

## ALEXANDRU SILBERG und ANDRÁS BENKÖ

## Neue Chloramphenicol-Analoga mit Thiazolring, II \*)

### Synthese von 2-Acetamino-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propanediol-(1.3)

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

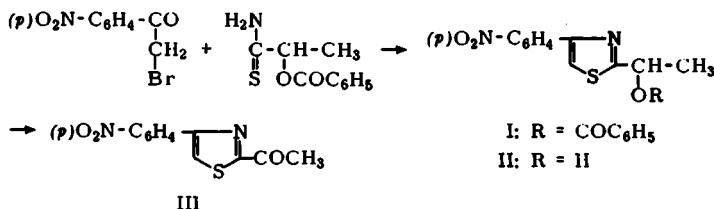
(Eingegangen am 11. Mai 1964)

Aus *O*-Benzoyl-thionmilchsäure-amid und  $\omega$ -Brom-*p*-nitro-acetophenon wurde das 1-[4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-äthylbenzoat hergestellt, aus welchem man durch Hydrolyse und Oxydation mit  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-acetylthiazol erhielt. Nach Bromierung, Kondensation mit Urotropin, Hydrolyse, Acetylierung, Hydroxymethylierung und Reduktion erhielt man 2-Acetamino-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propanediol-(1.3) (XIII). Außerdem wurde 2-Dichloracetamino-3-hydroxy-1-oxo-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan (XV) synthetisiert.

In der vorhergehenden Arbeit \*) wurde die Synthese von 2-Dichloracetamino-1-[2-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(4)]-propanediol-(1.3) beschrieben.

Für die Synthese des Chloramphenicol-Analogen mit einem 4-[*p*-Nitro-phenyl]-thiazolyl-(2)-Kern gingen wir von dem noch unbekanntem 1-[4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-äthylbenzoat (I) aus und nicht vom bekannten 1-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-äthylbenzoat<sup>1)</sup>, um eine nachfolgende Nitrierung zu vermeiden.

Durch Kondensation von *O*-Benzoyl-thionmilchsäure-amid mit  $\omega$ -Brom-*p*-nitro-acetophenon wurde I erhalten, aus welchem man durch basische Hydrolyse 1-[4-(*p*-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-äthanol-(1) (II) erhielt. II wurde mit der stöchiometrischen Menge<sup>2)</sup>  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  fast quantitativ zum Keton III oxydiert.



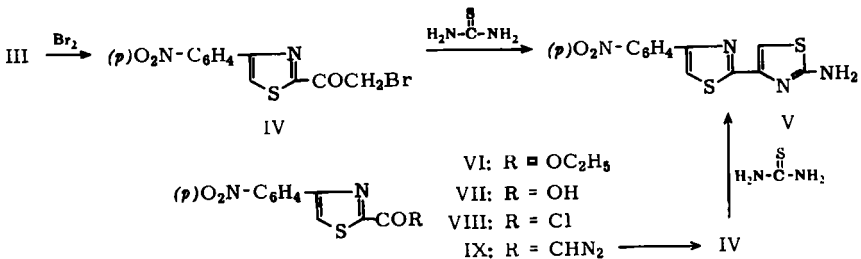
Die Bromierung von III lieferte 4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-bromacetyl-thiazol (IV) vom Schmp. 196°. Aus der Mutterlauge isolierte man eine Substanz mit Schmp. 178–180°, der sich auch nach wiederholten Umkristallisationen aus Benzol nicht änderte; Misch-Schmp. mit IV 185–188°. Aus beiden Substanzen erhielt man durch Kondensation

\*) I. Mitteil.: AL. SILBERG und A. BENKÖ, Chem. Ber. 97, 1915 [1964].

