

Die freie Base wurde aus dem Hydrojodid analog IV in stufenförmigen, farblosen Pyramiden vom Schmp. 50° gewonnen. Leicht löslich in Aceton und Methanol, mäßig in Petroläther, fast unlöslich in Wasser. Die Verbindung ist bei Raumtemperatur beständig.

$C_{10}H_{11}N_3S$ (205.3) Ber. N 20.47 S 15.62 Gef. N 20.22 S 15.71

Pikrat: Aus dem Hydrojodid in wäßriger Lösung. Gelbe Stäbchen vom Schmp. 182°.

$C_{10}H_{11}N_3S \cdot C_6H_5O_7N_3$ (434.4) Ber. N 19.35 Gef. N 19.59

Absorptionsspektren: 0,0001 *m* wäßr. (Abbild. 1) bzw. methanol. Lösungen (Abbild. 2) wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer gemessen.

11. Hans Beyer und Ulrich Schultz: Über Thiazole, XVIII. Mitteil.*): Über die Synthese von 2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-thiazolen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald]

(Eingegangen am 4. November 1953)

Es wird die Darstellung des 2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-4-phenyl-thiazols beschrieben.

Aus der Literatur sind zahlreiche Verbindungen bekannt, bei denen der Einbau einer Zuckerkette in heterocyclische Ringsysteme in der Weise erfolgte, daß ein, zwei oder auch drei Kohlenstoffatome des Zuckermoleküls dem Heterocyclus angehören. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf das kürzlich erschienene Referat „Heterocyclische Verbindungen aus Zuckern“ von H. Vogel¹⁾. Danach und nach unserer Kenntnis ist es bisher nicht gelungen, einfache Zucker in den Thiazolkern einzubauen. Lediglich in einem Fall war es durch Kondensation von einfachen Zuckern mit Cystein möglich, zu Zuckerabkömmlingen der Thiazolidin-carbonsäure (4)²⁾ zu kommen.

Für die von uns geplanten Untersuchungen war die Arbeit von C. Neuberg und H. Wolff³⁾ von Interesse, wonach bei der Einwirkung von Phenyl- bzw. Allyl-senföl auf *d*-Glucosamin in glatter Reaktion 1-Phenyl (bzw. Allyl)-2-mercapto-4-[*d*-arabo-tetraoxybutyl]-imidazol entsteht. Als Zwischenprodukt bildet sich hierbei *N*-[Anilino-thioformyl]-[bzw. *N*-(Allylamino-thioformyl)]-*d*-glucosamin, das anschließend unter Wasseraustritt in das Imidazolderivat übergeht. Demnach reagiert bei gleichzeitiger Anwesenheit einer Sulfhydryl- und einer sekundären Aminogruppe bevorzugt die letztere. Würde sich die SH-Gruppe an der Wasserabspaltung beteiligen, so müßte ein Thiazolylzucker entstehen, in dem die C-Atome 1 und 2 des Glucosemoleküls dem Thiazolring angehören. Eine derartige Kondensation ließ sich bisher nicht realisieren. Ein weiteres Beispiel dafür, daß das lactolische Hydroxyl des Zuckers vornehmlich mit einer Aminogruppe reagiert, ist die Bildung des *d*-Glucose-thioharnstoffs⁴⁾ aus der *d*-Glucose und Thioharnstoff in Gegenwart von Salzsäure.

Um zu durch Zucker-Reste substituierten Thiazol-Derivaten zu gelangen, haben wir zunächst die Einwirkung von Thioharnstoff auf Acetobromglucose genauer untersucht und dabei festgestellt, daß der Reaktionsablauf weitgehend von den Versuchsbedingungen abhängt. Diese Umsetzung wurde be-

*) XVII. Mitteil.: H. Beyer u. W. Schindler, Chem. Ber. **86**, 1410 [1953]; vergl. U. Schultz, Diplomarbeit Greifswald 1952.

¹⁾ Österr. Chem.-Ztg. **53**, 201 [1952].

²⁾ M. P. Schubert, J. biol. Chemistry **130**, 601 [1939]; (C. 1940 I, 1198); G. Ågren, Enzymologia [Den Haag] **9**, 321 [1941].

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3840 [1901].

