

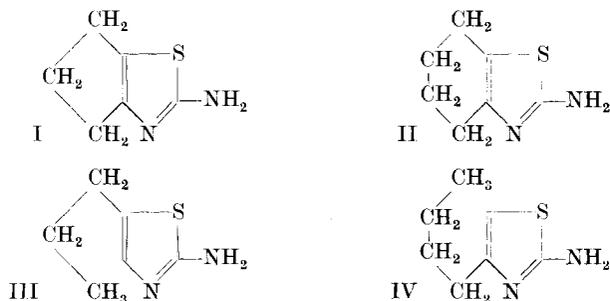
## 7. Über einige Derivate des 2-Aminothiazols

von H. Erlenmeyer und J. P. Jung.

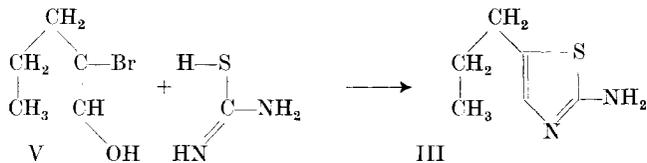
(24. XI. 48.)

Wie in einer früheren Mitteilung berichtet wurde<sup>1)</sup>, besitzt 2-Amino-cyclopentenothiazol (I) eine starke blutdrucksteigernde Wirkung, die insofern spezifisch ist, als sie der homologen Verbindung, dem 2-Amino-cyclohexenothiazol (II), nicht eigen ist.

Um einen Einblick in die Strukturbedingtheit dieser spezifischen Wirkung zu gewinnen, haben wir unter Ausnützung der Ähnlichkeit, die häufig zwischen Ring- und Pseudoringverbindungen in den Eigenschaften besteht<sup>2)</sup>, die beiden Pseudoringverbindungen 2-Amino-5-n-propylthiazol (III) und 2-Amino-4-n-butylthiazol (IV) hergestellt.



Zur Darstellung des 2-Amino-5-n-propylthiazols (III) benötigten wir als Halogen-carbonylkomponente den  $\alpha$ -Brom-n-valeraldehyd (V). Wir stellten diesen in Anlehnung an die Vorschrift von R. Kuhn und Chr. Grundmann<sup>3)</sup> aus n-Valeraldehyd dar, mit dem Unterschied, dass wir nicht das Acetal, sondern den freien Aldehyd bromierten. Der so erhaltene  $\alpha$ -Brom-n-valeraldehyd (V) ergab beim Erwärmen mit Thioharnstoff das gesuchte 2-Amino-5-n-propylthiazol (III) in farblosen Krystallen vom Smp. 57–58°. Zur Charakterisierung wurden das Acetyl-derivat und das Pikrat des Amins dargestellt.

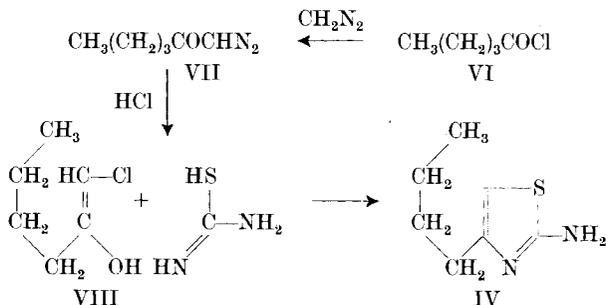


<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer und W. Schoenauer, Helv. **24**, 172 E (1941).

<sup>2)</sup> J. Tomcsik, H. Schwarzweiss, M. Trissler und H. Erlenmeyer, Helv. **32**, 31 (1949); E. Sorkin, W. Krähenbühl und H. Erlenmeyer, Helv. **31**, 65 (1948).

<sup>3)</sup> B. **70**, 1898 (1937).

Das für die Synthese des 2-Amino-4-n-butylthiazols (IV) benötigte Chlormethyl-n-butylketon<sup>1)</sup> (VIII) wurde auf einem neuen Wege, ausgehend vom Valerylchlorid (VI) durch Umsetzung mit Diazomethan und Zersetzung des Diazomethyl-n-butylketons (VII) mit Chlorwasserstoffgas, erhalten. Die Kondensation mit Thioharnstoff führte zum gewünschten 2-Amino-4-n-butylthiazol (IV) vom Smp. 39–40°, von welchem ebenfalls das Acetylderivat und das Pikrat dargestellt wurden.



Die biologische Prüfung<sup>2)</sup> ergab für beide 2-Aminothiazol-derivate eine blutdrucksenkende Wirkung, so dass für diese Eigenschaft keine Ähnlichkeit zwischen der Ringverbindung, dem 2-Aminocyclopententhiazol (I) und der Pseudoringverbindung, dem 2-Amino-5-n-propylthiazol (III) abzuleiten ist. Dieser Befund ist durch die früher von uns formulierte Vorstellung verständlich, nach der die besondere biologische Wirkung, die dem 2-Aminocyclopententhiazol zukommt, mit dem durch den *Mills-Nixon*-Effekt zu beschreibenden Einfluss des 5-Rings auf den aromatischen Zustand des Thiazols in Zusammenhang gebracht werden kann.

