

- [17] ST. HOFFMANN, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **49**, 2209 (1966).  
[18] P. K. W. WOO, H. W. DION & L. F. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1066 (1962).  
[19] W. D. CELMER & D. C. HOBBS, *Carbohydrate Research* **7**, 137 (1965).  
[20] W. B. NEELY, *Advances Carbohydrate Chemistry* **12**, 13 (1957); H. SPEDDING, *ibid.* **19**, 23 (1964).  
[21] K. K. CHEUNG, K. H. OVERTON & G. A. SIM, *Chem. Commun.* **1965**, 634.  
[22] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, *Analyt. Chemistry* **26**, 1132 (1954); H. T. GORDON, W. THORNBURG & L. N. WERUM, *ibid.* **28**, 849 (1956); D. F. MOVERY, *ibid.* **29**, 1560 (1957).  
[23] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, *Discuss. Farad. Soc.* **7**, 305 (1949).  
[24] E. STAHL, *Angew. Chem.* **73**, 646 (1961); «Dünnschichtchromatographie», herausgeg. von E. STAHL, Springer-Verlag, Berlin 1962.  
[25] S. M. PARTRIDGE, *Nature* **164**, 443 (1949).  
[26] F. SCHEFFER & R. KICKUTH, *Z. analyt. Chem.* **197**, 116 (1962).  
[27] A. P. MACLENNAN, H. M. RANDALL & D. W. SMITH, *Analyt. Chemistry* **31**, 2020 (1959).  
[28] R. E. WINKLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 721 (1954).  
[29] S. RANGASWAMI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **32**, 939 (1949).  
[30] D. A. PRINS, *Helv.* **29**, 378 (1946).  
[31] C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, *Helv.* **23**, 975 (1940).

### 38. Synthese und Eigenschaften von 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)- und 2-( $\alpha$ -alkoxycarbonyl)-substituierten 4-Methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolen und -thiazoliumsalsen<sup>1)</sup>

von J. Kiss, R. D'Souza und H. Spiegelberg

Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

(8. I. 68)

*Summary.* Condensation of the tetrahydropyranyl ether of the  $\alpha$ -hydroxyalkyl-thioamides with 3-bromo-4-hydroxy-2-pentanones yields DL-2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-thiazoles. By oxidation with chromic anhydride 2-hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyethyl)-thiazole yields the corresponding 2-formyl derivative. The latter compound reacted with GRIGNARD complexes gives the homologous DL-2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-thiazoles. This is a general method for the synthesis of the thiazole part of the «active aldehydes».

2-Acetyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-thiazole is also obtained by chromic oxidation of the suitable methylthiazol-2-yl-carbinol.

The condensation of the thioamides obtained from the  $\alpha$ -ethoxycarbonyl-nitriles with 3-bromo-5-acetoxy-2-pentanone results in the DL-2-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl-alkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyethyl)-thiazoles. The  $\alpha$ -hydroxyl function is introduced into the 2-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl-alkyl) group by chlorination with sulfuryl chloride and replacement of the introduced chlorine by acetate. The latter compounds are the esters of the thiazole part of the «active  $\alpha$ -oxo-carboxylic acids» (e.g. active pyruvate, etc.).

The reaction of 2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-thiazoles and 2-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl- $\alpha$ -acetoxy-alkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyethyl)-thiazoles, respectively, with alkyl, alkenyl and aralkyl haloids, or with 2-methyl-4-amino-5-bromomethyl-pyrimidine hydrobromide results in the quaternary thiazolium compounds belonging to the group of the active aldehydes, active  $\alpha$ -oxo-carboxylic acids, etc. According to this method 2-hydroxymethyl-thiamine bromide hydro-

<sup>1)</sup> Von J. Kiss vorgetragen am «Internationalen Symposium über die Chemie der Kohlenhydrate», Münster (Westf.), am 13.–17. Juli 1964 und an der Sommertagung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Zürich, am 10. Oktober 1964.

bromide has been synthesized, which can be considered as the pyrophosphate-free «active formaldehyde».

The 2- $\alpha$ -hydrogen atom in 2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-thiazolium compounds cannot be replaced by deuterium under conditions similar to those used for the H  $\rightarrow$  D exchange in thiamine.

The main peaks in the mass spectra of 2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl) substituted thiazoles and thiazolium quaternary salts are listed.

Der Wirkungsmechanismus von Thiaminpyrophosphat (TPP) als Coferment wurde in den letzten Jahren von mehreren Seiten untersucht. Es wurde bewiesen, dass das aktive Zentrum des TPP das Kohlenstoffatom 2 des Thiazoliumrings ist. Bei geeignetem pH werden an dieses Kohlenstoffatom die Substrate kovalent addiert, und in dem entstandenen Produkt finden chemische Umwandlungen (Abbau, Synthese) statt.

Diese Zwischenprodukte, wie z. B. das im Rahmen der Cocarboxylase-Funktion aus TPP und Pyruvat entstehende, sind bekanntlich stabile Verbindungen und können rein synthetisch hergestellt werden.

Wir haben einen allgemein verwendbaren Weg zur Synthese von solchen biologisch aktiven 2-substituierten Thiaminderivaten ausgearbeitet, um die chemischen und physiologischen Eigenschaften von Naturprodukten und weiterhin von synthetischen Verbindungen mit ähnlicher Struktur studieren zu können.

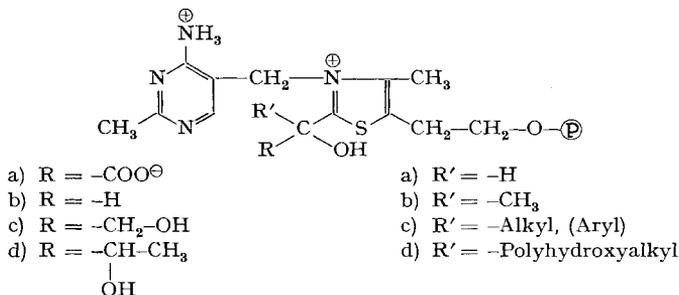
Die wichtigsten biochemischen Umwandlungen, die von Thiamin bzw. von seinem Pyrophosphat katalysiert werden, sind die Pyruvatdecarboxylase-, Transketolase- und Phosphoketolase-Reaktionen, die sich als spezielle biochemische Fragmentierungs- und Synthesereaktionen bei den natürlichen Zuckern und Zuckermetaboliten darstellen.

Ihr gemeinsames Merkmal ist die katalytische Wirkung des Thiamin-pyrophosphats (TPP), das Oxoverbindungen an sein aktives Zentrum zu binden vermag. Die chemisch kovalent gebundenen Oxoverbindungen werden unter günstigen Bedingungen abgebaut oder fragmentiert. Die Bruchstücke können sich wieder zu neuen Verbindungen vereinigen [1].

Die bestuntersuchte Umwandlung ist die Pyruvatdecarboxylase-Reaktion. Es ist seit langem bekannt, dass bei der von TPP katalysierten Pyruvat-Decarboxylierung Acetoin entsteht. Über die Beteiligung von TPP an dieser Reaktion wurden eine Reihe von Theorien aufgestellt, die bis in die dreissiger Jahre zurückgehen [1].

Downes & Sykes [2] fanden, dass die 3-substituierten Thiazolium-Salze, die ein Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom 2 tragen, sich als aktive Katalysatoren in der Pyruvat-Decarboxylierung erwiesen. Es haben das 3-Benzyl-4-methyl-thiazolium-chlorid 40%, und das 3-Allyl-Analogon 19% der Aktivität des Thiamins. Hingegen erwiesen sich die Thiazoliumsalze, bei welchen das 2ständige Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt ist, als völlig inaktiv.

