

Alexandru Silberg, Margareta Ruse, Erika Hamburg und Ileana Cirdan

Beiträge zum Studium der Thiazole, XXII¹⁾

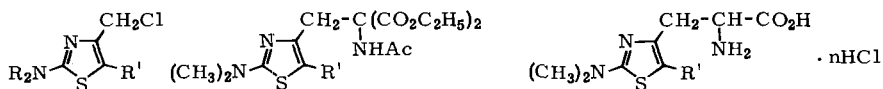
Thiazolylaminosäuren

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

(Eingegangen am 28. Mai 1968)

Die neuen Aminosäuren β -[2-Dimethylamino-thiazolyl-(4)]-alanin-dihydrochlorid (**3a**) und β -[5-Nitro-2-dimethylamino-thiazolyl-(4)]-alanin-hydrochlorid (**3b**) werden dargestellt. Einwirkung von Natriumäthylat auf die 5-Nitro-2-dialkylamino-4-chlormethyl-thiazole **1c** und **1d** führt zu den *cis*- bzw. *trans*-1.2-Bis-[5-nitro-2-dialkylamino-thiazolyl-(4)]-äthylenen *trans*-**4a**, *cis*-**4b** und *trans*-**4b**.

In Fortsetzung unserer früheren Untersuchungen²⁾ über die Synthese von Thiazolylaminosäuren berichten wir hier über die Darstellung der Dialkylaminothiazolyl-Derivate **3a** und **b**. Als Ausgangsmaterial diente 2-Dimethylamino-4-chlormethyl-thiazol (**1a**). Bei der Kondensation von **1a** mit Natrium-acetaminomalonester in absolutem Äthanol bei Raumtemp. fällt der Thiazolylmethylmalonester **2a** aus, dessen saure Hydrolyse das Dihydrochlorid **3a** des β -[2-Dimethylamino-thiazolyl-(4)]-alanins ergibt. Durch Nitrierung von **2a** mit konz. Salpetersäure bei niedriger Temp. erhielten wir das Nitro-Derivat **2b**, dessen saure Hydrolyse die 5-Nitro-thiazolylaminosäure **3b** ergab.



	R	R'
1a	CH ₃	H
b	C ₂ H ₅	H
c	CH ₃	NO ₂
d	C ₂ H ₅	NO ₂

	R'
2a	H
b	NO ₂

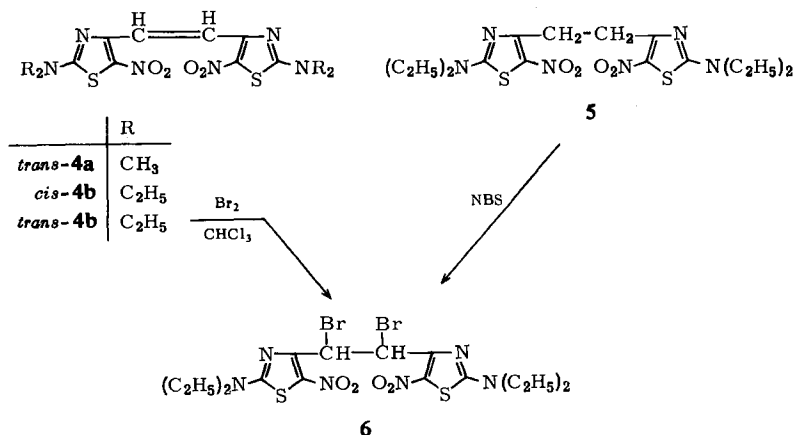
	R'	n
3a	H	2
b	NO ₂	1

Zum Konstitutionsbeweis wurde **2b** auch aus 5-Nitro-2-dimethylamino-4-chlormethyl-thiazol (**1c**) und Acetaminomalonester in Gegenwart von Natriumäthylat dargestellt. Als Nebenprodukt isolierten wir eine rote Substanz (*trans*-**4a**), die sich auch aus **1c** mit Natriumäthylat ohne Malonester bildete.

¹⁾ XXI. Mitteil.: A. Silberg und Z. Frenkel, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, im Druck.

²⁾ A. Silberg, M. Ruse, H. Mantsch und S. Csontos, Chem. Ber. 97, 1767 (1964).

2-Diäthylamino-4-chlormethyl-thiazol (**1b**) reagierte unter den gleichen Bedingungen wie oben nicht mit Acetaminomalonester. Das Nitro-Derivat **1d** von **1b** ergab dagegen mit Acetaminomalonester in Gegenwart von Natriumäthylat, neben NaCl, zwei neue Verbindungen: eine gelbe Substanz mit Schmp. 235° und eine rote mit Schmp. 250°. In Abwesenheit von Acetaminomalonester entstehen aus **1d** und Natriumäthylat dieselben Verbindungen, die als *cis*- bzw. *trans*-1.2-Bis-[5-nitro-2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthylen (*cis*-**4b** bzw. *trans*-**4b**) erkannt wurden. Zum Konstitutionsbeweis erhielten wir aus 1.2-Bis-[5-nitro-2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthan (**5**) mit *N*-Brom-succinimid (NBS) ein Dibromderivat **6**, das mit dem durch direkte Bromierung von *trans*-**4b** gewonnenen identisch war.



