

ALEXANDRU SILBERG und ANDRÁS BENKÖ

Neue Chloramphenicol-Analoga mit Thiazolring, I

Synthese von 2-Dichloracetamino-1-[2-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3)

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Babeş-Bolyai,
Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 25. Februar 1964)

Aus Thiobenzamid und 1-Brom-butandion-(2.3)-3-monoxim wurde 2-Phenyl-4-acetyl-thiazol-oxim (I) synthetisiert, das nach NEBERScher Umlagerung, Acetylierung, Hydroxymethylierung, MEERWEIN-PONNDORF-Reduktion, Nitrierung der Phenylgruppe in *p*-Stellung und Dichloracetylierung der Aminopropandiolgruppe das gewünschte 2-Dichloracetamino-1-[2-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3) (XII) lieferte. Außerdem wird gezeigt, daß die Bromierung von 2-Phenyl- und 2-[*m*-Nitro-phenyl]-4-acetyl-thiazol in ω - und nicht in 5-Stellung erfolgt.

Zur Zeit sind zwei Derivate des Chloramphenicols mit Thiazolring bekannt, nämlich das 2-Dichloracetamino-1-[thiazolyl-(4)]-¹⁾ und das 2-Acetamino-1-[4-methylthiazolyl-(5)]-propandiol-(1.3)²⁾. Diesen Thiazolderivaten fehlt die *p*-Nitro-phenyl-Gruppe, die für die Aktivität des Chloramphenicols teilweise mitverantwortlich ist. In dieser Arbeit beschreiben wir die Synthese des unbekanntenen 2-Dichloracetamino-1-[2-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiols-(1.3) (XIII), das neben allen aktiven Gruppierungen des Chloramphenicols noch einen Thiazolring enthält.

Wir kondensierten Thiobenzamid mit 1-Brom-butandion-(2.3)-3-monoxim³⁾ zum Oxim des 2-Phenyl-4-acetyl-thiazols (I). Dessen oxydative Oximspaltung nach A. HAJÓS⁴⁾ lieferte 2-Phenyl-4-acetyl-thiazol (II), das wir auch aus 2-Phenyl-4-formylthiazol^{5,6)} mit Diazomethan erhielten. II gibt bei der Oximierung wieder I, wodurch gezeigt ist, daß bei der oxydativen Oximspaltung von I zu II keine BECKMANNsche Umlagerung eingetreten ist.

Die Nitrierung von II erfolgt nur im Phenylring und liefert ein Gemisch der *m*- und *p*-Derivate IIIa und IV, deren Konstitutionen durch die im Formelschema angegebenen Reaktionen sichergestellt wurden. Die Bromierung von Methylketonen der Thiazolreihe kann am Thiazolring, z. B. in 5-Stellung^{7,8)}, oder in ω -Stellung der

¹⁾ M. SUZUKI und B. SHIMIZU, J. pharmac. Soc. Japan 73, 392 [1953], C. A. 47, 3295f [1954].

²⁾ M. C. REBSTOCK und C. D. STRATTON, J. Amer. chem. Soc. 77, 4054 [1955].

³⁾ O. DIELS und M. FARKAŠ, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1957 [1910].

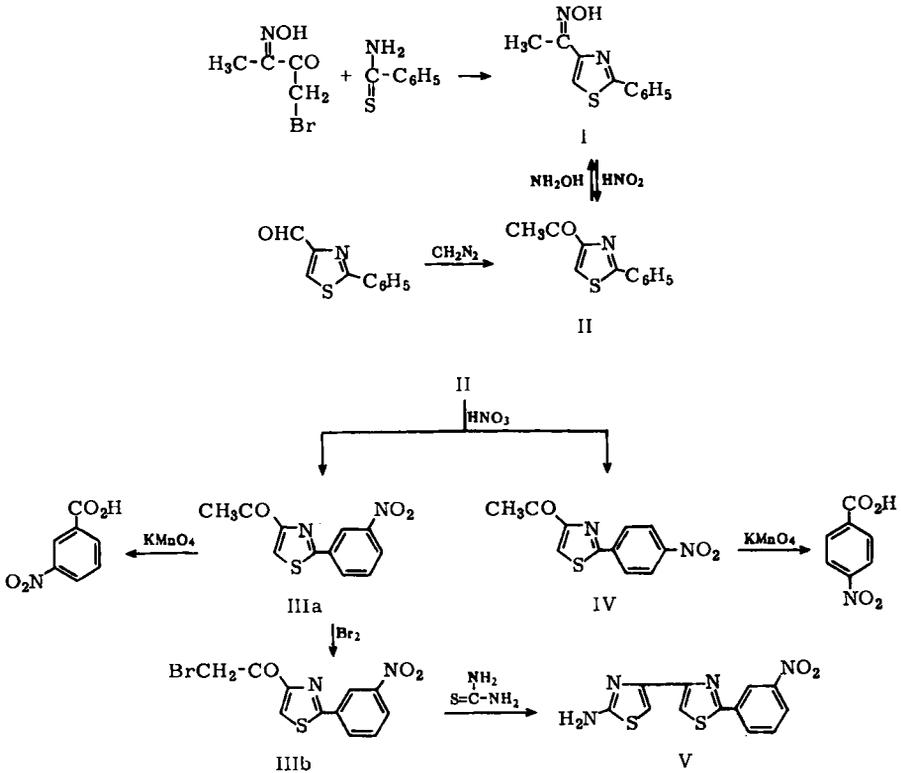
⁴⁾ Magyar tudományos Akad., kém. tudományok Osztályának Közleményei [Ung. Akad. Wiss., Ber. Abt. chem. Wiss.] 12 [2], 219 [1959].

