

Benzthiazolonyl-(3)-carbonsäuren

VON WOLFGANG NIMMICH

Inhaltsübersicht

Es wird die Darstellung von Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure, -propionsäure und -buttersäure sowie einige ihrer Derivate beschrieben, die in ihrem Effekt auf Mikroorganismen geprüft werden sollen.

In früheren Untersuchungen über die Alkylierung, Acylierung und Hydroxymethylierung des Benzthiazolons¹⁾ wurde festgestellt, daß bei allen untersuchten Reaktionen nur N-Substitutionsprodukte entstanden. Eine Ausnahme bildete lediglich die Methylierung mit Diazomethan, die neben 3-Methyl-benzthiazolon auch 2-Methoxy-benzthiazol lieferte.

Nach diesen Erfahrungen war zu vermuten, daß auch bei Umsetzungen mit Chloressigsäure und Derivaten N-Substitutionsprodukte gebildet werden. In einem Patent²⁾ wurde jedoch als Reaktionsprodukt von Benzthiazolon mit Chloressigsäure die auf Grund ihrer guten Wuchsstoffeigenschaften in der Literatur häufig zitierte „2-Benzthiazolyl-oxyessigsäure“ angegeben. Daß es sich hierbei zweifellos um Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure handelt, läßt sich folgendermaßen beweisen. Aus Benzthiazolon (I) und Chloressigsäureäthylester entsteht nach kurzem Erhitzen bei Gegenwart von Natriumäthylat Benzthiazolonyl-(3)-essigsäureäthylester (II), der bereits früher auf unzweideutigem Wege aus 2-Nitrosimino-benzthiazolin-(3)-essigsäureäthylester³⁾ dargestellt wurde und dessen Struktur damit sichergestellt ist. Durch saure Hydrolyse erhält man aus dem Ester nun Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure (III), und diese ist identisch mit der nach der Patentvorschrift angegebenen Verbindung. — BROOKES und LEAFE⁴⁾ kamen kürzlich auf einem anderen Weg zum gleichen Ergebnis.

Da beide Darstellungsweisen in bezug auf die Ausbeuten unbefriedigend sind, ist es ratsam, zunächst das Benzthiazolonyl-(3)-acetamid (IV) herzu-

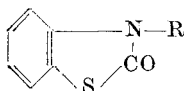
¹⁾ H. ZINNER u. W. NIMMICH, J. prakt. Chem. [4] **14**, 139 (1961).

²⁾ H. M. DAY u. M. H. BRADLEY, Chem. Abstr. **45**, P 7148a (1951).

³⁾ C. F. H. ALLEN u. J. A. VANALLAN, J. org. Chem. **13**, 606 (1948).

⁴⁾ R. F. BROOKES u. E. L. LEAFE, Nature (London) **198**, 589 (1963).

stellen. Dieses läßt sich in 85proz. Ausbeute durch Umsetzung von Benzthiazolon mit Chloracetamid gewinnen und kann durch kurzes Erhitzen in konz. Salzsäure quantitativ in die Säure überführt werden.



I: R = —H	IX: R = —CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
II: R = —CH ₂ COOC ₂ H ₅	X: R = —CH ₂ CH ₂ COCl
III: R = —CH ₂ COOH	XI: R = —CH ₂ CH ₂ COCHN ₂
IV: R = —CH ₂ CONH ₂	XII: R = —CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH ₂
V: R = —CH ₂ CH ₂ CN	XIII: R = —CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
VI: R = —CH ₂ CH ₂ COOH	XIV: R = —CH ₂ CONHNHC ₃ H ₇ N
VII: R = —CH ₂ COCl	XV: R = —CH ₂ CH ₂ CONHNHC ₃ H ₇ N
VIII: R = —CH ₂ COCHN ₂	

Zur Einführung des Propionsäurerestes in das Benzthiazolonmolekül eignet sich sehr gut die Cyanäthylierung, die zum Benzthiazolonyl-(3)-propionitril (V) führt. Die Reaktion verläuft sehr schnell und in guter Ausbeute, wenn als Lösungsmittel Pyridin und als Katalysator etwas Kaliumhydroxid benutzt wird. Durch saure Hydrolyse kommt man zur Benzthiazolonyl-(3)-propionsäure (VI) vom Schmp. 140–141°⁵⁾. Die direkte Kondensation mit Acrylsäure, die in einer einstufigen Reaktion die gewünschte Säure liefern würde, gelang unter den gleichen und auch anderen Bedingungen nicht.