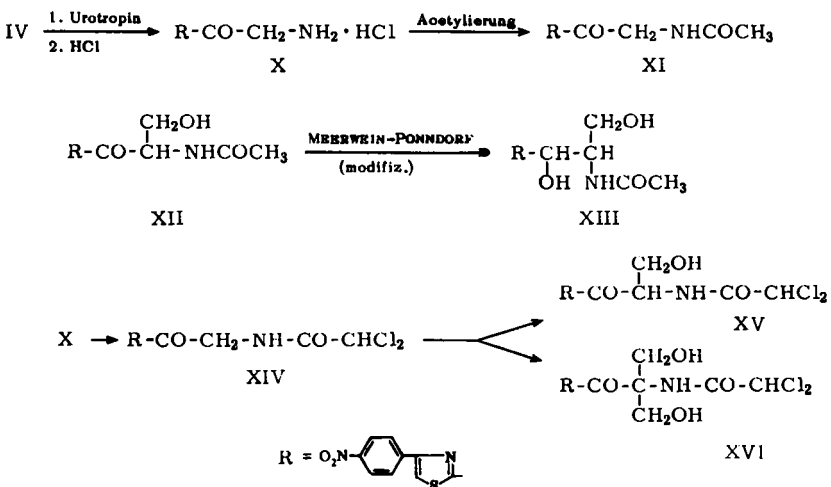
1) I. F. OLIN, J. Amer. chem. Soc. 53, 1470 [1931].

2) AL. SILBERG, A. BENKÖ und GY. CSÁVÁSSY, Chem. Ber. 97, 1684 [1964].

mit Thioharnstoff das gleiche Bithiazolyl: 2-Amino-4'-[p-nitro-phenyl]-bithiazolyl-(4.2') (V). Beide Ausgangsprodukte könnten vielleicht Keto-Enol-Tautomere sein. Das Fehlen des Halogens in V beweist, daß die Bromierung zu IV in ω-Stellung und nicht in Position 5 des Thiazolkerns erfolgt ist. Um dies weiter zu beweisen, wurde zunächst 4-[p-Nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-thiazol (VI) hergestellt, das nach Hydrolyse und darauffolgender Behandlung mit PCl<sub>5</sub> das 4-[p-Nitro-phenyl]-thiazol-carbonsäure-(2)-chlorid (VIII) ergab. VIII lieferte mit Diazomethan und anschließend Bromwasserstoff über das Diazoketon IX wiederum IV, das mit Thioharnstoff zum selben Bithiazolyl V kondensierte, wie auf dem ersten Weg erhalten.



IV wurde nun mit Urotropin (in Chloroform-Lösung) kondensiert und das Urotropinsalz mit Salzsäure zum 4-[p-Nitro-phenyl]-2-aminoacetyl-thiazol-hydrochlorid (X) hydrolysiert.



Bei der Acetylierung von X in wäßriger Lösung in der Kälte erhielt man 4-[p-Nitro-phenyl]-2-acetaminoacetyl-thiazol (XI). Da X und XI in Wasser fast unlöslich sind, kann die Acetylierung nur mit geringer Ausbeute durchgeführt werden. Erwärmen oder Arbeiten in wasserfreiem Medium führt zur Bildung eines Oxazolderivates<sup>3,4)</sup>.

<sup>3)</sup> S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1283 [1910].  
<sup>4)</sup> F. WOLFHEIM, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1442 [1914].

Bessere Ergebnisse erbrachte die Acetylierung mit Acetylchlorid in Dimethylformamid. Die Hydroxymethylierung von XI, mit Paraformaldehyd in alkoholischer Lösung<sup>5)</sup> durchgeführt, lieferte 2-Acetamino-3-hydroxy-1-oxo-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan (XII). Die Ketogruppe ließ sich (wegen der geringen Löslichkeit von XII in Isopropylalkohol) nur in Dimethylformamid reduzieren; man erhielt 2-Acetamino-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propandiol-(1.3) (XIII).

