

ALEXANDRU SILBERG, MARGARETA RUSE, HORST MANTSCH¹⁾ und STEFAN CSONTOS

Beiträge zum Studium der Thiazole, IX²⁾

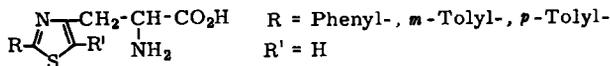
Thiazolylaminosäuren

Aus dem Organischen Laboratorium der Chemischen Fakultät
der Universität Babeş-Bolyai, Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 7. Februar 1964)

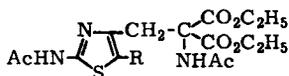
Aus 2-Acetamino-4-chlormethyl-thiazol und Acetaminomalonester entsteht der Thiazolylmethyl-malonester Ia, der sich in 5-Stellung des Thiazolkerns zu Ib nitrieren läßt. Ia und Ib liefern beim Verseifen die entsprechenden β -[2-Amino-thiazolyl-(4)]-alanin-Derivate.

Bekanntlich spielen die in der Natur vorkommenden Aminosäuren eine wichtige Rolle in der Zubereitung von synthetischen Nährböden für Mikroorganismen. In einer vorhergehenden Mitteilung³⁾ begannen wir mit der Synthese von Thiazolylaminosäuren der allgemeinen Formel

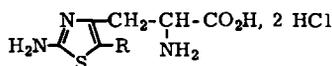


um die Wirkung dieser Verbindungen auf verschiedene Mikroorganismen zu untersuchen.

Wir nahmen nun die Synthese von β -[2-Amino-thiazolyl-(4)]-alanin-Derivaten II in Angriff. Als Ausgangssubstanz diente 2-Amino-4-chlormethyl-thiazol⁴⁾. Bei der Kondensation von 2-Acetamino-4-chlormethyl-thiazol mit Natrium-acetaminomalonester in absolutem Äthanol bei Raumtemperatur fällt der Thiazolylmethyl-malonester Ia als farbloser Niederschlag aus. Durch Kochen mit konz. Salzsäure wird er zum Dihydrochlorid IIa des β -[2-Amino-thiazolyl-(4)]-alanins verseift.



Ia: R = H
Ib: R = NO₂



IIa: R = H
IIb: R = NO₂
IIc: R = NH₂ (freie Aminosäure)

Mit konz. Salpetersäure in der Kälte kann der Ester Ia zum Nitroester Ib nitrirt werden, dessen saure Hydrolyse die Nitroaminosäure IIb ergibt.

¹⁾ Chemisches Institut der Akademie, Cluj.

²⁾ VIII. Mittel.: A. SILBERG, A. BENKÖ und G. CSÁVÁSSY, Chem. Ber. 97, 1684 [1964].

³⁾ A. SILBERG, I. SIMITI und H. MANTSCH, Studii Cercetări Chim. [Cluj] 13, 315 [1961].

⁴⁾ J. M. SPRAGUE, A. H. LAND und C. ZIEGLER, J. Amer. chem. Soc. 68, 2155 [1946].

Durch Zugabe der berechneten Menge Natriumcarbonat (in möglichst wenig Wasser gelöst) zu den Dihydrochloriden IIa bzw. IIb können die entspr. freien Aminosäuren erhalten werden, die mit Ninhydrin die charakteristische Farbreaktion geben. Das Dihydrochlorid IIb läßt sich mit Zink in Salzsäure zur 2,5-Diaminoverbindung IIc reduzieren.

*IR-Spektren*⁵⁾. Die Verbindungen Ia, Ib, IIa und IIb wurden als KBr-Preßlinge im Bereich von 400–3600/cm untersucht. Die beiden Ester Ia und Ib zeigen die für Acetaminogruppen charakteristischen C=O- bzw. NH-Valenzschwingungen, bei 1638 bzw. 3368/cm für Ib, während es beim Ester Ia je zwei Banden sind (1638 und 1660/cm bzw. 3270 und 3315/cm). Die C=O- bzw. C–O-Valenzschwingungen der Estergruppen (1737 bzw. 1210/cm) bedingen die beiden stärksten Banden im Spektrum von Ia; im Falle des Nitroesters Ib erscheinen diese in je zwei Banden aufgespalten (1721 und 1754/cm bzw. 1200 und 1220/cm), wobei das jeweilige arithmetische Mittel aus den letzteren mit den für Ia gefundenen Werten übereinstimmt.

Die Verbindungen IIa und IIb zeigen das typische Aminosäurespektrum. Da es sich bei den untersuchten Aminosäuren um deren Hydrochloride handelt, sind NH₃[⊕]- und normale Carbonylabsorptionen zu erwarten. So ist die starke Bande bei 1750/cm (für IIa) bzw. bei 1745/cm (für IIb) der nichtionisierten Carboxylgruppe zuzuschreiben. Sie liegt, wie bei α-Aminosäure-hydrochloriden im allgemeinen zu erwarten⁶⁾, bei etwas höheren Frequenzen als bei dem entsprechenden Ester; diese Frequenzerhöhung ist auf einen Einfluß der NH₃[⊕]Cl[⊖]-Gruppe auf die benachbarte Carbonylgruppe zurückzuführen.

