Literatur

1 K. Irmscher, Chem. Ber. *95*, 907 (1962).
2 H. Hebo, U.S. Pat. 2.557.655; C. A. *46*, 3094 (1952).
3 R.K. Sharma, N.J. Doorenbos and N.S. Bhacca, J. Pharm. Sci. *60*, 1677 (1971).
4 E.J. Agnello and P.R. Farina, J. Med. Chem. *15*, 363 (1972).
5 S. Liberman, P. Brazean, and L.B. Hariton, J. Am. Chem. Soc. *70*, 3094 (1948).
6 C. Djerassi, N. Crossley, and M.A. Kielezewski, J. Org. Chem. *27*, 1112 (1962).
7 G. Drefahl and M. Huebner, J. Prakt. Chem. *23*, 149 (1964).
8 S. Liberman, Experientia *1946*, 411.
9 For a review of oxazolidines see: E.D. Bergmann, Chem. Rev. *53*, 309 (1953).
10 M. Cushman and N. Castagnoli, Jr., J. Org. Chem. *37*, 1268 (1972).
11 T.R. Simpson, Jr., J.C. Craig and W.D. Kumler, J. Pharm. Sci. *56*, 708 (1967).
12 M. Ohashi, I. Morishima, and T. Yonezawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. *44*, 576 (1971).
13 E. Breuer and D. Melumad, J. Org. Chem. *38*, 1601 (1973).
14 a) L. Neelakantan, J. Org. Chem. *36*, 2253, 2256 (1971);
b) L. Neelakantan and J.A. Molin-Case, J. Org. Chem. *36*, 2261 (1971).
15 It is known that such aldehydes easily undergo oxidative decarbonylation: V. Van Rheenen, Tetrahedron Lett. *1969*, 985; however compare: F. Kohen and R.E. Counsell, Chem. Ind. (London) *1970*, 1144.

[Ph 980]

Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 198–205 (1979)

Beiträge zum Studium einiger Heterocyclen, 49. Mitt.

Darstellung und Konfigurationsbestimmung der Oxime von 2-Benzyl-4-acetyl-5-Y-thiazolen und 2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-5-Y-thiazolen

Ioan Simiti* und Gheorghe Hintz

Fakultät für Pharmazie, Institut für Medizin und Pharmazie, Str. Victor Babeș Nr. 41, 3400 Cluj-Napoca, Rumänien.
Eingegangen am 23. März 1978

Es wird die Darstellung von 2-Benzyl-4-acetyl-5-Y-thiazolen und 2-Benzoyl-4-methylcarbonyl-5-Y-thiazolen untersucht. Bei Behandlung mit Hydroxylamin wird im Falle der ersten Verbindungen ein einziges Oxim erhalten, dessen Konfiguration ein Anti-thiazol ist. Im Falle der zweiten Verbindungsgruppe werden zwei isomere Oxime in verschiedenen Mengenverhältnissen erhalten. Die Struktur der Verbindungen wurde mit Hilfe der Beckmann-Umlagerung und der Massenspektren ermittelt.

0365-6233/79/0303-0198 $ 02.50/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979

Investigations of Heterocycles, IL:
Preparation of the Oximes of 4-Acetyl-2-benzylthiazoles and 2-Benzoyl-4-(methoxycarbonyl)-thiazoles and Determination of Their Configurations.

The preparation of 4-acetyl-2-benzylthiazoles and 2-benzoyl-4-(methoxycarbonyl)thiazoles was studied. In the first case, treatment with hydroxylamine leads to the formation of only one oxime which has the *anti* configuration; in the second case, two isomeric oximes are obtained in different proportions. The structures of the compounds were determined by Beckmann rearrangement and mass spectrometry.

Es ist bekannt, daß halbaromatische Ketone mit Hydroxylamin gewöhnlich ein einziges Oxim bilden, aromatische Ketone mit zwei verschiedenen Arylgruppen jedoch zwei isomere Ketoxime in annähernd gleichen Anteilen liefern.

Um festzustellen, ob Anzahl und Konfiguration von Ketoximen des asymmetrischen Thiazolkernes von der Natur der aliphatischen oder der Aryl-Gruppe und der Stellung der kernständigen Ketoximgruppe bestimmt werden, befassen wir uns in der vorliegenden Mitteilung mit der Darstellung von neuen Thiazolketoximen. Diese Untersuchung erschien uns von besonderem Interesse, da wir in vorangegangenen Arbeiten beobachteten, daß 2-Aryl-4-acetyl-thiazole ein einziges Ketoxim von anti-thiazolischer Konfiguration[1,2], 2-Aryl-4-R-5-acetyl-thiazole hingegen zwei isomere Ketoxime liefern[2].

