Priprema nekih 4-hidroksimetil oksazola

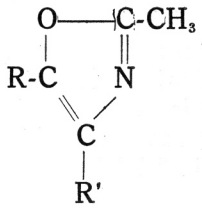
E. GUŠTAK

U vezi s radom na supstancama strukturno srodnima /-/-D-treo-2-dikloracetamido - 1 - p-nitrofenilpropandiolu-1,3 (kloramfenikolu, kloromicetinu) ukazala se potreba, da se pripreme neki derivati 4-hidroksimetil-5-feniloksazola.

Nakon razmatranja reakcionih mehanizama i uslova, pod kojima nastaju 2,5-disupstituirani oksazoli iz aciliranih α-aminoketona[1),2)], zaključeno je da bi se iz 1-fenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1, odnosno iz njegovih derivata, moglo u reakciji s acetanhidridom i sumpornom kiselinom doći u jednom reakcionom stepenu do 2-metil-4-acetoksimetil-5-feniloksazola (I), odnosno do analognih supstituiranih spojeva. Provedeni pokusi potvrdili su tu pretpostavku. Iz 1-fenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1 dobiven je 2-metil-4-acetoksimetil-5-feniloksazol (I). Ovaj je spoj osapunjenjem sa 2n sumpornom kiselinom preveden u 2-metil-4-hidroksimetil-5-feniloksazol (II). Isto tako je iz 1-p-nitrofenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1 dobiven 2-metil-4-acetoksimetil-5-p-nitrofeniloksazol (III), koji je sa 2n sumpornom kiselinom osapunjen u 2-metil-4-hidroksimetil-5-p-nitrofeniloksazol (IV).

Nitriranjem reakcione smjese dobivene otapanjem 1-fenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1 u smjesi acetanhidrida i sumporne kiseline dobiven je također 2-metil-4-acetoksimetil-5-p-nitrofeniloksazol (III).

Poznato je, da 2,5-difeniloksazol nitriranjem daje 5-p-nitrofenilderivat[3),4)] i da se 2-metil-4-feniloksazol može nitriranjem prevesti u 2-metil-4-p-nitrofeniloksazol[5)], no nije opisano nitriranje 2-metil-5-feniloksazola. Zbog toga je nitriranjem 2-metil-5-feniloksazola priređen 2-metil-5-p-nitrofeniloksazol (V), a isti spoj dobiven je i kratkim grijanjem p-nitro-α-acetamidoacetofenona s acetanhidridom i sumpornom kiselinom.



	R	R'
I	C_6H_5-	CH_3COOCH_2-
II	C_6H_5-	$HOCH_2$-
III	p-$O_2NC_6H_5$-	CH_3COOCH_2-
IV	p-$O_2NC_6H_5$-	$HOCH_2$-
V	p-$O_2NC_6H_5$-	H-

---

1) R. Robinson, J. Chem. Soc. **95** (1909) 2167.

2) S. Gabriel, Ber., **43** (1910) 134.

3) S. Minovici, C. D. Nenitzescu i B. Angelescu, Bull. Soc. Chim. Rom., **10** (1928) 149; (C. **1929**, I, 2186). Vidi i: S. Minovici, Ber., **29** (1896) 2097. (C. **1896**, II, 872).

4) J. Lister i R. Robinson, J. chem. Soc., **101** (1912) 1297.

5) B. S. Friedman, M. Sparks i R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **59** (1937) 2262.

Zahvaljujem upravi tvornice lijekova »Pliva« na dozvoli za objavljivanje ovog rada, kao i prof. dr. L. Filipoviću za izvršene mikroanalize.

EKSPERIMENTALNI DIO*

2-metil-4-acetoksimetil-5-feniloksazol (I). 30 ml (0,32 m) acetanhidrida pomiješano je s 15 ml (0,27 m) koncentrirane sumporne kiseline i ohlađeno. Toj je smjesi dodano 4 g (0,0193 m) 1-fenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1 (α-acetamido-β-hidroksipropiofenona)[6] i ostavljeno da stoji preko noći. Reakciona je smjesa zatim grijana kroz pola sata na vodenoj kupelji i nakon ohlađenja izlivena na 200 g leda. Dobivena otopina neutralizirana je dodatkom koncentriranog amonijaka. Izlučeno ulje izmućkano je eterom, a vodeni sloj izmućkan je još tri puta eterom. Eterska otopina sušena je nad Na_2SO_4, eter otparen i ostatak destiliran u vakuumu vodene sisaljke. Dobiveno je 3,7 g (83% teorije) bezbojnog ulja sa T. v. 15 mm 170—175°C.

