

Thiazol-4-carbonsäure-azid.

5 g Thiazol-4-carbonsäure-ester¹⁾ werden mit einem geringen Überschuss von Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad erwärmt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Unter Aufschäumen bildet sich das Säurehydrazid. Das isolierte Produkt wurde mit Salzsäure aufgenommen (10 cm³ konz. HCl und 20 cm³ H₂O) und in einem Dreihalskolben bei einer Temperatur von -5 bis 0° unter starkem Rühren mit der Lösung von 2,5 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser umgesetzt. Hierbei scheidet sich 1,8 g Säure-azid in pulvriger Form ab. Durch Ausäthern konnte noch ein weiteres Gramm Substanz gewonnen werden. Das isolierte Azid wurde mehrere Male aus Petroläther unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Thiazol-4-carbonsäure-azid bildet farblose Nadeln und zeigt einen Schmelzpunkt von 82°.

4-Acetylamino-thiazol.

1 g Thiazol-4-carbonsäure-azid wird auf dem Wasserbad in einer Mischung von 2 cm³ Eisessig und 8 cm³ Essigsäure-anhydrid erwärmt, wobei die Reaktion unter lebhafter Stickstoffentwicklung sich vollzieht. Die flüssigen Anteile des resultierenden Reaktionsgemisches werden im Luftstrom entfernt. Der verfärbte Rückstand wird alsdann einer sorgfältigen Sublimation bei 12 mm und 140—150° unterworfen, wobei man Krystalle des 4-Acetylamino-thiazols erhält. Aus Tetrachlorkohlenstoff umkrystallisiert, zeigt die Verbindung einen Smp. von 175—176°.

4,670 mg Subst. gaben 7,26 mg CO₂ und 1,87 mg H₂O

1,60 mg Subst. gaben 0,283 cm³ N₂ (22°, 732 mm)

C₅H₆ON₂S Ber. C 42,25 H 4,23 N 19,72%

Gef. „ 42,42 „ 4,48 „ 19,72%

Die Mikroanalysen wurden z. T. in unserm Laboratorium durch Erl. E. Beck ausgeführt, z. T. verdanken wir sie dem analytischen Laboratorium der Ciba Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

149. Über Steroide.

52. Mitteilung²⁾.

Die Spaltung des Racemates der n-Bisdehydro-doisylnsäure.

Über östrogene Carbonsäuren X

von R. Rometsch und K. Miescher.

(28. VI. 46.)

Nach Heer, Billeter und Miescher³⁾ erhält man durch Kalischmelze von natürlichem rechtsdrehendem Equilenin eine linksdrehende „normale“ Bisdehydro-doisylnsäure von hoher östrogener Wirksamkeit. An der Ratte zeigt sie einen oralen Schwellenwert von

¹⁾ H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, l. c., S. 1076. Über eine verbesserte Methode zur Darstellung dieses Esters werden wir später berichten.

²⁾ 51. Mitteilung „Über Steroide“ sowie IX. Arbeit „Über östrogene Carbonsäuren“ siehe Helv. 29, 1071 (1946).

³⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. 28, 991 (1945).

nur 0,05 γ . Durch Synthese konnte die Säure als Racemat gewonnen werden¹⁾, dessen Schwellenwert etwa doppelt so hoch liegt. Man ist darum versucht, die ganze Wirksamkeit des Racemates der darin enthaltenen (—)Säure zuzuschreiben; doch lassen die üblichen Streuungen des biologischen Testverfahrens einen solchen Schluss nur bedingt zu.

Zur Feststellung der vorliegenden Verhältnisse sind die beiden Antipoden nun aus der synthetischen *n*-Bisdehydro-doisylnsäure rein dargestellt worden. Dabei gingen wir vom Methyläther des Racemates aus.

