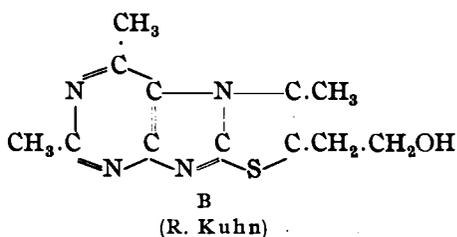
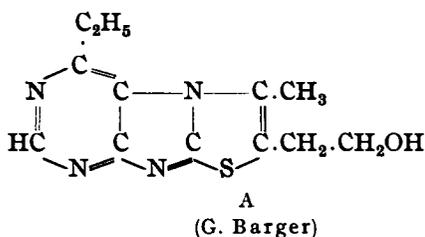


302. Eiji Ochiai: Synthese von Thiazolo-imidazol- und Thiazolo-purin-Derivaten.

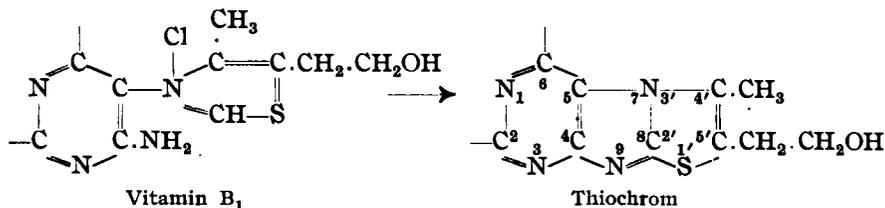
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 4. Juni 1936.)

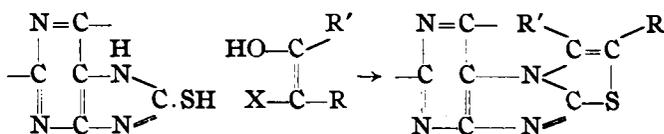
Vor kurzem wurden die innigen Beziehungen zwischen Thiochrom¹⁾ und Vitamin B₁ von G. Barger, F. Bergel und A. R. Todd²⁾ einerseits, R. Kuhn und H. Vetter³⁾ andererseits, festgestellt. Für Thiochrom wurde von ihnen die Formel A bzw. B aufgestellt.



Die Behauptungen beider Arbeitskreise stimmten in dem wesentlichen Punkte überein, daß Thiochrom ein Thiazolo-2'.3':8.7-purin-Derivat sei, das bei der Oxydation von Vitamin B₁ in alkalischem Medium durch Imidazol-Ringschluß zwischen dem Amino-pyrimidin- und Thiazol-Kern entstanden sein sollte.



Dieses neue Ringsystem könnte man aus 8-Thiopurin-Derivaten durch folgende Reaktion darstellen.



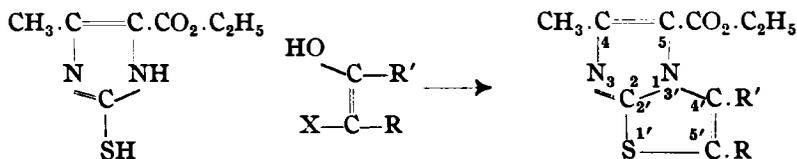
Da 2-Mercapto-imidazol-Derivate aus α -Isonitroso-ketonen leicht zugänglich geworden sind⁴⁾, wollte ich diese zur Kontrolle durch die analoge Reaktion in Thiazolo-2'.3':2.1-imidazol-Derivate überführen.

¹⁾ R. Kuhn, Th. Wagner-Jauregg, F. W. van Klaveren u. H. Vetter, Ztschr. physiol. Chem. **234**, 196.

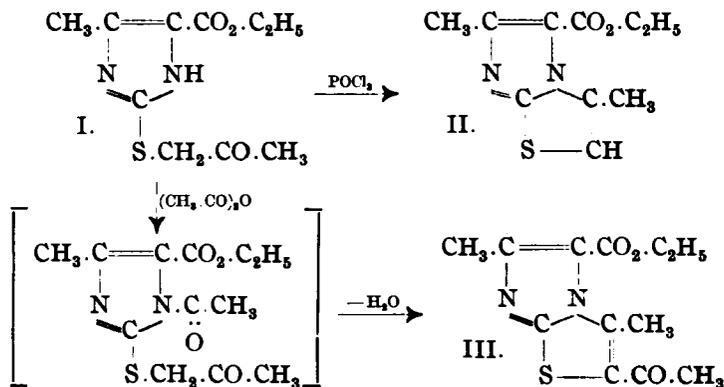
²⁾ B. **68**, 2257 [1935].

