Die Synthese des Thiazolopyrrol- und Thiazoloimidazol-Ringes.

von

Heisaburo KONDO und Fujio NAGASAWA.

[Aus d. Pharmazeut. Inst. d. Kaiserl. Univ. Tokyo].

(Eingegangen am 6. Dezember 1937.)

Vor kurzem haben die Verfasser festgestellt,¹⁾ dass die Methylseitenkette in der 2-Stellung des Thiazol-Ringes durch den -M Effect²⁾ des Thiazol-Stickstoffes ihre nukleophile Aktivität stark erhoben worden ist, wie bei derselben in der α -Stellung des Pyridin-Ringes der Fall ist.

Um die Aktivität noch näher zu bestätigen, haben die Verfasser die Kondensation von 2-Methyl- bzw. 2-Amino-Thiazol mit α -Halogenketon untersucht.

Bei den Pyridin-Derivaten hatten schon Tschitschibabin und seine Mitarbeiter α -Methyl- bzw. α -Amino-pyridin durch analoge Kondensation mit α -Halogenketonen in die entsprechende Indolizin-³⁾ bzw. Pyrimidazol-Derivate⁴⁾ übergeführt.

Bei den Thiazol-Derivaten sollte die Reaktion nach folgendem Schema verlaufen. Das war wirklich der Fall.

2,4-Dimethylthiazol und ω -bromacetophenon bilden sich beim Erhitzen auf 100° das Bromphenacylat vom Zp. 216°, welches beim Behandeln mit Natriumcarbonat zu 4'-Methylthiazolo-2',3':2,1-4-phenylpyrrol kondensiert. Es bildet prismatische Kristalle vom Fp. 71°, ist kaum basisch und gibt bei Pyrrolen charakteristische rotviolette Färbung mit Ehrlichscher Probe.

Erhitzt man ein äquivalentes Gemenge von 2-Amino-4-methylthiazol und ω -Bromacetophenon in äthanolischer Lösung auf dem Wasserbade wurde krystallinisches Bromhydrat des 4'-Methylthiazolo-2',3':2,1-4-phenylimidazols erhalten, welches beim Alkalisieren und Umkrystallisieren aus Aether-Chloroform in die prismatische freie Base vom Fp. 113,5° übergeführt wurde. Es bildet gut krystallisierbares Pikrat (Nadeln, Fp. 241°), Perchlorat (Prismen, Fp. 201°), Chlorhydrat (Fp. 228-32°), Jodmethylat (Nadeln, Fp. 115-17°) und Quecksilbersalz (Nadeln, Fp. 264°). Da die beiden Stickstoffatome des Imidazolkerns tertiär sind, ist die Diazoreaktion negativ.

Der Thiazolo-2',3':2,1-pyrrol-Ring wurde in dieser Weise erstmals von den Verfassern synthetisch dargestellt. Der Thiazolo-2',3':2,1-imidazol-Ring, welcher von E. Ochiai schon durch Kondensation von 2-Mercaptoimidazol und α -Halogenketon synthetisiert wurde, wurde hier aufs neue durch den anderen Weg erhalten.

Versuchsteil.

2,4-Dimethylthiazolbromphenacylat 2g Dimethylthiazol und 3,5g Phenacylbromid wurden 2 Stunden lang auf 100° erhitzt. Die hierbei ausgeschiedene feste Masse wurde mit Aether gewaschen und aus Methanol-Essigäther umkrystallisiert. Viereckige od. lange Blättchen vom Zp. 216°.

4.072 mg Sb. : 6.305 mg, CO₂, 1.390 mg H₂O.—10.518 mg Sb. : 5.350 mg AgBr.

H₃C · C₃HNS · BrCH₂ · COC₆H₅. Ber. C 49.98, H 4.52, Br 25.60.

Gef. „ 50.09, „ 4.71, „ 25.77.

4'-Methylthiazolo-2',3':2,1-4-phenylpyrrol 0.2g Bromphenacylat wurden in einer Lösung von 0.05g Na₂CO₃ in 20 ccm Wasser gelöst, 30 Minuten lang auf dem Wasser-

bad erwärmt, und die Reaktionsmischung mit Aether erschöpfend extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Aethers wurde die zuerst ölig, bald krystallinisch erstarrende Masse erhalten, welche aus Petroläther umgelöst. Prismen von F. 71°. Ausbeute 0.05 g. Es ist in Alkohol und Aether leicht in Benzol mässig löslich und gibt mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd die zuerst rotviolett später blau werdende Farbenreaktion.