Das tiefer schmelzende Isomere **4b** zeigt im NMR-Spektrum 3 Signale: Triplet bei τ 8.30 ppm (12 Protonen), Quartett bei $\tau = 6.03$ ppm (8 Protonen) und Dublett bei $\tau = 5.37$ ppm (2 Protonen, -CH=CH-Aufspaltung 6 Hz). Ob daraus die vermutete *cis*-Konfiguration zu beweisen ist, müssen weitere Versuche zeigen.

Besonders aufschlußreich ist der dünn-schichtchromatographische Vergleich: geordnet nach steigenden R_F -Werten ergibt sich die Reihe: **6**, *cis*-**4b** und *trans*-**4b**.

Das Verhalten der Verbindung *trans*-**4a** ist dem von *trans*-**4b** analog; man kann sie deswegen als *trans*-1.2-Bis-[5-nitro-2-dimethylamino-thiazolyl-(4)]-äthylen auffassen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard und die IR-Spektren mit dem Doppelstrahl-Spektralphotometer UR 10, Carl Zeiss Jena, aufgenommen.

2-Dimethylamino-4-chlormethyl-thiazol (1a): Man löst *2-Dimethylamino-4-chlormethyl-thiazol-hydrochlorid*³⁾ in möglichst wenig Wasser und fügt die berechnete Menge NaHCO₃ hinzu. Der Niederschlag wird aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 52°. Ausb. 80%.

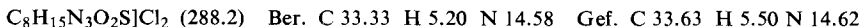
C₆H₉ClN₂S (176.5) Ber. C 40.79 H 5.09 N 15.86 Gef. C 41.00 H 5.14 N 15.68

³⁾ A. Silberg, M. Ruse und A. Bodor, Studia Univ. Babeş-Bolyai, Cluj, Seria I, 1966, 57.

Acetamino-[2-dimethylamino-thiazolyl-(4)-methyl]-malonsäure-diäthylester (2a): Man versetzt die gekühlte Lösung aus 20 ccm absol. Äthanol und 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium mit 2.17 g (10 mMol) *Acetaminomalonsäure-diäthylester* und dann unter Rühren mit 1.76 g (10 mMol) **1a**. Nach einigen Std. wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit warmem Benzol aufgenommen und mit Petroläther gefällt. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 98°. Ausb. 37%.



β -[2-Dimethylamino-thiazolyl-(4)]-alanin-dihydrochlorid (**3a**): 0.5 g **2a** werden mit 8 ccm konz. Salzsäure 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf dem Wasserbad eingeengt, der Rückstand mit heißem absol. Äthanol digeriert und filtriert. Farblose Mikrokristalle vom Schmp. 235°. Ausb. 75%. Aus der alkoholischen Lösung läßt sich mit Äther noch eine beträchtliche Menge **3a** isolieren.



Acetamino-[5-nitro-2-dimethylamino-thiazolyl-(4)-methyl]-malonsäure-diäthylester (2b)

a) 1.78 g (5 mMol) **2a** in 10 ccm konz. Schwefelsäure wird unter Rühren mit 0.31 g (5 mMol) rauchender Salpetersäure (*d* 1.52) bei 0° versetzt. Nach 1 Stde. wird in Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Hellgelbe Mikrokristalle vom Schmp. 164°. Ausb. 50%.

b) Zu 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium in 16 ccm absol. Äthanol gibt man 2.17 g (10 mMol) *Acetaminomalonsäure-diäthylester* und unter Rühren 2.21 g (10 mMol) 5-Nitro-2-dimethylamino-4-chlormethyl-thiazol (**1c**)³⁾ in möglichst wenig Äthanol. Das Gemisch färbt sich rot. Man läßt über Nacht stehen, filtriert die rote Fällung ab, engt das Filtrat i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Schmp. 164° (Mischprobe!). Ausb. 20%.



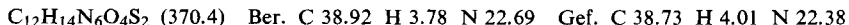
β -[5-Nitro-2-dimethylamino-thiazolyl-(4)]-alanin-hydrochlorid (**3b**): 0.5 g **2b** in 5 ccm konz. Salzsäure werden 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird auf dem Wasserbad eingeengt, der Rückstand mit warmem absol. Äthanol aufgenommen und mit Äther gefällt. Schmp. 200° (Zers.). Ausb. 70%.



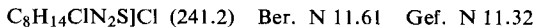
trans-1,2-Bis-[5-nitro-2-dimethylamino-thiazolyl-(4)]-äthylen (trans-4a)

a) Die bei **2b** unter b) abfiltrierte rote Fällung wird mehrmals mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlor-Reaktion und zuletzt mit heißem Äthanol gewaschen. Aus Nitrobenzol Schmp. 280°.

b) Wie unter a), jedoch wird die Umsetzung bei **2b** unter b) in Abwesenheit des Malonesters ausgeführt. Ausb. 50%.