Die Struktur dieser Verbindungen läßt sich durch eine übersichtliche Synthese beweisen. Dazu wird Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure mit Thionylchlorid ins Benzthiazolonyl-(3)-acetylchlorid (VII) überführt, das nach ARNDT und EISTERT⁶⁾ mit Diazomethan zum Diazoketon (VIII) umgesetzt wird. Daraus erhält man durch Umlagerung nach WOLFF⁷⁾ in Methanol bei Gegenwart von Silberoxid Benzthiazolonyl-(3)-propionsäuremethylester (IX). Zum gleichen Ester kommt man durch Behandeln der oben dargestellten Säure (VI) mit Diazomethan. Demnach hat auch die Cyanäthylierung am N des Benzthiazolons eingesetzt. Eine weitere C-Kettenverlängerung führt vom Benzthiazolonyl-(3)-propionylchlorid (X) über das Benzthiazolonyl-(3)-äthyldiazomethylketon (XI) zum Benzthiazolonyl-(3)-buttersäureamid (XII), wenn die Umlagerung in ammoniakalischem Dioxan durchgeführt wird. Die saure Hydrolyse des Amids ergibt die Benzthiazolonyl-(3)-buttersäure (XIII).

Die dargestellten Diazoketone (VIII und XI) sind relativ beständig. Sie lassen sich gut aus Essigester oder auch aus Äthanol umkristallisieren

⁵⁾ K. FUJII, Chem. Abstr. **52**, 5417i (1958), gibt für eine auf anderem Wege dargestellte Säure einen Schmp. von 103–105° an.

⁶⁾ F. ARNDT u. B. EISTERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 204 (1935).

⁷⁾ L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. **394**, 23 (1912).

und zeigen auch beim Schmelzpunkt noch keine spontane Zersetzungstendenz.

Die Säurechloride VII und X warden mit 2-Hydrazinopyridin in Benzol zu den entsprechenden 2-Pyridyl-hydraziden XIV und XV kondensiert.

Die Struktur der dargestellten Verbindungen als N-Substitutionsprodukte des Benzthiazolons geht auch aus ihren UV-Absorptionsspektren hervor. Als Vergleichssubstanzen dienten 3-Methylbenzthiazolon und 2-Methoxy-benzthiazol. Bei der Gegenüberstellung der Spektren zeigte sich, daß die Absorptionsminima (bei 267 und 284 nm) und -maxima (bei 280,5 und 287,5 nm) der Benzthiazolonyl-(3)-carbonsäuren, die in wäßriger Lösung als Na-Salze zur Untersuchung kamen, sehr gut mit denen des 3-Methyl-benzthiazolons übereinstimmten. Weniger ausgeprägt sind das bei kürzeren Wellenlängen liegende Minimum (242,5 nm) und ein Maximum bei 246 nm, das beim 3-Methyl-benzthiazolon nur als Schulter erscheint. Das Spektrum des 2-Methoxy-benzthiazols unterscheidet sich erheblich von denen der übrigen Testsubstanzen.

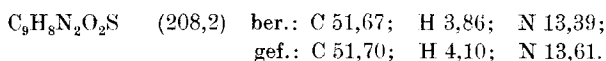
Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOETIUS bestimmt.

Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure und Derivate

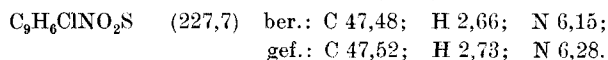
1. Benzthiazolonyl-(3)-essigsäureäthylester (II): Zu einer Lösung von 0,69 g Natrium in 50 ml absolutem Äthanol gibt man 4,53 g (0,03 Mole) Benzthiazolon und 3,7 g Chloressigsäureäthylester und erhitzt 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß. Der resultierende Kristallbrei wird abgesaugt, zur Entfernung von NaCl mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 4,50 g (63% d. Th.), Nadeln, Schmp. 96°.

2. Benzthiazolonyl-(3)-acetamid (IV) wird mit 2,8 g Chloracetamid durch 4stündiges Kochen unter Rückfluß dargestellt, wie unter 1. beschrieben. Ausbeute: 5,30 g (85% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 245–247°.



3. Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure (III): 2,08 g (0,01 Mol) IV oder 2,37 g (0,01 Mol) II werden in 50 ml konz. Salzsäure gelöst und eine Stunde im Wasserbad auf 90° erhitzt. Die nach dem Erkalten abgesaugten Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute jeweils 1,90 g (91% d. Th.), Blättchen, Schmp. 180–181°⁸⁾.

4. Benzthiazolonyl-(3)-acetylchlorid (VII): Man erhitzt 2,09 g (0,01 Mol) III mit 2 ml Thionylchlorid und 2 ml Benzol solange zum gelinden Sieden, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Lösung wird heiß filtriert und das ausgefallene Rohprodukt aus Benzol/Benzin umkristallisiert. Ausbeute: 1,70 g (75% d. Th.), Nadeln, Schmp. 125–126°.



