

und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand ergab aus Methanol 1,4 g Kristalle vom Smp. 118—122°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol stickstofffreie, prismatische Nadeln vom Smp. 121—122°. Misch-Smp. mit Chromon-2-carbonsäure-methylester¹⁾ ebenso. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum sublimiert.

$C_{11}H_8O_4$ (204,17) Ber. C 64,70 H 3,95% Gef. C 65,00 H 4,23%

Chromon-2-carbonsäure (IV) aus Pyrazolidon-Derivat VII. 8 g VII erhitzte man im Bombenrohr mit 80 cm³ konz. Salzsäure 3 Std. auf 100—110°. Die Salzsäure wurde darauf am Vakuum möglichst entfernt, der kristalline Rückstand in Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst und mit Kohle behandelt. Die wässrige Lösung säuerte man mit konz. Salzsäure an, wobei sich ein voluminöser Niederschlag abschied. Ausbeute 6,8 g, Smp. 256—260° (Zers.). Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert; Nadeln vom Smp. 260—263°, Mischsmp. mit Chromon-2-carbonsäure ebenso.

$C_{10}H_6O_4$ (190,16) Ber. C 63,16 H 3,18% Gef. C 63,16 H 3,37%

Zusammenfassung.

Aus Chromon-2-carbonsäureestern (V oder VI) wurde mit überschüssigem Hydrazinhydrat das 5(3)-o-Oxyphenyl-3(5)-pyrazolcarbonsäure-hydrazid (III) erhalten. Bei Anwendung von molaren Mengen Chromon-2-carbonsäureester und Hydrazinhydrat entstand eine andere Verbindung, für die wir die Formulierung als Pyrazolidon-Derivat VII b vorschlagen.

Wissenschaftliches Forschungsinstitut
Dr. A. Wander AG., Bern,
Leiter: P.-D. Dr. med. G. Schönholzer.

20. Zur Decarboxylierung einiger Carbonsäuren des Thiazols

von Max Erne.

(3. XII. 52.)

Von den Thiazol-carbonsäuren sind in der Literatur die drei isomeren Monocarbonsäuren²⁾, die Tricarbonsäure³⁾ sowie die 2,4-³⁾ und die 4,5-Dicarbonsäure⁴⁾ beschrieben. Die Decarboxylierung der Thiazol-monocarbonsäuren sowie der 4,5-Dicarbonsäure wurde von H. & M. Schenkel⁵⁾ näher untersucht. Die Thiazol-2,4- und -4,5-dicarbonsäure gehen beim Erhitzen quantitativ in Thiazol-4-carbonsäure über. Aus der Tricarbonsäure entsteht über die 4,5-Dicarbonsäure ebenfalls die Thiazol-4-carbonsäure³⁾.

¹⁾ J. Schmutz, H. Lauener, R. Hirt & M. Sanz, Helv. **34**, 767 (1951).

²⁾ Thiazol-2-carbonsäure: H. Erlenmeyer, R. Marbet & H. Schenkel, Helv. **28**, 924 (1945); Thiazol-4-carbonsäure: H. Erlenmeyer & Ch. J. Morel, Helv. **25**, 1073 (1942); vgl. M. Erne, F. Ramirez & A. Burger, Helv. **34**, 143 (1951); Thiazol-5-carbonsäure: H. Erlenmeyer & H. v. Meyenburg, Helv. **20**, 204 (1937); H. Erlenmeyer, E. Schmid & A. Kleiber, Helv. **25**, 375 (1942).

³⁾ H. Erlenmeyer, J. Junod, W. Guex & M. Erne, Helv. **31**, 1342 (1948).

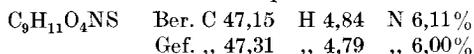
⁴⁾ H. Erlenmeyer & H. v. Meyenburg, l. c. ⁵⁾ Helv. **31**, 924 (1948).

des von *P. Ruggli, A. von Wartburg & H. Erlenmeyer*¹⁾ auf anderem Wege dargestellten Di-[thiazolyl-(4)]-methans (VIII). Die Einführung eines weiteren Thiazolkerns in die Molekel der Thiazol-4-essigsäure ist demnach ohne Einfluss auf die Höhe der Decarboxylierungstemperatur.