Parallel mit diesen Untersuchungen fand Breslow [3], dass der Wasserstoff am Kohlenstoffatom 2 in den Thiazoliumverbindungen in D<sub>2</sub>O unter milden Bedingungen gegen Deuterium aus-



*Aktiverte 2-substituierte Thiazoliumverbindungen*

getauscht werden kann. Diese Ergebnisse, zusammen mit früheren Befunden von UGAI *et al.* [4] bewiesen, dass das Kohlenstoffatom 2 im Thiazoliumring das aktive Zentrum des Thiamins ist.

Nach der Auffassung von BRESLOW [1a], KRAMPITZ [1b] und HOLZER [1c] addieren sich Oxoverbindungen an das Kohlenstoffatom 2 des Thiazoliumringes unter Bildung einer neuen C–C-Bindung (s. Formel).

Alle diese «aktivierten» 2-substituierten Thiazoliumverbindungen haben ein gemeinsames Merkmal: Sie besitzen in Nachbarschaft zum aktiven Zentrum des Thiazoliumkernes eine Hydroxylgruppe, welche aus der angelagerten Oxogruppe durch Protonierung entstanden ist.

Besonders vielseitig wurde in diesem Zusammenhang die TPP-katalysierte Pyruvat-Decarboxylierung untersucht [5]. Das Anlagerungsprodukt von Pyruvat an Thiamin ( $R = \text{COO}^-$ ,  $R' = \text{CH}_3$ ; «aktives Pyruvat») erwies sich nach den Untersuchungen von HOLZER *et al.* [6] als ein stabiles intermediäres Produkt, welches durch Chromatographie an Papier oder durch Ionenaustauscher angereichert werden kann.

Dieses Produkt kann als ein Malonsäurederivat betrachtet werden, welches in einem bestimmten pH-Bereich rasch ein  $\text{CO}_2$  verliert und in das 2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-thiamin-pyrophosphat ( $R = \text{H}$ ,  $R' = \text{CH}_3$ ) übergeht. Dieser Verbindungstypus wurde als die Klasse der «aktiven Aldehyde» bezeichnet. ULLRICH & MANNSCHRECK [7] berichteten vor kurzem über die Isolierung vom optisch-aktiven natürlichen (–)-2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-thiamin-pyrophosphat in weitgehend einheitlichem Zustand durch Säulenchromatographie.

Neben dem «aktiven Acetaldehyd» wurden in den letzten Jahren auch andere natürliche Thiamin-aktivierte Aldehyde beschrieben. Das erste Glied in der homologen Reihe der Thiamin-aktivierten Aldehyde ist der «aktive Formaldehyd» (2-Hydroxy-methyl-thiamin-pyrophosphat,  $R = R' = \text{H}$ ), welcher von JAENICKE & KOCH [8] und KOHLHAW, DEUS & HOLZER [9] bei der enzymatischen Decarboxylierung von Glyoxylsäure beschrieben wurde. Der aktive Formaldehyd scheint als aktive Einkohlenstoffverbindung physiologisch interessant zu sein.

Andererseits wurde von CARLSON & BROWN [10] das 2-( $\alpha$ -Hydroxy-propyl)-thiamin-pyrophosphat («aktiver Propionaldehyd»,  $R = \text{H}$ ,  $R' = -\text{C}_2\text{H}_5$ ) als mögliches Intermediärprodukt bei der enzymatischen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Oxobutyrat beschrieben.

Als ein weiteres wichtiges Intermediärprodukt wurde der «aktive Glykolaldehyd» beschrieben, welcher im Pentosephosphat-Cyclus gefunden wurde [11].

Die in dieser aktiven Form an TPP gebundenen Aldehyde können entweder freigesetzt werden, oder in gebundenem Zustand umgewandelt werden, z. B. unter Bildung von «aktivem Acetoin», oder durch Dehydrierung zum Acetyl-TPP, usw. Diese und weitere Umwandlungen stehen nach wie vor im Vordergrund des Interesses.

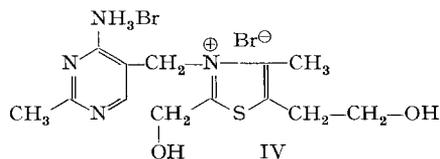
In unserer nachstehend detaillierten Synthese haben wir prinzipiell denselben Weg verwendet wie WESTPHAL *et al.* und WILLIAMS *et al.* [12] sowie KRAMPITZ *et al.* [11a]: die entsprechenden 2-substituierten Thiazol-Basen werden mit Alkylhalogenverbindungen quaternisiert.

1. *Synthese von 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -R'-oxy-äthyl)-thiazolen (III).* Die Herstellung von 2-substituierten 4-Methyl-5-( $\beta$ -R'-oxy-äthyl)-thiazolen (III) kann sehr vorteilhaft durch Kondensation des Tetrahydropyranyl-äthers der  $\alpha$ -Hydroxyalkyl-thioamide mit dem Bromketon II nach HANTZSCH ausgeführt werden. Wir arbeiteten in einem Gemisch von Pyridin und Benzol, wobei während der Kondensation auch der Tetrahydropyranylrest abgespalten wird.



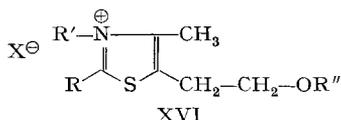


2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid führt zum 2-Hydroxymethyl-thiaminbromid-hydrobromid (IV; Smp. 228–230°, Zers.), welches als phosphatfreier «aktivierter» Formaldehyd bezeichnet werden kann.



In der Tabelle 1 werden einige weitere Thiazolium-Derivate aufgeführt.

Tabelle 1. *Thiazolium-Derivate*



No.	Name	R	R'	R''	X	Smp.
1	2-Hydroxymethyl-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	J	121°
2	2-Hydroxymethyl-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazolium-jodid	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	J	101°
3	2-Hydroxymethyl-3-allyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazolium-bromid	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	Br	81°
4	2-Hydroxymethyl-3-benzyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-bromid	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{H}$	Br	95°
5	2-Hydroxymethyl-3-benzyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazolium-bromid	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	Br	123°
6	DL-2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid	$-\text{CH}-\text{CH}_3$   $\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	J	109°
7	DL-2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-3-allyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-bromid	$-\text{CH}-\text{CH}_3$   $\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{H}$	Br	97°
8	DL-2-( $\alpha$ -Hydroxypropyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid	$-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$   $\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	J	126°
9	2-( $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methyläthyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$ 	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	J	126°
10	DL-2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$   $\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	J	118°
11	2-(Äthoxycarbonyl-methyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazolium-jodid	$-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CO}-\text{CH}_3$	J	107°

Die 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazole sind schwächere Basen als die am C-2 nichtsubstituierten Analoga. Demzufolge besitzen deren Quartersalze unterschiedliche Stabilität. Quantitative Messungen wurden jedoch noch nicht ausgeführt.

4. *Weitere Eigenschaften von 2-substituierten Thiazolen und Thiazoliumsalsen.* Die Stabilität einiger der obigen Thiazole und Thiazoliumsalsen wurde massenspektrographisch untersucht (wichtige Pike s. Tab.2) zum Vergleich mit denjenigen von Thiazoliumsalsen, die in 2-Stellung nur ein Wasserstoffatom tragen, worüber vor kurzem HESSE, BILD und SCHMID [13] berichteten.