Za analizu je tvar predestilirana još jedamput u vakuumu preko Widmerove kolone.

10,070 mg tvari daje 24,95 mg CO_2 i 5,00 mg H_2O
$C_{13}H_{13}O_3N$ rač.: C 67,51 H 5,67%
nađ. C 67,61 H 5,56%

2-metil-4-hidroksimetil-5-feniloksazol (II). 0,47 g (0,002 m) 2-metil-4-acetoksimetil-5-feniloksazola (I) kuhano je kroz jedan sat s 5 ml 2n sumporne kiseline. Ovako dobivena otopina neutralizirana je nakon ohlađenja dodatkom koncentriranog amonijaka. Izlučeni kristali su odsisani. T. t. 120°C. Iskorištenje je gotovo kvantitativno. Za analizu tvar je prekristalizirana iz vodenog etanola i više puta iz benzena, te sušena kroz 2 sata na 80°C kod 0,025 mm. T. t. 123,5—124°C.

11,480 mg tvari daje 29,42 mg CO_2 i 6,16 mg H_2O
$C_{11}H_{11}O_2N$ rač.: C 69,82 H 5,86%
nađ.: C 69,93 H 6,01%

2-metil-4-acetoksimetil-5-p-nitrofeniloksazol (III). 0,5 g (0,002 m) 1-p-nitrofenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1 (p-nitro-α-acetamido-β-hidroksipropiofenona[7]) otopljeno je u 3 ml (0,032 m) acetanhidrida i 1,5 ml (0,027 m) sumporne kiseline, zagrijano do vrenja i kuhano još dvije minute. Nakon ohlađenja izlivena je reakciona smjesa na 10 g leda, te je neutralizirana koncentriranim amonijakom uz hlađenje. Izlučeni su kristali odsisani. Prinos 0,455 g (83,5% teorije). Za analizu je tvar prekristalizirana jedamput iz vodenog etanola i dva puta iz etilnog acetata. Dobivene svilenaste, poput limuna žute iglice imale su t. t. 140,5—141°C. Tvar je sušena kroz 5 sati kod 100°C uz 0,025 mm Hg.

15,320 mg tvari daje 31,83 mg CO_2 i 6,03 mg H_2O
$C_{13}H_{12}O_5N_2$ rač.: C 56,52 H 4,38%
nađ.: C 56,70 H 4,41%

---

* Tališta su korigirana.

[6]) L. M. Long i H. D. Troutman, J. Am. Chem. Soc., **71** (1949) 2472.

[7]) L. M. Long i H. D. Troutman, J. Am. Chem. Soc., **71** (1949) 2475.

Isti je spoj (III) priređen i na slijedeći način: 1,5 g (0,0072 m) 1-fenil-2-acetamido-3-hidroksipropanona-1 otopljeno je u smjesi od 12 ml (0,127 m) acetanhidrida i 6 ml (0,108 m) koncentrirane sumporne kiseline, te ostavljeno da stoji preko noći. Poput meda gusta reakciona smjesa ohlađena je na —5°C, te je uz miješanje dokapano 1,8 ml (0,026 m) HNO_3 sp. tež. 1,4 kod temperature niže od 0°C. Ostavljeno je da poprimi sobnu temperaturu, pa zatim izliveno na 50 g leda i 50 ml vode, te odsisano. Prinos: 1,52 g (76% teorije) sa t. t. 136—138°C. Jednokratnom kristalizacijom iz etilnog acetata dobivene su poput limuna žute iglice sa t. t. 140—141°C.

2-metil-4-hidroksimetil-5-p-nitrofeniloksazol (IV). 0,35 g (0,00127 m) 2-metil-4-acetoksimetil-5-p-nitrofeniloksazola (II) kuhano je kroz jedan sat sa 20 ml 2n sumporne kiseline. Nakon ohlađenja odsisani su izlučeni kristali. Prinos 0,24 g (81% teorije).