Die mit „Aminosäure-Bande I“ und „Aminosäure-Bande II“ bezeichneten Absorptionen, welche höchstwahrscheinlich von NH₃[⊕]-Deformationsschwingungen herrühren, sind als je zwei starke Banden bei 1650 und 1511/cm (für IIa) bzw. bei 1622 und 1509/cm (für IIb) zu finden. Wie die meisten Aminosäure-hydrochloride zeigen die Verbindungen IIa und IIb eine breite Absorption zwischen 2400 und 3400/cm mit Schultern bei ca. 2600, 2730 und 3270/cm, IIa außerdem noch eine gut ausgebildete Bande bei 3320/cm.

Bei den Nitroverbindungen Ib und IIb treten zwei weitere starke Banden bei 1510 und 1320/cm (Ib) bzw. bei 1525 und 1354/cm (IIb) auf, zweifellos der antisymm. bzw. symm. Valenzschwingung der Nitrogruppe zuzuschreiben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ⁷⁾

2-Acetamino-4-chlormethyl-thiazol: 1.5 g *2-Amino-4-chlormethyl-thiazol-hydrochlorid* werden mit 6 g *Acetanhydrid* 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung wird in kaltes Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und aus Benzol umkristallisiert. Bläßgelbe Nadeln vom Schmp. 171°. Ausb. 66% d. Th.

C₆H₇ClN₂OS (190.7) Ber. N 14.70 Gef. N 15.00

⁵⁾ Die IR-Spektren wurden mit einem Doppelstrahlspektrophotometer UR 10, Jenoptic GmbH, Jena, aufgenommen.

⁶⁾ H. RANDALL, R. FOWLER, N. FUSON und J. DANGL, IR-Determination of Organic Structures, Van Nostrand, New York 1961.

⁷⁾ Die Schmpp. sind korrigiert.

Acetamino-[2-acetamino-thiazolyl-(4)-methyl]-malonsäure-diäthylester (Ia): Zu 0.63 g Natrium in 60 ccm absol. Äthanol gibt man 6 g *Acetamino-malonsäure-diäthylester* und versetzt die gekühlte Lösung mit 5.25 g *2-Acetamino-4-chlormethyl-thiazol*. Nach 24 Stdn. wird der Niederschlag (bestehend aus Ia + NaCl) abgesaugt und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Farblose Mikrokristalle vom Schmp. 199°. Ausb. 22% d. Th. Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich noch eine beträchtliche Menge Ia isolieren.

$C_{15}H_{21}N_3O_6S$ (371.4) Ber. C 48.51 H 5.70 N 11.32 Gef. C 48.30 H 5.33 N 11.26

β -[2-Amino-thiazolyl-(4)]-alanin-dihydrochlorid (IIa): 1.1 g Ia werden, in 16 ccm konz. Salzsäure gelöst, unter Rückfluß 2 Stdn. gekocht. Die Lösung wird dann auf dem Wasserbad eingeengt, mit absol. Äthanol aufgenommen und mit Äther das *Dihydrochlorid IIa* gefällt. Farblose Körnchen vom Schmp. 232° (Zers.). Ausb. 59% d. Th.

$C_6H_9N_3O_2S \cdot 2HCl$ (260.1) Ber. C 27.71 H 4.25 N 16.15 Gef. C 27.40 H 4.11 N 15.80

Acetamino-[5-nitro-2-acetamino-thiazolyl-(4)-methyl]-malonsäure-diäthylester (Ib): 1 g Ia in 2 ccm konz. Schwefelsäure (d 1.84) wird unter Rühren mit 0.5 ccm HNO_3 (d 1.52) versetzt. Nach 2 Stdn. wird in Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Hellgelbe Mikrokristalle vom Schmp. 245°. Ausb. 46% d. Th.

$C_{15}H_{20}N_4O_8S$ (416.3) Ber. N 13.46 Gef. N 13.54

β -[5-Nitro-2-amino-thiazolyl-(4)]-alanin-dihydrochlorid (IIb): Die Lösung von 1 g Ib in 15 ccm konz. Salzsäure wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, auf dem Wasserbad eingeengt, der Rückstand mit absol. Äthanol aufgenommen und mit Äther gefällt. Senfgelbe Körner, Zers. ab 200°. Ausb. 74% d. Th.

$C_6H_9N_4O_4S \cdot 2HCl$ (305.1) Ber. C 23.62 H 3.30 N 18.36 Gef. C 23.50 H 3.40 N 18.25

β -[2.5-Diamino-thiazolyl-(4)]-alanin (IIc): 1 g IIb in 2 ccm konz. Salzsäure wird stufenweise mit 0.5 g Zinkpulver versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird filtriert, alkalisch gemacht und mit H_2S gesättigt. Nach Absaugen des Niederschlags wird die Lösung auf pH 7 gebracht und auf dem Wasserbad eingeengt. Der Rückstand wird mit absol. Äthanol aufgenommen und mit Äther gefällt. Farblose Mikrokristalle. Schmp. 330° (Zers.). Ausb. 35% d. Th.

$C_6H_{10}N_4O_2S$ (202.2) Ber. N 27.71 Gef. N 28.00