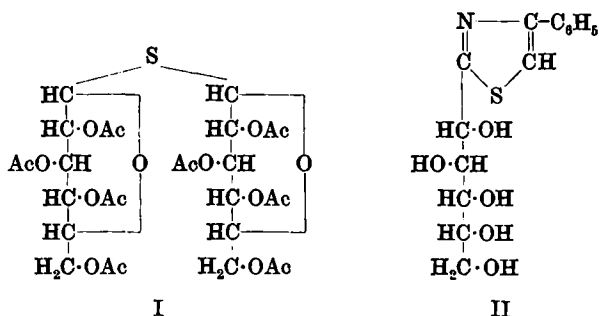
⁴⁾ B. Helferich u. W. Kosche, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 71 [1926].

reits von W. Schneider und K. Eisfeld⁵⁾ in Toluol durchgeführt und dabei auf ziemlich umständliche Weise das Hydrobromid des Tetraacetyl-iso-thioharnstoff-*S-d*-glucosids gewonnen. Dasselbe Hydrobromid isolierten wir nach 2-stdg. Erhitzen äquimolekularer Mengen Acetobromglucose und Thioharnstoff in absol. Alkohol in etwa gleicher Ausbeute. Um den störenden Einfluß des freiwerdenden Bromwasserstoffs auszuschalten, setzten wir 1 Mol. Acetobromglucose mit 2 bis 3 Moll. Thioharnstoff um und erhielten in über 50-proz. Ausbeute gleich das freie Tetraacetyl-isothioharnstoff-*S-d*-glucosid.

Arbeitet man dagegen bei Gegenwart von Natriumcarbonat als säurebindendem Mittel, so nimmt die Reaktion einen anderen Verlauf und führt zu dem früher⁶⁾ aus Acetobromglucose und Kaliumsulfid dargestellten Oktaacetyl-diglycosyl-sulfid (I). Hieraus kann man folgern, daß die Sulfhydrylgruppe des Isothioharnstoffs in schwach alkalischem Medium primär mit der Acetobromglucose unter Abspaltung von Bromwasserstoff das Tetraacetyl-isothioharnstoff-*S-d*-glucosid bildet, das anschließend an seiner stark polarisierten C-S-Bindung eine Hydrolyse zu *d*-Thioglucose und Harnstoff erleidet. Die *d*-Thioglucose bzw. ihr Natriumsalz reagiert dann mit einem weiteren Molekül Acetobromglucose zum Oktaacetat des Diglycosyl-sulfids.

Unsere Bemühungen, das Tetraacetyl-isothioharnstoff-*S-d*-glucosid über die acetyl-freie Verbindung zum Thiazolderivat zu kondensieren, hatten keinen greifbaren Erfolg. Zwar ergab die Verseifung mit katalytischen Mengen Natriummethylats⁷⁾ einen stickstoff-schwefelhaltigen Sirup, der im Vak.-Exsiccator erst nach Wochen kristallisierte, jedoch konnte die äußerst hygroskopische Kristallmasse noch nicht analysenrein gewonnen werden. Weiterhin haben wir Triacetyl-glucal-dichlorid⁸⁾ und 2-Chlor-triacetyl-glucose⁹⁾ mit Thioharnstoff umgesetzt und dabei in beiden Fällen einen halogenfreien Sirup isoliert, der bisher keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Diese Untersuchungen werden fortgesetzt.

Während die Umsetzung von Acetobromglucose mit Thioamiden, z. B. Thioharnstoff, nicht zu Thiazolylzuckern führte, gelang die Synthese des 2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-4-phenyl-thiazols (II) aus Pentaacetyl-*d*-glucosäure-thioamid mit Chloracetophenon im Sinne der Hantzschschen Thiazolsynthese.



⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1260 [1928].

⁶⁾ W. Schneider u. F. Wrede, Ber. dtsh. chem. Ges. **50**, 797 [1917].

⁷⁾ G. Zemlén, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 1258 [1926].

⁸⁾ S. N. Danilow u. A. M. Hachokidse, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2130 [1936].

Das für die Darstellung des Thioamids erforderliche Pentaacetyl-*d*-gluconsäure-nitril wurde nach dem Verfahren von G. Zemplén⁹⁾ gewonnen und dieses dann mit Schwefelwasserstoff in das gut kristallisierende, rechtsdrehende Pentaacetyl-*d*-gluconsäure-thioamid übergeführt. Die Kondensation des letzteren mit Chloracetophenon in Gegenwart von Natriumacetat liefert das kristallisierte, rechtsdrehende 2-[*d*-gluco-Pentaacetyl-pentyl]-4-phenyl-thiazol. Die Ausbeute hängt stark von der Verdünnung, der Temperatur und der zur Pufferung verwendeten Menge an Natriumacetat ab. Die Verseifung der Pentaacetylverbindung mit Natriummethylat⁷⁾ führte zu dem rechtsdrehenden 2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-4-phenyl-thiazol (II) vom Schmp. 162^o.

