

147. Hans Beyer: Über Thiazole, I. Mitteil.*): Die Kondensation des α -Acetyl- γ , δ -dichlor- γ -valerolactons mit Thioamiden.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 2. Mai 1941.)

Durch die Konstitutionsaufklärung und Synthese des antineuritischen Vitamins B₁ und seine Bedeutung in der Cocarboxylase¹⁾ trat erstmalig das Thiazolringsystem in der Natur als lebenswichtiger Bestandteil in Vitaminen und Fermenten auf. Am Aufbau des Aneurins (I) sind zwei heterocyclische Ringsysteme beteiligt, nämlich das 4-Methyl-5- β -oxyäthylthiazol, das an seinem Stickstoffatom mit einem Pyrimidin-Abkömmling ein quartäres Thiazoliumsalz bildet. Die Synthese des 4-Methyl-5- β -oxyäthylthiazols gelang zuerst H. T. Clarke und S. Gurin²⁾ mit Hilfe eines ziemlich umständlichen und wenig rentablen Verfahrens. Auch die später bei der Totalsynthese des Vitamins B₁³⁾ beschrittenen Wege basierten meist auf ähnlichen Ausgangsstoffen. Schließlich wurde im Dtsch. Reichs-Pat. 664789⁴⁾ ein neuartiges Verfahren zur Darstellung dieses Thiazolderivates beschrieben, nach dem man α -Halogen- α -acetyl-butyrolactone durch Erwärmen in saurer Lösung in das entsprechende α -halogenierte Keton überführt und dieses in gleicher Reaktion mit Thioformamidhydrat zur Thiazolverbindung kondensiert. Später ließ sich dieses Verfahren⁵⁾ dadurch verbessern, daß man den intermediär auftretenden γ -Chlor- γ -acetyl-propylalkohol zuerst isolierte und dann in alkoholischer Lösung mit Thioformamidhydrat umsetzte.

Nachdem nun die Bedeutung der beiden Ringskelette im Aneurin erkannt war, ging man an die Erforschung der Wirkungsspezifität der einzelnen Substituenten am Thiazol- bzw. Pyrimidinring. Bei diesen Arbeiten über die antineuritische Wirksamkeit von Homologen und Analogen des Vitamins B₁⁶⁾ wurde gefunden, daß die B₁-Wirkung nicht auf einen einzigen Stoff beschränkt ist. Ferner entdeckte man bei physiologischen Versuchen die wachstumsfördernde Wirkung einiger Thiazolderivate⁷⁾ auf die Pflanze, und zwar benutzte man als geeigneten Testversuch die Beeinflussung des Wachstums von Tomatenwurzeln.

Im Rahmen meiner Untersuchungen über die Friedel-Craftssche Reaktion der Lactone⁸⁾ hatte ich mich auch mit der Chlorierung der α -acylierten δ -Chlor- γ -valerolactone mittels Sulfurylchlorids beschäftigt und war dabei zu den bisher nicht beschriebenen α -acylierten α , δ -Dichlor- γ -valerolactonen gelangt. So ließ sich z. B. das bekannte α -Acetyl- δ -

*) Da der Autor seit Kriegsbeginn im Felde steht, konnten die im Jahre 1938 begonnenen Untersuchungen nicht im geplanten Sinne beendet werden.

¹⁾ K. Lohmann u. Ph. Schuster, Naturwiss. **25**, 26 [1937].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 1876 [1935].

³⁾ H. Andersag u. K. Westphal, B. **70**, 2035 [1937]; R. R. Williams u. J. K. Cline, Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 1504 [1936]; vergl. auch ebenda **59**, 216 [1937]; A. R. Todd u. F. Bergel, Journ. chem. Soc. London **1937**, 364; Amer. Pat. 2127446 (C. **1938** II, 3573); Ind. Pat. 25808 (C. **1939** I, 3930); vergl. auch A. G. Pessina, C. **1940** I, 544 sowie Amer. Pat. 2184720 (C. **1940** I, 2679).

⁴⁾ E. Merck, C. **1938** II, 3573.

⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 673174 (C. **1939** I, 4651).