Die Behandlung von X mit Dichloressigsäurechlorid in Dimethylformamid führte zum 4-[*p*-Nitro-phenyl]-2-dichloracetaminoacetyl-thiazol (XIV), das bei der Hydroxymethylierung mit Paraformaldehyd 2-Dichloracetamino-3-hydroxy-1-oxo-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan (XV) und 2-Dichloracetamino-3-hydroxy-1-oxo-2-hydroxymethyl-1-[4-(*p*-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan (XVI) ergab. Die Hydroxymethylierung von XIV in wäßriger Lösung mit einer stöchiometrischen Menge Formaldehyd lieferte nur geringe Ausbeuten. Unter MEERWEIN-PONNDORF-Bedingungen ließ sich XIV nicht reduzieren.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1-[4-(p-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-äthylbenzoat (I)*: Man löst in der Wärme 25.4 g (121.4 mMol) *O-Benzoyl-thionmilchsäure-amid*<sup>6)</sup> in 50 ccm Äthanol und 29.5 g (121.4 mMol) *ω-Brom-p-nitro-acetophenon* in 75 ccm Äthanol. Nach Vermischen der beiden mit Eis abgekühlten Lösungen (wegen der heftigen exothermen Reaktion) bildet sich ein reichlicher Niederschlag. Man erwärmt noch 1 Stde. auf dem Wasserbad, filtriert nach dem Abkühlen und wäscht den Niederschlag mit 10–15 ccm Äthanol. Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 128°, Ausb. 91% d. Th.



*1-[4-(p-Nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-äthanol-(1) (II)*: Zu einer Suspension von 35.44 g (100.0 mMol) *I* in 50 ccm siedendem Äthanol fügt man 22 g *KOH*, in möglichst wenig Wasser gelöst, hinzu. Das Gemisch färbt sich rot, und nach  $\frac{1}{4}$ stdg. Kochen auf dem Wasserbad hat sich *I* gänzlich gelöst. Nach Abkühlen wird in 350 ccm Wasser gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Man kristallisiert aus 50-proz. Essigsäure um, danach aus Wasser. Schmp. 123–124°, Ausb. 82% d. Th.



*4-[p-Nitro-phenyl]-2-acetyl-thiazol (III)*: Man löst in der Wärme 18.8 g (75 mMol) *II* in 50 ccm Essigsäure, fügt zur warmen Lösung portionsweise während 15 Min. unter Umrühren eine Lösung von 7.5 g (25 mMol)  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  in 15 ccm Eisessig hinzu, wobei man nicht mehr erwärmt. Nachdem nahezu die Hälfte der Dichromatlösung hinzugefügt wurde, fällt das *III* aus (falls nötig, kann man noch 10–15 ccm Eisessig hinzufügen). Nach vollständiger Zugabe erwärmt man noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad, filtriert nach Abkühlen und wäscht mit Eisessig. Aus Essigsäure gelbe Kristalle, Schmp. 185°. Ausb. fast quantitativ.



*Oxim*: Man löst 1.0 g (4 mMol) *III* und 1.5 g (20 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 5 ccm Pyridin und 100 ccm absol. Äthanol und erwärmt 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen gießt man in 100 ccm Wasser, filtriert und kristallisiert aus Äthanol um. Schmp. 226–227°.



<sup>5)</sup> K. BODENDORF und W. WÖSSNER, Liebigs Ann. Chem. 623, 109 [1959].

<sup>6)</sup> I. F. OLIN und J. JOHNSON, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 50, 72 [1931].

*4-[p-Nitro-phenyl]-2-bromacetyl-thiazol (IV)*

a) Man löst unter Erwärmen 24.83 g (100.0 mMol) *III* in 150 ccm wasserfreiem Chloroform und fügt stufenweise zu der noch kochenden Lösung (aber ohne äußeres Erwärmen) 5.10 ccm (100 mMol) in 25 ccm Chloroform gelöstes *Brom* hinzu. Das Gemisch wird weiter auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Bromfärbung verschwindet (etwa 10–15 Min.). Dann dampft man etwa die Hälfte des Chloroforms ab und filtriert nach Abkühlen. Aus Benzol Schmp. 195–196°, Ausb. 70%. Aus der Mutterlauge erhält man ein Produkt mit Schmp. 178–180°, welcher auch nach wiederholten Umkristallisationen aus Benzol unverändert bleibt. Misch-Schmp. mit *IV* 185–186°.