Die diastereoisomeren Salze der 7-Methyl-*n*-bisdehydro-doisylnsäure mit optisch aktiven Alkaloiden wie Strychnin, Brucin usw. unterscheiden sich ungenügend in ihrer Löslichkeit, was die Racemat-spaltung erschwert. Dagegen eignen sich die Mentylester dieser Säure zur Trennung der Antipoden vorzüglich. Mit *l*-Menthol erhielten wir zwei diastereomere Ester, von denen derjenige der (+)Säure in Aceton etwa 20mal schwerer löslich ist als der (—)Säure-ester. In Methanol ist der Löslichkeitsunterschied bedeutend geringer, so dass durch Variation des Lösungsmittels beide Diastereomeren in wenigen Krystallisationen rein dargestellt werden konnten.

Die Umsetzung der racemischen 7-Methyl-*n*-bisdehydro-doisylnsäure mit *l*-Menthol geschah über das Säurechlorid²⁾. Die Verseifung der Mentylester mit schmelzendem Kali verläuft um so besser und bei um so niedrigerer Temperatur, je rascher und vollständiger der Ester im Verseifungsmedium gelöst wird. Wir wandten darum propylalkoholische Kalischmelzen mit sehr geringem Wassergehalt und nur etwa 10fachem KOH-Überschuss an. Entsprechend der verschiedenen Löslichkeit wurde der (—)Säure-ester bei 155°, der (+)Säure-ester bei 170° unter sonst gleichen Bedingungen in der gleichen Zeit verseift. Dabei trat keine Racemisierung ein.

Die so synthetisch erhaltene (—)7-Methyl-*n*-bisdehydro-doisylnsäure erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Drehung als identisch mit dem früher gewonnenen Methyläther der aus natürlichem Equilenin hergestellten „normalen“ Säure.

Zu weiterem Vergleich bereiteten wir die Mentylester der beiden Methyläther-Antipoden. Auch hier bestand Übereinstimmung zwischen dem linksdrehenden Ester und demjenigen der „natürlichen“ Säure³⁾. Bei der Verseifung des (—)Menthylesters mit Hilfe einer Propylalkohol-KOH-Schmelze bei 180° blieb die Drehung der 7-Methyl-*n*-bisdehydro-doisylnsäure unverändert.

¹⁾ K. Miescher, Helv. **27**, 1727 (1944); J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945).

²⁾ G. Anner, J. Heer und K. Miescher, Helv. **29**, 1071 (1946).

³⁾ K. Miescher, Exper. **2**, 237 (1946).

Tabelle I.

Vergleich der optisch aktiven synthetischen *n*-Bisdehydro-doisylnsäuren und ihrer Derivate mit aus natürlichem *d*-Equilenin erhaltenen Verbindungen.