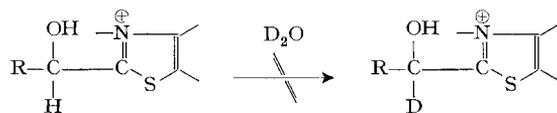
Tabelle 2. *Wichtigste Pike in den Massenspektren von 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolen und Thiazoliumsalsen [in m/e (%)]*

Formel	M.G.											
$\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HOCH}_2 \text{---} \text{C} \quad \text{C} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$	173	173	144	142	125	113	85	59	53	45		
		(29)	(13)	(84)	(19)	(100)	(14)	(12)	(18)	(31)		
$\text{J}^\ominus \begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{N}^\oplus \text{---} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO---CH}_2 \text{---} \text{C} \quad \text{C} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$	315	173	142	125	127	113	85	59	53	45		
		(18)	(100)	(10)	(20)	(60)	(7)	(7)	(8)	(13)		
$\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO---CH} \text{---} \text{C} \quad \text{C} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	187	187	172	156	144	113	85	71	59	53	45	
		(19)	(24)	(47)	(70)	(100)	(14)	(12)	(10)	(16)	(28)	
$\text{J}^\ominus \begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{---} \text{N}^\oplus \text{---} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO---CH} \text{---} \text{C} \quad \text{C} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	329	187	172	156	143	142	113	85	71	59	53	45
		(3)	(3)	(7)	(30)	(93)	(100)	(31)	(10)	(10)	(7)	(39)
$\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\    \\ \text{O} \end{array}$	185	185	155	154	113	112	53	45	43			
		(62)	(69)	(88)	(35)	(60)	(24)	(24)	(100)			

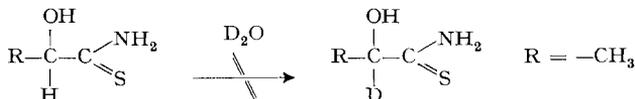
Die obigen 2-( $\alpha$ -hydroxyalkyl)-substituierten 4-Methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazole bzw. Thiazoliumsalsen haben, ausser dem von HESSE, BILD und SCHMID [13] beschriebenen Fragmentationsweg, noch zusätzliche Fragmentationsmöglichkeiten, die sich auf die aktivierte Lage der 2-ständigen  $\alpha$ -Hydroxyalkyl-Substituenten zurückführen lassen.

Zusätzlich zur biologischen Prüfung der oben beschriebenen 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-thiazoliumverbindungen wurde auch die Reaktivität des  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatoms im 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-Substituenten gegenüber  $\text{D}_2\text{O}$  geprüft, und zwar unter Bedingungen ähnlich denjenigen, unter welchen bei Thiamin nach BRESLOW [1a] ein rascher Austausch des 2-ständigen Wasserstoffatoms stattfindet.

Bei den 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-substituierten Thiazoliumsalsen der Tabelle 1 (1–8) konnten wir überhaupt keinen H  $\rightarrow$  D-Austausch feststellen. Das an das  $\alpha$ -Kohlen-



stoffatom gebundene Wasserstoffatom ist ebenso wenig aktiviert wie das entsprechende Wasserstoffatom der  $\alpha$ -Hydroxythioamide, bei denen wir ebenfalls keinen H  $\rightarrow$  D-Austausch fanden.



Aufgrund dieser Tatsache kann man annehmen, dass die Protonaktivierung ausserhalb des Thiazolium-Ringes stark vermindert ist. Dieser Fall scheint gewissermassen Ähnlichkeit mit der Feststellung von HAFFERL, LUNDIN & INGRAHAM [14] zu besitzen. Sie haben bei den offenkettigen Analoga der Thiazoliumverbindung ebenfalls keinen H  $\rightarrow$  D-Austausch gefunden.

Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass die Bildung eines 2- $\alpha$ -Carbanions bei den 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-substituierten Thiazoliumverbindungen («aktive Aldehyde») vom «Thiazolium-ylid» nur in geringem Masse begünstigt wird.

Auch ULLRICH & MANNSCHECK [7] bestätigten vor kurzem, dass das Proton in  $\alpha$ -Stellung der 2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-Gruppe in der natürlichen Hydroxyäthyl-thiaminpyrophosphat-Molekel stark gebunden ist; es wurde gegen Deuterium nur in Gegenwart vom entsprechenden Apoenzym und  $Mg^{++}$  ausgetauscht.

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Hr. Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden in einem PERKIN-ELMER-Infrarot-Spektrophotometer, Modell 21, mit NaCl Optik gemessen (Hr. Dr. L. CHOPARD). Die H  $\rightarrow$  D-Austausch-Versuche und Messungen wurden in einem NMR A-60 Mc (VARIAC) Apparat von Herrn Dr. G. ENGLERT ausgeführt und die Massenspektren in einem AEI-MS9-Massenspektrometer von Herrn Dr. W. VETTER aufgenommen.

Den Herren H. WASMER, K. LENZIN und P. TASCHNER danken wir für die präparative Arbeit.

## Experimenteller Teil<sup>2)</sup>

### I. Synthese von 2-( $\alpha$ -Hydroxyalkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -R'-oxy-äthyl)-Thiazolen (III)

*Tetrahydropyranolyxo-acetonitril.* In einem 300-ml-Sulfierkolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter, der in einem gut isolierten Plastikbecken eingebettet ist, werden 26 g Kaliumcyanid in 50 ml Wasser unter gelindem Erwärmen gelöst. Dann werden 31,4 ml 40-proz. Formaldehydlösung, verdünnt mit 28,5 ml Wasser durch den Tropftrichter langsam zugegeben, wobei die Temperatur der Lösung + 10° nicht überschreiten darf. Darauf wird das Gemisch noch  $\frac{1}{2}$  Std. bei 5–10° gerührt. Anschliessend wird das pH der Lösung mit 25-proz. Schwefelsäure unter Rühren und Eiskühlung auf 3,0 eingestellt. Das ausgeschiedene Kaliumsulfat wird abgenutscht und die wässrige Lösung mit Äther mit 2% Alkoholzusatz über Nacht perforiert. Die Ätherlösung des Glycolsäurenitrils wird im Bad von 30° im Vakuum eingedampft. Da sich der Rückstand leicht polymerisiert, darf er nicht von den Alkoholsuren befreit werden. Ausbeute: 28,4 g Glycol-

<sup>2)</sup> Alle Smp. und Sdp. sind unkorrigiert.

säurenitril als durchsichtige, gelbe Flüssigkeit, die ohne weitere Reinigung zur Herstellung seines Tetrahydropyranyläthers verwendet wird.

Die 28,4 g rohes Glycolsäurenitril werden in 100 ml abs. Benzol aufgelöst. Nach Zugabe von 0,3 g *p*-Toluolsulfonsäure werden unter Rühren und Eiskühlung 50,0 ml frisch destilliertes abs. Dihydropyran innerhalb 1 Std. zugetropft. Dann wird 1 Std. gerührt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das hellbraune Gemisch wird auf 50 g Eis gegossen, und die *p*-Toluolsulfonsäure durch Zugabe von 1,0 g Natriumhydrogencarbonat unter Rühren neutralisiert. Man trennt darauf die Benzolschicht ab, trocknet sie über Natriumsulfat, lässt sie durch 200 g Alox (Aktivitätsstufe I) fließen und eluiert mit 1 l Benzol. Die Benzoeleate werden im Vakuum eingedampft. Der kein Glycolsäurenitril mehr enthaltende Rückstand (IR.: Hydroxyl-frei) wird im Vakuum destilliert: Sdp. 101–103°/14 Torr. Ausbeute: 40–43 g wasserklare Flüssigkeit, die ohne Gefahr der Polymerisation bei Zimmertemperatur gelagert werden kann.  $n_D^{20} = 1,4500$ .