Zu diesem Zweck versuchten wir die Darstellung von 2-Benzyl-4-acetyl-5-Y-thiazolen nach Schema 1.

Wird 2-Benzyl-4-acetyl-5-Y-thiazol (**2a**) und das entsprechende 5-Brom-derivat **2b** mit Hydroxylamin versetzt, so entsteht jeweils ein Oxim. Dieses Verhalten entspricht demnach dem der halbaromatischen Ketone wie z. B. dem der 2-Aryl-4-acetyl-thiazole und unterscheidet sich von dem der 2-Aryl-4-P.-5-acetyl-thiazole.

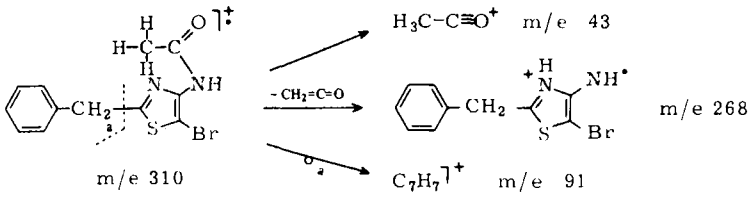
Zwecks Konfigurationsbestimmung wurden die Oxime der Beckmann-Umlagerung unterworfen[6]. Durch Umsetzung der Oxime **3a**, **3b** mit PCl_5 in Ether, wurden die Amide **4a**, **4b** erhalten. 2-Benzyl-4-methoxycarbonyl-thiazol (**5a**) ergibt mit Methylamin das von **4a** unterschiedliche Amid **6a**. Daraus folgt, daß **4a** dem 2-Benzyl-4-acetylamino-thiazol entspricht und das Ausgangsoxim **3a** demnach von anti-thiazolischer Konfiguration ist.

Durch direkte Bromierung ging 2-Benzyl-4-acetylamino-thiazol (**4a**) in 2-Benzyl-4-acetylamino-5-brom-thiazol (**4b**) über. Dieselbe Verbindung wurde auch aus dem Oxim **3b** durch Beckmann-Umlagerung erhalten; diese Tatsache sowie die leichte Bromierung beweisen für das Oxim **3b** ebenfalls eine anti-thiazolische Konfiguration.

Die Struktur der Amide **4a**, **4b** wurde auch durch Massen-, I.R- und NMR-Spektren belegt. Da die Massenspektren in einer folgenden Mitteilung genauer besprochen werden, geben wir hier nur einige Schlüsselbruchstücke an.

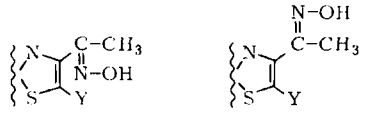
Das Molekülion der Masse 310 von **4b** ist von geringer Intensität, doch führt die durch eine McLafferty-Umlagerung bedingte Keteneliminierung zum Ion der Masse 268 (M-42) von überragender Intensität. Das Vorhandensein eines Ions der Masse 43

ist ein zusätzlicher Beweis für die Gegenwart der Acetylgruppe. Auch ist das für Benzylderivate charakteristische Schlüsselion der Masse 91 von großer Intensität.



Daraus folgt, daß sich die Hydroxylgruppe in beiden Oximen **3a**, **3b** in anti-Stellung zum Thiazolring befindet und daß das 5-ständige Bromatom die Konfiguration nicht beeinflußt.

Die mittels Beckmann-Umlagerung belegte anti-thiazolische Konfiguration der Oxime **3a**, **3b** bietet die Möglichkeit zweier Isomere:



anti-cis SN anti-trans SN

Aus diesem Grunde wurden die UV-Spektren der Oxime **3a**, **3b** in n-Heptan und Methanol aufgenommen. Zum Unterschied von 2-Aryl-4-acetyl-thiazoloximen[1,2] wurde keine negative Solvatochromie beobachtet; diese Tatsache deutet auf das Fehlen einer intramolekularen Wasserstoffbrücke in **3a**, also auf das wahrscheinliche Vorhandensein der Konfiguration trans-anti SN. Das Fehlen einer Wasserstoffbrücke könnte auch durch die stark eingeschränkte Beweglichkeit des 5-ständigen Wasserstoffatoms in 2-Benzyl- gegenüber 2-Aryl-thiazolen erklärt werden[3].

