

András Benkő und István Borus

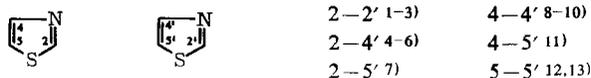
Thiazol-Verbindungen, III *)

Beiträge zum Studium der Polythiazolye

Aus der Chemischen Fakultät der Universität Babeş-Bolyai, Cluj (Klausenburg), Rumänien
(Eingegangen am 24. November 1966)

Einige Bi- und Terthiazolyl-Derivate mit potentiell anticarcinogener Aktivität werden synthetisiert, z. B. 2'-Allylamino-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (**14**) und 2'-Allylamino-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4':2'.4''-terthiazolyl (**12**).

Es gibt sechs Möglichkeiten der Ringverknüpfung von Bithiazolylen:



Aus jeder Klasse sind bereits Vertreter bekannt. Auch in der Natur hat man 2.4-Polythiazolyl-Derivate nachgewiesen, z. B. im Antibioticum Micrococcin P⁵⁾ aus *Bac. Pumilus*.

Wir berichten hier über die Darstellung von 2.4'-Bithiazolyl- und 2.4':2'.4''-Terthiazolyl-Derivaten durch stufenweise Verlängerung der Polythiazolylkette.

Benzoxyoxythioacetamid kondensiert mit dem 2-Bromacetyl-thiazol **1** zum 2.4'-Bithiazolyl-Derivat **2**, das durch basische Hydrolyse in den Alkohol **3** übergeht. Dieser wird mit Na₂Cr₂O₇ in stöchiometrischer Menge zum Aldehyd **4** oxydiert (charakterisiert als Oxim **5**). Umsetzung mit Diazomethan gibt das 2'-Acetyl-Derivat **6**. Bei dieser Reaktion bilden sich schwer zu entfernende Nebenprodukte, so daß **6** nach dieser Methode nicht rein erhalten werden kann.

*) II. Mitteil.: A. Benkő und P. Teszler, Chem. Ber. 100, 2184 (1967), vorstehend.

- 1) H. Erlenmeyer und E. H. Smied, Helv. chim. Acta 22, 698 (1939).
- 2) P. Karrer und F. Forster, Helv. chim. Acta 30, 1160 (1947).
- 3) F. Hoffmann-La Roche Co. AG, Schweizer Pat. 238 517 (1945), C. A. 43, 5807^a (1949).
- 4) H. Erlenmeyer, O. Weber, P. Schmidt, G. Küng, Chr. Zinsstag und B. Priejs, Helv. chim. Acta 31, 1142 (1948).
- 5) M. P. V. Mijovic und J. Walker, J. chem. Soc. [London] 1960, 909.
- 6) M. P. V. Mijovic und J. Walker, J. chem. Soc. [London] 1961, 3381.
- 7) W. Traupel, M. Erne und E. Sorkin, Helv. chim. Acta 33, 1960 (1950).
- 8) H. Erlenmeyer und H. Ueberwasser, Helv. chim. Acta 22, 938 (1939).
- 9) H. Erlenmeyer und K. Menzi, Helv. chim. Acta 31, 2065 (1948).
- 10) O. Dann und W. Haanger, Arch. Pharmaz. 284, 361 (1951), C. A. 46, 9259^f (1952).
- 11) H. Erlenmeyer und J. Ostertag, Helv. chim. Acta 31, 26 (1948).
- 12) M. Erne, L. Herzfeld, B. Priejs und H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 36, 354 (1953).
- 13) H. Beyer und A. Kreuzberger, Chem. Ber. 84, 518 (1951).

Beschreibung der Versuche

2'-Benzoyloxymethyl-4-[p-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (2): 19.5 g (0.1 Mol) *Benzoyloxymethylthioacetamid*¹⁴⁾ in 50 ccm Äthanol werden mit 32.6 g (0.1 Mol) *4-[p-Nitro-phenyl]-2-bromacetyl-thiazol (1)*¹⁵⁾ auf dem Wasserbad erhitzt, wobei alles **1** verbraucht wird. Man filtriert nach dem Abkühlen und wäscht den Niederschlag mit 20–25 ccm Äthanol. Aus Chloroform gelbe Kristalle vom Schmp. 196°, Ausb. 90%.

$C_{20}H_{13}N_3O_4S_2$ (423.2) Ber. N 9.95 Gef. N 9.77

2'-Hydroxymethyl-4-[p-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (3): Zu einer Suspension von 42.12 g (0.1 Mol) **2** in 150 ccm Äthanol fügt man 22 g *KOH* in möglichst wenig Wasser. Das Gemisch färbt sich rot, und nach 1/2stdg. Kochen auf dem Wasserbad hat sich **2** gänzlich gelöst. Nach Abkühlen wird in 500 ccm Wasser gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Aus Toluol Schmp. 197°, Ausb. 80%.