⁵⁾ S. I. ANGYAL, G. B. BARLIN und P. C. WAILES, J. chem. Soc. [London] 1953, 1740.

⁶⁾ A. SILBERG, I. SIMITI und H. MANTSCH, Chem. Ber. 94, 2887 [1961].

⁷⁾ J. GARREAU, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 224, 841 [1947].

⁸⁾ J. GARREAU, J. COTTET und D. BARGETON, Franz. Pat. 1006623, C. A. 51, 12 148e [1957].



Seitenkette⁹⁻¹¹⁾ erfolgen. Die Bromierung in ω -Stellung zu IIIb bewiesen wir durch Überführung in V, das kein Halogen mehr enthält.

Da die Nitrierung von II ein schwer trennbares Gemisch von zwei Nitroderivaten liefert, schlugen wir einen anderen Weg ein und bromierten II zu 2-Phenyl-4-bromacetyl-thiazol (VIa). VIa wurde in der Kälte mit Urotropin umgesetzt und das gewonnene Salz zum Hydrochlorid des 2-Phenyl-4-aminoacetyl-thiazols (VIb) hydrolysiert, das mit Acetanhydrid unterhalb von 5° in wäßriger Lösung zu VII acetyliert wurde. Bei höherer Temperatur sowie Abwesenheit von Wasser entstanden Oxazol-derivate, was für Acetylierungen der α -Aminoketone^{12,13)} charakteristisch ist. Um die ω -Bromierung von II zu beweisen, setzten wir I nach P. W. NEBER¹⁴⁾ mit *p*-Toluol-sulfochlorid zum Tosylat VIII um, das mit Kaliumäthylat und durch nachfolgende saure Hydrolyse das schon aus II erhaltene VIb lieferte.

⁹⁾ J. F. OLIN und T. B. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1470 [1931].

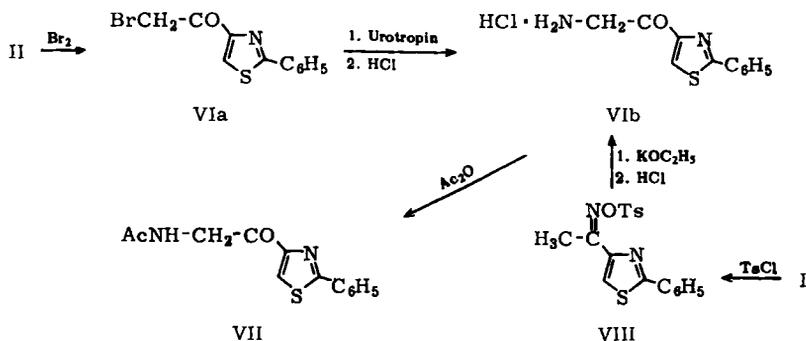
¹⁰⁾ H. ERLÉNMEYER, O. WEBER, P. SCHIMDT, G. KÜNG, CHR. ZINSSTAG und B. BRIJS, Helv. chim. Acta **31**, 1142 [1948].

¹¹⁾ P. BROOKES, R. J. CLARK, A. T. FULLER, M. P. V. MIJOVIC und J. WALKER, J. chem. Soc. [London] **1960**, 923.

¹²⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1283 [1910].