Für **3b** ist die Konfiguration trans-anti SN durch das 5-ständige voluminöse Bromatom noch wahrscheinlicher.

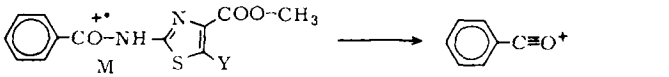
In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns auch mit der Darstellung von Thiazol-2-ständigen aromatischen Ketonen und ihren Oximen.

Ihre Darstellung und Umwandlungen sind in Schema 2 wiedergegeben.

2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-5-Y-thiazole liefern mit Hydroxylamin, wie erwartet, je zwei Ketoxime. Das Verhalten dieser Ketone entspricht demnach dem der aromatischen Ketone mit verschiedenen Arylgruppen, doch ist der Isomerenanteil nicht gleich. 2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-thiazol (**7a**) liefert zwei Oxime, **8a** zu 16,4 % **9a** zu 83,6 %. Das Oxim **8a** liefert durch Beckmann-Umlagerung ein Amid, welches zu Benzoesäure hydrolisiert wird und somit 2-Benzoylamino-4-methoxycarbonyl-thiazol (**10a**) ist; demnach ist das Ausgangsoxim **8a** von anti-thiazolischer Konfiguration. Die Beckmann-Umlagerung des Oxims **9a** ergibt das Amid **11a**, welches zu Anilin hydrolysiert wird und demnach von syn-thiazolischer Konfiguration ist.

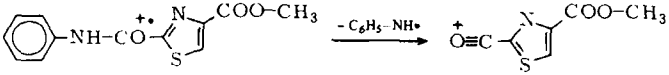
Parallel wurden dieselben Reaktionen auch mit den 5-Brom-derivaten ausgeführt. Es erschien uns interessant, daß die Oxime des 2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-5-brom-thiazols (**7b**) in einem annähernd umgekehrten Verhältnis zueinander stehen: **8b** von anti-thiazolischer Konfiguration entsteht zu 87 %, während sich das syn-thiazolische **9b** zu 13 % bildet.

Auch in diesem Falle wird die Struktur der Amide durch die Massenspektren belegt. Die beiden isomeren Amide **10a** und **11a** weisen ein Molekülion der Masse 262 von großer Intensität, die Amide **10b** und **11b** eines der Masse 340 auf. Das Massenspektrum der Amide **10a**, **10b** wird von dem für Benzoylderivate charakteristischen Peak der Masse 105 beherrscht:



m/e 105

Das Vorhandensein des Bruchstückes der Masse 170 im Spektrum des Amids **11a** belegt die Bindung der C=O Gruppe an den Thiazolring:



m/e 262 m/e 170

Experimenteller Teil

2-Benzyl-4-(α-hydroxyethyl)-thiazol (**1a**)

Eine aus 2,23 g Magnesium und 1,5 g Methyljodid in 5 ml wasserfreiem Ether bereitete Methylmagnesiumjodidlösung wird portionsweise mit einer Lösung von 5,75 g (28 mmol) 2-Benzyl-4-formyl-thiazol[4] in 200 ml wasserfreiem Ether versetzt. Man kocht 15 Min. unter Rückfluß, gießt auf Eis-Wasser und säuert mit 10proz. HCl an. Die Etherschicht wird nach Trocknen über wasserfreiem $CaCl_2$ eingedampft. Der Rückstand erstarrt im Vakuumexsikkator. Umkristallisation aus Wasser. Schmp. 60°. Ausb. 56 %. $C_{12}H_{13}NOS$ (219,3) N Ber.: 6,4; Gef.: 6,8.

2-Benzyl-4-(α-hydroxyethyl)-5-brom-thiazol (**1b**)