Za analizu prekristalizirana je tvar dva puta iz etilnog acetata. Poput limuna žute iglice sa t. t. 196,5°C. Tvar je sušena 2 sata kod 100°C uz 0,04 mm Hg.

9,380 mg tvari daje 19,46 mg CO_2 i 3,77 mg H_2O
$C_{11}H_{10}O_4N_2$ rač.: C 56,41 H 4,30%
nađ.: C. 56,61 H 4,50%

2-metil-5-p-nitrofeniloksazol (V). 0,44 g (0,002 m) p-nitro-α-acetamidoacetofenona[7] grijano je sa 3 ml (0,032 m) acetanhidrida i 1,5 ml (0,027 m) koncentrirane sumporne kiseline kroz 2 minute kod temperature ključanja. Nakon ohlađenja ulivena je reakciona smjesa u 20 ml vode, te je neutralizirana dodatkom koncentriranog amonijaka. Izlučeni su kristali odsisani. Prinos je gotovo kvantitativan. Za analizu prekristalizirana je tvar jedamput iz vodenog etanola, a jedamput iz etilnog acetata, te sušena kroz 2 sata kod 100°C uz 0,016 mm Hg. Svijetlo žute iglice sa t. t. 162,5°C.

6,015 mg tvari daje 13,00 mg CO_2 i 2,22 mg H_2O
$C_{10}H_8O_3N_2$ rač.: C 58,82 H 3,95%
nađ.: C 58,98 H 4,13%

Ista je tvar priređena i nitriranjem 2-metil-5-feniloksazola. K otopini od 1,2 g (0,0075 m) 2-metil-5-feniloksazola u 15 ml (0,27 m) koncentrirane sumporne kiseline, koja je ohlađena na —5°C dokapano je uz miješanje 2 ml (0,029 m) HNO_3 sp. tež. 1,4 kod temperature niže od 5°C. Reakciona je smjesa ostavljena da poprimi sobnu temperaturu i zatim izlivena na 50 g leda i 50 ml vode Nakon što je neutralizirano amonijakom, odsisani su izlučeni kristali. Prinos 1,4 g (91% teorije) sa t. t. 144°C. Nakon dvokratne kristalizacije iz vodenog etanola tvar se talila kod 162°C.

Mikroanalize je izvršio prof. dr. L. Filipović u mikro-kemijskom laboratoriju Kemijskog instituta Prirodoslovno - matematičkog fakulteta u Zagrebu.

ISTRAŽIVAČKI ODJEL
»PLIVA« TVORNICA LIJEKOVA
I
KEMIJSKI INSTITUT
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
ZAGREB

Primljeno 9. veljače 1952

ABSTRACT

Preparation of some 4-hydroxymethylated oxazoles

E. GUŠTAK

In connection with the preparation of some substances related structurally to /-/-D-threo-2-dichloracetamido - 1 - p - nitrophenylpropane - 1,3-diol (Chloramphenicol, Chloromycetin) it was necessary to obtain certain derivatives of the 4-hydroxymethyl-5-phenyloxazole. This was accomplished by an one-step acetylation and cyclization of appropriately substituted acetylated α-aminoketones. So α-acetamido-β-hydroxypropiophenon (N-[α-hydroxymethyl-phenacyl]-acetamide) gave 2-methyl-4-acetoxymethyl-5-phenyloxazole (I), which upon hydrolysis with 2n H_2SO_4 yielded 2-methyl-4-hydroxymethyl-5-phenyloxazole (II) In the same manner 2-methyl-4-acetoxymethyl-5-p-nitrophenyloxazole (III) was prepared from p-nitro-α-acetamido-β-hydroxypropiophenone (N-[(α-hydroxymethyl)-nitrophenacyl]-acetamide) and hydrolyzed to 2-methyl-4-hydroxymethyl-5-p-nitrophenyloxazole (IV). (III) was also prepared by nitration of the crude reaction mixture obtained by dissolving α-acetamido-β-hydroxypropiophenone in a mixture of acetic anhydride and sulfuric acid.

As the nitration of the 2-methyl-5-phenyloxazole has not yet been described, this compound was nitrated to give 2-methyl-5-p-nitrophenyloxazole (V). Cyclization of p-nitro-α-acetamidoacetophenone (N-phenacylacetamide) gave also (V).