### Experimenteller Teil.

n-Valeraldehyd<sup>3)</sup>.

Ein Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurde mit 30 g Mg-Spänen, 5 cm<sup>3</sup> n-Butylbromid und etwas Jod beschickt. Nach Beginn der Reaktion wurden unter Rühren 300 cm<sup>3</sup> absoluter Äther zugegeben und dann innerhalb ½ Stunde eine Lösung von 165 g n-Butylbromid in 150 cm<sup>3</sup> absolutem Äther zugetropft. Es wurde noch ½ Stunde zum Sieden erhitzt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und 148 g Orthoameisensäureäthylester inert 15–20 Minuten tropfenweise zugegeben. Nun wurde 6 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht, wobei sich ein weisser Krystallbrei ausschied. Der Äther wurde dann vollständig abdestilliert und die trockene Reaktionsmasse unter Schütteln vorsichtig mit 750 cm<sup>3</sup> eisgekühlter 6-proz. HCl versetzt, wobei noch durch gelegentliches Einwerfen von Eisstücken gekühlt wurde. Sobald alles gelöst war, wurde mit NaCl ausgesalzen und die entstandene obere Schicht, das Acetal des n-Valer-

<sup>1)</sup> J. Verbane und G. Hennion, Am. Soc. **60**, 1711 (1938).

<sup>2)</sup> Wir danken auch an dieser Stelle der *CIBA Aktiengesellschaft* für die Ausführung der biologischen Prüfung.

<sup>3)</sup> Vgl. Org. Synth., Coll. Vol. II, 323; R. A. Letch und R. P. Linstead, Soc. **1932**, 443; A. Kirrmann, Ann. chim. [10] **11**, 262 (1929); C. **1929** II, 548.

aldehyds, abgetrennt. Das Acetal wurde nun durch Erwärmen mit einer Lösung von 100 g konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 700  $\text{cm}^3$  Wasser verseift und der gebildete Aldehyd mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gesättigt und der sich abscheidende Aldehyd abgetrennt. Er wurde mit 100 g Natriumhydrogensulfid in 300  $\text{cm}^3$  Wasser kräftig geschüttelt, zur Entfernung von Verunreinigungen Wasserdampf durch die Lösung geleitet, diese auf 40–50° abgekühlt, vorsichtig mit einer Suspension von 80 g  $\text{NaHCO}_3$  in 250  $\text{cm}^3$  Wasser versetzt und der abgeschiedene Aldehyd wiederum mit Wasserdampf destilliert. Die obere Schicht des Destillats wurde dreimal mit je 50  $\text{cm}^3$  Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und destilliert. Sdp. 99,5–101°.

#### $\alpha$ -Brom-n-valeraldehyd (V)<sup>1)</sup>

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurde die Lösung von 16 g n-Valeraldehyd in 15 g Chloroform auf –15° abgekühlt und während 1 ½ Stunden unter Rühren vor der Bromierungsampe 30 g Brom in 10  $\text{cm}^3$  Chloroform zugetropft, wobei die Temperatur unter –10° gehalten wurde. Es wurde nun bis zur völligen Entfärbung weitergerührt (10–15 Minuten), die Chloroformlösung dreimal mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und dreimal mit je 25  $\text{cm}^3$  Wasser durchgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum destilliert. Sdp. des  $\alpha$ -Brom-n-valeraldehyds 53–54°/13 mm, Ausbeute 20 g (70% der Theorie).

#### 2-Amino-5-n-propylthiazol (III).

4 g Thioharnstoff wurden mit 8 g  $\alpha$ -Brom-n-valeraldehyd (V) 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt, wobei der Thioharnstoff langsam in Lösung ging. Gegen Ende der Reaktion war die Masse dunkelbraun und zähflüssig. Nach dem Abkühlen wurde mit 40  $\text{cm}^3$  2-n.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  durchgeschüttelt und das entstehende dunkelbraune Öl dreimal mit je 25  $\text{cm}^3$  Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, vom Äther befreit und das zurückbleibende, dunkelbraune Öl, das bald erstarrte, im Vakuum destilliert. Sdp.<sub>16</sub> 147–148°. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Petroläther bei –10° erhält man das 2-Amino-5-n-propylthiazol (III) in farblosen Schuppen vom Smp. 57–58°. Reinausbeute 4,5 g (65% der Theorie). Das Amin ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in kaltem Wasser unlöslich. Es lässt sich bei 100° im Hochvakuum sublimieren.

Zur Analyse wurde bei Zimmertemperatur im Hochvakuum (0,01 mm) über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet.

3,867 mg Subst. gaben 7,171 mg  $\text{CO}_2$  und 2,412 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 1,951 mg Subst. gaben 0,340  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (22°, 737 mm)  
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  Ber. C 50,67 H 7,08 N 19,71%  
 Gef. „ 50,61 „ 6,98 „ 19,56%

Acetylderivat. 0,1 g desamins werden mit 0,5 g Essigsäureanhydrid kurz aufgekocht und die Lösung nach dem Abkühlen mit einigen Tropfen Wasser versetzt, wobei sich ein weißer Krystallbrei ausscheidet. Nach Umkrystallisieren aus sehr verdünntem Alkohol erhält man das Acetylderivat in weissen Nadeln vom Smp. 147–148°.