2-Diäthylamino-4-chlormethyl-thiazol-hydrochlorid (**1b**·HCl): Zur Lösung von 5.08 g (0.04 Mol) *Dichloracetone* in 20 ccm wasserfreiem Aceton wird unter Rühren eine Lösung von 5.02 g (0.04 Mol) *N,N-Diäthylthioharnstoff*⁴⁾ in wasserfreiem Aceton gegeben. Nach 10 Min. Rühren läßt man 24 Std. bei Raumtemp. stehen. Dann destilliert man das Aceton i. Vak. ab, nimmt den Rückstand mit absol. Äthanol auf und fällt mit Äther aus. Schmp. 154°. Ausb. 68%.



trans-1,2-Bis-[5-nitro-2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthylen (trans-4b): Die erkaltete Lösung von 0.23 g (10 mg-Atom) Natrium in 20 ccm absol. Äthanol wird mit der Lösung von 2.49 g

⁴⁾ F. Kurzer und P. M. Sanderson, J. chem. Soc. [London] 1957, 4461.

(10 mMol) *5-Nitro-2-diäthylamino-4-chlormethyl-thiazol (1d)*³⁾ in Äthanol behandelt. Man läßt einige Stdn. stehen, filtriert den Niederschlag und wäscht ihn mit Wasser. Schmp. 250° aus Eisessig. Ausb. 60%.

$C_{16}H_{22}N_6O_4S_2$ (426.4) Ber. C 45.07 H 5.16 N 19.71 Gef. C 45.31 H 5.39 N 19.58

Nach längerem Stehenlassen der essigsuren Mutterlauge fällt die gelbe Verbindung *cis-4b* aus.

cis-1,2-Bis-[5-nitro-2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthylen (cis-4b): Wie vorstehend, jedoch mit überschüss. *Natriumäthylat*. Aus Eisessig oder Xylol Schmp. 235°. Ausb. 70%.

$C_{16}H_{22}N_6O_4S_2$ (426.4) Ber. C 45.07 H 5.16 N 19.71 Gef. C 44.86 H 4.90 N 19.50
Mol.-Gew. 460 nach Rast

1,2-Dibrom-1,2-bis-[5-nitro-2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthan (6)

a) 0.8 g (10 mg-Atom) *Brom* tropft man in eine Lösung von 2.13 g (5 mMol) *trans-4b* in 10 ccm $CHCl_3$. Nach 10 Min. Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und aus Xylol umkristallisiert. Schmp. 240°. Ausb. 30%.

b) Eine Mischung von 0.42 g (mMol) **5**, 0.34 (2 mMol) *NBS* und 1 g *Benzoylperoxid* in 5 ccm über P_2O_5 getrocknetem CCl_4 wird 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit heißem Wasser mehrmals gewaschen. Ausb. 50%. Schmp. 240° aus Xylol. Der Misch-Schmp. gab keine Depression.

$C_{16}H_{22}Br_2N_6O_4S_2$ (586.2) Ber. N 14.33 Gef. N 14.17

1,2-Bis-[5-nitro-2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthan (5): Man löst 2.68 g (20 mMol) *N,N-Diäthyl-thioharnstoff* in 20 ccm wasserfreiem Aceton, gibt 1.82 g (10 mMol) *1,2-Bis-chloracetyl-äthan* in 10 ccm wasserfreiem Aceton hinzu und erhitzt 2 Stdn. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene *1,2-Bis-[2-diäthylamino-thiazolyl-(4)]-äthan-dihydrochlorid*, Schmp. 210°, abfiltriert. 0.81 g (2 mMol) des *Dihydrochlorids* in 5 ccm konz. H_2SO_4 (d 1.84) werden unter Rühren mit 0.25 g (4 mMol) HNO_3 (d 1.52) versetzt. Nach 1 Stde. wird in Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 185°. Ausb. 80%.

$C_{16}H_{24}N_6O_4S_2$ (428.5) Ber. N 19.62 Gef. N 19.30

IR-Spektren: Die sogenannte Thiazol-I-Bande, die sich im allgemeinen bei 1600/cm findet, ist bei den Hydrochloriden nach höheren Wellenzahlen verschoben. Diese Bande verlagert sich auch bei Anwesenheit einer NO_2 -Gruppe am Thiazolring. Die Hydrochloride zeigen eine starke breite Bande zwischen 2600 und 2800/cm, die der NH-Bindung zugeschrieben werden kann.

Charakteristische IR-Absorptionsbanden der untersuchten Verbindungen (in cm^{-1})

	Thiazol-I-Bande	ν_{NH} (Hydrochlorid)	Andere charakteristische Banden
1a	1578		
1a · HCl	1650	2700	
1b · HCl	1620	2700; 2750	
2a	1595		
3a	1630	2800	
2b	1595		
3b	1600	2800	
<i>trans-4a</i>	1580		980
<i>trans-4b</i>	1570		990
<i>cis-4b</i>	1570		