EXPERIMENTAL*

2-Methyl-4-acetoxymethyl-5-phenyloxazole (I). 4 g (0.0193 mole) of α-acetamido-β-hydroxypropiophenone[6]) was dissolved in 30 ml. of acetic anhydride and 15 ml. of concentrated sulfuric acid and left standing overnight. The reaction mixture was then haeted on a water bath for half an hour, poured onto ice, neutralized with ammonia and extracted with ether. Yield: 3,7 g. (83%) of (I) as a colorless oil, b. p. 170—175°C/15 mm. Hg.

Calcd. for $C_{13}H_{13}O_3N$: C 67,51% H 5,67%; Found: C 67,61% H 5,56%.

2-Methyl-4-hydroxymethyl-5-phenyloxazole (II). 0,47 g. (0,002 mole) of the compound (I) was boiled for one hour with 5 ml. of 2n sulfuric acid, cooled and neutralized with ammonia. The compound (II) separated as white crystals in almost quantitative yield. Recrystallized from aqueous ethanol and several times from benzene it melted at 123,5—124°C.

Calcd. for $C_{11}H_{11}O_2N$: C 69,82% H 5,86%; Found: C 69,93% H 6,01%.

2-Methyl-4-acetoxymetyl-5-p-nitrophenyloxazole (III). A solution of 0,5 g. (0,002 mole) of p-nitro-α-acetamido-β-hydroxypropiophenone[7]) in a mixture of 3 ml. of acetic anhydride and 1,5 ml. of concentrated sulfuric acid was boiled for two minutes. After quenching the reaction mixture with ice and neutralizing it with ammonia and after filtration, the compound (III) separated (0,455 g.; 83,5%). Recrystallized from aqueous ethanol and twice from ethylacetate it was obtained in silky, yellow needles which melted at 140,5—141°C.

Calcd. for $C_{13}H_{12}O_5N_2$: C 56,52% H 4,38%; Found: C 56,70% H 4,41%

A solution of 1,5 g (0,0072 mole) of α-acetamido-β-hydroxypropiophenone in 12 ml. of acetic anhydride and 6 ml. of concentrated sulfuric acid was allowed to stand overnight. The crude reaction mixture was nitrated by adding 1,8 ml. of conc. nitric acid (sp. gr. 1,4) and allowing it to attain room temperature. After quenching with ice 1,52 g. (76%) of a product with m. p. 136—138° C was obtained. Recrystallization from ethyl acetate yielded 1,3 g. of (III) with m. p. 140—141° C.

* All melting points are corrected.

2-Methyl-4-hydroxymetyl-5-p-nitrophenyloxazole (IV). The compound (III) (0,35 g.: 0,00127 mole) was hydrolyzed with 2n sulfuric acid by refluxing for two hours. After cooling 0,24 g. (81%) of compound (IV) was obtained. Recrystallized twice from ethyl acetate it melted at 196,5°C.

Calcd. for $C_{11}H_{10}O_4N_2$: C 56,41% H 4,30%; Found: C 56,61% H 4,50%

2-Methyl-5-p-nitrophenyloxazole (V). p-Nitro-α-acetamidoacetophenone[7]) (0,44 g.; 0,002 m) was boiled with 3 ml. of acetic anhydride and 1,5 ml. of concentrated sulfuric acid for two minutes. After cooling 20 ml. of water were added, the mixture neutralized with ammonia and filtered. The compound (V) was obtained in almost quantitative yield. Recrystallized once from aqueous ethanol and once from ethyl acetate it separated in yellow needles, m. p. 162,5°C.

Calcd. for $C_{10}H_8O_3N_2$: C 58,82% H 3,95%; Found: C 58,98% H 4,13%

The same product was obtained by the nitration of 1,2 g. (0,0075 mole) of 2-methyl-5-phenyloxazole dissolved in 15 ml. of concentrated sulfuric acid with 2 ml. of nitric acid (sp. gr 1,4) at a temperature below 5°C. The reaction mixture was then allowed to attain room temperature, quenched with ice and neutralized with ammonia.

A product of m. p. 144° C (1,4 g; 91%) was obtained, which recrystallized twice from aqueous ethanol had a m. p. 162°C.

RESEARCH DEPARTMENT »PLIVA«
PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL PRODUCTS
AND
CHEMICAL INSTITUTE
FACULTY OF SCIENCE
ZAGREB, CROATIA

[Received, February 9, 1952]