⁶⁾ F. Schultz, Ztschr. physiol. Chem. **265**, 113 [1940].

⁷⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 675617 (C. **1939** II, 3314).

⁸⁾ III. Mitteil., H. Beyer u. H. Schulte, B. **74**, 98 [1941].

chlor- γ -valerolacton⁹⁾ durch Ersatz des aktiven H-Atoms in α -Stellung gegen Chlor in das farblose ölige α -Acetyl- α . δ -dichlor- γ -valerolacton, $C_7H_8O_3Cl_2$, vom Sdp._{0.3} 130—131° überführen. Erhitzte man dieses Lacton nun mit verdünnter Salzsäure längere Zeit auf dem Wasserbade, so fand zunächst eine Aufspaltung des Lactonringes und anschließende Abspaltung von Kohlendioxyd aus der β -Ketosäure statt. Das dadurch entstehende [α . δ -Dichlor- γ -oxy- n -butyl]-methyl-keton, $Cl.CH_2.CH(OH).CH_2.CHCl.CO.CH_3$, ging jedoch in zweiter Reaktion unter Abgabe von H_2O größtenteils in das 2-Chlormethyl-4-chlor-5-methyl-2,3-dihydrofuran, $C_6H_8OCl_2$, über. Die Eigenschaften dieser noch unbekannten Dihydrofuranabkömmlinge¹⁰⁾ sollen erst in einer späteren Mitteilung beschrieben werden.

Nahm man dagegen die Decarboxylierung des α -Acetyl- α . δ -dichlor- γ -valerolactons in saurer Lösung in Gegenwart von Thioamiden der allgemeinen Formel $R.CS.NH_2$ vor, wobei R Wasserstoff, die Aminogruppe oder einen Kohlenwasserstoffrest bedeuten kann, so kondensierte sich das intermediär auftretende [α . δ -Dichlor- γ -oxy- n -butyl]-methyl-keton in üblicher Weise mit den Thioamiden zu neuartigen Thiazolverbindungen, und zwar enthalten diese im Vergleich zum 4-Methyl-5- β -oxyäthyl-thiazol des Vitamins B_1 in 5-Stellung statt der β -Oxyäthylgruppe den γ -Chlor- β -oxypropyl- bzw. nach Abspaltung von HCl den β . γ -Epoxy-propylrest. Damit war erstmalig ein ziemlich einfacher Weg zur Darstellung von in 5-Stellung homologen Thiazolderivaten des Aneurins gefunden. Die neuen Thiazole bieten ferner auf Grund ihrer besonders reaktionsfähigen Gruppen die Möglichkeit zu weiteren interessanten Substitutionen und Anlagerungen, über die jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden kann.

Unter Einwirkung von Thioharnstoff auf α -Acetyl- α . δ -dichlor- γ -valerolacton in salzsaurer Lösung wurde nach obigem Verfahren das gut krystallisierende 2-Amino-4-methyl-5-[β . γ -epoxy]-propyl-thiazol, $C_7H_{10}ON_2S$, erhalten, indem man aus dem zunächst gebildeten Hydrochlorid mit 2- n . Natronlauge die Base in Freiheit setzte und in Chloroform aufnahm. Es bildet 6-seitige Blättchen und schmilzt bei 150—152°, sein Pikrat bei 175—176°. Löste man die Thiazolbase in Methanol und versetzte mit 10-proz. Methanol-HCl bis zur stark kongosauren Reaktion, so ließ sich aus der klaren Lösung durch Fällen mit Äther das Hydrochlorid des 2-Amino-4-methyl-5-[β -oxy- γ -chlor-propyl]-thiazols, $C_7H_{11}ON_2S.Cl$, in Form glänzender Nadeln gewinnen. Es findet demnach neben der Salzbildung eine Öffnung des Äthylenoxydringes und Anlagerung von HCl statt. Der Versuch, aus dem Hydrochlorid mittels Ammoniaks die freie halogenhaltige Base zu isolieren, schlug fehl, sie bildete ein farbloses Harz und zeigte bisher keinerlei Neigung zur Krystallisation. Dagegen konnte man mit Pikrinsäure ihr Pikrat, $C_7H_{11}ON_2S.Cl$, $C_6H_2(NO_2)_3OH$, in Form gelber Prismenbüschel erhalten.

