

285. Schwefel als Ligandatom in aromatischen Verbindungen III [1] Synthese einer Isothiazol-Carbonsäure

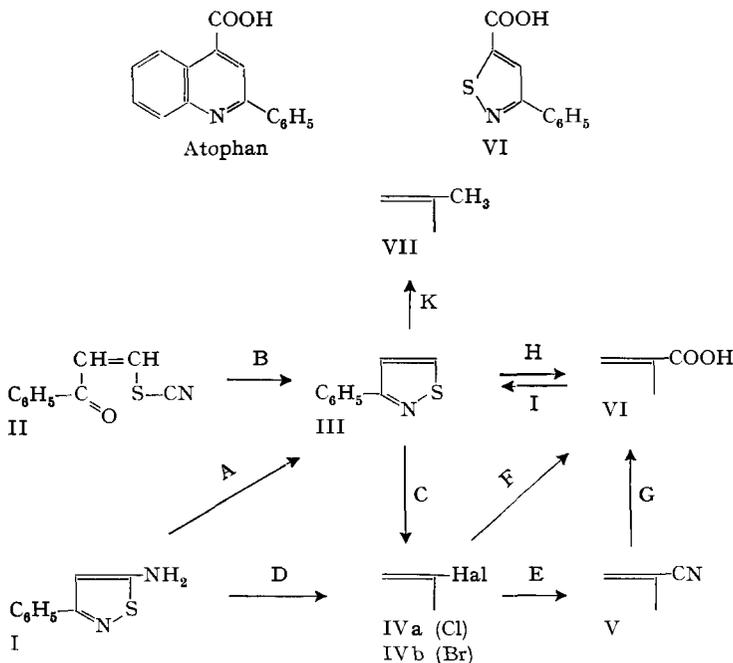
von Monique Béringer, B. Prijs und H. Erlenmeyer

(23. IX. 66)

Frühere Arbeiten aus unserem Laboratorium [1] haben gezeigt, dass sowohl aromatisch als aliphatisch gebundener Schwefel in der chelatbildenden Gruppierung $N-C-C-S$ als basische Haftstelle dienen kann.

Die 3-Phenylisothiazol-5-carbonsäure (VI), deren Synthese in dieser Arbeit beschrieben wird, erlaubt es nunmehr, den basischen Charakter des Schwefels in der Chelatgruppierung $O-C-C-S-N$ zu ermitteln und somit auch den Einfluss, den eine N-S-Bindung im aromatischen System auf das Komplexverbindungsvermögen des Schwefels ausübt.

3-Phenylisothiazol-5-carbonsäure kann andererseits als strukturähnlich mit der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan, Cincophen) betrachtet werden. Wie frühere Untersuchungen gezeigt hatten [2], besteht zwischen dem Thiazol- und dem Isochinolinring eine Ähnlichkeit in den Bindungsverhältnissen, d. h. in den $-C=C-$ - und $=C-C-$ -Anteilen. Analog kann angenommen werden, dass auch beim Verbindungspaar Isothiazol-Chinolin die entsprechenden Bindungen der beiden Heteroringe, des Isothiazolrings und des Pyridinrings im Chinolin, ähnliche Bindungsordnungen aufweisen.



Da die 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure charakteristische biologische Qualitäten aufweist, war damit die Möglichkeit gegeben zu prüfen, ob die Bindungsverhältnisse in aromatischen Systemen [3] eine spezifische Auswirkung auf die Eigenschaften besitzen.

Die Carbonsäure VI wurde auf verschiedenen Wegen – so über das bisher ebenfalls unbekannte 3-Phenylisothiazol (III) – nach dem folgenden Reaktionsschema synthetisiert. Ihre komplexchemische und biologische Prüfung ist noch nicht abgeschlossen.

Experimentelles. – Das für die Herstellung von β -Imino- β -phenylthiopropionamid benötigte β -Imino- β -phenylpropionitril erhält man nach [4] unter Verwendung von Natriumamid an Stelle von Natrium in 80-proz. Ausbeute (Ausbeute nach [5] nur 12%).

3-Phenyl-5-amino-isothiazol (I) wurde erhalten mittels Cyclodehydrierung von 50 g (0,281 Mol) des obigen Thioamids [6] in 2 l Wasser und 3,5 l Äther durch Zutropfen von 104 ml (0,915 Mol) 30-proz. H_2O_2^1 bei 0° während 45 Min. und 15stdg. Rühren bei Zimmertemperatur. Aus dem Ätherteil erhält man 45 g (91%) I vom Smp. 162–163°.