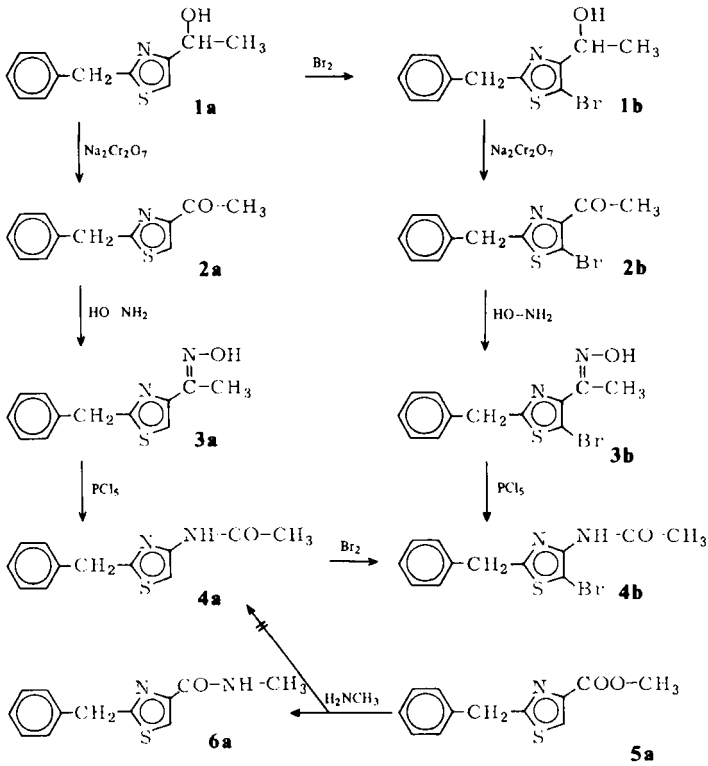
A. Aus 2-Benzyl-4-formyl-5-brom-thiazol[5], gemäß **1a**. Es wird aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert. Ausb. 71 %.

B. 0,1 g (0,45 mmol) **1a** werden in 1 ml Eisessig gelöst. Bei Raumtemp. werden 0,087 g Brom in 0,5 ml Eisessig zugegeben und 1 Std. stehengelassen. Mit Natriumsulfit wird gebleicht und auf Eis gegossen, wobei **1b** anfällt. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 63,5°. Ausb. 42 %. $C_{12}H_{12}BrNOS$ (298,2) N Ber.: 4,7; Gef.: 4,7.

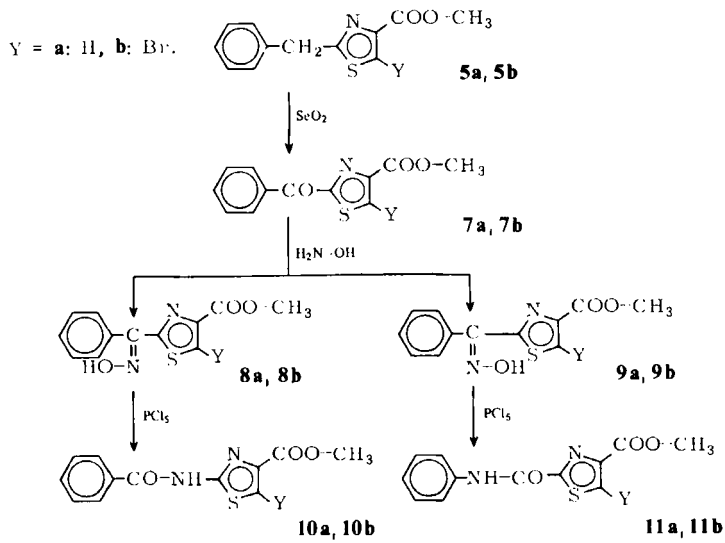
2-Benzyl-4-acetyl-thiazol (**2a**)

Zu einer Lösung von 0,7 g (3,1 mmol) **1a** in 16 ml Eisessig wird eine Lösung von 0,39 g $Na_2Cr_2O_7$ in 6 ml Eisessig gegeben und 45 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird

Schema 1



Schema 2



abgekühlt, auf kaltes Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der Etherauszug wird mit wäßriger $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert, über wasserfreiem $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Man erhält ein öliges Produkt, welches in der Kälte kristallisiert. Aus Ethanol Schmp. 72°; Ausb. 87 %. $C_{12}H_{11}NOS$ (217,29) N Ber.: 6,5; Gef.: 6,5.

2-Benzyl-4-acetyl-5-brom-thiazol (**2b**)

2b wird aus **1b** gemäß **2a** erhalten. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 93°, Ausb. 96 %. $C_{12}H_{10}BrNOS$ (296,19) N Ber.: 4,7; Gef.: 4,3.

2-Benzyl-4-acetyl-thiazoloxim (**3a**)

0,31 g (1,4 mmol) **2a** werden in 5,5 ml Ethanol gelöst, mit 1,37 g Hydroxylaminhydrochlorid und 1,6 g Natriumacetat versetzt und 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird auf Eis gegossen, wobei **3a** anfällt. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 126°, Ausb. 90 %. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (233,30) N Ber.: 12,0; Gef.: 12,0.