„normale“ Bisdehydro-doisylnsäure	spezifische Drehung			Mess- tempe- ratur	Lösungs- mittel	Konz. (%)	Schmelzpunkt ¹⁾ (Sintern) o C	Misch- schmelz- punkte o C	Östrus-Schwellen- wert an der Ratte in γ (subkutan, einmalige Gabe ²⁾)
	$[\alpha]_D$ Grad	$[\alpha]_{5280}$ Grad	Konz. (%)						
(+) Säure (synthetisch) . . .	+115 ± 2	+155 ± 2	0,61	22	Alkohol	0,61	159—161	—	10
(-) Säure (synthetisch) . . .	-116 ± 2	-155 ± 2	0,78	22	Alkohol	0,78	159—160	—	0,05—0,07
(-) Säure (aus <i>d</i> -Equilenin)(α)	-117 ± 4	—	0,59	20	Alkohol	0,59	161—162	—	0,05—0,1
(+) 7-Methyläther (synth.) . .	+100,5 ± 1,5	+138 ± 1,5	1,13	22	Alkohol	1,13	220—221 (219)	—	15
(-) 7-Methyläther (synth.) . .	-99,5 ± 1,5	-135 ± 2	0,92	22	Alkohol	0,92	219—221 (218)	—	0,05—0,1
(-) 7-Methyläther (aus <i>d</i> -Equilenin)	-103 ± 4	—	0,855	20	Alkohol	0,855	219—221	219—221	0,05—0,1
(-) 7-Methyläther (aus Verseifung des Methyl- esters bei 180° C)	-100,5 ± 1,5	-135 ± 1,5	1,0	20	Alkohol	1,0	220—221	—	—
(+) 7-Methyläther-methyl- ester (synth.)	+88 ± 1	+122 ± 2	0,78	22	Alkohol	0,78	107—108	—	—
(-) 7-Methyläther-methyl- ester (synth.)	-84 ± 2	-114 ± 2	0,75	20	Alkohol	0,75	106—108	—	—
(-) 7-Methyläther-methyl- ester (aus <i>d</i> -Equilenin) ³⁾ . .	-84 ± 3	-117 ± 5	0,52	22	Alkohol	0,52	108—109	107—109	—
(+) 7-Methyläther- <i>l</i> -menthyl- ester	-5 ± 1	-2 ± 1	1,18	21	Essigester	1,18	164—165	—	—
(-) 7-Methyläther- <i>l</i> -menthyl- ester	-64 ± 1,5	-85 ± 2	1,05	21	Essigester	1,05	113	—	—

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ In der oben zitierten Arbeit von Heer, Billeter und Miescher wurde irrümllicherweise die Drehung dieser Verbindung $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$ statt -84° angegeben.

³⁾ Die oralen Vergleichswerte sind praktisch gleich.

Schliesslich spalteten wir die beiden Methyläther-säuren durch Kochen mit Bromwasserstoff-Eisessig und erhielten auf diese Weise auch die (—) und die (+)n-Bisdehydro-doisylnsäure selbst, wobei sich wiederum die erstere mit der aus Equilenin gewonnenen „normalen“ Säure als völlig identisch erwies.

Um den Vergleich zu erleichtern, haben wir unsere Befunde tabellarisch zusammengestellt.

Die beiden optischen Antipoden der n-Bisdehydro-doisylnsäure und des 7-Methyläthers wurden von *E. Tschopp* an kastrierten weiblichen Ratten im Östrustest geprüft. Die subcutanen Schwellenwerte der Rechtssäuren erwiesen sich als rund 150—300 mal grösser als diejenigen der Linkssäuren. Ob die geringe Wirksamkeit der (+)Säuren wirklich diesen Verbindungen oder eventuell noch vorhandenen Spuren von (—)Säuren zukommt, konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da der Fehler der Drehungsmessung grösser als 0,5% ist (s. Tab. I).

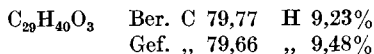
Experimentelles.

1. Umsetzung von rac. 7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure mit *l*-Menthol.

8 g rac. 7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäurechlorid wurden mit der gleichen Menge *l*-Menthol so lange im Stickstoffstrom auf 100—110° erhitzt, bis keine merklichen Mengen HCl mehr entwichen. Die erhaltene Schmelze krystallisierte beim Anreiben mit Methanol sofort. Sie wurde fein pulverisiert und zur Entfernung der Hauptmenge überschüssigen Menthols mit wenig Methanol gewaschen.

2. (+)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure-*l*-menthylester.

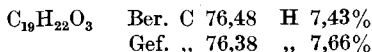
Das rohe Gemisch der diastereomeren Ester, das noch etwas überschüssiges Menthol enthielt, wurde in möglichst wenig Aceton heiss gelöst und bei Zimmertemperatur krystallisiert. Man erhielt 5 g Ester vom Smp. 162—164°, die nochmals aus Aceton umgelöst wurden. Der Schmelzpunkt stieg auf 164—165°, die spezifische Drehung betrug $[\alpha]_D^{21} = -5^\circ$. Nach weiteren Krystallisationen aus Aceton blieben Drehung und Schmelzpunkt des so erhaltenen Esters unverändert.