$C_{11}H_7BrN_2O_3S$  (327.2) Ber. Br 24.42 N 8.56 Gef. Br 24.02 N 8.57

b) Über *4-[p-Nitro-phenyl]-thiazol-carbonsäure-(2)-chlorid (VIII)*: 2.5 g (10 mMol) *4-[p-Nitro-phenyl]-2-carboxy-thiazol (VII)* (dargestellt aus  $\omega$ -Brom-*p*-nitro-acetophenon und Monothiooxamidssäure-äthylester<sup>7)</sup> über *VI*) wird mit 2.2 g (11 mMol)  $PCl_5$  behandelt. Nach Beendigung der heftigen Reaktion erwärmt man 10–15 Min. auf dem Wasserbad und löst dann das Reaktionsgemisch in Benzol. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 2.4 g, Schmp. 127°.

$C_{10}H_5ClN_2O_3S$  (268.7) Ber. Cl 13.19 N 10.42 Gef. Cl 13.52 N 10.16

*4-[p-Nitro-phenyl]-2-diazoacetyl-thiazol (IX)*: Zu einer Lösung von 1.8 g (6.7 mMol) *VIII* in 20 ccm absol. Benzol fügt man eine äther. *Diazomethan*-Lösung aus 2 g Nitrosomethylharnstoff, 5 ccm 40-proz. KOH und 35 ccm Äther. Nach Verdampfen des Äthers erhält man eine kristalline gelbe Substanz, Zers.-P. 184–185°.

Das *Diazoketon* löst man in ca. 15–20 ccm Dioxan und fügt stufenweise 1 ccm Bromwasserstoff (66-proz., wäbr. Lösung) hinzu, wobei sofort Stickstoff aufsteigt. Man erwärmt auf dem Wasserbad bis zum Sieden, filtriert nach dem Abkühlen und verdünnt mit Wasser. Der gebildete Niederschlag wird aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 178–180°, keine Schmp.-Depression mit dem Thiazol nach a).

$C_{11}H_7BrN_2O_3S$  (327.2) Ber. Br 24.42 N 8.56 Gef. Br 24.53 N 8.70

*2-Amino-4'-p-[nitro-phenyl]-bithiazolyl-(4.2') (V)*: Das Gemisch aus 0.65 g (2.0 mMol) *IV* (Schmp. 196°) in 10 ccm Aceton und 0.20 g (2.6 mMol) Thioharnstoff in 5 ccm Aceton wird 5–10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei das Hydrobromid von *V* ausfällt. Nach Filtrieren und Neutralisieren mit  $NH_4OH$  wird das Rohprodukt aus Pyridin umkristallisiert. Ausb. 0.60 g, Schmp. 228–229°.

Dieselbe Kondensation führte auch mit der bei *IV* erhaltenen Substanz vom Schmp. 178–180° und mit *IV* aus dem Diazoketon *IX* zum Bithiazolyl *V*. Die Misch-Schmp. gaben keine Depression.

$C_{12}H_8N_4O_2S_2$  (304.4) Ber. N 18.41 Gef. N 18.58

*4-[p-Nitro-phenyl]-2-acetaminoacetyl-thiazol (XI)*

a) *Urotropinsalz aus IV*: Man suspendiert 14.5 g (44.3 mMol) *IV* in 35 ccm wasserfreiem Chloroform, fügt 13.3 g (95 mMol) *Urotropin* in 90 ccm Chloroform hinzu und läßt bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Rühren 72 Stdn. stehen. Man filtriert und trocknet. Ausb. 24 g, Zers.-P. 167–168°.

b) *Hydrolyse des Urotropinsalzes*: Zu 24 g des vorstehenden Rohproduktes gibt man ein Gemisch aus 24 ccm konz. *Salzsäure* und 100 ccm Äthanol und läßt 60 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, wobei sich *4-[p-Nitro-phenyl]-2-aminoacetyl-thiazol-hydrochlorid (X)* bildet. Ausb. 19 g, Zers.-P. 225–230°.

