

### 45. Zur Kenntnis der Thiazol-4-carbonsäure und der Thiazol-4-essigsäure

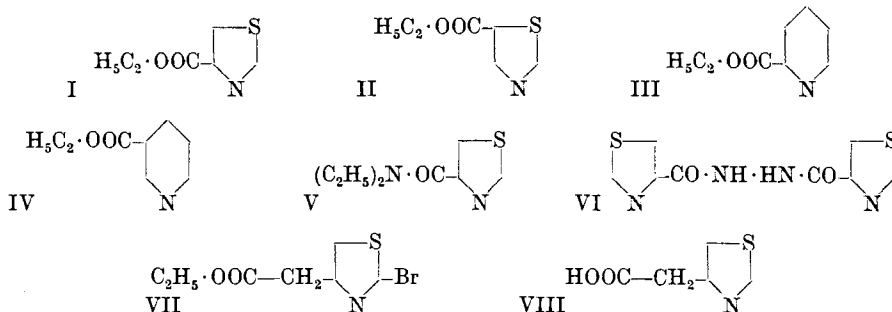
von H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel.

(10. II. 45.)

In einer vorangegangenen Mitteilung<sup>1)</sup> wurde die Synthese der Thiazol-4-carbonsäure beschrieben und gezeigt, dass diese Säure identisch ist mit der durch eine Decarboxylierungsreaktion aus der Thiazol-4,5-dicarbonensäure zu erhaltenden Monocarbonensäure<sup>2)</sup>. Auf Grund dieser Entstehungsweise aus der Dicarbonensäure kann eine Beziehung der Thiazol-4-carbonsäure mit der in der entsprechenden Reaktion aus der Pyridin-2,3-dicarbonensäure zu gewinnenden Pyridin-3-carbonsäure abgeleitet werden.

Von den Eigenschaften der Thiazol-4-carbonsäure sei noch erwähnt, dass sie ein schwerlösliches, dunkelblaues Kupfer(II)-salz gibt, dass hingegen die von *M. Skraup*<sup>3)</sup> angegebene für alle  $\alpha$ -Pyridin-carbonsäuren charakteristische Farbreaktion mit Fe(II)-salzen fehlt.

Im folgenden werden noch einige Derivate der Thiazol-4-carbonsäure beschrieben.



#### Thiazol-4-carbonsäure-äthylester I.

6 g 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester werden in 30 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und 2 g Diäthylamin zugegeben, um den sich bildenden Bromwasserstoff zu binden. Die Entbromung wird mit *Raney-Nickel* als Katalysator durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung vom Katalysator befreit und Alkohol und überschüssiges Diäthylamin abdestilliert. Der Ester wird mit 30 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und durch Filtration vom festen Diäthylamin-hydrobromid befreit. Dasselbe wird noch zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Äther ausgewaschen und von den vereinigten Lösungen auf dem Wasserbad der Äther abdestilliert. Der braungelbe Rückstand, der erst nach längerem Stehen erstarrt, wird der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei 130—131° und 12 mm geht

<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, *Helv.* **25**, 1073 (1942).

<sup>2)</sup> H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 204 (1937).

<sup>3)</sup> M. I., 800 (1880).

der Thiazol-4-carbonsäure-äthylester als farbloses Öl über, das bei 57° erstarrt. Er ist in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Ausbeute 80%.

3,299; 3,735 mg Subst. gaben 0,256; 0,296 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 747 mm; 20°, 743 mm)  
C6H8O2NS Ber. N 8,92 Gef. N 8,80; 9,03%

Stellt man die Siedepunkte der Äthylester der „ $\alpha$ - und  $\beta$ “-Säuren aus der Thiazol- und der Pyridin-Reihe zusammen, so zeigt sich, dass hier die beiden Ringsysteme durchaus ähnlich sind.

|   |            |              |
|---|------------|--------------|
| Thiazol-5-carbonsäure-äthylester II . . . | Sdp. 12 mm | 103,5—104,5° |
| Thiazol-4-carbonsäure-äthylester I . . .  | Sdp. 12 mm | 130—131°     |
| Nicotinsäure-äthylester IV . . . . .      | Sdp. 17 mm | 107—108°     |
| Picolinsäure-äthylester III . . . . .     | Sdp. 13 mm | 122—122,5°   |

Übereinstimmung herrscht auch in bezug auf die Löslichkeit der Äthylester in Wasser. Picolinsäure-äthylester und Thiazol-4-carbonsäure-äthylester lösen sich leicht in Wasser im Gegensatz zum Nicotinsäure-äthylester und Thiazol-5-carbonsäure-äthylester.

#### Thiazol-4-carbonsäurechlorid.

2,5 g Thiazol-4-carbonsäure werden in ca. einem fünffachen Überschuss der berechneten Menge an Thionylchlorid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Anschliessend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Das Thiazol-4-carbonsäurechlorid lässt sich aus Petroläther umkrystallisieren. Smp. 85°, weisse Nadeln. Es zersetzt sich beim Stehen an der Luft.