³⁾ B. **68**, 2375 [1935].

⁴⁾ E. Ochiai u. S. Ikuma, B. **69**, 1147 [1936].

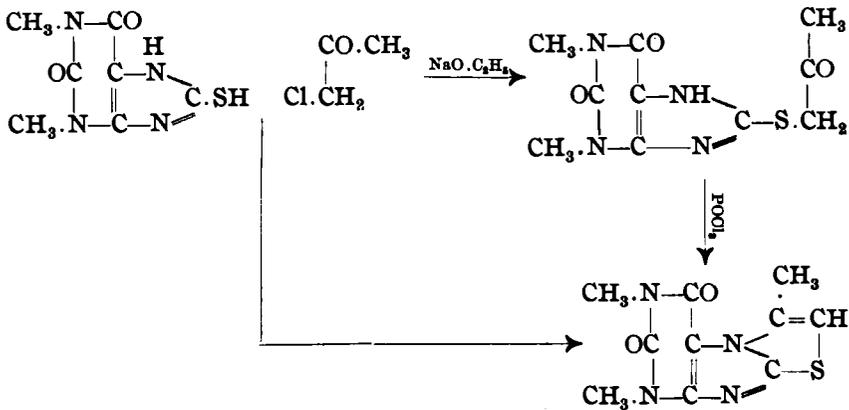


Zu diesem Zweck wurde ein äquivalentes Gemenge von Monochlor-aceton und 2-Mercapto-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester in alkoholischer Lösung für sich oder in Gegenwart der äquivalenten Menge Natriumäthylat erhitzt. In beiden Fällen wurde kein Thiazol-Derivat, sondern das 2-Acetylthio-imidazol-Derivat I erhalten. Erst bei kurzem Kochen des letzteren mit Phosphoroxychlorid erfolgte der Thiazol-Ringschluß unter Bildung von 4'-Methyl-thiazolo-2'.3':2.1-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester(II). Er bildet farblose Nadeln vom Schmp. 146—147°. Erhitzte man I dagegen mit Essigsäure-anhydrid, so wurden farblose, seidenartig glänzende Nadeln vom Schmp. 205° (III) erhalten. Sie hatten die Zusammensetzung $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$, gaben ein nadelförmiges Oxim vom Zers.-Pkt. 256° und ein nadelförmiges, orange-farbenes *p*-Nitro-phenylhydrazon (Zers.-Pkt. über 280°). Da die Aktivität des dem Carbonyl benachbarten Methylens durch die Bindung mit einem Schwefelatom gesteigert sein muß, kann man die Entstehung dieses Ketons durch nachstehende Reaktionsfolge am besten erklären. Die Verbindung III stellt höchst wahrscheinlich das 4'-Acetyl-Derivat von II dar. Die Überführung von II in III ist noch nicht gelungen.



Die Synthese des Thiazolo-2'.3':8.7-purin-Ringes wurde in entspr. Weise durchgeführt. Beim Erhitzen eines äquivalenten Gemenges von 8-Thio-theophyllin⁵⁾, Monochlor-aceton und Natriumäthylat in alkohol. Lösung wurde 8-Acetylthio-theophyllin (Nadeln, Schmp. 204—205°) erhalten, das durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid in das entsprechende Thiazolo-theophyllin-Derivat übergeführt wurde. Erhitzte man aber beide Komponenten in alkohol. Lösung ohne Natriumäthylat, so kondensierten sie sich direkt zum gleichen Thiazolo-theophyllin-Derivat.

⁵⁾ 8-Thio-theophyllin wurde durch Erhitzen von 8-Chlor-theophyllin mit überschüssiger Natriumhydrosulfid-Lösung auf 150—160° dargestellt.