Das Rohprodukt enthält noch  $NH_4Br$  und  $NH_4Cl$ .

<sup>7)</sup> A. REISSERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 3708 [1904], und zwar S. 3721.

c) *Acetylierung von X*: 16 g *X* (Rohprodukt) suspendiert man in einem Gemisch von 36 ccm Wasser, 220 ccm Dioxan und 10 g Eis und kühlt mit Eis. Unter Rühren fügt man 100 g Natriumacetat, in 150 ccm Wasser gelöst, und gleich darauf 20 ccm *Acetanhydrid* hinzu. Man schüttelt 5 Stdn. bei 0° und gibt währenddessen noch in 2–3 Portionen 15 ccm *Acetanhydrid* zu. Nach Beendigung der Reaktion verdünnt man mit 250 ccm Wasser, filtriert und kristallisiert das Rohprodukt 2- oder 3 mal aus Äthanol/Wasser (1:1) um. Schmp. 218–220°, Ausb. 6 g *XI*.

$C_{13}H_{11}N_3O_4S$  (305.3) Ber. N 13.76 Gef. N 13.61

*2-Acetamino-3-hydroxy-1-oxo-1-[4-(p-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan (XII)*: 4.5 g (14.7 mMol) *XI* löst man unter Erwärmen in 45 ccm Methanol und fügt 0.8 g  $K_2CO_3$  und 6.5 g *Paraformaldehyd* in 30 ccm Methanol zu (vorher erwärmt, um das Paraformaldehyd zu depolymerisieren und vom  $K_2CO_3$  filtriert). Unter Umrühren erwärmt man das Gemisch 5–10 Min. auf 60°, verdünnt nach Abkühlen mit Wasser, filtriert, kocht das Rohprodukt mit Äthanol und filtriert wieder. Aus Pyridin Schmp. 225–226°, Ausb. 1.0 g.

$C_{14}H_{13}N_3O_5S$  (335.3) Ber. N 12.53 Gef. N 12.29

Aus der Mutterlauge erhält man eine beträchtliche Menge eines Gemisches der schwer trennbaren Monohydroxy- und Dihydroxymethylverbindungen *XV* und *XVI*.

*2-Acetamino-1-[4-(p-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan-diol-(1.3) (XIII)*: Unter Umrühren und leichtem Erwärmen werden 0.55 g *Aluminiumspäne* und 0.4 g  $AlCl_3$  in 15 ccm Isopropylalkohol gemischt. Zu dieser Lösung fügt man 2.2 g (6.5 mMol) *XII* in 25 ccm Dimethylformamid und destilliert unter ständigem Rühren bei nicht mehr als 90–95° sehr langsam mit Hilfe einer Destillationskolonne i. schwachem Vak. das Gemisch von Aceton und Isopropylalkohol. In dem Maße, wie der Isopropylalkohol abdestilliert, ergänzt man ihn (insges. 50–70 ccm). Die Reaktion dauert 6–7 Stdn. Dann gibt man etwa 60 ccm Wasser hinzu, erwärmt bis zum Sieden, filtriert und extrahiert aus dem  $Al(OH)_3$ -Niederschlag mit 3 mal 50 ccm Äthanol *XIII*. Die alkohol. Lösung wird durch Destillation bis auf 15–20 ccm konzentriert, dann fügt man Tierkohle hinzu und filtriert in der Wärme. Das Filtrat verdünnt man mit 30 ccm Wasser und kristallisiert den gebildeten Niederschlag aus wäbr. Äthanol um. Schmp. 120°, Ausb. 0.3 g.