$C_7H_{11}NO_2$  (141,17) Ber. C 59,55 H 7,85 N 9,9% Gef. C 59,82 H 7,80 N 9,78%

*Tetrahydropyranoxythioacetamid* (I,  $R = H$ ). In einer 100-ml-Aluminium-Druckflasche werden 10 g Tetrahydropyranoxy-acetonitril in 50 ml abs. Alkohol, enthaltend 1% Diäthylamin, gelöst und bei  $-20^\circ$  mit  $H_2S$  gesättigt (ca. 4 Std.). Die Flasche wird geschlossen und, mit einem Tuch umwickelt, bei Zimmertemperatur (22–25°) 4–5 Tage stehengelassen. Dann wird die Flasche wieder auf  $-20^\circ$  abgekühlt, geöffnet und im Wasserstrahlvakuum von  $H_2S$  und Alkohol befreit. Der Rückstand wird in der 2–5fachen Menge Essigester aufgenommen. Die Lösung wird warm mit Petroläther (Sdp. 35–40°) versetzt, worauf das Thioamid rasch in weissen Prismen auskristallisiert: 5–6 g, Smp. 94–95°.

$C_7H_{13}NO_2S$  (175,24) Ber. N 8,00 S 18,34% Gef. N 7,79 S 18,11%

*2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol* (III,  $R = H$ ,  $R' = -COCH_3$ ). In einem 300-ml-Vierhalskolben werden 10,0 g Tetrahydropyranoxythioacetamid (I,  $R = H$ ), 28,4 g 3-Brom-5-acetoxy-2-pentanon (II,  $R' = -CO-CH_3$ ) und 13,4 g abs. Pyridin in 130 ml abs. Benzol 4 Std. unter Rückfluss und Rühren gekocht. Das sich in 2 Schichten trennende Gemisch wird in Eis abgekühlt, die obere Benzolschicht dekantiert und die untere halbste Masse dreimal mit je 15 ml abs. Benzol heiss extrahiert, das jeweils abdekantiert wird. Die vereinigten Benzollösungen werden im Vakuum eingedampft. Der rote ölige Rückstand (29,4 g) wird in 100 ml abs. Äther aufgenommen und die Trübung mit Kohlenzusatz entfernt. Zur gelben klaren Ätherlösung wird unter Rühren und Eiskühlung ca. 10-proz. ätherisches HCl so lange getropft, als sich noch Hydrochlorid des Thiazol-Derivates ausscheidet. Nach Stehen über Nacht dekantiert man die Ätherlösung von der halbste Masse ab. Das Ätherunlösliche wird in 10 ml Wasser aufgenommen, und die Lösung mit wenig Kohlenzusatz filtriert und mit Natriumcarbonat alkalisiert. Die Thiazolbase wird 5mal mit je 30 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft: 9,2 g gelbes Öl. Die Nebenprodukte werden aus dem erhaltenen Öl durch Erhitzen bei  $100^\circ$  unter ca.  $10^{-2}$  Torr. entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Kleinere Mengen (5–10 g) können bei einer Badtemperatur von 138–140°/0,1 Torr. aus einem HICKMANN-Rohr abdestilliert werden. (Bei grösseren Substanzmengen ist Molekulardestillation ratsam; Destillationstemperatur 90–95°/0,1 Torr.) Man erhält 6,5–7,0 g hellgelbes, dickflüssiges Öl.  $n_D^{23,5} = 1,5312$ ; IR.: Hydroxyl- und Ester-Banden.

$C_9H_{19}NO_3S$  (215,27) Ber. N 6,51 S 14,90% Gef. N 6,48 S 14,81%

*Pikrat von III* ( $R = H$ ,  $R' = -COCH_3$ ), Smp. 93–94°.

$C_{15}H_{16}N_4O_{10}S$  (443,37) Ber. N 12,64 S 7,23% Gef. N 12,36 S 7,22%

Das *O-Acetylderivat von III* ( $R = H$ ,  $R' = -COCH_3$ ) wurde in Pyridin mit Essigsäureanhydrid hergestellt. Sdp.  $120^\circ$  (Badtemperatur)/0,02 Torr. IR.: Esterbande bei  $1740\text{ cm}^{-1}$ .

$C_{13}H_{15}NO_4S$  (257,30) Ber. N 5,44 S 12,46% Gef. N 5,30 S 12,54%

Kristallines *2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol* (III,  $R = R' = H$ ) wurde durch Verseifen mit 1N KOH in Methanollösung aus dem entsprechenden 5-( $\beta$ -Acetoxyäthyl)-Derivat erhalten. Smp. 81–82° (aus Essigester-Petroläther, Sdp. 40–50°). IR.: Hydroxybande bei  $3450\text{ cm}^{-1}$ .

$C_7H_{11}NO_3S$  Ber. C 48,53 H 6,40 N 8,08 S 18,51%  
(173,23) Gef. „ 48,75 „ 6,32 „ 8,12 „ 18,57%

DL-( $\alpha$ -Tetrahydropyran-yloxy)-propionsäurenitril. Eine Lösung von 10 g DL-Milchsäurenitril in 100 ml abs. Benzol wird mit 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und auf + 5° abgekühlt. Dann werden unter Eiskühlung und mechanischem Rühren 13 g frisch destilliertes Dihydropyran zugetropft. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wird das Gemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach 14 Std. Stehen wird das Gemisch mit Eiswasser und Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Bad von 40° eingedampft. Das zurückbleibende Öl (21,6 g) wird im Vakuum destilliert: 12,21 g, Sdp. 50–51°/0,03 Torr,  $n_D^{20} = 1,4424$ . Aus dem Vorlauf können noch weitere 4,0 g Tetrahydropyranyläther erhalten werden,  $n_D^{20} = 1,4417$ .

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (155,18) Ber. C 61,91 H 8,44% Gef. C 62,05 H 8,40%

DL- $\alpha$ -Tetrahydropyran-yloxy-thiopropionsäureamid (I, R = CH<sub>3</sub>) wurde, wie oben für die Darstellung von I (R = H) beschrieben, aus dem entsprechenden Nitril durch H<sub>2</sub>S-Addition hergestellt. Aus 50,0 g DL-Tetrahydropyran-yloxy-propionsäurenitril erhielt man 34,4 g Thioamid vom Smp. 78–81°, welches aus einem Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Petroläther (Sdp. 35–40°) umkristallisiert wurde: 20,5 g, Smp. 81–82°. Die Mutterlauge kann wieder mit H<sub>2</sub>S umgesetzt werden.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (189,28) Ber. C 50,76 H 7,98 S 16,62% Gef. C 50,59 H 8,06 S 16,48%

Es wurde nicht untersucht, welches Diastereomere das obige Produkt darstellt.