Behandelt man das Bromphenacylat mit Natriumbicarbonat in gewöhnlicher Temperatur, wurde braunes amorphes Pulver erhalten. Seine benzolische Lösung gab beim Chromatographieren eine geringe Menge des Thiazolopyrrols in dem Filtrat.

3.920 mg Sbst.: 10.475 mg CO₂ 1.860 mg H₂O.—4.110 mg Sbst.: 0.251 ccm N (22°, 760 mm).
—6.966 mg Sbst.: 7.278 mg BaSO₄.

C ₁₃ H ₁₁ NS.	Ber.	C	73.13,	H	5.20,	N	6.57,	S	15.0
	Gef.	„	72.88,	„	5.31,	„	6.92,	„	14.4

4'-Methylthiazolo-2',3':2,1-4-phenylimidazol 3 g 2-Amino-4-methylthiazol wurde in 20 cc. Alkohol gelöst, 5.22 g Phenacylbromid hinzugefügt, und 3 Stunden lang auf 100° erhitzt. Die hierbei ausgeschiedene krystallinische Masse wurde abgesaugt, mit wenig Alkohol und Aether gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Nadeln von Fp. 198–224°. Die Ausbeute betrug 4.8 g. Die wässrige Lösung des Hydrobromides wurde mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Rückstand wurde aus Chloroform-Aether umkrystallisiert. Prismen von Fp. 113.5°. Die Ausbeute betrug 0.4 g.

4.340 mg Sbst.: 10.715 mg CO₂, 1.770 mg H₂O.—3.995 mg Sbst.: 0.458 ccm N (19°, 761 mm).
—9.860 mg Sbst.: 10.620 mg BaSO₄.

C ₁₂ H ₁₀ N ₂ S.	Ber.	C	67.24,	H	4.70,	N	13.2,	S	14.97.
	Gef.	„	67.33,	„	4.67,	„	13.4,	„	14.79.

(Autorenref.)

Berichtigung.

Jahrg. 57 [1937], Heft 11, S. 270, 140 mm v. o.: In der Tabelle 2. Spalte lies „Fp. 109°“ Statt „Kp. 109°“.

¹⁾ Diese Zeitschrift, 57, 909.

²⁾ C. Ingold: Physical Review, 1934, 244.

³⁾ A. E. Tschitschibabin: B. 60, 1607, 62, 1068, 63, 470.

⁴⁾ A. E. Tschitschibabin: B. 59, 2054.

⁵⁾ E. Ochiai: B. 69, 1650.

に 3 時間半加熱す。冷後メタノールにて分解し蒸發し殘渣を水に溶かし炭酸カリを加へ析出し來る油をエーテルにて振盪す。エーテル蒸溜殘渣を眞空蒸溜に付せば 0.005 mm 浴温約 110° にて溜出す。之に少量の石油エーテルを加へ氷室中に放置すれば結晶化し、Smp. 170° 黃色針狀のピクラーとを與ふ。之を Kyanäthinpicrat (Smp, 171°) と混融するも融點降下せず。

終りに臨み恩師近藤平三郎教授の御指導を謹謝す。

チアツォロピロール及びチアツォロイミダツォール環の合成

近 藤 平 三 郎

長 澤 不 二 男

(東京帝國大學藥學科藥化學教室)

(昭和 12 年 12 月 6 日受理)

余等は最近チアツォール環の 2 位炭素のメチル置換基が活性を呈する事を明かにせり (本誌 57, 909) これチアツォール環の 2 位炭素の側鎖が窒素の -M Effekt (K. Ingold: Physical Review, 15, 244 [1934]) によりピリヂンの α 位の側鎖と同様の反應性を呈すべき事を示すものなり。

Tschitschibabin は α-Picolin 及び α-Aminopyridin に夫々 α-Halogenketon を作用せしめて夫々ピリヂン核とピロール又はイミダツォール核との癒合環系たる Indolizin 或は Pyrimidazol 環を合成せるが (B. 60, 1607; 62, 1068, 63, 470; 59, 2054).