Beschreibung der Versuche

Hydrobromid des Tetraacetyl-isothioharnstoff-*S-d*-glucosids: Eine Lösung von 4.1 g Acetobromglucose ($\frac{1}{100}$ Mol) in 60 ccm absol. Alkohol wurde mit der äquivalenten Menge Thioharnstoff etwa 2 Stdn. auf 50^o erwärmt. Nach dem Einengen i.Vak. bei 35–40^o kristallisierten lange Nadeln aus, die aus heißem Alkohol unter Zugabe von Tierkohle umgelöst wurden. Das Hydrobromid ist ziemlich leicht in Wasser und heißem Alkohol löslich, dagegen unlöslich in Aceton. Nach mehrfachen Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt es bei 191^o (Literatur⁵⁾ 192^o). Ausb. 1.6 g (33% d.Th.).

$C_{15}H_{22}O_9N_2S \cdot HBr$ (487.3) Ber. N 5.75 Gef. N 5.60

Tetraacetyl-isothioharnstoff-*S-d*-glucosid: 4.1 g Acetobromglucose ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden in 25 ccm Aceton mit 2 g Thioharnstoff (ca. $\frac{3}{100}$ Mol) auf dem Wasserbad 1 Stde. unter Rühren auf 40–50^o erwärmt. Aus der vom ungelösten Rückstand abfiltrierten Lösung schieden sich über Nacht feine Nadeln aus. Man löst sie in absol. Alkohol, filtriert und versetzt die Lösung mit Äther bis zur Trübung. Die ausfallenden farblosen Nadeln schmelzen bei 198^o. Ausb. 2.2 g (54% d.Th.).

$C_{15}H_{22}O_9N_2S$ (406.4) Ber. N 6.89 Gef. N 6.76

Oktaacetyl-digluco-sulfid (I): 8.2 g Acetobromglucose ($\frac{1}{50}$ Mol) wurden mit 1.5 g Thioharnstoff ($\frac{1}{50}$ Mol) und 2 g Natriumcarbonat ($\frac{1}{50}$ Mol) in 100 ccm absol. Alkohol geschüttelt. Nach 10 Stdn. war die Kohlendioxydentwicklung beendet. Man engte i.Vak. auf etwa 60 ccm ein und saugte den Niederschlag bei 0^o ab. Nach Digerieren mit warmem Wasser wurde er aus heißem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 174^o (Literatur⁶⁾ 174^o).

$C_{28}H_{38}O_{18}S$ (694.6) Ber. C 48.41 H 5.51 $(CH_3CO)_8$ 49.57 Gef. C 48.61 H 5.78 CH_3CO 49.78

Pentaacetyl-*d*-gluconsäure-thioamid: Durch eine Lösung von 15 g Pentaacetyl-*d*-gluconsäure-nitril⁹⁾ in 100 ccm Alkohol wurde mittels einer Glasfritte ein kräftiger Schwefelwasserstoff-Strom geblasen. Sobald die Lösung mit H_2S gesättigt war, fügte man allmählich 1 ccm konz. Ammoniak hinzu. Unter weiterem Einleiten von Schwefelwasserstoff hielt man die Lösung 1–1 $\frac{1}{2}$ Stdn. bei 50^o und trug sie dann in 250 ccm Eiswasser ein. Nach 2-stdg. Stehenlassen bei 0^o saugte man den krist. Niederschlag ab und kristallisierte ihn aus siedendem Alkohol um. Die erhaltenen farblosen, schräg abgeschnittenen Blättchen schmelzen bei 154^o. Ausb. 11 g (67% d.Th.). Die Substanz ist in Aceton, Chloroform, Eisessig und verd. Natronlauge löslich, dagegen in Wasser und Benzol unlöslich.