A. Zu 17,6 g (0,1 Mol) I in 54 ml konz. H_2SO_4 gibt man in kleinen Portionen 7,59 g NaNO_2 . Nach 1stdg. Rühren gibt man das Diazoniumsalz zu einer kalten Mischung von 108 ml 50-proz. H_3PO_2 und 250 mg CuO, lässt das carminrote Gemisch Zimmertemperatur erreichen, stellt mit 20-proz. NaOH auf pH 9 und destilliert mit Wasserdampf. Der Ätherextrakt des Destillats ergibt

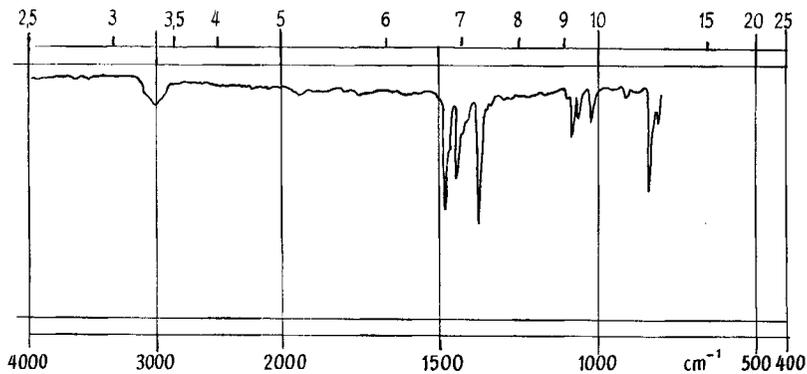


Fig. 1. IR.-Spektrum von 3-Phenylisothiazol (III), 0,06 M in CH_2Cl_2 /PERKIN-ELMER 125

nach Destillation (Sdp. 65°/0,2 Torr) 6,6 g (41%) 3-Phenylisothiazol (III), $n_D^{20} = 1,6423$; IR.-Spektrum siehe Fig. 1.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NS}$ (161,23) Ber. C 67,05 H 4,38% Gef. C 66,9 H 4,7%

B. Zu 4 g (0,02 Mol) β -Rhodanvinyl-phenyl-keton (II) [7] in einer V4A-Bombe gibt man bei –70° 100 ml flüssiges NH_3 , lässt verschlossen 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen, entlüftet vorsichtig und nimmt mit Äther auf. Der gelbbraune Sirup ergibt nach Destillation bei 70°/0,25 Torr 320 mg (10%) einer farblosen Flüssigkeit, in Brechung und UV.-Spektrum identisch mit nach A gewonnenem III.

C. Zu 807 mg (5 mMol) III in 25 ml abs. Tetrahydrofuran lässt man bei –70° unter Spülen mit N_2 2,68 g (6,25 mMol) 15-proz. *n*-Butyllithium in Hexan so langsam zutropfen, dass kein Temperaturanstieg erfolgt. Nach 30 Min. Rühren bei –70° lässt man langsam 1,598 g (10 mMol) Br_2 zutropfen. Hat das Gemisch Zimmertemperatur erreicht, so giesst man es in überschüssige 2N HCl. Extraktion mit Äther ergibt eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 85°/0,2 Torr. Diese wird in Isopropanol mit Kohle erhitzt, filtriert und bis zur Trübung mit Wasser versetzt: 506 mg (42%) 3-Phenyl-5-bromisothiazol (IVb) vom Smp. 48°, identisch mit Präparat nach D.

¹⁾ Bei Verwendung von Jod nach [4] ist die Ausbeute geringer.

D. Die Verbindung IVb wurde auch wie das bereits bekannte [4] 5-Chlorderivat IVa durch Diazotierung von I gewonnen; Eine Lösung von 66 g (3,75 Mol) I in 150 ml (1,26 Mol) 82-proz. H_3PO_4 wird bei -10° langsam mit einer gekühlten Lösung von 30 g (0,435 Mol) $NaNO_2$ in 60 g Wasser versetzt. Nach 30 Min. wird der dünnflüssige Brei langsam zu einer auf 0° gekühlten Suspension von 19 g Cu-Bronze in 750 ml (1,39 Mol) 15-proz. HBr gegeben. Man rührt 1 Std., stellt mit 10-proz. NaOH auf pH 4–5 und destilliert mit Wasserdampf. Die sich hierbei im Kühler absetzende Substanz wird mit Äther ins wässrige Destillat gespült; letzteres wird mit Äther extrahiert, der Ätherrückstand wird bei 0,2 Torr destilliert. Bei $103\text{--}105^\circ$ destillieren 27 g (30%) IVb; aus Isopropanol-Wasser farblose Kristalle mit eigenartigem, süßlichem Geruch.