Bei der entsprechenden Umsetzung des α -Acetyl- α . δ -dichlor- γ -valerolactons mit Thioacetamid in salzsaurer Lösung gelangte man zum 2,4-Dimethyl-5-[β . γ -epoxy-propyl]-thiazol, $C_8H_{11}ONS$, das sich jedoch in

⁹⁾ W. Traube u. E. Lehmann, B. **32**, 720 [1899]; **34**, 1980 [1901] sowie H. Leuchs, B. **44**, 1511 [1911].

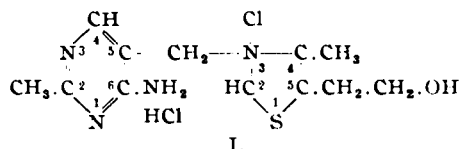
¹⁰⁾ Vergl. H. Schulte, Dissertat. Berlin 1940 (D 11).

krystalliner Form nur als Pikrat identifizieren ließ. Letzteres bildet gelbe Nadeln und Lanzetten und schmilzt bei 136—137°.

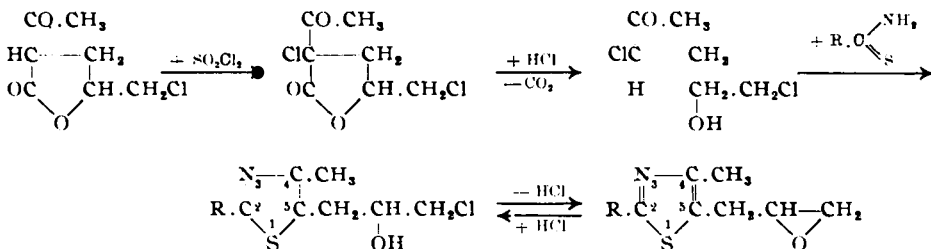
Die gleiche Kondensation mit Thiobenzamid führte zum Hydrochlorid des 2-Phenyl-4-methyl-5-[β-oxy-γ-chlor-propyl]-thiazols, C₁₃H₁₄ONSCl, HCl, vom Schmp. 198—199°, indem man die harzige Base in starker methylalkoholischer Salzsäure aufnahm und mit Äther das Hydrochlorid ausfällte.

Die Reaktion des α-Acetyl-α.δ-dichlor-γ-valerolactons mit Thioformamid, die in Analogie zur Thiazolkomponente im Aneurin zum 4-Methyl-5-[β.γ-epoxy-propyl]- bzw. 4-Methyl-5-[β-oxy-γ-chlor-propyl]-thiazol führen mußte, ließ sich leider infolge des Krieges nicht mehr durchführen. Die Arbeiten hierüber sowie über ähnliche Kondensationen mit α-Benzoyl-α.δ-dichlor-γ-valerolacton werden fortgesetzt.

Der Firma C. F. Boehringer u. Soehne in Mannheim-Waldhof sage ich für die Durchführung der Tierversuche, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung einer Sachbeihilfe meinen verbindlichsten Dank.



Allgem. Reaktionsschema:



Beschreibung der Versuche.

Darstellung des α-Acetyl-α.δ-dichlor-γ-valerolactons.

35.3 g α-Acetyl-δ-chlor-γ-valerolacton ($\frac{1}{5}$ Mol) wurden unter Rühren bei 0° mit 30 g Sulfurylchlorid (ber. für $\frac{1}{5}$ Mol: 27 g) versetzt, wobei unter Erwärmung lebhafte HCl- und SO₂-Entwicklung eintrat. Man erwärmte noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade, bis die Gasentwicklung aufhörte, goß in 100 ccm Eiswasser und nahm das ausgeschiedene farblose Öl in Äther auf. Die äther. Schicht wurde mehrmals mit Eiswasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Restliches Öl aus Äther: 42 g.