2-Benzyl-4-acetyl-5-brom-thiazoloxim (**3b**)

3b wird aus **2b** gemäß **3a** erhalten. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 118°, Ausb. 71 %. $C_{12}H_{11}BrN_2OS$ (311,20) N Ber.: 9,0; Gef.: 9,3.

2-Benzyl-4-acetylamino-thiazol (**4a**)

0,45 g (1,9 mmol) **3a** werden in 25 ml absol. Ether gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt, mit 0,69 g PCl_5 versetzt und 5 Std. bei derselben Temp. kräftig gerührt. Der Ether wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, dann wird dekantiert. Aus Wasser Schmp. 117–119°, Ausb. 15 %. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,20) N Ber.: 12,1; Gef.: 12,4.

2-Benzyl-4-acetylamino-5-brom-thiazol (**4b**)

A. Aus **3b** gemäß **4a**. Ausb. 15 %.

B. 0,1 g (0,42 mmol) **4a** werden in 0,5 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemp. mit einer Lösung von 0,068 g Brom in 0,5 ml Eisessig versetzt. Nach 1-std. Stehen wird mit Natriumsulfit gebleicht und auf Eis gegossen. Dabei fällt **4b** aus. Aus Wasser Schmp. 144°, Ausb. 53 %. $C_{12}H_{11}BrN_2OS$ (311,20) N Ber.: 9,0; Gef.: 8,7.

2-Benzyl-4-methoxycarbonyl-thiazol (**5a**)

0,17 g (0,77 mmol) 2-Benzyl-4-carboxy-thiazol[4] werden in 3 ml absol. Methanol gelöst, mit 0.17 ml H_2SO_4 versetzt und 10 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird auf Eis gegossen. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 66°, Ausb. 66 %. $C_{12}H_{11}NO_2S$ (233,29) N Ber.: 6,0; Gef.: 5,7.

2-Benzyl-4-methoxycarbonyl-5-brom-thiazol (**5b**)

Wird aus 2-Benzyl-4-carboxy-5-brom-thiazol[3] gemäß **5a** erhalten. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 77°, Ausb. 65 %. $C_{12}H_{10}BrNO_2S$ (312,19) N Ber.: 4,5; Gef.: 4,4.

2-Benzyl-4-N-methyl-carboxamido-thiazol (**6a**)

0,15 g (0,64 mmol) **5a** werden in einer 19proz. methanolischen Methylaminlösung gelöst. Nach hermetischen Verschluß des Reaktionsgefäßes wird 48 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Da-

nach wird 10 Min. unter Rückfluß gekocht, auf Eiswasser gegossen, wobei **6a** anfällt. Aus Wasser Schmp. 111°, Ausb. 91 %. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,43) N Ber.: 12,1; Gef.: 11,9.

2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-thiazol (**7a**)

0,15 g (0,64 mmol) **5a** werden in 5 ml Eisessig gelöst, mit 0,4 g SeO_2 und 2 Tropfen Wasser versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 94°, Ausb. 63 %. $C_{12}H_9NO_3S$ (247,27) N Ber.: 5,7; Gef.: 5,5.

2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-5-brom-thiazol (**7b**)

Wird aus **5b** gemäß **8a** erhalten. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 90°, Ausb. 84 %. $C_{12}H_8BrNO_3S$ (326,17) N Ber.: 4,3; Gef.: 4,2.

2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-thiazoloxim (**8a** *bzw.* **9a**)

1,6 g (6,4 mmol) **7a** werden in 80 ml Ethanol gelöst, mit 6,4 g Hydroxylaminhydrochlorid und 6,4 g Natriumacetat versetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, woraus nach einigen Std. das Gemisch der beiden Oxime ausfällt. Diese werden durch präparative DC (30 T. Benzol, 10 T. n-Heptan und 3 T. Eisessig) aufgetrennt. Man erhält:
16,4 % **8a**. (ANTI-Thiazoloxim), Schmp. 135–138°, Rf = 0,46;
83,6 % **9a** (SYN-Thiazoloxim), Schmp. 132–135°, Rf = 0,30.
$C_{12}H_{10}N_2O_3S$ (262,28) N Ber.: 10,7; Gef.: 10,8.