DL-2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (III, R = CH<sub>3</sub>, R' = -COCH<sub>3</sub>). Eine Lösung von 27,5 g DL-( $\alpha$ -Tetrahydropyran-yloxy)-thiopropionsäureamid (I, R = CH<sub>3</sub>) und 62,5 g 3-Brom-5-acetoxy-2-pentanone in einem Gemisch von 75 ml abs. Pyridin und 300 ml abs. Benzol wird auf dem Dampfbad 4 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich ein durchsichtiges Öl auf dem Boden des Kolbens ausscheidet. Das Gemisch wird mit Eiswasser abgekühlt und die Benzol-Pyridin-Lösung von dem festgewordenen Bodensatz dekantiert. Letzterer wird mehrmals mit heissem Benzol digeriert. Man dampft die vereinigten Lösungen bei 40° ein und entfernt die letzten Spuren des Pyridins im Hochvakuum. Der ölige Rückstand wird in 400 ml abs. Äther aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt und die hellgelbe Ätherlösung mit ätherischem Chlorwasserstoff kongosauer gestellt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird absetzen gelassen. Nach Abdekantieren der Ätherschicht wird der Bodensatz mit Äther gewaschen, im Vakuum vom Äther befreit, in 300 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt. Die ausgefallene Thiazolbase wird mit Äther (5mal je 100 ml) ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert: 14,34 g, Sdp. 125–127°/0,05 Torr (Badtemperatur 140°),  $n_D^{23} = 1,5250$ .

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S (229,30) Ber. N 6,11 S 13,98% Gef. N 6,33 S 14,62%

Das *O*-Acetylderivat von III (R = CH<sub>3</sub>, R' = -COCH<sub>3</sub>) wird in Pyridin mit Essigsäureanhydrid hergestellt. Sdp. 118°/0,008 Torr (Badtemperatur, HICKMANN-Rohr).

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S (271,33) Ber. N 5,17 S 11,82% Gef. N 4,90% S 11,72%

Zur Herstellung des Tetrahydropyranyläthers von III (R = CH<sub>3</sub>, R' = -COCH<sub>3</sub>) wird letzteres in Benzol-Lösung mit überschüssigem Dihydropyran in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss 5 Std. gekocht. Die neutral gewaschene Lösung wird durch Säulenchromatographie an der 15fachen Menge Florisil gereinigt. Das reine 2-( $\alpha$ -Tetrahydropyran-yloxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol wird mit Benzol eluiert.  $n_D^{22} = 1,5047$ .

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S (313,41) Ber. C 57,48 H 7,40 N 4,46 S 10,23%  
Gef. „ 57,81 „ 7,37 „ 4,61 „ 10,17%

Durch alkalische Verseifung (1N KOH in Methanol bei 20°, 14 Std.) erhält man daraus das 2-( $\alpha$ -Tetrahydropyran-yloxyäthyl)-4-methyl-5- $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol (III, R = Tetrahydropyran-yl, R' = H). Das Rohprodukt wird an der 12fachen Menge Florisil gereinigt. Die esterfreie (I.R.), hydroxylhaltige Verbindung wird mit Äther eluiert.  $n_D^{22} = 1,5252$ .

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S (271,37) Ber. N 5,16 S 11,82% Gef. N 5,13 S 11,54%

Durch Umsetzen dieses Produkts mit dem Bis- $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -trichloräthylester von Monochlorphosphorsäure in Pyridin wird der reine Bis- $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -trichloräthyl-orthophosphorsäureester des

2-( $\alpha$ -Tetrahydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazols erhalten, der an einer Florisil-Säule chromatographiert wird. Das Äther-Eluat enthält das analysenreine Produkt.  $n_D^{21} = 1,5207$ .  $C_{17}H_{24}Cl_6NO_6PS$  (614,15) Ber. Cl 34,62 N 2,28 S 5,22% Gef. Cl 34,12 N 2,47 S 5,38%

Das kristalline 2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol erhält man daraus durch alkalische Verseifung (1N KOH in Methanol). Smp. 85–86° (aus Essigester/Petroläther, Sdp. 40–50°).

$C_8H_{13}NO_2S$	Ber. C 51,31	H 7,00	N 7,47	S 17,12%
(187,26)	Gef. „ 51,45	„ 7,03	„ 7,41	„ 17,02%

## II. 2-Substituierte Thiazole aus 2-Formyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol

2-Formyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol durch Oxydation von 2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (VI). Zu einer Lösung von 2,0 g 2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (V, Ac =  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) in 20 ml Eisessig wird die Lösung von 1,5 g fein pulverisiertem Kaliumdichromat in 3,0 ml heissem Wasser unter Magnetührung portionenweise gegeben. Nach 30 Min. Erwärmen auf dem Dampfbad wird die grüne Lösung im Vakuum eingedampft. Man engt den Rückstand 3–4mal mit Benzol ein und extrahiert am Schluss mit Äther. Die ätherische Lösung wird mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (1,4 g) wird auf 16 g Florisil mit Benzol aufgetragen und die Säule mit 250 ml Benzol eluiert: 0,95 g gelbes, leicht bewegliches Öl, welches in einem HICKMANN-Rohr destilliert wird. Sdp. 115° (Badtemperatur/10<sup>-2</sup> Torr),  $n_D^{21,5} = 1,5358$ .

$C_9H_{11}NO_3S$	Ber. C 50,68	H 5,20	N 6,57	S 15,03%
(213,25)	Gef. „ 50,45	„ 5,18	„ 6,43	„ 15,11%

2-Acetyl-3-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (IX,  $R' = -\text{CO}-\text{CH}_3$ ). Eine Lösung von 10,0 g 2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (VIII,  $R' = -\text{CO}-\text{CH}_3$ ) in 100 ml Eisessig wird unter Rühren portionenweise mit 7,5 g Kaliumdichromat, aufgelöst in 15–20 ml Wasser, versetzt. Nach 15 Min. Erwärmen auf dem Dampfbad wird das grüne Gemisch im Vakuum bei 40° eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Äther in einem SOXHLET-Apparat 24 Std. extrahiert. Die Ätherlösung wird mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl (8,1 g) wird auf Florisil aufgetragen und mit 2 l Benzol eluiert: 6,15 g gelbes, leicht bewegliches Öl, welches durch Vakuumdestillation weiter gereinigt werden kann. Sdp. 109–111°/3 · 10<sup>-2</sup> Torr,  $n_D^{23} = 1,5233$ .

$C_{10}H_{13}NO_3S$	(227,28)	Ber. C 52,84	H 5,76	S 14,11%	Gef. C 52,57	H 5,84	S 13,99%
---------------------	----------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Durch alkalische Verseifung des 2-Acetyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazols oder durch Oxydation des 2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazols mit Kaliumdichromat erhält man das 2-Acetyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol (IX,  $R' = -\text{H}$ ) vom Smp. 74–75° (aus Essigester-Petroläther, Sdp. 40–50°). IR.: Hydroxyl- und Oxo-Banden.

$C_8H_{11}NO_3S$	Ber. C 51,86	H 5,98	N 7,56	S 17,31%
(185,24)	Gef. „ 51,83	„ 6,01	„ 7,42	„ 17,26%

Das Diäthylacetal des 2-Acetyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazols wurde in abs. Benzol-Lösung aus diesem Thiazol und Orthoameisensäure-äthylester in Gegenwart von HCl in Dioxan bei 22° hergestellt. Aus Petroläther (Sdp. 30–40°) Kristalle vom Smp. 77–78°.

$C_{12}H_{21}NO_3S$	Ber. C 55,56	H 8,16	N 5,41	S 12,36%
(259,36)	Gef. „ 55,77	„ 7,96	„ 5,21	„ 12,28%

2-( $\alpha$ -Chloräthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol. 5,0 g 2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol werden mit 1,0 g  $\text{PCl}_3$  in 50 ml Benzol unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Benzollösung wird abdekantiert, im Vakuum eingedampft, und der Rückstand (4,39 g) an 50 g Florisil absorbiert und mit 600 ml Benzol abgelöst: 2,7 g,  $n_D^{23} = 1,5140$ , die unter 2 · 10<sup>-2</sup> Torr aus einem Bad von 140° destilliert werden. Ausbeute: 2,3 g,  $n_D^{23} = 1,5183$ .