C_9H_8NBrS (240,14) Ber. Br 33,28% Gef. Br 33,50%

E. Eine gut verriebene Mischung von 20,5 g (0,085 Mol) IVb und 10,8 g (0,121 Mol) CuCN wird in einem mit Kühler versehenen Kolben innert 45 Min. auf $220\text{--}230^\circ$ erwärmt. Die mit einem auf den Boden reichenden Thermometer kontrollierte Innentemperatur steigt nach weiteren 5–10 Min. auf $260\text{--}270^\circ$ und ist nach 30 Min. wieder auf 230° gesunken. 30 Min. später destilliert man bei 0,09 Torr: 14,2 g (91%) 3-Phenyl-5-cyanisothiazol (V) als farblose Flüssigkeit, Sdp. $93\text{--}98^\circ$, erstarrt zu weissen Blättchen, aus Petroläther Smp. $78\text{--}79^\circ$.

$C_{10}H_8N_2S$ (186,24) Ber. N 15,05% Gef. N 14,99%

Analog liefern 156 mg (0,79 mMol) IVa und 100 mg (1,12 mMol) CuCN 145 mg (98%) V, Sdp. $65\text{--}70^\circ/0,01$ Torr, Smp. und Misch-Smp. 78° .

F. Zu 2,2 g 15-proz. *n*-Butyllithium in Hexan (5 mMol) tropft man bei -70° unter Rühren und Spülen mit N_2 1,2 g (5 mMol) IVb in 15 ml Tetrahydrofuran, rührt 30 Min. weiter und giesst auf einen Überschuss von festem fein pulveris. CO_2 . Hat das Gemisch Zimmertemperatur erreicht, so säuert man mit 2N HCl an, extrahiert mit Äther und zieht die Ätherextrakte mit 2N Na_2CO_3 aus. Ansäuern mit konz. HCl ergibt 0,9 g (88%) 3-Phenylisothiazol-5-carbonsäure (VI) in farblosen Kristallen, aus Isopropanol-Wasser Smp. $184\text{--}186^\circ$, identisch mit Präparat nach H.

G. 12,2 g V (0,066 Mol) werden bis zur vollständigen Lösung (ca. 48 Std.) in 365 ml 2N NaOH am Rückfluss gekocht. Ansäuern mit konz. HCl ergibt 13,0 g (96,6%) VI, identisch mit Präparat nach H.

H. Zu 4,035 g (0,025 Mol) III in 50 ml Tetrahydrofuran tropft man bei -70° unter Rühren und Spülen mit N_2 so langsam 13,35 g 15-proz. *n*-Butyllithium in Hexan (0,0313 Mol), dass die

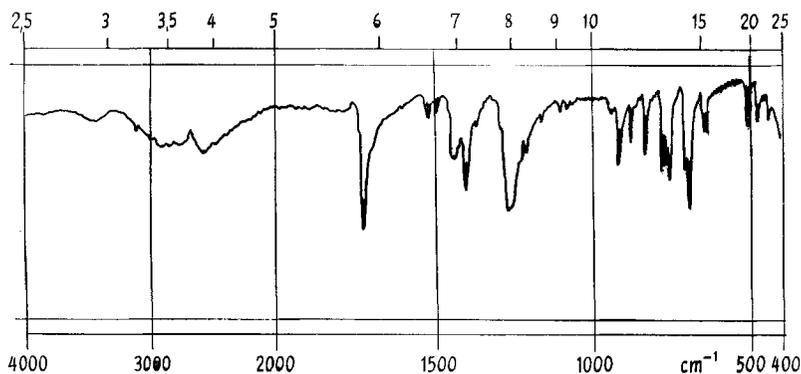


Fig. 2. IR-Spektrum von 3-Phenylisothiazol-5-carbonsäure (VI)