Das 7-Imid-Wasserstoffatom im Theophyllin scheint daher viel aktiver zu sein als im Imidazol, in Übereinstimmung mit der Löslichkeit in schwachen Alkalien. 8-Thio-theophyllin besitzt also 2 saure Wasserstoffatome. Die Frage, ob die Acetyl-Gruppe wirklich den Mercapto-Wasserstoff substituiert, konnte ich durch folgende Versuche beantworten. Beim Erhitzen eines äquivalenten Gemenges von 8-Thio-theophyllin und Äthylbromid in alkohol. Lösung entstand ein einheitliches Äthyl-Derivat vom Schmp. 249°. Da es mit salpetriger Säure nicht entschwefelbar war⁶⁾ und erst beim Erwärmen mit 20-proz. Natronlauge und nachfolgenden Ansäuern den charakteristischen Mercaptan-Geruch entwickelte, handelte es sich um einen Thio-äther. 2-Mercapto-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester gab ebenso ein Äthyl-Derivat vom Schmp. 144—145°, das beim Behandeln mit Natronlauge nach Mercaptan roch.

Thiazolo-theophyllin ist ebenso wie Thiazolo-imidazol farblos und weist keine Fluoreszenz auf. Die völlige Konjugierung der Doppelbindungen im Pyrimidinkern des Thiochroms scheint dafür verantwortlich zu sein.

Beschreibung der Versuche.

2-Acetylthio-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

A) 1.5 g 2-Mercapto-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester wurden in einer Lösung von 0.2 g Natrium in 10 ccm absol. Alkohol durch gelindes Erwärmen gelöst, 1 g Monochlor-aceton hinzugefügt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade digeriert. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne verdampft, mit wenig Wasser behandelt, die zuerst ölig, bald krystallinisch ausgeschiedene Masse abgesaugt und aus Essigester umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 108—109°.

3.769, 3.624 mg Sbst.: 6.957, 6.680 mg CO₂, 1.906, 1.895 mg H₂O. — 3.634 mg Sbst.: 0.353 ccm N₂ (8°, 762 mm).

C₁₀H₁₄O₃N₂S. Ber. C 49.57, H 5.83, N 11.57.

Gef. „ 50.31, „ 5.76, „ 11.85 (Mittel).

⁶⁾ 8-Thio-theophyllin wurde unter der gleichen Bedingung zu Theophyllin entschwefelt.

Hydrochlorid: Sandige Krystalle aus Chloroform-Essigester, Zers.-Pkt. 171°.

Semicarbazon: Körnige Krystalle vom Zers.-Pkt. 140°.

4.607 mg Sbst.: 0.95 ccm N₂ (15°, 741 mm).

C₁₁H₁₆O₂N₂S. Ber. N 23.4. Gef. N 23.80.

B) Eine Mischung von 10 g Mercapto-methyl-imidazol-carbonsäure-ester, 6 g Monochlor-aceton und 50 ccm absol. Alkohol wurde einige Stdn. auf dem Wasserbade digeriert; nach dem Erkalten wurde viel Äther hinzugefügt und die ausgeschiedenen Krystalle aus Chloroform-Essigester umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 172°. Der Mischschmp. mit dem oben beschriebenen Acetonylthio-methyl-imidazol-carbonsäure-ester-Hydrochlorid war nicht erniedrigt. Ausbeute 14.0 g.

3.422 mg Sbst.: 5.44 mg CO₂, 1.598 mg H₂O.

C₁₀H₁₄O₂N₂S, HCl. Ber. C 43.2, H 5.4. Gef. C 43.38, H 5.23.

13 g des Hydrochlorids wurden in Wasser gelöst, mit aktiver Kohle behandelt und soda-alkalisch gemacht. Die hierbei ausgeschiedenen Nadeln wurden aus Aceton umkrystallisiert und 9.5 g vom Schmp. 109° erhalten. Eine Mischprobe mit dem 2-Acetonylthio-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester schmolz bei 109°.

4'-Methyl-thiazolo-2'.3':2.1-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

Eine Mischung von 2 g 2-Acetonylthio-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester und 11 g Phosphoroxchlorid wurde 20 Min. gekocht und die klare Lösung nach dem Erkalten auf Eis gegossen, wobei sich nadelförmige Krystalle ausschieden. Das Reaktionsgemisch wurde soda-alkalisch gemacht, vom Löslichen abgesaugt und aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 146—147°. Ausbeute 1.9 g.