余等の推定にして眞ならば 2-Methylthiazol 或は 2-Aminothiazol 誘導體に α -Halogenketon を作用して夫々 Thiazol 環と Pyrrol 又は Imidazol 環との癒合せの環系を合成する事を得べし。

余等は上記の推論に基き之を實驗的に證明するを得たるを以て茲に報告せんとす。

2,4-Dimethylthiazol に ω -Bromacetophenon を溶解すれば直ちに發熱反應し間もなく結晶析出し来る。四角又は細長き盤狀 Zp. 216° の結晶にして分析により兩者の附加體たる Bromphenacylat なる事を知る。此 Bromphenacylat を水に溶解し、炭酸アルカリを加へて加温後エーテルに溶解し来る部分より稜柱狀 Fp. 71° の結晶を得たり。本物質は既に鹽基性なく始め赤紫色次で青色に變する著明の Ehrlich 氏呈色反應を呈し、明かにピロール誘導體たる事を示し、分析により 4'-Methyl-thiazolo-2',3': 2,1-4-phenyl-pyrrol なる事を確むる事を得たり。

チアツォリウム鹽はアルカリと加熱すれば環開裂し易きを以て Thiazolopyrrol 合成に際しても炭酸アルカリと長く加熱すればメルカプタン臭を發し Thiazolopyrrol の收量は Indolizin 合成の場合に比して著しく低下するを認む。

次に 2-Amino-4-methylthiazol と Bromacetophenon との當量混合物を水浴上に加熱すれば結晶析出し来る。之を水に溶解し、アルカリを加へて鹽基を析出せしむればエーテル、クロロホルム混液より無色稜柱狀に析出する Fp. 113.5° の結晶を得たり。分析により所期の 4'-methyl-thiazolo-2',3': 1,2-4-Phenyl-imidazol なる事を確かむるを得たり。

本 Thiazoloimidazol は鹽基性を有し Pikrat (針狀 Fp. 241°), Perchlorat (稜柱狀 Fp. 201°), 鹽酸鹽 (針狀 Fp. 228~32°), 昇汞鹽 (針狀 Fp. 264°) Jodmethylat (針狀 Fp. 115~17°) 等の誘導體を形成するもイミダツォール環の窒素は共に三級なるを以て Diazo 反應陰性なり。

Thiazolo-2',3': 2,1-pyrrol 環は此處に余等が始めて合成したる新異性環體にして又 Thiazolo-2',3': 2,1-imidazol 環は先に余等の教室の落合が (B. 69, 1650) 2-Mercaptoimidazol と α -Halogenketon より合成したる異性環にして此處に全く異なる方法により同一環に到達するを得たるものなり。

實 験 之 部

2,4-Dimethylthiazol と Bromacetophenon の反應 Dimethylthiazol 2g に Phenacylbromid 3.5g を溶解すれば凡そ 5 分にして已に結晶を生ず。沸騰水浴中に 1 時間加熱すれば内容物は全く固化す Aether にて洗ひ少量の Methanol に溶解し醋酸エーテルを加へて得たる四角又は細長き盤狀結晶は Fp. 216° (zer.) 得量 4.7g.

4.072 mg Subst.: CO₂ 6.305 mg H₂O 1.390 mg C. 50.09 H. 4.74 H₃C-C₃HNS·BrCH₂·COC₆H₅ として C. 49.98 H. 4.52, 10.518 mg Subst.: AgBr 6.356 mg Br 25.77 理論數 Br 25.60.

かくして得たる Phenacylbromid 附加成續體 0.2g を 20 cc の水に溶解し 0.05g の炭酸ソーダを加へて水浴上に加熱すれば次第に白濁し少量の油滴を析出す。長時間加熱すれば硫化水素臭を發して分解するものの如く得量低下す。依て加熱時間 30 分間にして水冷しエーテルにて抽出、水洗し芒硝にて乾燥濃縮すれば褐色の油狀物質を得。刺戟によりて容易に析出するや、褐色の結晶を石油エーテルより再結晶せしむ。得量 0.05g 稜柱狀 Fp. 71° elektrisch, アルコール, エーテルに易溶, ベンゾールに可溶, エールリツヒ試薬に對し始め赤紫を呈し次第に青色に變ず 6950 Å~5280 Å を吸收す。(Max. 6000 Å).