$C_{10}H_{14}ClNO_2S$	Ber. C 48,48	H 5,70	Cl 14,31	N 5,65	S 12,94%
(247,74)	Gef. „ 48,69	„ 5,67	„ 14,21	„ 5,65	„ 12,79%

2-( $\alpha$ -Hydroxyl- $\alpha$ -methyl-äthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol (X,  $R' = -\text{H}$ ). Zu einer GRIGNARD-Lösung aus 2,5 g Mg und 15 g Methyljodid in 40 ml abs. Äther tropft man 3,0 g 2-Acetyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (IX,  $R' = -\text{CO}-\text{CH}_3$ ) in 30 ml abs. Äther. Das

Gemisch wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend mit wässrigem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt. Man trennt die Ätherschicht ab, dampft sie im Vakuum ein und fraktioniert an Florisil (35 g). Aus dem Äther-Eluat erhält man das tertiäre Carbinol (2,2 g); aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther Kristalle vom Smp. 104–105°.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$	Ber. C 53,70	H 7,51	N 6,96	S 15,93%
(201,28)	Gef. „ 53,67	„ 7,45	„ 7,07	„ 16,08%

*Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von 2-Formyl-4-methyl-5-substituierten-thiazolen (VI) mit GRIGNARD-Verbindungen.* Der aus der betreffenden organischen Halogenverbindung und Mg in abs. Äther hergestellte GRIGNARD-Komplex wird (in 4–5fachem Überschuss) mit der Lösung von 2-Formyl-4-methyl-5-substituiertem-thiazol (VI) im 5–10fachen Volumen abs. Äther vereinigt. Nach Kochen unter Rückfluss wird das Gemisch in Eis gekühlt und der Überschuss an GRIGNARD-Komplex mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung zerlegt. Die abgetrennte Ätherschicht wird bei 40° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Benzol gewaschen. Dann nimmt man ihn in der 10–30fachen Menge Äther auf und gibt die zur Neutralisation der Basen nötige Menge an ätherischem HCl zu. Die in abs. Äther schlecht löslichen Thiazolhydrochloride lässt man absetzen und giesst die ätherische Mutterlauge ab. Den Bodensatz digeriert man einige Male mit abs. Äther und befreit ihn dann im Vakuum von den Ätherresten. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Aktivkohle behandelt. Das substituierte Thiazol wird mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  freigesetzt und mit Äther, Benzol oder Methylenchlorid ausgezogen. Die organische Lösung wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum bei 40° eingedampft. In diesem Rückstand befindet sich meistens ein Gemisch von 5-( $\beta$ -Hydroäthyl)- und 5-( $\beta$ -Acetoxyäthyl)-thiazolen, die voneinander durch Chromatographieren an der 10–20fachen Menge Florisil oder Kieselgel getrennt werden können. Die einzelnen Fraktionen werden z. B. durch Eluieren mit Benzol, dem zunehmende Mengen Äther zugesetzt werden, erhalten. Die 5-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-thiazole sind in den meisten Fällen kristallin, die entsprechenden 5-( $\beta$ -Acetoxyäthyl)-thiazole öllartig.

Einige Beispiele: Aus dem 2-Formyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (VI) und Äthyl-Mg-Br wird das 2-( $\alpha$ -Hydroxypropyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol (VII,  $R = -\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R' = -\text{H}$ ) erhalten. Sdp. 135° (Badtemperatur)/ $4 \cdot 10^{-2}$  Torr. Nach Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther (Sdp. 30–40°) Smp. 88–89°.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$	Ber. C 53,70	H 7,51	N 6,96	S 15,93%
(201,28)	Gef. „ 53,52	„ 7,34	„ 6,79	„ 15,92%

Mit Isopropyl-Mg-Cl erhält man analog das 2-( $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl-propyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol;  $n_D^{25} = 1,5458$ ; IR.: Hydroxyl-Bande.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (215,31)	Ber. N 6,51	S 14,89%	Gef. N 6,55	S 14,76%
--	-------------	----------	-------------	----------

Das entsprechende 5-( $\beta$ -Acetoxyäthyl)-Derivat wird an Florisil abgetrennt;  $n_D^{25} = 1,5120$ ; IR.: Hydroxyl- und Ester-Bande.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (275,35)	Ber. N 5,44	S 12,46%	Gef. N 5,57	S 12,22%
--	-------------	----------	-------------	----------

Die Reaktion mit *n*-Hexyl-Mg-Br gibt das entsprechende *n*-Hexyl-2-thiazolyl-carbinol. IR. Hydroxyl-Bande (keine Ester-Bande);  $n_D^{24} = 1,5240$ ; Sdp. 140° (Badtemperatur)/0,01 Torr.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (257,37)	Ber. N 5,44	S 12,45%	Gef. N 5,50	S 12,66%
--	-------------	----------	-------------	----------

Mit Phenyl-Mg-Br wird das 2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol erhalten. Smp. 101–102° (aus Essigester-Petroläther).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$	Ber. C 62,62	H 6,07	N 5,62	S 12,86%
(249,32)	Gef. „ 62,41	„ 6,13	„ 5,68	„ 12,64%

Aus dem Ansatz mit Benzyl-Mg-Cl wird das kristalline DL-2-( $\alpha$ -Hydroxy-phenäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol erhalten. Smp. 114–115°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$	Ber. C 63,84	H 6,51	N 5,32	S 12,17%
(263,35)	Gef. „ 63,55	„ 6,47	„ 5,17	„ 12,08%

Mit Vinyl-Mg-Br und anschliessender Acetylierung wurde das 2-( $\alpha$ -Acetoxyallyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol erhalten. Die Reinigung erfolgt an einer Florisil-Säule durch Elution mit Petroläther (Sdp. 35–40°)/Benzol-(8:2). Hellgelbes Öl. IR.: Esterbande;  $n_D^{21} = 1,5050$ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (283,34)	Ber. N 4,94	S 11,32%	Gef. N 4,92	S 11,15%
--	-------------	----------	-------------	----------

$\alpha$ -Äthoxycarbonyl-thiopropionsäureamid (XII,  $R = CH_3$ ). In eine Lösung von 151,5 g  $\alpha$ -Cyanpropionsäure-äthylester (XI,  $R = CH_3$ ) (hergestellt aus Na-Cyanessigsäure-äthylester und Dimethylsulfat in Benzol, Sdp. 75–78°/7 Torr,  $n_D^{25} = 1,4119$ ) in 500 ml Alkohol, welcher 1% Diäthylamin enthält, wird in einer 1-Liter-Aluminium-Druckflasche bei  $-20^\circ$  4 Std. lang  $H_2S$  eingeleitet. Das Gemisch wird in verschlossener Flasche bei 22–24° 20 Tage stehengelassen, dann wieder auf  $-20^\circ$  abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit einem 1:1-Gemisch von Isopropyläther-Petroläther (Sdp. 30–40°) aufgenommen und die Lösung eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus demselben Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Smp. 65°.

$C_6H_{11}NO_2S$  (161,23) Ber. N 8,68 S 19,88% Gef. N 8,90 S 19,85%

Nach dieser Methode können mit guter Ausbeute auch andere Thioamide aus  $\alpha$ -Cyancarbonsäureestern hergestellt werden, z. B.  $\alpha$ -Äthoxycarbonyl- $\beta$ -methyl-thiobuttersäureamid (XII,  $R = -C_2H_5$ ) vom Smp. 96° (aus Essigester-Petroläther).