Die Hochvakuumdestillation lieferte folgende Fraktionen:

- I. Fraktion: Sdp._{0.4} 123—124° (Metallbadtemp. 143—145°) 0.8 g Vorlauf,
- II. Fraktion: Sdp._{0.4} 132—133° (Metallbadtemp. 150—155°) 33 g,
- III. Fraktion: Sdp._{0.4} bis 140° (Metallbadtemp. bis 170°) 5 g.

Wiederholung der Destillation von Fraktion II: Sdp._{0.3} 130—131° (Metallbad-temp. 150°).

$C_7H_8O_3Cl_2$ (211). Ber. C 39.81, H 3.79, Cl 33.65. Gef. C 40.01, H 3.80, Cl 33.19.

2-Amino-4-methyl-5-[β . γ -epoxy-propyl]-thiazol.

21.1 g α -Acetyl- α . δ -dichlor- γ -valerolacton ($\frac{1}{10}$ Mol) wurden in einer Lösung von 7.6 g Thioharnstoff ($\frac{1}{10}$ Mol) in 20 ccm 12-n. HCl und 40 ccm Wasser auf dem Wasserbade auf 90° erhitzt. Hierbei trat alsbald lebhaftes CO_2 -Entwicklung ein, die nach etwa 2—3 Stdn. beendet war. Im ganzen konnten 2 l CO_2 gemessen werden. Nach $\frac{1}{4}$ Stde. trübte sich die anfangs klare Lösung durch Abscheidung von krystallinem Schwefel, später färbte sie sich hell- bis rötlichbraun. Man ließ erkalten, filtrierte den Schwefel (0.35 g) ab und schüttelte die salzsaure Lösung mit Äther durch. Der Rest aus Äther war ein gelbbraunes Öl (3—4 g), das bei 70—75°/0.1 mm destilliert wurde. Es war halogenhaltig; offenbar handelte es sich um das entsprechende Dihydrofuran-derivat.

Die klare salzsaure Lösung wurde mit 2-n. Natronlauge im Überschuß versetzt und die ausgefallene Base mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die gesammelten Chloroformlösungen engte man nach dem Trocknen über Na_2SO_4 oder $CaCl_2$ auf etwa 50 ccm ein und erhielt beim Stehenlassen einen gut krystallisierten Niederschlag. Ausb. 6 g. Der Stoff reagierte gegen Lackmus alkalisch, war N- und S-haltig, dagegen halogenfrei. Er löste sich in den Alkoholen und Aceton sowie in der Wärme in Chloroform, Benzol und Essigester, ziemlich schwer in Äther, schwer in Ligroin. Am besten ließ er sich aus Aceton-Ligroin in Form verwachsener 6-seitiger Blättchen sowie aus Essigester (1:15) zu glänzenden farblosen Rhomboedern umlösen. Die Base sintert bei 145°, schmilzt bei 150—152°, klar bei 153°.

$C_7H_{10}ON_2S$ (170). Ber. C 49.41, H 5.88, N 16.47, S 18.82.

Gef. „ 49.41, „ 5.80, „ 16.17, „ 18.76 (M).

Kein Verlust bei 100°/15 mm.

Pikrat, dargestellt aus der Base und Pikrinsäure in Methanol oder Essigester, bildet gelbe spitze Blättchen und Lanzetten. Es sintert bei 172° und schmilzt bei 175—176°.

$C_7H_{10}ON_2S$, $C_6H_5(NO_2)_3.OH$ (399). Ber. C 39.10, H 3.26, N 17.54.

Gef. „ 39.33, „ 3.44, „ 16.97 (M).

Kein Verlust bei 100°/15 mm.

2-Amino-4-methyl-5-[β -oxy- γ -chlor-propyl]-thiazol.

2.1 g obiger Thiazolbase wurden in Methanol gelöst und mit 10-proz. Methanol-HCl bis zur stark kongosauren Reaktion versetzt. Gab man zu der klaren Lösung Äther, so fielen glänzende Nadeln und Stäbchen aus, die bei 144—146° schmolzen. Nach dem Umkrystallisieren aus Amylalkohol bildet das Hydrochlorid kleine 4-seitige Blättchen. Es war leicht löslich in Wasser, schwer in Aceton und Benzol, sein Geschmack war stark bitter.