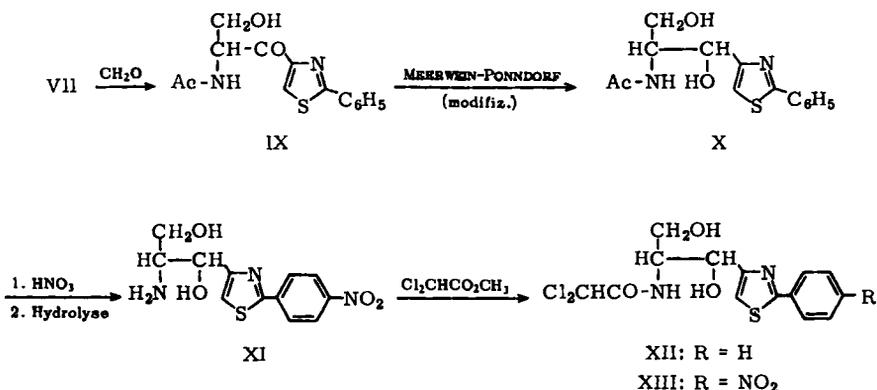
¹³⁾ F. WOLFHEIM, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1442 [1914].

¹⁴⁾ P. W. NEBER, A. BURGARD und W. THIER, Liebigs Ann. Chem. **526**, 277 [1936].



VII ließ sich mit Formaldehyd in das Hydroxymethylderivat IX überführen, dessen Reduktion nach MEERWEIN-PONNDORF in der Modifizierung von C. C. SHEN¹⁵⁾ zum Propandiol X führte. Da die MEERWEIN-PONNDORF-Reduktion stereospezifisch verläuft, besitzt X wahrscheinlich *threo*-Konfiguration. X wurde nach l. c.¹⁶⁾ ohne Acetylierung der Hydroxylgruppen nitriert, wobei unter Entacetylierung direkt die Base XI gebildet wurde. Die Oxydation mit KMnO_4 zu *p*-Nitro-benzoessäure bewies die *p*-Stellung der Nitrogruppe. Verwendete man Essigsäure anstatt Schwefelsäure in der Nitriermischung, so fand keine Nitrierung statt.

XI ließ sich leicht mit Dichloressigsäure-methylester zum gewünschten 2-Dichloracetamino-1-[2-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3) (XIII) umsetzen.



15) C. C. SHEN, B. W. ZSOU, F. P. PAN, I. Y. ZSOU, Z. G. YU und T. F. WANG, *Med. Ind. UdSSR* 12 [6], 19 [1958], C. 1959, 15655.

16) C. F. BOEHRINGER & SOEHNE GmbH, Engl. Pat. 743446 [1953], C. 1960, 231.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Phenyl-4-acetyl-thiazol-oxim (I)

a) 90 g (0.50 Mol) *1-Brom-butandion-(2.3)-3-monoxim*, in 100 ccm Aceton gelöst, werden mit einer Lösung von 68.5 g (0.50 Mol) *Thiobenzamid* in 140 ccm Aceton umgesetzt. Die exotherme Reaktion ist von einer reichlichen Fällung begleitet. Anfangs wird in einem Eisbad gekühlt; nach Aufhören der heftigen Reaktion erhitzt man 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß, kühlt ab, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Aceton. Die Mutterlaugen ergeben nach Einengen eine beträchtliche Menge weiteres *I-Hydrobromid*. Gesamtausb. 135 g. Das rohe *I-HBr* wird in einem Mörser zerrieben und mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Nach Filtrieren und Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 101 g (92% d. Th.) *I*, Schmp. 180°.

$C_{11}H_{10}N_2OS$ (218.4) Ber. N 12.83 Gef. N 12.84

b) Zu 1 g *II* (dargestellt nach b)) in 30 ccm Äthanol wird eine Lösung von 2 g *Hydroxylaminhydrochlorid* in 10 ccm Wasser und 20 ccm *n* NaOH gegeben. Nach einigem Rühren löst sich *II*, und das *Oxim-I* fällt aus. Man erwärmt 5–10 Min. auf dem Wasserbad, wobei alles in Lösung geht, und filtriert noch warm. Aus dem Filtrat fällt durch Kühlen das *Oxim* aus. Schmp. 178–179°, ohne Depression mit dem *Oxim* nach a).