Löslichkeit bei 20° pro cm³: 0,0104 g in Aceton und 0,0007 g in Methanol.

3. (+)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure.

2 g *l*-Menthylester vom Smp. 164—165° wurden mit 5 g KOH und 20 cm³ Propylalkohol im Ölbad 30 Minuten auf 160—170° erwärmt, die erhaltene Schmelze in Wasser aufgenommen, mit Äther gewaschen, dann die (+)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure mit HCl ausgefällt und aus verdünntem Methanol umkrystallisiert. Smp. 220—221° (219°). Drehung s. Tabelle I.



4. (—)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure-*l*-menthylester.

Die Mutterlauge der 1. Krystallisation des (+)Säure-*l*-menthylesters aus Aceton wurde auf 30 cm³ eingengt und bei 20° aufbewahrt. Es krystallisierten nochmals 0,5 g weitgehend angereicherten (+)Säure-esters. Dessen Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Die Drehung des Rückstandes (3,2 g) betrug $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$. Nach

Krystallisation aus 230 cm³ Methanol war sie auf -64° gestiegen; der Schmelzpunkt lag sehr scharf bei 113°.

C₂₉H₄₀O₃ Ber. C 79,77 H 9,23%
Gef. „ 79,56 „ 9,43%

Löslichkeit bei 20° pro cm³: 0,206 g in Aceton und 0,0053 g in Methanol.

5. (-)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure.

2 g *l*-Menthylester vom Smp. 113° wurden, wie unter 3. angegeben, bei 150—160° verseift. Man erhielt (-)7-Methyl-n-bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 219—221 (218°). Drehung s. Tab. I.

C₁₉H₂₂O₃ Ber. C 76,48 H 7,43%
Gef. „ 76,68 „ 7,57%

6. (+)n-Bisdehydro-doisylnsäure.

100 mg (+)7-Methylsäure wurden mit 2 cm³ 48-proz. HBr und 2 cm³ Eisessig 2 Stunden zum Sieden erhitzt, die erkaltete Lösung mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Tierkohle aus verdünntem Methanol umkrystallisiert. Man erhielt 30 mg (+)n-Bisdehydro-doisylnsäure vom Smp. 159—161°. Drehung s. Tab. I.

7. (-)n-Bisdehydro-doisylnsäure.

Diese Säure wurde ganz analog wie die rechtsdrehende Verbindung aus der (-)7-Methylsäure erhalten. Smp. 159—160°. Drehung s. Tab. I.

Die Analysen und die Bestimmung der Drehungen wurden in unserem Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel.
Pharmazeutische Abteilung.

150. Zwischenprodukte des 1,8-Anthrazolins.

(57. Mitteilung über Stickstoff-Heterocyclus¹⁾)

von Paul Ruggli † und Maurice Mathez

(28. VI. 46.)

Die Ringsysteme 1,5-Anthrazolin (I) und 1,8-Anthrazolin (II) (auch Benzodipyridine oder Di-aza-anthracene genannt²⁾) sind von *Paul Ruggli* und Mitarbeitern mehrfach bearbeitet worden³⁾), ebenso die Synthese des 1,8-Anthrazolin⁵⁾, die eine allerdings nur mässige Ausbeute ergab.



¹⁾ 56. Mitteilung, *Helv.* **28**, 674 (1945).

²⁾ Über Nomenklaturfragen siehe *Helv.* **22**, 478 (1939).

³⁾ 1,8-Anthrazolin: *Helv.* **19**, 439 (1936); **20**, 272, 905, 918 (1937); **21**, 1066 (1938).

⁴⁾ 1,5-Anthrazolin: *Helv.* **22**, 478 (1939); **27**, 274, 1464 (1944).

⁵⁾ *P. Ruggli, P. Hindermann und H. Frey*, *Helv.* **21**, 1069 (1938).