$C_{13}H_9N_3O_3S_2$ (319.3) Ber. N 13.16 Gef. N 12.94

4-[p-Nitro-phenyl]-2'-formyl-2.4'-bithiazolyl (4): Das Gemisch von 10.6 g (33.2 mMol) **3** in 100 ccm Eisessig und 3.3 g (11.1 mMol) $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ in 30 ccm Eisessig wird bis maximal 80° Innentemp. 2 Stdn. unter Schütteln erwärmt. Nach Abkühlen wird in 750 ccm Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 202°, Ausb. fast quantitativ.

$C_{13}H_7N_3O_3S_2$ (317.3) Ber. N 13.23 Gef. N 13.11

4-[p-Nitro-phenyl]-2'-formyl-2.4'-bithiazolyl-oxim (5): Zu 3.17 g (10 mMol) **4** in 10 ccm Äthanol und 2 ccm Pyridin gibt man 0.7 g (10 mMol) *Hydroxylaminhydrochlorid* und erwärmt 1 Stde. auf dem Wasserbad. Nach Entfernen etwa der Hälfte des Lösungsmittels fällt **5** aus. Aus Äthanol Schmp. 217–218°.

$C_{13}H_8N_4O_3S_2$ (332.3) Ber. C 46.98 H 2.42 N 16.86 S 19.26
Gef. C 46.74 H 2.58 N 16.38 S 19.51

4-[p-Nitro-phenyl]-2'-acetyl-2.4'-bithiazolyl (6)

a) Zu 0.63 g (2 mMol) **4** in 150 ccm Äther wird eine äther. *Diazomethan*-Lösung gegeben (aus 1 g Nitrosomethylharnstoff in 10 ccm Äther mit 3 ccm 40-proz. Kaliumhydroxid). Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei Raumtemp. wird aus Toluol umkristallisiert. Man erhält ein sehr schwer trennbares Gemisch aus **6**, einem Epoxidderivat und dem homologen Aldehyd. Schmp. 193°.

b) *2'-[1-Benzoyloxy-äthyl]-4-[p-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (7)*: 2.09 g (10 mMol) *O-Benzoylthiomilchsäureamid*¹⁴⁾ in 5 ccm Äthanol werden mit 3.26 g (10 mMol) **1** auf dem Wasserbad 2 Stdn. erhitzt. **1** löst sich vollständig, während **7** in feinen Nadeln ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 10–15 ccm gekühltem Äthanol gewaschen. Aus Toluol 3.5 g (80%), Schmp. 206°.

$C_{21}H_{15}N_3O_4S_2$ (437.5) Ber. N 9.64 Gef. N 9.72

2'-[1-Hydroxy-äthyl]-4-[p-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (8): Zu einer Suspension von 4.37 g (10 mMol) **7** in 150 ccm siedendem Äthanol fügt man 0.7 g (12 mMol) *KOH* in möglichst wenig Wasser. Das Gemisch färbt sich rot, und nach 1 1/2stdg. Kochen auf dem Wasserbad hat sich **7** gänzlich gelöst. Nach Abkühlen wird in 500 ccm Wasser gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Aus 50-proz. Essigsäure Schmp. 162°, Ausb. 1.9 g (57%).

$C_{14}H_{11}N_3O_3S_2$ (333.4) Ber. N 12.59 Gef. N 12.41

¹⁴⁾ I. F. Olin und T. B. Johnson, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **50**, 72 (1931).

¹⁵⁾ A. Silberg und A. Benkő, *Chem. Ber.* **97**, 3045 (1964).

Man löst in der Wärme 3.3 g (10 mMol) **8** in 30 ccm Eisessig und fügt zur warmen Lösung portionsweise während 15 Min. unter Umrühren eine Lösung von 1.0 g (3.3 mMol) $Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$ in 5 ccm Eisessig hinzu, wobei man nicht erwärmt. Nach vollständiger Zugabe erwärmt man noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad bis maximal 80–85° Innentemp., filtriert nach Abkühlen und wäscht mit Eisessig. Die Mutterlaugen ergeben nach Verdünnung mit Wasser eine beträchtliche Menge weiteres **6**. Gesamtausb. 3.15 g (91%). Aus Eisessig Schmp. 215°, keine Schmp.-Depression mit dem Thiazol nach a).