Den Herren Professoren *A. Burger* (*Cobb Chemical Laboratory, University of Virginia*) und *H. Erlenmeyer* (*Anstalt für anorganische Chemie, Universität Basel*) danke ich für ihr dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

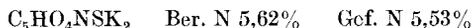
Experimenteller Teil²⁾.

Thiazol-2,5-dicarbonensäure-diäthylester (I). 135 g Chlor-formylessigsäure-äthylester werden mit 120 g Thio-oxaminsäure-äthylester³⁾ auf dem Wasserbad zusammenschmolzen, wobei unter Aufschäumen Kondensation eintritt. Nach halbstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad versetzt man mit Wasser und neutralisiert mit NaHCO_3 . Es wird ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vakuum fraktioniert. Der Vorlauf (40 g, Sdp._{12 mm} 60—130°) ergab bei weiterer Fraktionierung 17 g Oxalsäure-diäthylester (Sdp._{12 mm} 70—72°) und 11 g Oxalsäure-monoäthylester (Sdp._{12 mm} 107—110°). Beide Ester wurden mit KOH verseift und das Kaliumoxalat zur Identifizierung in das S-Benzylthiuroniumsalz, Smp. 195°, übergeführt. Als Hauptfraktion erhält man 70 g (40% d. Th.) Thiazol-2,5-dicarbonensäure-diäthylester (I) vom Sdp._{1 mm} 130—135°. Der Ester wird bei 0° zur Kristallisation gebracht und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther-Petroläther rein erhalten. Farblose Nadeln vom Smp. 27—28°.



Thiazol-2,5-dicarbonensäure (II). 28 g Ester I in 50 cm³ Alkohol werden mit einer Lösung von 16 g KOH in 20 cm³ Wasser versetzt, wobei sofort ein gelblicher Niederschlag ausfällt. Nun wird auf dem Wasserbad zur Trockne gedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol angerieben. Man erhält so das Dikaliumsalz der Thiazol-2,5-dicarbonensäure (II) in quantitativer Ausbeute (30 g).

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol ist es analysenrein. Farblose Nadeln.

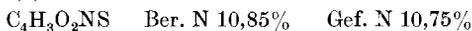


Eine Lösung von 2,5 g Dikaliumsalz in 16 cm³ Wasser wird unter Rühren und Eiskühlung in 12 cm³ konz. H_2SO_4 getropft. Die Lösung wird dann auf 60 g Eis gegossen, wobei die freie Säure II ausfällt. Nach dem Auftauen wird auf einer Glasfritte abgesaugt und mit 25 cm³ Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen über H_2SO_4 erhält man 1,6 g (90% d. Th.) Thiazol-2,5-dicarbonensäure (II) in Form farbloser Nadeln.



Bei ca. 85° beginnt die Säure zu decarboxylieren, ohne zu schmelzen. Der Rückstand schmilzt dann bei 218°, dem Smp. der Thiazol-5-carbonsäure.

Thiazol-5-carbonsäure (III) aus Thiazol-2,5-dicarbonensäure (II). 5 g Dikaliumsalz der Säure II werden mit 50 cm³ 2-n. HCl zum Sieden erhitzt, bis nach ca. 30 Min. kein CO_2 mehr entweicht. Nun wird im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand aus 10 cm³ Wasser umgelöst. Ausbeute 1,8 g (70% d. Th.). Farblose Nadeln vom Smp. 218° (*Zers.*)⁴⁾.



¹⁾ Helv. **30**, 348 (1947).

²⁾ Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

³⁾ *W. R. Boon, Soc. 1945*, 601.

⁴⁾ *H. Erlenmeyer, E. Schmid & A. Kleiber, l. c.*

Thiazol (IV) aus Thiazol-5-carbonsäure (III). 4 g Thiazol-5-carbonsäure (III), mit einer Spatelspitze Naturkupfer C gemischt, werden bei 250° decarboxyliert und das Destillat in einer eisgekühlten Vorlage aufgefangen. Beim Anfarbeiten erhält man 1,9 g Thiazol (70% d. Th.) vom Sdp. 115–117°. Pikrat, Smp. 159–160°¹⁾.