2-Phenyl-4-acetyl-thiazol (II)

a) *Oxydative Oximsplaltung von I*: 19.5 g (89.4 mMol) *I* werden in einem Gemisch aus 900 ccm Wasser, 90 ccm konz. Schwefelsäure und 90 ccm Äthanol suspendiert. Dazu gibt man eine Lösung von 6.5 g *Natriumnitrit* in 180 ccm Wasser tropfenweise unter Rühren innerhalb von 60 Min. bei 50°. Danach wird noch 4 Stdn. bei 45–50° gerührt und nach Abkühlen und Filtrieren das Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 90°, Ausb. 17 g.

$C_{11}H_9NOS$ (203.3) Ber. N 6.89 Gef. N 6.76

b) Zu 0.94 g (5.0 mMol) *2-Phenyl-4-formyl-thiazol*^{5,6)} in 10 ccm Äther wird eine äther. *Diazomethan*-Lösung gegeben (aus 2.06 g Nitrosomethylharnstoff in 20 ccm Äther mit 6 ccm 40-proz. Kaliumhydroxyd). Nach 2 Stdn. wird der Äther bei Raumtemperatur abgedampft. Der Rückstand (1.1 g) wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 80–85°.

2-[m-Nitro-phenyl]-4-acetyl-thiazol (IIIa) und 2-[p-Nitro-phenyl]-4-acetyl-thiazol (IV): 2.03 g (10 mMol) *II* werden unter Rühren in 7.5 ccm auf –15° gekühlter konz. Schwefelsäure gelöst. Danach wird ein Gemisch aus 0.69 ccm (10 mMol) *Salpetersäure* (*d* 1.40) und 2 ccm konz. Schwefelsäure hinzugefügt. 10 Min. später gießt man auf 150 g Eis, filtriert und kristallisiert mehrmals aus Äthanol und zuletzt aus Wasser um. Ausb. 58% d. Th. *IIIa*, Schmp. 146°.

$C_{11}H_8N_2O_3S$ (248.3) Ber. N 11.28 Gef. N 11.63

Nach Verdampfen der Äthanolmutterlauge isoliert man *IV*, aus Äthanol Schmp. 115–118°, Ausb. 31% d. Th.

Oxydation von IIIa und IV mit KMnO₄: 1 g *IIIa* bzw. *IV* wird mit 80 ccm Wasser, 4 g *KMnO₄* und 1 ccm 10-proz. Natronlauge gekocht, bis die Farbe verschwindet. Nach Filtrieren wird mit Salzsäure versetzt, wobei sich die Nitrobenzoesäuren ausscheiden. Die *m-Nitrobenzoesäure* aus *IIIa* wird mit *Methanol* in den *Methylester* übergeführt, Schmp. 77–78° (Lit.: 78°). *IV* liefert *p-Nitrobenzoesäure*, deren *Methylester* bei 95–96° (Lit.: 96°) schmilzt.

2-[m-Nitro-phenyl]-4-bromacetyl-thiazol (IIIb): 2.48 g (10.0 mMol) *IIIa* in 65 ccm Chloroform werden mit 0.5 ccm (10 mMol) *Brom* auf dem Wasserbad bis zum Aufhören der *HBr*-Entwicklung (ca. 15–20 Min.) erhitzt. Danach wird das Chloroform abdestilliert, der ent-

standene Niederschlag abfiltriert, mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 129–130°, Ausb. 2.1 g.

$C_{11}H_7BrN_2O_3S$ (327.2) Ber. Br 24.42 N 8.56 Gef. Br 24.06 N 8.60

2-Amino-2'-[m-nitro-phenyl]-bithiazolyl-(4.4') (V): Man löst 1.64 g (5.00 mMol) *IIIb* und 0.46 g (6.00 mMol) *Thioharnstoff* jeweils in Äthanol und erhitzt nach Vermischen 2–3 Min. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten versetzt man mit Wasser, wobei eine Fällung erfolgt. Man filtriert, neutralisiert mit Natriumcarbonatlösung und wäscht mit Wasser. Aus Essigsäure oder Pyridin Kristalle mit Zers.-P. 258–259°.

$C_{12}H_8N_4O_2S_2$ (304.4) Ber. N 18.41 Gef. N 18.44

2-Phenyl-4-bromacetyl-thiazol (VIa): Man erhitzt unter Rückfluß 10–15 Min. ein Gemisch aus 5.0 g (25 mMol) *II*, gelöst in 35 ccm Chloroform (getrocknet), und 1.25 ccm (25 mMol) *Brom*. Nach dem Erkalten wird das Chloroform abgegossen und das Reaktionsgemisch mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Nach Filtrieren und Umkristallisieren aus 50-proz. Essigsäure, besser aus Ligroin (90–110°), erhält man farblose Kristalle mit Schmp. 62°.