0,56 mg fest in KBr/PERKIN ELMER 125

Temperatur nicht steigt, und rührt 30 Min. bei -70° weiter. Man gibt auf überschüssiges festes, fein pulverisiertes CO_2 , lässt das Gemisch Zimmertemperatur erreichen und säuert mit 2N HCl an. Die wässrige Phase wird mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit 2N Na_2CO_3 extrahiert und bei 0° mit konz. HCl auf pH 3–4 gestellt. Das voluminös ausfallende VI wird mit dem Ätherrückstand der wässrigen

Phase vereinigt: aus Isopropanol-Wasser unter Zusatz von Kohle 2 g (39%) lange, farblose, glänzende Nadeln, bei 150° Umwandlung in kleinere Nadeln, Smp. 184–186°, IR.-Spektrum siehe Fig. 2.

$C_{10}H_7O_2NS$ Ber. C 58,54 H 3,44 N 6,83 S 15,62%
(205,24) Gef. „ 58,68 „ 3,54 „ 6,61 „ 15,39%

I. Man erhitzt 1 g (5 mMol) VI auf ca. 200° und trennt das erhaltene III (620 mg, 79%) durch Destillation bei 0,2 Torr (Sdp. 65°) von einem gelben, höher siedenden Nebenprodukt.

K. 3-Phenyl-5-lithium-isothiazol aus 5 mMol III und 6,25 mMol *n*-Butyllithium (vgl. H) wird bei –70° mit 710 mg (5,5 mMol) Methyljodid versetzt. Man rührt 45 Min. bei –70°, versetzt bei Zimmertemperatur mit ca. 50 ml 2N HCl und extrahiert mit Äther. Der Rückstand, 3-Phenyl-5-methyl-isothiazol (VII), destilliert bei 85°/0,3 Torr. Aus Isopropanol-Wasser unter Zusatz von Kohle farblose Nadeln, Smp. 49–51°.

$C_{10}H_9NS$ (175,25) Ber. C 68,54 H 5,18% Gef. C 68,37 H 5,14%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil der Mikroanalytischen Abteilung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Dr. W. PADOWETZ), zum Teil dem Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie (E. THOMMEN).

SUMMARY

In order to study the properties of aromatic sulfur as ligand atom and at the same time the similarity of the quinoline and the isothiazole ring, 3-phenylisothiazole-5-carboxylic acid was synthesized in different ways, e.g. using the 3-phenylisothiazole—also unknown up to date—as starting compound.

Institut für anorganische Chemie, Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. KAHMANN, H. SIGEL & H. ERLIENMEYER, *Helv.* 48, 295 (1965); K. KAHMANN, Diss. Basel 1965.
- [2] H. ERLIENMEYER, H. BAUMANN & E. SORKIN, *Helv.* 37, 1978 (1948).
- [3] A. COURTIN & H. SIGEL, *Chimia* 19, 407 (1965).
- [4] A. DORNOW, I. KÜHLCKE & F. BAXMANN, *Chem. Ber.* 82, 254 (1949).
- [5] R. HOLTZWART, *J. prakt. Chem.* 39, 242 (1889).
- [6] J. GOERDELER & H. W. POHLAND, *Chem. Ber.* 94, 2950 (1961).
- [7] L. PANIZZI, *Gazz. chim. Ital.* 77, 549 (1947); DRP. 1082903; *Chem. Abstr.* 55, 16487 (1961).

286. Die Cardenolide von *Antiaris toxicaria* LESCH¹⁾

Identifizierung von «Bogorosid» mit Convallosid sowie Isolierung und Partialsynthese von Gluco-periplorhamnosid²⁾

Glykoside und Aglykone, 283. Mitteilung³⁾

von R. Brandt, H. Kaufmann und T. Reichstein

(7. X. 66)

1. Problemstellung. – Der Milchsaft von *Antiaris toxicaria* LESCH (*Moraceae*) wurde besonders in Indonesien zur Herstellung eines sehr wirksamen Pfeilgiftes verwendet [3]. Er ist schon wiederholt chemisch untersucht worden [4] [5] und erwies sich als sehr reich an Cardenoliden. Hauptwirkstoffe sind die zwei Antiarine 1 und 2,

¹⁾ Letzte Mitteilung über Cardenolide von *Antiaris toxicaria* vgl. MÜHLRADT u. Mitarbeiter [1].

²⁾ Auszug aus Dissertation ROGER BRANDT, Basel 1966.

³⁾ 282. Mitteilung: St. HOFFMANN *et al.* [2].