Di-[thiazolyl-(4)]-essigsäure-äthylester (V). Zu 35 g Di-(bromacetyl)-essigsäure-äthylester²⁾ in 150 cm³ Äther gibt man 13 g Thioformamid in 150 cm³ Äther. Das Reaktionsgemisch wird 24 Std. bei 5° stehengelassen, mit 10 cm³ Alkohol versetzt und eingedampft. Der z. T. kristallin erstarrende Rückstand wird mit 6-n. HCl extrahiert und die saure Lösung zur Entfernung nichtbasischer Anteile ausgeäthert. Nach dem Neutralisieren der wässrigen Schicht mit NaHCO₃ wird erneut ausgeäthert. Der Ätherrückstand kristallisiert beim Anreiben mit Petroläther. Nach einmaligem Umlösen aus Alkohol-Petroläther (1 : 1) erhält man 8 g (30% d. Th.) des Esters V vom Smp. 89–92°. Zur Analyse wurde noch mehrmals aus demselben Lösungsmittel umgelöst. Farblose Prismen vom Smp. 91–92°.

C₁₀H₁₀O₂N₂S₂ Ber. C 47,21 H 3,96 N 11,02%
Gef. ,, 47,13 ,, 3,66 ,, 10,97%

Di-[thiazolyl-(4)]-acetamid (VI). 1,53 g des Esters V werden in 150 cm³ Alkohol gelöst und mit 25 cm³ konz. NH₃ versetzt. Die Lösung wird 2 Tage bei 5° stehengelassen und dann im Vakuum zur Trockne gedampft. Der meist ölige Rückstand wird durch Versetzen mit Benzol und Eindampfen entwässert, worauf er erstarrt. Die Lösung des rohen Amids in heissem abs. Alkohol wird bis zur Trübung mit Isopropyläther versetzt und abgekühlt. Ausbeute 700 mg (62% d. Th.). Smp. 159–162°. Zur Analyse wurde noch mehrmals auf die gleiche Art umkristallisiert. Farblose Prismen vom Smp. 163–164°.

C₈H₇ON₃S₂ Ber. N 18,65% Gef. N 18,59%

Di-[thiazolyl-(4)]-essigsäure (VII). 2,54 g Ester V werden in 10 cm³ abs. Alkohol gelöst und zu einer Lösung von 700 mg KOH in 15 cm³ abs. Alkohol gegeben. Nach viertelstündigem Kochen wird der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand mit Aceton versetzt, wobei er kristallin erstarrt. Das sehr hygroscopische Kaliumsalz wird mit Aceton gewaschen und in 5 cm³ Wasser gelöst. Unter Eiskühlung wird tropfenweise mit konz. HCl neutralisiert. Man erhält so 1,8 g (80% d. Th.) Di-[thiazolyl-(4)]-essigsäure (VII). Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 151–152° (Zers.).

C₈H₆O₂N₂S₂ Ber. C 42,47 H 2,71 N 12,38%
Gef. ,, 42,37 ,, 2,44 ,, 12,49%

Di-[thiazolyl-(4)]-methan (VIII). 500 mg Säure VII werden durch Erhitzen auf den Smp. decarboxyliert. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 360 mg (90% d. Th.). Sdp._{0,5 mm} 130° (Badtemperatur). Smp. 35–36°³⁾. Pikrat, gelbe Nadeln, Smp. 198–200°³⁾.

Die Analysen verdanke ich z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. *H. Gysel*), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt (*E. Thommen*).

SUMMARY.

Thiazole-2,5-dicarboxylic acid and di-(thiazolyl-4)-acetic acid have been synthesised in order to study their decarboxylation properties.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel und
Cobb Chemical Laboratory, University of Virginia, U.S.A.

¹⁾ *J. McLean & G. D. Muir*, Soc. **1942**, 383.

²⁾ *A. Becker*, Helv. **32**, 1114 (1949); *R. Richter*, Helv. **32**, 1123 (1949).

³⁾ Vgl. *P. Ruggli, A. v. Warburg & H. Erlenmeyer*, l. c.