$C_{11}H_8BrNOS$ (282.2) Ber. Br 28.32 N 4.96 Gef. Br 28.76 N 4.68

2-Phenyl-4-acetaminoacetyl-thiazol (VII)

a) Ein Gemisch aus 4.70 g (16.6 mMol) *VIa*, 4.80 g (34.6 mMol) *Urotropin* und 32 ccm Chloroform (getrocknet) wird bei Raumtemperatur 72 Stdn. stehengelassen. Man filtriert das farblose, kristalline *Urotropinsalz* und wäscht es auf dem Filter mit wenig Chloroform. Zers.-P. 135–140°, Ausb. 6.6 g.

Das Gemisch aus 6.6 g *Urotropinsalz*, 7 ccm konz. *Salzsäure* und 35 ccm absol. Äthanol wird 48 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Man filtriert und trocknet das farblose, kristallisierte *2-Phenyl-4-aminoacetyl-thiazol-hydrochlorid* (VIb). Zers.-P. 230–240°, Ausb. 4.8 g.

4.8 g *VIb* in 14 ccm Wasser und 3 g Eis werden mit 6 g Natriumacetat in 23 ccm Wasser gemischt. Danach werden portionsweise 4.7 ccm *Acetanhydrid* unter Rühren hinzugegeben. Die Temperatur soll stets bei 0° bleiben. Es wird noch 4 Stdn. gerührt, danach filtriert und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 152–153°, Ausb. 3.9 g *VII*.

$C_{13}H_{12}N_2O_2S$ (260.3) Ber. N 10.76 Gef. N 10.52

b) *4-[1-(Tosyl-oximino)-äthyl]-2-phenyl-thiazol* (VIII): Man suspendiert unter Rühren 51.2 g (236 mMol) *I* in einer Lösung aus 84 g NaOH in 250 ccm Wasser, wobei man die Temperatur bei 40–50° hält. Man rührt 2–3 Stdn. bei dieser Temperatur und gibt währenddessen portionsweise kleine Mengen Wasser zu, bis das Gesamtvolumen 1000 ccm beträgt. Danach werden bei 50° 44 ccm Toluol und dann portionsweise 52.5 g (276 mMol) *p-Toluol-sulfochlorid* unter Rühren zugegeben. Nach 3 Stdn. Rühren läßt man erkalten, filtriert, wäscht mit Wasser, dann mit 10-proz. Natronlauge und zuletzt mit Toluol. Ausb. 69–73 g, Schmp. 110–115°.

Hydrochlorid VIb: Man löst 10 g *Kalium* (0.26 g-Atom) in 250 ccm auf –15° gekühltem absol. Äthanol. Dazu werden bei Raumtemperatur unter Rühren 69 g gut getrocknetes Rohprodukt *VIII*, in 200 ccm absol. Äthanol gelöst, gegeben. Man stellt 5–7 Min. in ein Wasserbad von 50–60°, entfernt das Bad und rührt, bis die Reaktionsmasse Raumtemperatur annimmt. Man filtriert das Kaliumsalz der *p-Toluolsulfonsäure* ab, wäscht es mehrmals mit absol. Äthanol, versetzt das mit dem Waschkohol vereinigte Filtrat mit 90 ccm konz. *Salzsäure*, wobei Erwärmung auf 55° eintritt, und rührt noch 5 Stdn. bei Raumtemperatur. Ausb. 36 g. Das Rohprodukt wird wie unter a) zum *Thiazol VII* acetyliert: Schmp. 152–153°, keine Schmp.-Depression mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

2-Acetamino-1-[2-phenyl-thiazolyl-(4)]-propanon-(1)-ol-(3) (IX): Man suspendiert 17.0 g (65.4 mMol) *VII* in 90 ccm Äthanol, erwärmt auf 40° und gibt unter Rühren eine auf 45°

erwärmte Lösung von 1.6 g Natriumacetat in 12.3 ccm (106 mMol) *Formaldehyd* (26-proz.) hinzu. Das pH des Gemisches soll nicht unter 7–8 liegen, evtl. muß noch Natriumacetat zugefügt werden. Man rührt noch 90 Min. bei 45°, dann 60 Min. bei Raumtemperatur. Unterdessen geht die Ausgangssubstanz allmählich in Lösung und *IX* fällt aus. Nach Filtrieren verreibt man die Kristallmasse mit ca. 100 ccm Äthanol, filtriert und trocknet ohne Umkristallisieren. Schmp. 194–195°, Ausb. 14 g (77% d. Th.).

