C_6H_9ONS \cdot C_6H_3O_7N_3$ (372.2) Ber. C 38.69 H 3.25 N 15.05
Gef. C 39.00 H 3.28 N 15.25

Durch methylalkohol. Kupferacetat-Lösung wird in methanol. Lösung ein chloroformlösliches, olivgrünes Kupfer-Komplexsalz gefällt; Schmp. 185°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2S_2Cu$ (347.8) Ber. C 41.40 H 4.64 N 8.06 S 18.44
Gef. C 41.45 H 4.70 N 7.87 S 18.39

Oxydativer Abbau von 2-Acetylthiazolin mit Br₂ in Salzsäure: 5 g 2-Acetylthiazolin werden in 100 ccm 2*n* HCl gelöst und unter Erwärmung auf dem Dampfbad so lange mit Bromwasser versetzt, bis keine Entfärbung mehr eintritt. Hierbei fällt zuerst ein farbloser Niederschlag, der nach kurzer Zeit wieder in Lösung geht, aus. Nach Beendigung der Reaktion wird noch ein kleiner Überschuß an Brom zugegeben und 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Es wird i. Vak. eingedampft und das ausgeschiedene Kristallinat mehrmals mit Äthanol gewaschen. Anschließend wird in wenig heißem Wasser aufgenommen, durch ein Faltenfilter gegossen und in der Hitze mit dem doppelten Vol. Äthanol versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert das gebildete Taurin in schön ausgebildeten langen Nadeln aus (3.6 g).

$C_2H_7O_3NS$ (125.1) Ber. C 19.18 H 5.64 N 11.20 S 25.62
Gef. C 19.41 H 5.82 N 10.99 S 25.72

Reaktion von 2-Acetylthiazolin mit Brom in der Kälte: Setzt man eine wäßr. Lösung von 2-Acetylthiazolin in der Kälte mit Bromwasser um, so fallen weiße Blättchen aus, die man durch sofortiges Absaugen isolieren kann. Die abgesaugten Kristalle werden zweimal aus Äthanol umkristallisiert und schmelzen bei 128° (Zers.).

C_6H_9ONBrS (222.0) Ber. C 32.42 H 3.63 N 6.31 S 14.44 Br 35.99
Gef. C 32.72 H 3.69 N 6.40 S 14.39 Br 35.79

Prüfung von 2-Acetylthiazolin an der Ratte: 2 mg/kg Ratte bewirken bei intraperitonealer Injektion eine Senkung des normalen Blutdruckes⁵⁾ um 30–40%. Der Normalwert wird nach etwa 5 Stdn. wieder erreicht. 20 mg/kg intraperitoneal oder rectal gegeben, senken den Blutdruck der Ratte von 120–130 mm Hg auf 50–70 mm Hg. Der Ausgangswert wird erst nach 24–36 Stdn. wieder erreicht. Dosen von 200 mg/kg Ratte führen zu einer lang anhaltenden Erschlaffung der Muskulatur. Erst Dosen von 1200 mg/kg wirken bei einzelnen Tieren tödlich. 400 mg/kg Hund führen zu einer etwa 12 Stdn. anhaltenden Muskeler schlaffung. Tägliche Gaben von 50 mg/kg (sbc.) werden während einer Beobachtungszeit von 38 Tagen von der Ratte gut vertragen. Durch 40 mg/kg Ratte wird bei peroraler Zufuhr der Blutdruck nicht nennenswert beeinflußt.

72. Géza Zemplén, László Mester und Ede Eckhart: Darstellung der Zuckertetrazolium-Verbindungen

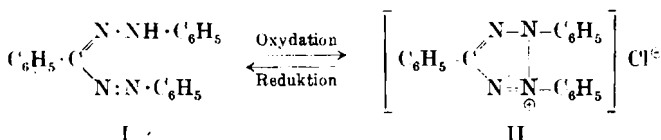
[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Universität Budapest]

(Eingegangen am 20. November 1952)

Aus dem *d*-Galakto-diphenyl-formazan-pentaaacetat wurde durch Oxydation mit Bleitetraacetat das *d*-Galakto-diphenyl-tetrazoliumchlorid-pentaaacetat dargestellt und aus diesem das *d*-Galakto-diphenyl-tetrazoliumchlorid.

Unlängst berichteten wir¹⁾ über die Darstellung der Zuckerformazane und ihre Konstitutionsermittlung²⁾. Nun versuchten wir die Darstellung von Zuckertetrazolium-Verbindungen aus den entsprechenden Zuckerformazanen.

Es ist längst bekannt, daß die einfachen Formazane durch Oxydation in Tetrazolium-Derivate überführbar sind. So stellten z. B. H. von Pechmann u. P. Runge³⁾ durch Oxydation von Triphenylformazan (I) schon im Jahre 1894 Triphenyltetrazoliumchlorid (II) dar. Diese Verbindung wurde in den letzten Jahren unter dem gekürzten Namen „T.T.C.“ als biologischer Indicator verwendet⁴⁾. Sie besitzt gegenüber anderen Redox-indicatoren den Vorteil, in reduziertem Zustand lebhaft rot zu sein, während das Oxydationsprodukt farblos ist. Bei der Oxydation findet folgender Vorgang statt:



Neuerdings wurden mehrere Tetrazolium-Verbindungen dargestellt, um darunter weniger toxische Substanzen auffinden zu können⁵⁾.

⁵⁾ Methode von J. R. Williams, A. Grollmann u. T. R. Harrison, Journ. clin. invest. 18, 373 [1939]; vergl. G. Schloss, Helv. Med. Acta 1945, 777.

¹⁾ G. Zemplén u. L. Mester, M. Tud. Ak. III. és VI. oszt. Közleményei 1, 1 [1951] (Ungarisch); Acta chim. Acad. Sci. hung. 2, 9 [1952].

²⁾ G. Zemplén u. L. Mester, M. Tud. Ak. Kémiai Tud. Oszt. közleményei 1, 74 [1952] (Ungarisch); G. Zemplén, L. Mester, A. Messmer u. E. Eckhart, Acta chim. Acad. Sci. hung. 2, 25 [1952]. ³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2920 [1894].

⁴⁾ R. Kuhn u. D. Jerchel, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 948 [1942]; Zusammenfassende Literatur: W. Ried, Angew. Chem. 64, 391 [1952].

⁵⁾ W. Antopol, S. Glaubach u. L. Goldmann, Publ. Health Rep. 63, 1231 [1948]; D. Jerchel u. H. Fischer, Liebigs Ann. Chem. 563, 200, 208 [1949]; S. W. Fox u. E. H. Atkinson, J. Amer. chem. Soc. 72, 3629 [1950].