3.920 mg Subst.: CO₂ 10.475 mg H₂O 1.860 mg 4.110 mg Subst.: N₂ 0.251 cc (760 mm., 22°) 6.966 mg Subst.: BaSO₄ 7.278 mg. Gef. C 72.88, H 5.31, N 6.92 S 14.4 C₁₃H₁₁NS として C 73.13 H. 5.20 N, 6.57 S, 15.0. 4'-Methyl-thiazolo-2',3': 2,1-4-phenylpyrrol なる事を確定す Phenacylbromid 附加體 2g を重曹 0.56g を用ひ冷時反應せしむるときは漸次無晶形の沈澱 1g を生じ(反應時間 3 日)同粉末はベンゾールクロロホルムに可溶, ハロゲン含有せずエールリツヒ試薬に對し赤紫色を呈す。エーテルにて浸漬して得る少量の褐色油狀物質は結晶せず。同粉末 0.3g を Benzol 30 cc に溶解し Al₂O₃ (小西製を 2 時間焼きたるもの + 小西製, 市販のまま同量, 長さ 12 cm 徑 1 cm) を通過せしむれば殆ど全量は Al₂O₃ の上部に吸著せられ Benzol 25 + Chloroform 5 の混合物を用ひて eluieren すれば最初の 30 cc 中に約 5~6 mg の針狀結晶を得。エールリツヒ試薬に對し青色を呈す。Fp. 71° Thiazolopyrrol なりと認めらる。

4'-Methyl-thiazolo-2',3': 2,1-4-phenylimidazol 2-Amino-4-methylthiazol 3g を 20 cc のアルコールに溶解し Phenacylbromid 5.22g を加へ硝子管中に封じて 50° に加熱すれば約 1 時間にして結晶を

生ず尙 100° 3 時間に亙りて加熱冷後生ぜる結晶を濾別し少量のアルコール、エーテルにて洗ひ Alcohol より再結晶すれば無色針狀 Fp. 198-224° の Thiazoloimidazol のブロム水素酸鹽 4.8g を得. 1g のブロム水素酸鹽を 60 cc の水に熱時溶解し重曹を加へて鹽基を游離せしめ冷後炭酸カリを加へてクロロホルムにて抽出クロロホルム溶液を水洗芒硝にて乾燥後濃縮すれば Thiazoloimidazol の黄色の結晶を得. クロロホルム、エーテルより再結晶し無色稜柱狀 Fp. 113.5° の結晶 04g. を得たり.

4.340 mg Subst.: CO₂ 10.715 mg H₂O 1.770 mg C 67.33 H 4.67 C₁₂H₁₀N₂S として C 67.24 H 4.70 3.995 mg Subst. N 0.458 cc (19°, 761 mm). N 13.4 C₁₂H₁₀N₂S として N 13.2 9.860 mg Subst.: BaSO₄ 10.620 mg, S. gef. 14.79% Ber. 14.97%.

Pikrat:	針狀(メタノール+醋酸エーテル)	F: 241°
Perchlorat:	稜柱狀(水又はメタノール)	F: 201°
鹽酸鹽	針狀(水又はメタノール)	F: 228-232°
昇永鹽	針狀(メタノール)	F: 264
ヨードメチラート	針狀(メタノール)	F: 115-117

グルクロン酸の製法に就いて(第一報)

メントールグルクロン酸

緒 方 章

西 川 正 元

(東京帝國大學醫學部藥學科臓器化學教室)

(昭和 12 年 11 月 6 日受理)

予は曩に尿中に於けるグルクロン酸の比色定量法(本誌 1929, 49, 541: 1930, 50, 1059)を發表したるもこれを生化學的研究或は臨牀試験に實地に適用せむとするには未だ一二の缺陷あるを認む. 故にその點に就いて改良研究中なるがその研究材料としてメントールグルクロン酸の相當量を得る必要に迫られたるを以て此機會に於てメントールグルクロン酸の收得量を増加すべき條件をも探査せむと欲し西川と共にこれに着手せり. 然るに西川は今回の日支事變の爲め夏期休暇中に突然に應召し同人との共同研究を中斷せざる可からざる事情に立至りたり. 未だ報告すべき材料完備せず又西川が予の手元に残したる記録も全部ならざるを以て本報文中には予の記憶に止まるに過ぎざる部分もあるも一先づ取纏めて報告し他日西川凱旋の曉再び追補して精細に報告せむとす.

グルクロン酸を製造するには動物にグルクロン酸と複合し易き化合物. 例へばメントール, ボルネオール等を與へてその尿よりこれを製すること最も便利なるも投與したるメントール等