#### Thiazol-4-carbonsäure-amid.

2 g Thiazol-4-carbonsäurechlorid werden in 15 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und in die Lösung während 10 Minuten Ammoniak eingeleitet. Das sich abscheidende Gemisch von Ammoniumchlorid und Säureamid wird abgetrennt und in Wasser gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich Nadeln aus. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser wird das Thiazol-4-carbonsäure-amid rein erhalten. Smp. 150°. Die Ausbeute beträgt ca. 80%.

2,680; 2,012 mg Subst. gaben 0,502; 0,390 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (13,5°, 743 mm; 20°, 742 mm)  
C4H4ON2S Ber. N 21,87 Gef. N 21,82; 22,05%

#### Thiazol-4-carbonsäure-diäthylamid V.

Das Thiazol-4-carbonsäurechlorid wird in Benzol gelöst und Diäthylamin zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 1 Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt und dann vom ausgeschiedenen Diäthylamin-hydrochlorid abfiltriert. Das Benzol wird abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche Öl im Vakuum destilliert. Unter einem Druck von 14 mm geht das Thiazol-4-carbonsäure-diäthylamid bei der Temperatur von 155° als farbloses Öl über.

4,569; 3,825 mg Subst. gaben 0,604; 0,508 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 738 mm; 19°, 739 mm)  
C8H12ON2S Ber. N 15,22 Gef. N 15,01; 15,10%

Die biologische Prüfung ergab für das Thiazol-4-carbonsäure-diäthylamid eine analeptische Wirksamkeit von der gleichen Stärke wie sie beim Diäthylamid der Thiazol-5-carbonsäure beobachtet wurde<sup>1)</sup>. Das Ergebnis zeigt demnach, dass in der Thiazolreihe sowohl die 5- wie die 4-Säure analeptisch gut wirksame Diäthylamidderivate ergeben, während in der Pyridinreihe die 3-Säure ein bedeutend stärker wirksames Diäthylamid gibt.

#### Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid.

1 g Thiazol-4-carbonsäure-äthylester wird mit der berechneten Menge Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad erhitzt. Der Ester schmilzt, und nach kurzer Zeit vermischen

<sup>1)</sup> Für die biologische Prüfung der Verbindung möchten wir auch an dieser Stelle der *Gesellschaft für chemische Industrie* verbindlichst danken.

sich die beiden Phasen. Beim Abkühlen scheidet sich Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid aus. Umkrystallisiert aus Alkohol, zeigen die Krystalle den Smp. 144°. Das Hydrazid ist in Wasser ausserordentlich leicht löslich.

1,820; 1,771 mg Subst. gaben 0,472; 0,463 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 741 mm; 22°, 740 mm)  
 $C_4H_5ON_3S$  Ber. N 29,37 Gef. N 29,32; 29,46%

symm. Di-4-thiazoloyl-hydrazin VI.

Man versetzt 1 g Thiazol-4-carbonsäurechlorid, gelöst in 20 cm<sup>3</sup> Äther, mit 0,7 g Hydrazinhydrat. Unter Wärmeentwicklung tritt sofort die Reaktion ein. Der Krystallbrei wird nach der Filtration in Wasser gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich das symm. Di-4-thiazoloyl-hydrazin in feinen gelben Nadeln aus. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser kann es leicht rein erhalten werden. Smp. 218—219°.

1,379; 1,993 mg Subst. gaben 0,263; 0,374 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (12,5°, 742 mm; 13°, 743 mm)  
 $C_8H_6O_2N_4S_2$  Ber. N 22,04 Gef. N 22,3; 21,92%

Abschliessend beschreiben wir noch die Darstellung der Thiazol-4-essigsäure, die, entsprechend wie die Thiazol-4-carbonsäure, ausgehend von der bereits von *M. Steude*<sup>1)</sup> beschriebenen 2-Amino-thiazol-4-essigsäure erhalten wurde.

2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester VII.

10,8 g 2-Amino-thiazol-4-essigsäure-äthylester, erhalten durch Kondensation von Thioharnstoff und  $\gamma$ -Brom-acet-essigester nach den Angaben von *M. Steude*, werden in 60 cm<sup>3</sup> Phosphorsäure ( $d = 1,7$ ) gelöst, auf  $-10^\circ$  abgekühlt, mit 17,5 cm<sup>3</sup> Salpetersäure ( $d = 1,4$ ) versetzt und mit 5,7 g Natriumnitrit, gelöst in 9 cm<sup>3</sup> Wasser, nach der gleichen Methode, wie sie beim 2-Bromthiazol-4-carbonsäure-äthylester beschrieben wurde, diazotiert<sup>2)</sup>. In einem 1-Liter-Becherglas wird nun zu 6 g frisch vorbereitetem Kupfer 150 cm<sup>3</sup> Bromwasserstoffsäure (48-proz.) zugegeben, auf  $-5^\circ$  gekühlt und unter gutem Rühren mit der Diazoniumsalzlösung versetzt. Nachdem die Stickstoffentwicklung vollständig aufgehört hat, wird mit Natriumcarbonat neutralisiert. Da der 2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester flüssig ist, hat es sich am vorteilhaftesten erwiesen, das Gemisch der Salze dreimal mit Äther auszuschütteln. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Calciumchlorid getrocknet, der Äther abdestilliert und der Ester der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei der Temperatur von 145—147° und einem Druck von 11 mm geht er als farbloses Öl über. Die Ausbeute beträgt 60%.