2-Benzoyl-4-methoxycarbonyl-5-brom-thiazoloxim (**8b** *bzw.* **9b**)

Werden aus **8b** gemäß **8a** bzw. **9a** erhalten. 87 % **8b** (ANTI-Thiazoloxim), Schmp. 163–165°, Rf = 0,47;
13 % **9b** (SYN-Thiazoloxim), Schmp. 156–159°, Rf = 0,36.
$C_{12}H_9BrN_2O_3S$ (341,19) N Ber.: 8,2; Gef.: 8,1.

2-Benzoylamino-4-methoxycarbonyl-thiazol (**10a**)

0,2 g (0,76 mmol) **8a** werden in 15 ml absol. Ether gelöst, mit 0,37 g PCl_5 bei 0° versetzt und 2 Std. gerührt. Nach 12-std. Stehen bei derselben Temp. wird der Ether abgedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen, dann wird dekantiert. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 160–163°, Ausb. 40 %. $C_{12}H_{10}N_2O_3S$ (262,28) N Ber.: 10,7; Gef.: 10,7.

2-Benzoylamino-4-methoxycarbonyl-5-brom-thiazol (**10b**)

Wird aus **8b** gemäß **10a** erhalten. Schmp. 122°. Ausb. 45 %. $C_{12}H_9BrN_2O_3S$ (341.19) N Ber.: 8,2; Gef.: 8,0.

2-Anilido-4-methoxycarbonyl-thiazol (**11a**)

Wird aus **9a** gemäß **10a** erhalten. Aus wäßrigem Ethanol Schmp. 114–116°, Ausb. 40 %. $C_{12}H_{10}N_2O_3S$ (262,28) N Ber.: 10,7; Gef.: 10,7.

2-Anilido-4-methoxycarbonyl-5-brom-thiazol (**11b**)

Wird aus **9b** gemäß **10a** erhalten. Schmp. 87–90°. $C_{12}H_9BrN_2O_3S$ (341,19) N Ber.: 8,2; Gef.: 8,0.

Literatur

1 H. Demian, S. Mager, I. Schwartz und I. Simiti, Chem. Zvesti, im Druck.
2 I. Simiti, G. Hintz, H. Demian und A. Muresan, Fifth International Congress of Heterocyclic Chemistry, Yugoslavia, Abstracts p. 397, Ljubljana 1975.
3 Dissertation *G. Hintz*, Institut für Medizin und Pharmazie, Cluj-Napoca, Rumänien 1976.
4 I. Simiti und G. Hintz, Pharmazie *27*, 146 (1972).
5 I. Simiti und G. Hintz, Pharmazie *29*, 443 (1974).
6 I. Simiti und G. Hintz, Congressus Pharm. Hungaricus, Abstracts I, 13. Budapest 1974.

[Ph 981]

Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 205–213 (1979)

Vergleichende Untersuchung zur Bindung von Perazindimalonat (PDM) an Human- und Rinderserumalbumin

Abdelwahab Kinawi* und Kyaw Min

Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Freien Universität Berlin, Ostpreußendamm 111, 1000 Berlin 45.
Eingegangen am 28. März 1978

Der freie Anteil von Perazindimalonat (PDM) in Human- und Rinderserumalbumin-Pufferlösungen (pH 7,4) wurde mit Hilfe der durch Übertragung von HPLC-Techniken optimierten Gelfiltration und Ultrafiltration ermittelt. Die Charakterisierung der Bindung erfolgte durch die Bestimmung der Gesamtbindungskonstante (K_1), der apparenten Bindungskonstante (k^+), der Anzahl der Bindungsstellen/Albuminmolekül (n) sowie der freien Reaktionsenergie (ΔF°). Es wurde festgestellt, daß der freie Anteil an PDM in den Lösungen mit Rinderserumalbumin höher lag, als in vergleichbaren Lösungen mit Humanserumalbumin.

Comparative Investigations of the Binding of Perazine Dimalonate (PDM) to Human and Bovine Serum Albumin

The unbound portion of perazine dimalonate (PDM) in buffered solutions of human and bovine serum albumin (pH 7.4) was determined by means of gel filtration and ultrafiltration. Both procedures were optimized by applying techniques which are normaly used in high-pressure liquid chromatography. The binding of the drug to serum albumin was characterized by determination of the overall binding constant (K_1), the apparent binding constant (k^+), the number of binding sites per molecule of albumin (n) and the free reaction energy (ΔF°). It was found that less PDM is bound by bovine serum albumin than by human serum albumin.

0365–6233/79/0303–0205 $ 02.50/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979