$[\alpha]_D^{20}$: + 63^o ($c = 1,0$ in Chloroform)

$C_{16}H_{23}O_{10}NS$ (421.5) Ber. N 3.32 Gef. N 3.37

2-[*d*-gluco-Pentaacetyl-pentyl]-4-phenyl-thiazol: 4.2 g Pentaacetyl-*d*-gluconsäure-thioamid ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden in 30 ccm Eisessig bei Gegenwart von 4 g Natriumacetat unter Rühren bei 50^o tropfenweise mit einer Lösung von 1.5 g ω -Chloracetophenon ($\frac{1}{100}$ Mol) in 10 ccm Eisessig versetzt. Nach etwa 1 Stde. war eine klare

⁹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 168 [1927].

Lösung entstanden, die man in 150 ccm Eiswasser eintrug. Hierbei schied sich sofort ein krist. Niederschlag ab, der mit Wasser gewaschen und in heißem Alkohol gelöst wurde. Auf Zugabe von Wasser fielen derbe, schief-abgeschnittene Blättchen aus (Ausb. 55–65% d.Th.). Nach wiederholtem Umfällen aus Alkohol-Wasser schmilzt die Substanz bei 121°. Sie ist in Alkohol, Chloroform und Äther leicht löslich.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : + 154^{\circ}$ ($c = 1.0$ in Chloroform)

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_{10}\text{NS}$ (521.5) Ber. C 55.27 H 5.22 N 2.69 Gef. C 54.90 H 5.29 N 2.90

2-[*d*-gluco-Pentaoxy-pentyl]-4-phenyl-thiazol (II): 3 g 2-[*d*-gluco-Pentaacetyl-pentyl]-4-phenyl-thiazol wurden in 50 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbad gelöst und mit 15 ccm *n*/10 Natriummethylat etwa 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 20 ccm absol. Methanol, wobei ein krist. Niederschlag ausfiel. Ausb. 1.1 g (61% d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol erhielt man farblose Nadelbüschel, die bei 162° schmolzen. Die Substanz ist in Pyridin löslich, schwerer in Wasser und Methanol.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} : + 96^{\circ}$ ($c = 1.0$ in Pyridin)

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{NS}$ (311.3) Ber. C 54.01 H 5.50 N 4.50 S 10.30 Gef. C 54.03 H 5.55 N 4.60 S 10.23

12. Hans Brockmann und Ernst Meyer: Über den Säurecharakter aromatischer Nitroverbindungen

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 6. November 1953)

Di- und Trinitro-benzolderivate lassen sich in Äthylendiamin als mehrbasige Säuren potentiometrisch titrieren. Sie verhalten sich in diesem Lösungsmittel wie organische Antibasen (Lewis-Säuren). Wegen der beim Titrieren auftretenden Farbumschläge eignen sich die Nitroverbindungen als Indikatoren für die Alkalimetrie in nicht-wäßrigen Lösungsmitteln.

Bei der potentiometrischen Titration von Pikrinsäure mit Natriumcolaminat in Äthylendiamin erfolgt der Potentialsprung, wie wir kürzlich fanden¹⁾, erst nach Verbrauch von drei Äquiv. Base (Abbild. 1). Daß der unerwartete Mehrverbrauch von zwei Äquiv. Colaminat auf eine Acidität der beiden Kern-Wasserstoffatome zurückzuführen ist, wie sie einst V. Meyer²⁾ angenommen hat, war nach den Befunden von Lobry de Bruyn³⁾, der diese Atome nicht durch Natrium ersetzen konnte, von vorneherein unwahrscheinlich und hat sich eindeutig widerlegen lassen. 2.4.6-Trinitro-*m*-kresol, dessen Kern nur ein Wasserstoffatom trägt, sowie 2.4.6-Trinitro-phenetol (II) mit zwei Kern-Wasserstoffatomen verbrauchen nämlich drei Äquiv. Base, d.h. beide ein Äquiv. mehr, als der Zahl der am Ring stehenden Wasserstoffatome entspricht. Der anomale Basenverbrauch unserer Verbindungen muß also andere Gründe haben.

I. Aromatische Nitroverbindungen als Antibasen

Eine befriedigende Erklärung für unsere Beobachtungen ergibt sich auf Grund älterer Befunde über die Reaktion von Trinitrobenzolderivaten mit Alkali und Alkalialkoholaten.

¹⁾ H. Brockmann u. E. Meyer, *Naturwissenschaften* **40**, 242 [1953].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 3153 [1894].

³⁾ *Recueil Trav. chim. Pays Bas* **14**, 89 [1895].