$C_8H_{15}NO_2S$  (189,28) Ber. N 7,40 S 16,94% Gef. N 7,60 S 16,76%

Aus «Diacetylcyamid» ( $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -methyl-malononitril) können nach der obigen Methode zwei Thioamide erhalten werden:

1. Das *Bis-thioamid* vom Smp. 167° (aus Alkohol-Essigester).

$C_6H_{10}N_2O_2S_2$  (206,29) Ber. N 13,53 S 31,08% Gef. N 13,52 S 31,08%

2. Das Mono-thioamid (*2-Acetoxy-2-cyan-thiopropionsäureamid*) vom Smp. 136° (aus Essigester-Petroläther, Sdp. 35–40°).

$C_6H_8N_2O_3S$  (172,20) Ber. N 16,26 S 18,62% Gef. N 16,35 S 18,70%

2-( $\alpha$ -Alkoxy-carbonyl-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazole (XIII,  $R = -CH_3, -C_2H_5, usw.$ ) werden ebenfalls nach HANTZSCH dargestellt. Die oben erwähnten Äthoxycarbonylthioamide bzw. ihre Derivate werden mit 3-Brom-5-acetoxy-2-pentanone (II) in einem Gemisch von Pyridin und Benzol kondensiert. Die neuen Thiazole werden isoliert wie es bei der Herstellung von 2-( $\alpha$ -Hydroxy-alkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazolen beschrieben wurde, und an einer Florisil-Säule chromatographiert. Die Ausbeuten (berechnet auf die Thioamide) liegen zwischen 60 und 80%. Es wurden so hergestellt:

2-( $\alpha$ -Äthoxycarbonyl-methyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol, leicht hygroskopisches Öl,  $n_D^{25} = 1,5121$ .

$C_{12}H_{17}NO_4S$  (271,34) Ber. N 5,16 S 11,81% Gef. N 5,51 S 11,49%

DL-2-( $\alpha$ -Äthoxycarbonyl-äthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (XIII,  $R = -CH_3$ ): Öl,  $n_D^{22,5} = 1,5012$ .

$C_{13}H_{19}NO_4S$  (285,37) Ber. N 4,90 S 11,23% Gef. N 5,12 S 11,43%

DL-2-( $\alpha$ -Äthoxycarbonyl- $\beta$ -methyl-propyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (XIII,  $R_2 = C_2H_5$ ): Öl,  $n_D^{24} = 1,4968$ .

$C_{16}H_{23}NO_4S$  (313,42) Ber. N 4,46 S 10,23% Gef. N 4,22 S 10,03%

Einführung der  $\alpha$ -Hydroxyl-Funktion in den 2-ständigen Substituenten der 2-(Alkoxy-carbonyl-alkyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazole (XIII  $\rightarrow$  XV). Die Hydroxylfunktion wird durch Chlorieren und Umsetzung des chlorierten Derivates mit Kaliumacetat erhalten.

Beispiel: 25 g 2-( $\alpha$ -Äthoxycarbonyl-äthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazol (XIII,  $R = CH_3$ ) werden in einem 500-ml-3-Hals-Rundkolben mit Rührer und Tropftrichter in 250 ml Methylenchlorid gelöst und in einem Eisbad auf  $+5^\circ$  abgekühlt. Unter Rühren werden aus dem Tropftrichter innert 30 Min. 12 g Sulfurylchlorid in 90 ml Methylenchlorid eingetropfelt. Das Gemisch wird unter Eiskühlung 2 Std. gerührt, dann bei 22° 4 Std. stehengelassen und bei gleicher Temperatur im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird 3–4mal mit abs. Benzol (100–120 ml) versetzt und eingedampft. Das erhaltene Produkt (32,95 g,  $n_D^{24} = 1,5092$ ) erwies sich bei Raumtemperatur als instabil und wird darum sofort in einem Gemisch von 100 ml Eisessig und 10 ml Essigsäureanhydrid gelöst und mit 40 g frisch geschmolzenem Kaliumacetat 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, am Schluss 3mal mit je 150 ml Benzol, und der feste Rückstand mit Benzol (3mal 200 ml) in der Wärme extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit 5-proz.  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der halogenfreie, ölige Rückstand (17,53 g) wird an 280 g Florisil in Benzollösung

chromatographiert. Die einzelnen Fraktionen werden mit Benzol mit zunehmendem Diäthyläther-zusatz eluiert. Die Hauptmenge der Substanz kann mit Benzol und Benzol mit 10% Äthergehalt eluiert werden;  $n_D^{20} = 1,4942$ , Sdp.  $160^\circ$  (Badtemperatur)/0,001 Torr.

$C_{13}H_{19}NO_5S$  (301,36) Ber. N 4,07 S 9,33% Gef. N 4,23 S 9,03%

### III. Quaternisierung der Thiazole

Die Quaternisierung der oben hergestellten 2,4,5-trisubstituierten Thiazole erfolgt mit den entsprechenden Alkyl- bzw. Aralkyl-halogeniden in  $CHCl_3$ , Dimethylformamid, Nitromethan, usw. als Lösungsmittel.

1. *Quartärsalze XVI*,  $R = CH_2OH$  aus 2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxy[bzw.  $\beta$ -acetoxy]-äthyl)-thiazol:

a) Mit Methyljodid in  $CHCl_3$ : 5-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-Verbindung mit  $R' = CH_3$ ,  $R'' = H$ , Smp.  $121-122^\circ$  (aus Isopropanol-Essigester).

$C_8H_{14}JNO_2S$  Ber. C 30,49 H 4,48 J 40,27 S 10,18%  
(315,18) Gef. „ 30,65 „ 4,51 „ 40,39 S 10,08%

Die 5-( $\beta$ -Acetoxyäthyl)-Verbindung mit  $R' = CH_3$ ,  $R'' = -COCH_3$  wird unter ähnlichen Bedingungen hergestellt. Smp.  $101-102^\circ$  (aus Aceton).

$C_{10}H_{16}JNO_3S$  (357,22) Ber. J 35,5 S 8,98% Gef. J 35,60 S 8,91%

b) Mit Allylbromid aus dem 5-( $\beta$ -Acetoxyäthyl)-Derivat: *XVI*,  $R = CH_3OH$ ,  $R' = C_3H_5$ ,  $R'' = -COCH_3$ , Smp.  $81-82^\circ$  (aus Alkohol-Essigester).

$C_{12}H_{18}BrNO_5S$  (336,26) Ber. Br 23,77% S 9,54% Gef. Br 23,88 S 9,60%

c) Mit Benzylbromid aus der 5-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-Verbindung: *XVI*,  $R = CH_2OH$ ,  $R' = -CH_2C_6H_5$ ,  $R'' = -COCH_3$ , Smp.  $95-96^\circ$  (aus Isopropanol-Essigester).

$C_{16}H_{20}BrNO_3S$  (386,32) Ber. Br 20,69 S 8,30% Gef. Br 20,72 S 8,30%

d) Die Quaternisierung von 2-Hydroxymethyl-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol (8,0 g) mit 2-Methyl-4-amino-5-brommethyl-pyrimidin-hydrobromid (12,0 g) zu *XVI*,  $R = CH_2OH$ ,  $R' = C_6H_9BrN_3$  wird in einem Gemisch von 80 ml abs. Dimethylformamid und 40 ml abs. Nitromethan 6 Std. bei  $55-60^\circ$  ausgeführt. Die Lösung wird mit Aktivkohle filtriert, im Vakuum im Bad von  $60^\circ$  eingedampft und aus dem Rückstand das Quartärsalz isoliert. Smp.  $228-230^\circ$  (Zers.) (aus Methanol-Essigester).