$C_{14}H_{14}N_2O_3S$ (290.3) Ber. N 9.64 Gef. N 9.74

2-Acetamino-1-[2-phenyl-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3) (*X*): Zu 40 ccm *Isopropylalkohol* fügt man unter Rühren und leichtem Erwärmen 1.5 g *Aluminium*-Späne und 1.06 g *Aluminiumchlorid*. Hierzu wird eine Lösung von 7.70 g (26.5 mMol) *IX* in 30 ccm *Isopropylalkohol* gegeben. Unter Rühren und Erwärmen auf 65–70° (Wasserbad) destilliert man sehr langsam in schwachem Vak. über eine Kolonne das Gemisch aus Aceton und *Isopropylalkohol* ab. In dem Maße, wie der *Isopropylalkohol* abdestilliert, wird er ergänzt (im ganzen ca. 80 bis 100 ccm). Nach 6–7 Stdn. fügt man ca. 100 ccm Wasser zu, erhitzt bis zum Sieden und filtriert warm. Aus dem Filtrat fällt *X* aus. Der $Al(OH)_3$ -Rückstand auf dem Filter wird 3 mal mit je 120 ccm Äthanol extrahiert. Die Extrakte liefern nach Einengen noch eine beträchtliche Menge *X*. Aus Äthanol Schmp. 176°, Ausb. 6.8 g (88% d. Th.). Die Ausbeute ist von der Qualität des *Aluminiums* abhängig.

$C_{14}H_{16}N_2O_3S$ (292.4) Ber. N 9.58 Gef. N 9.46

2-Amino-1-[2-(p-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3) (*XI*): 9.00 g (34.3 mMol) *X* werden bei Raumtemperatur unter Rühren in 70 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Dann fügt man allmählich 4.7 ccm (110 mMol) *Salpetersäure* (d 1.52) unter Rühren und Eiskühlung zu, rührt nach der Zugabe noch 85 Min. bei Raumtemperatur und gießt dann auf 300 g Eis. Zu der entstandenen wäbr. Lösung des *Disalpetersäureesters* werden 1.8 g Harnstoff und 0.3 g *Eisen(II)-sulfat* gegeben. Man kocht 15 Min., kühlt die Lösung und neutralisiert mit wäbr. Ammoniak unter Eiskühlung. Der entstandene Niederschlag wird filtriert, in einer Reibschale mit Wasser gründlich durchgerührt, nochmals filtriert, in 30 ccm *Methanol* digeriert und abgesaugt. Aus Wasser umkristallisiert, zeigt das blaßgelbe, kristalline *XI* den Schmp. 179 bis 180°, Ausb. 4.0 g (40% d. Th.).

$C_{12}H_{13}N_3O_4S$ (295.3) Ber. N 14.23 Gef. N 13.97

2-Dichloracetamino-1-[2-phenyl-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3) (*XII*): Beim Nitrierungsversuch von *X* in Eisessig anstatt Schwefelsäure erfolgt keine Nitrierung. Es wird nach der hydrolytischen Spaltung eine ölige Substanz erhalten, die mit *Dichloressigsäure-methylester* *XII* liefert. Schmp. 131–133°.

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_3S$ (361.2) Ber. Cl 19.63 N 7.75 Gef. Cl 19.81 N 7.88

Oxydation von XI und XII mit KMnO₄: Man erwärmt 0.5 g *XI* mit 2 g *KMnO₄*, 40 ccm Wasser und 0.5 ccm *n* NaOH bis zum Verschwinden der Farbe. Nach Filtrieren, Neutralisieren und Umkristallisieren aus Wasser erhält man *p-Nitro-benzoessäure*. *Methylester*: Schmp. 95–96° (Lit.: 96°).

Die Oxydation von *XII* unter denselben Bedingungen führte zur *Benzoessäure*.

2-Dichloracetamino-1-[2-(p-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propandiol-(1.3) (*XIII*): Man löst 3.50 g (11.8 mMol) *XI* und 1.70 g (11.9 mMol) *Dichloressigsäure-methylester* in 200 ccm *Methanol* unter Kochen, filtriert und destilliert das *Methanol* ab. Der Rückstand wird auf dem Filter mit wenig *Methanol* gewaschen, Ausb. 4.6 g. Aus Wasser gelbe Kristalle, Schmp. 135–136°.

$C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_5S$ (406.2) Ber. Cl 17.45 N 10.34 Gef. Cl 17.19 N 10.39