Hydrochlorid. $C_7H_{11}ON_2S.Cl$, HCl (243).

Ber. C 34.57, H 4.94, N 11.52, S 13.17, Cl 29.22.

Gef. „ 34.81, „ 5.01, „ 11.45, „ 13.44, „ 29.04 (M).

Pikrat. Das Hydrochlorid wurde mit Ammoniak im Überschuß versetzt und die Base in Chloroform aufgenommen, die Lösung getrocknet und das Chloroform vertrieben. Den harzigen Rest nahm man in wenig Methanol auf und gab eine Lösung von Pikrinsäure in Methanol hinzu. Es fiel ein gelber krystalliner Niederschlag aus. Er sinterte bei 185° und schmolz bei 190—192°. Er war halogenhaltig. Aus Essigester bildet das Pikrat gelbe Prismenbüschel.

$C_7H_{11}ON_2SCl$, $C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$ (435.5). Ber. C 35.82, H 3.21, N 16.07.

Gef. „ 36.15, „ 3.37, „ 15.77 (M).

2.4-Dimethyl-5-[β . γ -epoxy-propyl]-thiazol.

6.3 g α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton ($\frac{3}{100}$ Mol) erwärmte man in einer Lösung von 3 g Thioacetamid in 10 ccm 12-n. HCl und 20 ccm Wasser etwa $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade, wobei eine rasche Abspaltung von CO_2 zu beobachten war. Man schüttelte mit Äther aus, fällte aus der salzsaurigen Lösung mit 2-n. NaOH die Base aus und nahm sie in Chloroform auf. Den dunkelgrünen harzigen Rest löste man in Methanol und fügte Pikrinsäure hinzu, worauf ein krystalliner Niederschlag ausfiel.

Pikrat. Es bildet aus Methanol zugespitzte, gelbe Nadeln und Lanzetten, die bei 130° sintern und bei 136—137° schmelzen. Sie waren halogenfrei. Beim Trocknen bei 95°/15 mm färbte sich das Pikrat rotbraun.

$C_8H_{11}ONS$, $C_6H_2(NO_2)_3 \cdot OH$ (398). Ber. C 42.21, H 3.52, N 14.07.

Gef. „ 42.35, „ 3.53, „ 13.88 (M).

Kein Verlust bei 20°/15 mm.

2-Phenyl-4-methyl-5-[β -oxy- γ -chlor-propyl]-thiazol.

10.6 g α -Acetyl- α , δ -dichlor- γ -valerolacton ($\frac{1}{20}$ Mol) versetzte man mit einer Suspension von 7 g Thiobenzamid in 50 ccm 12-n. HCl und 50 ccm Wasser. Das Thiobenzamid ging erst beim Erwärmen auf dem Wasserbade in Lösung, wobei gleichzeitig die Abspaltung von Kohlendioxyd aus dem Lacton begann. Hierbei trat eine orangefarbene Färbung auf. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung ließ man erkalten und ätherte aus. Der Rest aus Äther bestand aus Benzoesäure (2 g). Die salzsaurige Lösung machte man mit 2-n. NaOH alkalisch und nahm die ausgefallene Base in Chloroform auf. Aus Chloroform hinterblieb ein grünes Harz, das mit Methanol-HCl und Äther große dunkelgrüne Krystalle lieferte. Sie wurden erneut aus Methanol-Äther umgefällt. Schließlich erhielt man aus Methanol-Aceton fast farblose Lanzettenbüschel vom Schmp. 198—199° unter Zersetzung.

Das Hydrochlorid ist halogenhaltig, leicht löslich in den Alkoholen, schwer in Aceton, Chloroform und Äther. Gegen Lackmus zeigt es schwach saure Reaktion. Es ist infolge Hydrolyse in Wasser wenig löslich, leicht dagegen bei Zugabe von wenig Salzsäure.

Hydrochlorid. $C_{13}H_{14}ONSCl$, HCl (304).

Ber. C 51.32, H 4.93, N 4.60, S 10.52, Cl 23.36.

Gef. „ 51.50, „ 5.25, „ 4.89, „ 10.73, „ 23.38 (M).