6,666; 5,923 mg Subst. gaben 0,339; 0,330 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 748 mm; 21°, 748 mm)  
 $C_7H_8O_2NSBr$  Ber. N 5,60 Gef. N 5,82; 5,79%

2-Brom-thiazol-4-essigsäure.

2 g 2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester werden mit 5 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt und zur Verseifung 0,25 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol, zugegeben. Nach kurzer Zeit fällt das Kaliumsalz aus und wird abfiltriert. Dasselbe wird in 10 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure vorsichtig bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Nach einigem Stehen fällt die 2-Brom-thiazol-4-essigsäure in schönen weissen Krystallen aus. Aus Alkohol umkrystallisiert, besitzt sie einen Smp. von 133°.

3,128; 3,034 mg Subst. gaben 0,180; 0,174 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 742 mm; 21°, 736 mm)  
 $C_5H_4O_2NSBr$  Ber. N 6,32 Gef. N 6,52; 6,45%

Thiazol-4-essigsäure-äthylester.

3,5 g 2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester werden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 2 g Diäthylamin versetzt. Mit *Raney-Nickel* als Katalysator wird entbromt, wobei

<sup>1)</sup> A. 261, 22 (1891).

<sup>2)</sup> Einzelheiten über die Diazotierungsmethode siehe Diss. *H. Ueberwasser*, Basel 1940 und *Helv.* 25, 515 (1942).

die berechnete Menge von 310 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen wird. Die Lösung wird durch Filtration vom Katalysator befreit und Alkohol und überschüssiges Diäthylamin abdestilliert. Der Ester wird mit 20 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen und vom ausgeschiedenen Diäthylaminhydrobromid abfiltriert. Dasselbe wird noch zweimal mit je 10 cm<sup>3</sup> Äther gut ausgewaschen. Der Äther wird auf dem Wasserbad abdestilliert und das gelbliche Öl der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei der Temperatur von 122—123° und dem Druck von 11 mm geht der Thiazol-4-essigsäure-äthylester als farbloses Öl über.

5,420; 5,657 mg Subst. gaben 0,382; 0,404 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 743 mm; 18°, 740 mm)  
C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NS Ber. N 8,19 Gef. N 8,00; 8,15%

#### Thiazol-4-essigsäure VIII.

2 g Thiazol-4-essigsäure-äthylester werden zur Verseifung mit 0,7 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol, versetzt. Nach einigem Stehen scheidet sich das Kaliumsalz aus. Dasselbe löst man in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und versetzt vorsichtig mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Nach kurzer Zeit krystallisiert die Thiazol-4-essigsäure in schönen farblosen Krystallen aus. Aus Alkohol umkrystallisiert, zeigt sie einen Smp. von 139°.

3,611; 3,075 mg Subst. gaben 0,322; 0,273 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 743 mm; 23°, 741 mm)  
C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>NS Ber. N 9,79 Gef. N 10,01; 9,98%

Thiazol-4-essigsäure wird sowohl beim Erhitzen über den Schmelzpunkt als auch in wässriger saurer Lösung über 70° decarboxyliert.

Universität Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

## 46. Über eine neue *l*-Aminosäure-oxydase (*Ophio-l*-aminosäure-oxydase)

2. Mitteilung

von E. A. Zeller und A. Maritz.

(10. II. 45.)

In der ersten Mitteilung dieser Untersuchungsreihe<sup>1)</sup> wurde ein im Gift der Juraviper (*Vipera aspis*) vorkommendes Ferment beschrieben, das die Oxydation fast aller bisher untersuchten *l*-Mono-amino-monocarbonsäuren, des *l*-Arginins und *l*-Histidins katalysiert. Die *l*-Iminosäuren (Proline), *l*-Diamino-monocarbonsäuren, *l*-Mono-amino-dicarbonsäuren, *d*-Aminosäuren und *l*-Peptide werden in Gegenwart des als *Ophio-l*-aminosäure-oxydase — abgekürzt *Ophio*-oxydase — bezeichneten Enzyms nicht angegriffen.

Wie in der ersten Mitteilung angedeutet und in der vorliegenden näher ausgeführt wird<sup>2)</sup>, findet sich die *Ophio*-oxydase in sehr verschiedenen Schlangengiften und zeigt in diesen allen eine Aktivität,

<sup>1)</sup> E. A. Zeller und A. Maritz, Helv. **27**, 1888 (1944), im folgenden mit I bezeichnet.

<sup>2)</sup> Die Ergebnisse der Untersuchungen über das Vorkommen der *Ophio*-oxydase in verschiedenen Schlangengiften wurde am 3. September 1944 an der 124. Tagung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft (E. A. Zeller und A. Maritz, Verhandl. Schweiz. med.-biologischen Gesellschaft und Verh. Schweiz. Naturf. Ges., im Druck) vorgetragen.