$C_{14}H_9N_3O_3S_2$ (331.4) Ber. C 50.73 H 2.73 N 12.68 S 19.34

Gef. C 50.52 H 2.61 N 12.61 S 19.59

4-[*p*-Nitro-phenyl]-2'-acetyl-2.4'-bithiazolyl-oxim (**9**): Zu 3.31 g (10 mMol) **6** in 25 ccm Äthanol und 5 ccm Pyridin gibt man 3.5 g (50 mMol) *Hydroxylaminhydrochlorid* und erwärmt 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen fällt **9** aus. Schmp. 245–246°, Ausb. 3.1 g (91%).

$C_{14}H_{10}N_4O_3S_2$ (346.4) Ber. N 16.17 Gef. N 15.98

4-[*p*-Nitro-phenyl]-2'-bromacetyl-2.4'-bithiazolyl (**10**): Man löst unter Erwärmen 3.31 g (10 mMol) **6** in 100 ccm Chloroform und fügt portionsweise zu der noch kochenden Lösung (aber ohne äußeres Erwärmen) unter ständigem Rühren 1.6 g (10 mMol) *Brom* in 30 ccm Chloroform hinzu. Das Gemisch wird weitere 10 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und gerührt. Nach Abkühlen und Filtrieren aus Eisessig Schmp. 238°, Ausb. 3.15 g (77%).

$C_{14}H_8BrN_3O_3S_2$ (410.3) Ber. C 40.97 H 1.96 Br 19.45 N 10.24 S 15.62

Gef. C 40.63 H 1.89 Br 19.03 N 10.01 S 15.51

2'-Amino-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4':2.4''-terthiazolyl (**11**): Man erhitzt unter Rückfluß 2 Stdn. ein Gemisch aus 4.2 g (10 mMol) **10** und 0.76 g (10 mMol) *Thioharnstoff* in 10 ccm Äthanol. Während **10** sich auflöst, fällt **11**·HBr aus. Man filtriert, neutralisiert mit 10-proz. Kalilauge und wäscht mit Wasser. Aus Pyridin Kristalle mit Zers.-P. 296°, Ausb. 2.4 g (61%).

$C_{15}H_9N_5O_2S_2$ (387.4) Ber. C 46.50 H 2.34 N 18.08 S 24.81

Gef. C 46.71 H 2.39 N 17.91 S 24.99

2'-Allylamino-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4':2.4''-terthiazolyl (**12**): Man erhitzt ein Gemisch aus 4.2 g (10 mMol) **10** und 1.1 g (10 mMol) *Allylthioharnstoff* in 10 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß. **12**·HBr fällt in gelborangefarbenen Kristallen aus. Nach Filtrieren, Neutralisieren mit 10-proz. Kalilauge und Umkristallisieren aus Pyridin erhält man 3.1 g (72%) **12** mit Schmp. 242°.

$C_{18}H_{13}N_5O_2S_3$ (427.4) Ber. N 16.39 Gef. N 16.25

2'-[Allyl-acetyl-amino]-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4':2.4''-terthiazolyl (**13**): 4.27 g (10 mMol) **12** und 5.1 g (50 mMol) *Acetanhydrid* werden 4 Stdn. auf dem Ölbad erwärmt. Dann wird auf Eis gegossen. Der gelbe Niederschlag kommt aus Eisessig mit Schmp. 216°, Ausb. 4.1 g (87%).

$C_{20}H_{15}N_5O_3S_3$ (469.3) Ber. C 51.18 H 3.22 N 14.94 S 20.48

Gef. C 51.40 H 3.31 N 14.99 S 20.71

2'-Allylamino-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (**14**): Man erhitzt 3.26 g (10 mMol) **1** und 1.1 g (10 mMol) *Allylthioharnstoff* in 10 ccm Äthanol 1½ Stdn. unter Rückfluß. Das ausgefallene **14**·HBr wird filtriert, mit Kalilauge (10-proz.) neutralisiert und aus Äthanol/Wasser (1:1) oder aus Essigsäure (80-proz.) umkristallisiert. Schmp. 142°, Ausb. 2.8 g (81%).

$C_{15}H_{12}N_4O_2S_2$ (344.4) Ber. N 16.26 Gef. N 16.50

2'-[Allyl-acetyl-amino]-4-[*p*-nitro-phenyl]-2.4'-bithiazolyl (**15**): 3.44 g (10 mMol) **14** und 5.1 g (50 mMol) *Acetanhydrid* werden 4 Stdn. auf dem Ölbad erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen. Nach Filtrieren aus Eisessig 3.5 g (90%) **15**, Schmp. 198°.

$C_{17}H_{14}N_4O_3S_2$ (386.4) Ber. C 52.83 H 3.65 N 14.51 S 16.59

Gef. C 52.71 H 3.60 N 14.48 S 16.34 [496/66]