$C_{14}H_{15}N_3O_5S$  (337.3) Ber. N 12.42 Gef. N 12.28

*4-[p-Nitro-phenyl]-2-dichloracetaminoacetyl-thiazol (XIV)*

a) 3.0 g (10 mMol) *X* und 1.6 g (10.8 mMol) *Dichloressigsäurechlorid* werden 10–15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 25 ccm Wasser und filtriert den Niederschlag, Rohschmp. 180–185°. Nach wiederholten Umkristallisationen aus Essigsäure Schmp. 201–202°. Ausb. 1.0 g.

Unter diesen Bedingungen bildet sich auch die Oxazolverbindung, welche aber in der Mutterlauge verbleibt.

b) Zur Suspension von 6.0 g (20 mMol) *X* (Rohprodukt) in 35 ccm Dimethylformamid fügt man 3.3 g (22 mMol) *Dichloressigsäurechlorid* hinzu, rührt 5 Stdn. bei Raumtemperatur, filtriert, verdünnt das Filtrat mit 170 ccm Wasser und filtriert erneut. Aus Essigsäure Ausb. 2.0 g, Schmp. 203–204°, keine Schmp.-Depression mit dem Thiazol nach a).

$C_{13}H_9Cl_2N_3O_4S$  (374.2) Ber. N 11.28 Gef. N 11.26

*2-Dichloracetamino-3-hydroxy-1-oxo-1-[4-(p-nitro-phenyl)-thiazolyl-(2)]-propan (XV)*

a) 3.8 g (10 mMol) *XIV* löst man in der Wärme in 40 ccm Methanol und fügt eine Lösung aus 4 g *Paraformaldehyd* und 0.6 g  $K_2CO_3$  in 20 ccm Methanol hinzu (zur Depolymerisierung

des Paraformaldehyds vorher erwärmt und vom  $K_2CO_3$  filtriert). Sofort löst sich die Ausgangssubstanz, und die Lösung färbt sich rot. Man erwärmt 5–10 Min. auf dem Wasserbad bei  $60^\circ$ , gießt nach dem Abkühlen in 200 ccm Wasser, filtriert den gebildeten Niederschlag, kocht dann mit 20 ccm wäbr. Äthanol (1:1) und filtriert nach dem Abkühlen. Das erhaltene Rohprodukt ist ein Gemisch von Monohydroxy- (XV) und Dihydroxyderivat (XVI), die man auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Äthylacetat trennen kann. Das in der Kälte unlösliche XVI hat nach Umkristallisation aus Benzol und Essigsäure den Schmp.  $198^\circ$ , Ausb. etwa 2.5 g.

$C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_6S$  (434.3) Ber. Cl 16.32 N 9.67 Gef. Cl 16.49 N 9.61

XV ist in der Kälte löslich. Nach Verdampfen des Lösungsmittels, Kochen mit Methanol und Umkristallisieren aus wäbr. Essigsäure (1:1) Schmp.  $168-170^\circ$ . Ausb. etwa 0.5 g.

$C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_5S$  (404.2) Ber. Cl 17.53 N 10.39 Gef. Cl 17.59 N 10.52

b) Die Suspension von 1.25 g (3.3 mMol) XIV in 50 ccm Äthanol oder Dioxan wird auf  $45^\circ$  erwärmt (Wasserbad). Der pH-Wert wird mit wäbr. Natriumacetat auf 7–8 gebracht. Dann fügt man 0.59 ccm (5.0 mMol) 27-proz. wäbr. Formaldehyd (*d* 1.077) hinzu. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren 5 Stdn. auf  $45-50^\circ$  erwärmt. Nach dem Abkühlen filtriert man, verdünnt das Filtrat auf 150 ccm mit Wasser, filtriert den gebildeten Niederschlag und kristallisiert aus wäbr. Essigsäure (1:1) um. Ausb. 0.60 g, Schmp.  $173-175^\circ$ . Misch-Schmp. mit dem Produkt aus a) ohne Depression.

---