$C_{13}H_{20}Br_2N_4O_2S, H_2O$  Ber. N 11,82 Br 33,71 S 6,75%  
(474,24) Gef. „ 11,68 „ 33,84 S 6,72%

2. *Quartärsalze XVI*,  $R = -CH(OH)CH_3$ ,  $R'' = H$ , aus DL-2-( $\alpha$ -Hydroxyäthyl)-4-methyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazol:

a) Mit Methyljodid,  $R' = CH_3$ : Smp.  $109-110^\circ$  (aus Methanol-Essigester).

$C_9H_{16}JNO_2S$  (329,21) Ber. C 32,83 H 4,89 J 38,55% Gef. C 32,65 H 4,98 J 38,60%

b) Mit Allylbromid,  $R' = C_3H_5$ : Smp.  $97-98^\circ$  (aus Isopropanol-Essigester).

$C_{11}H_{18}BrNO_2S$  (308,24) Ber. N 4,54 S 10,40% Gef. N 4,66 S 10,22%

3. Das DL-2-( $\alpha$ -Hydroxypropyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid (*XVI*,  $R = -CH(CH)C_2H_5$ ,  $R' = -CH_3$ ;  $R'' = -H$ ) wird auf ähnlichem Wege hergestellt. Smp.  $126-127^\circ$  aus Aceton-Äther.

$C_{10}H_{18}JNO_2S$  (343,24) Ber. J 36,98 S 9,34% Gef. J 37,29 S 9,56%

4. DL-2-( $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methyl-äthyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid vom Smp.  $126^\circ$  (aus Alkohol-Äther).

$C_{10}H_{18}JNO_2S$  (343,24) Ber. J 36,98 S 9,34% Gef. J 37,20 S 9,32%

5. DL-2-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -hydroxyäthyl)-thiazolium-jodid vom Smp.  $118^\circ$  (aus Alkohol-Äther).

$C_{14}H_{28}JNO_2S$  (391,28) Ber. J 32,44 S 8,20% Gef. J 32,66 S 8,06%

6. 2-(Äthoxycarbonyl-methyl)-3,4-dimethyl-5-( $\beta$ -acetoxyäthyl)-thiazolium-jodid vom Smp.  $107-108^\circ$  (aus Isopropanol-Essigester).

$C_{13}H_{20}JNO_4S$  (413,27) Ber. J 30,71 S 7,76% Gef. J 30,65 S 7,80%

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Zusammenfassende Darstellungen: a) R. BRESLOW, *Annals N.Y. Acad. Science* *98/2*, 445 (1962); b) L. O. KRAMPITZ und Mitarbeiter, *ibid.* S.466; c) H. HOLZER, *ibid.* S.453; *Angew. Chem.* *73*, 721 (1961); d) M. L. BENDER, *Chem. Eng. News* *40*, 64 (1962); e) V. FRANZEN & L. FIKENTSCHER, *Liebigs Ann. Chem.* *613*, 1 (1958); f) A. SCHELLENBERGER *et al.*, *Z. physiol. Chem.* *346*, 123 (1966); *344*, 244 (1966).
- [2] J. E. DOWNES & P. SYKES, *Chemistry & Ind.* *1957*, 1095.
- [3] R. BRESLOW, *J. Amer. chem. Soc.* *79*, 1762 (1957).
- [4] T. UGAI, S. TANAKA & S. DOKAWA, *J. pharmaceut. Soc. Japan* *63*, 269 (1943); *64*, 7A, 3 (1944).
- [5] E. G. GUZMAN, C. M. LYMAN, M. A. LIPTON & J. M. GOLDINGER, *J. biol. Chemistry* *141*, 957 (1941); H. HOLZER & G. KOHLHAW, *Biochem. biophys. Res. Comm.* *5*, 452 (1961); M. L. DAS, M. KOIKE & L. J. REED, *Proc. Nat. Acad. Science* *47*, 753 (1961).
- [6] H. HOLZER & K. BEAUCAMP, *Biochim. biophys. Acta* *46*, 225 (1961).
- [7] J. ULLRICH & A. MANNSCHRECK, *European J. Biochemistry* *1*, 110 (1967); *Biochim. biophys. Acta*, *115*, 46 (1966).
- [8] L. JAENICKE & J. KOCH, *Biochem. Z.* *336*, 432 (1962).
- [9] G. KOHLHAW, B. DEUS & H. HOLZER, *J. biol. Chemistry* *240*, 2134 (1965).
- [10] G. L. KARLSON & G. M. BROWN, *J. biol. Chemistry* *235*, PC3 (1960), 236, 2099 (1961).
- [11] a) R. VOTAW, W. T. WILLIAMSON, L. O. KRAMPITZ & W. A. WOOD, *Biochem. Z.* *338*, 756 (1963); b) K. W. BOCK, L. JAENICKE & H. HOLZER, *Biochem. biophys. Res. Comm.* *9*, 472 (1962).
- [12] H. ANDERSAG & K. WESTPHAL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* *70*, 2035 (1937); J. K. CLINE, R. R. WILLIAMS & J. FINKELSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* *59*, 1052 (1937).
- [13] M. HESSE, W. BILD & H. SCHMID, *Helv.* *50*, 808 (1967).
- [14] C. T. EYLES, P. SYKES & J. E. DOWNES, *J. chem. Soc.* *1965*, 4265; W. HAFFERL, R. LUNDIN & L. L. INGRAHAM, *Biochemistry* *2*, 1298 (1963); *8*, 1072 (1964); P. HAAKE & W. B. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* *85*, 4044 (1963); Y. SHIOBARA, N. SATO, H. HOMMA, R. HATTORI & M. MURAKAMI, *J. Vitaminol. (Kyoto)* *11*, 302 (1965).

### 39. Zur Metallion-Komplexbildung fünfgliedriger $\alpha$ -Carboxy-Heterocyclen

von H. Erlenmeyer †, R. Griesser, B. Prijs und H. Sigel

Institut für Anorganische Chemie, Universität Basel

(15. XII. 67)

*Summary.* The stability constants of some 1:1  $\text{Me}^{2+}$ -complexes of the following five-membered heterocyclic carboxylic acids have been measured in 50 perc. aqueous dioxane ( $I = 0,1$ ;  $t = 25^\circ$ ): thiophene-2- (I), 3-phenylisothiazole-5- (II), tetrahydrothiophene-2- (III), furan-2- (IV), pyrrole-2- (V), and tetrahydrofuran-2-carboxylic acid (VI) (table 1 and 2).

A comparison of the stability constants of the  $\text{Cu}^{2+}$ -complexes of acetic acid (VII), benzoic acid (VIII), *m*-chlorobenzoic acid (IX), *p*-nitrobenzoic acid (X), and chloroacetic acid (XI) (table 2) with those of tetrahydrothiophene- (III) and tetrahydrofuran-2-carboxylic acid (VI) shows that the heterocyclic S and O atoms coordinate with  $\text{Cu}^{2+}$ , *i. e.*  $\text{Cu}^{2+}$  chelates (structure XII) are formed (Figure 1).

NMR. spectra (Fig. 2) give evidence for the coordination of the «aromatic» S atom in the  $\text{Cu}^{2+}$  complexes of thiophene-2-carboxylic acid (I), *i. e.* at least a part of the complexes are chelates. The NMR. spectra of furan-2-carboxylic acid (IV) gave no unequivocal results; in the case of pyrrole-2-carboxylic acid (V) the interaction between  $\text{Cu}^{2+}$  and the NH-group is very small (Fig. 4), *i. e.* a simple carboxylic acid complex is formed.