3.355, 3.355 mg Sbst.: 6.620, 6.620 mg CO₂, 1.515, 1.569 mg H₂O. — 4.100 mg Sbst.: 0.414 ccm N₂ (10°, 766 mm). — 4.000 mg Sbst.: 4.05 mg BaSO₄.

C₁₀H₁₂O₂N₂S. Ber. C 53.55, H 5.36, N 12.5, S 14.3.

Gef. „ 53.64, „ 5.42, „ 12.12 „ 13.91 (Mittel).

0.2 g Substanz wurden mit 0.2 g wasserfreiem Natriumacetat und 1.5 g Essigsäure-anhydrid 20 Min. gekocht, das Reaktionsprodukt mit Wasser zersetzt und die ausgeschiedenen Krystalle aus Aceton umgelöst. Nadeln vom Schmp. 146—147°. Eine Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial schmolz bei 146—147°.

4'-Methyl-5'-acetyl-thiazolo-2'.3':2.1-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

3 g 2-Acetonylthio-methyl-imidazol-carbonsäure-ester, 3 g wasserfreies Natriumacetat und 15 g Essigsäure-anhydrid wurden 30 Min. im Sieden erhalten. Nach dem Zersetzen mit Wasser wurde das Reaktionsgemisch soda-alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Krystalle aus Aceton umkrystallisiert. Seidenartig glänzende Nadeln vom Schmp. 205°. Ausbeute 2.7 g.

3.712, 3.686 mg Sbst.: 7.300, 7.237 mg CO₂, 1.663, 1.663 mg H₂O. — 4.403 mg Sbst.: 0.374 ccm N₂ (12°, 763 mm); 4.580 mg Sbst.: 0.390 ccm N₂ (9°, 764 mm). — 3.802 mg Sbst.: 3.43 mg BaSO₄.

C₁₂H₁₄O₂N₂S. Ber. C 54.1, H 5.29, N 10.58, S 12.05.

Gef. „ 53.64, „ 5.07, „ 10.16, „ 12.39 (Mittel).

p-Nitrophenylhydrazon: Orangefarbene Nadeln.

3.837 mg Sbst.: 0.547 ccm N₂ (11°, 763 mm).

C₁₂H₁₄O₂N₂S:N.NH.C₆H₄.NO₂. Ber. N 17.45. Gef. N 17.13.

Oxim: Kleine Nadeln aus Chloroform. Zers.-Pkt. 256°.

2.635 mg Sbst.: 0.306 ccm N₂ (9°, 764 mm).

C₁₂H₁₄O₂N₂S:NOH. Ber. N 14.95. Gef. N 14.13.

8-Thio-theophyllin.

6 g 8-Chlor-theophyllin, 3.2 g Natriumhydrosulfid und 20 ccm Wasser wurden im Rohr 3 Stdn. auf 150—155° erhitzt. Der hellbraune Rohrinhalt wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und abgesaugt. Der Niederschlag wurde einige Male mit Wasser gewaschen und in verd. Ammoniak gelöst. Die ammoniakal. Lösung wurde nach einmaliger Behandlung mit aktiver Kohle zur Trockne verdampft und der Rückstand aus alkoholhaltigem Wasser umkrystallisiert. Feine, lange Nadeln vom Zers.-Pkt. 320—321°. Ausbeute 4 g.

3.483 mg Sbst.: 5.056 mg CO₂, 1.446 mg H₂O. — 3.424 mg Sbst.: 3.64 mg BaSO₄.

C₇H₈O₂N₄S. Ber. C 39.6, H 3.8, S 15.1.

Gef. „ 39.59, „ 4.53, „ 14.60.

Eine kleine Probe des 8-Thio-theophyllins wurde in 25-proz. Salzsäure aufgeschwemmt, mit Natriumnitrit-Lösung versetzt, ammoniakalisch gemacht und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die Lösung nach Behandlung mit aktiver Kohle bis zur Ausscheidung von Nadeln eingengt. Schmp., aus Wasser umgelöst und bei 100° im Vakuum getrocknet, 267°. Sie waren mit Theophyllin identisch (Mischprobe).