Zur Analyse wurde im Vakuum (12 mm) bei 100° über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet.

2,208 mg Subst. gaben 0,295  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (20°, 736 mm)  
 $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}$  Ber. N 15,21 Gef. N 15,07%

Pikrat. Beim Versetzen einer Lösung von 0,1 g Amin in sehr wenig Alkohol mit einer kalt gesättigten, alkoholischen Lösung von 0,35 g Pikrinsäure schied sich das Pikrat als gelber Krystallbrei aus. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhielt man goldgelbe Nadeln vom Smp. 176–178°.

Zur Analyse wurde im Vakuum (12 mm) bei 100° über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet.

4,292 mg Subst. gaben 6,06 mg  $\text{CO}_2$  und 1,25 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 1,722 mg Subst. gaben 0,292  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  (23,5°, 739 mm)  
 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}_5\text{S}$  Ber. C 38,81 H 3,53 N 18,86%  
 Gef. „ 38,53 „ 3,26 „ 18,98%

<sup>1)</sup> Vgl. *R. Kuhn* und *Chr. Grundmann*, loc. cit.; *A. Kirrmann*, loc. cit.

## Chlormethyl-n-butylketon (VIII).

10 g Valerylchlorid wurden innert 20 Minuten tropfenweise unter Rühren zu einer aus 35 g Nitrosomethylharnstoff hergestellten, auf 0° gekühlten ätherischen Diazomethanolösung gegeben. Es wurde noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt und die Lösung dann über Nacht stehengelassen. Nun wurde trockenes HCl-Gas eingeleitet, wobei die ursprünglich gelbe Lösung fast farblos wurde. Die Lösung wurde mit 2-n. NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Äther befreit. Das als gelbliches Öl zurückbleibende Chlorketon war nach zweimaliger Destillation im Vakuum farblos. Sdp.<sub>17</sub> 67—68°, Ausbeute 9,4 g (84% der Theorie).

## 2-Amino-4-n-butylthiazol (IV).

3,2 g Chlormethyl-n-butylketon (VIII) wurden mit 1,9 g Thioharnstoff unter Schütteln auf dem Wasserbad erwärmt. Der Thioharnstoff löste sich und es trat unter Aufschäumen der Lösung Kondensation ein. Es wurde noch 2 Stunden weitererhitzt. Beim Erkalten kristallisierte das Hydrochlorid des 2-Amino-4-n-butylthiazols (IV) aus. Es wurde mit 30 cm<sup>3</sup> 2-n. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und die als Öl abgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und vom Äther befreit und das als gelbes, dickflüssiges Öl zurückbleibende 2-Amino-4-n-butylthiazol im Vakuum destilliert. Sdp.<sub>13</sub> 143—144°, Ausbeute 2,3 g (70% der Theorie). Bei 0° erstarrte die Base zu farblosen Nadeln, die, bei -10° aus Petroläther umkristallisiert, bei 39—40° schmolzen. In organischen Lösungsmitteln ist die Base sehr leicht löslich.

Zur Analyse wurde 6 Stunden im Hochvakuum (0,01 mm) bei Zimmertemperatur über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

3,417 mg Subst. gaben 6,73 mg CO<sub>2</sub> und 2,43 mg H<sub>2</sub>O

2,172 mg Subst. gaben 0,346 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 731 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S Ber. C 53,81 H 7,74 N 17,94%

Gef. „ 53,74 „ 7,96 „ 17,79%

Acetylderivat. 0,1 g der Base wurden mit 0,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid kurz aufgekocht, abgekühlt, das 4-fache Volumen Wasser und etwas Natriumacetat zugegeben und die Lösung geschüttelt, wobei sich das Acetylderivat ausschied. Nach Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhielt man es in farblosen Schuppen vom Smp. 108—109°.

Zur Analyse wurde 8 Stunden im Vakuum (12 mm) bei 70° über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

4,742 mg Subst. gaben 9,49 mg CO<sub>2</sub> und 2,94 mg H<sub>2</sub>O

3,80 mg Subst. gaben 0,474 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 740 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>2</sub>S Ber. C 54,51 H 7,12 N 14,13%

Gef. „ 54,62 „ 6,93 „ 14,10%

Pikrat. 0,1 g der Base wurden in einigen Tropfen Alkohol gelöst und mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung versetzt, wobei ein gelber Krystallbrei ausfiel. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man das Pikrat in goldgelben, feinen Nadeln vom Smp. 188—189°.

Zur Analyse wurde 8 Stunden im Vakuum (12 mm) bei 70° über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.

2,834 mg Subst. gaben 0,453 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21,5°, 739 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S Ber. N 18,18 Gef. N 18,01%

Die Mikroanalysen wurden z. T. in unserem Institut durch Fr. E. Beck ausgeführt. z. T. verdanken wir sie dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

## Zusammenfassung

2-Amino-5-n-propylthiazol und 2-Amino-4-n-butylthiazol wurden synthetisiert und auf ihre biologische Wirkung untersucht.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.