8-Acetylthio-theophyllin.

Eine Lösung von 0.3 g Natrium in 50 ccm Alkohol wurde mit 2 g 8-Thio-theophyllin kurz auf dem Wasserbade digeriert, nach dem Erkalten 1 g Monochlor-aceton zugefügt und nochmals 2 Stdn. digeriert. Die klare Lösung wurde nun zur Trockne verdampft, der Rückstand in verd. Ammoniak gelöst und bis zur Ausscheidung von Krystallen eingengt. Aus Alkohol umkrystallisierte Nadeln, Schmp. 204—205°; Ausbeute 1.3 g.

3.777 mg Sbst.: 6.158 mg CO₂, 1.385 mg H₂O.

C₁₀H₁₂O₂N₄S. Ber. C 44.75, H 4.51. Gef. C 44.47, H 4.10.

Oxim: Feine Nadeln, die sich bei etwa 230° schwärzen und bei 244° zersetzen.

2.350 mg Sbst.: 0.483 ccm N₂ (15°, 760 mm).

C₁₀H₁₂O₂N₄S:NOH. Ber. N 24.75. Gef. N 24.32.

4'-Methyl-thiazolo-2'.3':8.7-theophyllin.

A) 0.7 g Acetylthio-theophyllin und 7 g Phosphoroxchlorid wurden 15 Min. gekocht, die klare Lösung nach dem Erkalten auf Eis gegossen und ammoniakalisch gemacht. Die ausgeschiedenen weißen Krystalle wurden in Chloroform gelöst; nach dem Einengen der Lösung fällte man mit Alkohol große Nadeln vom Schmp. 263°.

3.673 mg Sbst.: 6.502 mg CO₂, 1.289 mg H₂O. — 4.069 mg Sbst.: 4.01 mg BaSO₄.

C₁₀H₁₀O₂N₄S. Ber. C 47.97, H 4.03, S 14.31.

Gef. „ 48.28, „ 3.93, „ 13.54.

B) 1 g Theophyllin, 0.6 g Monochlor-aceton und 30 ccm Alkohol wurden 3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt und die klare Reaktionsflüssigkeit mit viel Äther versetzt. Die ausgeschiedenen weißen Krystalle wurden mit verd. Ammoniak digeriert und das Ungelöste aus Chloroform-Alkohol umkrystallisiert. Große Nadeln vom Schmp. 263°. Eine Mischprobe mit der nach A dargestellten Verbindung schmolz bei 263°.

Thio-theophyllin-äthyläther.

1 g Thio-theophyllin, 0.6 g Bromäthyl und 30 ccm Alkohol wurden einige Stdn. auf dem Wasserbade digeriert und die klare Lösung zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Ammoniak gelöst, nochmals zur Trockne verdampft und aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 249°.

3.440 mg Sbst.: 5.773 mg CO₂, 1.551 mg H₂O.

C₉H₁₃O₄N₄S. Ber. C 45.0, H 5.0. Gef. C 45.77, H 5.04.

Eine kleine Probe wurde in 25-proz. Salzsäure gelöst, mit Natriumnitrit-Lösung versetzt, die ausgeschiedenen Krystalle nach einiger Zeit abgesaugt und aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 249°. Eine Mischprobe mit Thio-theophyllin-äthyläther schmolz bei 249°.

Eine kleine Probe wurde in 20-proz. Natronlauge gelöst, etwa 10 Min. auf dem Wasserbade erhitzt und nach dem Erkalten mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei ein charakteristischer Geruch nach Mercaptan auftrat.

2-Äthylthio-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

1.5 g Bromäthyl, 2 g Mercapto-methyl-imidazol-carbonsäure-äthylester und 30 ccm Alkohol wurden 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, mit Pottasche alkalisch gemacht und die ausgeschiedenen Krystalle aus Aceton umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 144—145°.

3.531 mg Sbst.: 6.482 mg CO₂, 1.941 mg H₂O.

C₉H₁₄O₄N₂S. Ber. C 50.5, H 6.5. Gef. C 50.06, H 6.15.

Hrn. Prof. H. Kondo bin ich für die freundliche Leitung zu großem Dank verpflichtet.