5. Benzthiazolonyl-(3)-essigsäure-(2-pyridyl)-hydrazid (XIV): Man gibt bei 0°C zu einer Lösung von 2,27 g (0,01 Mol) VII in 20 ml Benzol tropfenweise unter Rühren eine

⁸⁾ Schmp. nach Lit. zit. ⁴⁾: 176–177°.

Lösung von 2,0 g 2-Hydrazinopyridin in 20 ml Benzol, läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht solange mit Wasser, bis im Filtrat kein Chlorid mehr nachweisbar ist. Ausbeute: 2,28 g (76% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 226—228°.

$C_{14}H_{12}N_4O_2S$ (300,3) ber.: C 56,00; H 4,03; N 18,66;
gef.: C 55,81; H 4,01; N 18,71.

6. Benzthiazolonyl-(3)-methyl Diazomethylketon (VIII): Zu einer Lösung von 1,2 g Diazomethan in 25 ml Äther läßt man unter Rühren bei 0°C eine Lösung von 2,27 g (0,01 Mol) VII in 6 ml Dioxan tropfen. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung für eine Stunde in den Eisschrank gestellt. Danach saugt man die feinen, watteartigen Nadeln ab und kristallisiert sie aus Essigester um. Ausbeute: 1,84 g (79% d. Th.), Nadeln, Schmp. 141—142°.

$C_{10}H_7N_3O_2S$ (233,3) ber.: C 51,48; H 3,02; N 18,01;
gef.: C 51,11; H 3,33; N 18,24.

β -[Benzthiazolonyl-(3)]-propionsäure und Derivate

1. β -[Benzthiazolonyl-(3)]-propionitril (V): Man löst 15,1 g (0,1 Mol) Benzthiazolon in 70 ml trockenem Pyridin, gibt 6,0 g Acrylnitril und etwas (\sim 0,3 g) KOH hinzu und erhitzt 20 Minuten auf 90° im Wasserbad. Danach wird die sich allmählich dunkel färbende Lösung in 300 ml eiskalte 2n Essigsäure eingerührt. Das sofort ausfallende Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 17,5 g (86% d. Th.), Nadeln, Schmp. 113—114°.

$C_{10}H_8N_2OS$ (204,3) ber.: C 58,79; H 3,95; N 13,72;
gef.: C 58,87; H 4,18; N 13,66.

2. β -[Benzthiazolonyl-(3)]-propionsäure (VI): 10,2 g (0,05 Mole) V werden in 150 ml konz. HCl gelöst und 30 Minuten im Wasserbad auf 90° erwärmt. Die heiße Lösung wird filtriert und nach dem Erkalten zur Vervollständigung der Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Ausbeute 9,72 g (87% d. Th.), Nadeln aus Wasser, Schmp. 140—141°.

$C_{10}H_9NO_3S$ (223,3) ber.: C 53,79; H 4,06; N 6,27;
gef.: C 53,80; H 3,90; N 6,42.

3. β -[Benzthiazolonyl-(3)]-propionylchlorid (X) erhält man aus 2,23 g (0,01 Mol) VI, wie bei der Darstellung von VII beschrieben. Die Lösung muß jedoch nach dem Filtrieren mit 5 ml Benzin verdünnt werden. Ausbeute: 1,65 g (68% d. Th.), Nadeln aus Benzol, Schmp. 67—88°.

$C_{10}H_8ClNO_2S$ (241,7) ber.: C 49,69; H 3,34; N 5,80;
gef.: C 49,75; H 3,63; N 6,01.

4. β -[Benzthiazolonyl-(3)]-propionsäuremethylester (IX): a) Man versetzt eine Aufschlammung von 2,23 g (0,01 Mol) VI in 10 ml Äther mit einer Lösung von 0,5 g Diazomethan in 15 ml Äther. Nach beendeter N_2 -Entwicklung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,15 g (91% d. Th.), Nadeln, Schmp. 59°.

b) Eine Lösung von 2,33 g (0,01 Mol) VIII in 50 ml trockenem Methanol wird mit einer Aufschlammung von 0,3 g Silberoxid in 10 ml trockenem Methanol versetzt und 5 Stunden unter starkem Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Danach filtriert man die festen Bestandteile ab und dampft das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne ein. Durch Umkristallisieren aus

Methanol unter Zusatz von Kohle erhält man 1,50 g (67% d. Th.) Nadeln vom Schmp. 59°. Mischschmp. mit unter 4a) dargestelltem IX: 59°.

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237,3) ber.: C 55,68; H 4,67; N 5,90;
gef.: C 55,93; H 4,79; N 6,02.

5. β -[Benzthiazolonyl-(3)]-äthyl diazomethylketon (XI) erhält man aus 2,41 g X analog zur Darstellung von VIII. Ausbeute: 2,0 g (80% d. Th.), Nadeln aus Essigester, Schmp. 118–119°.

$C_{11}H_9N_3O_2S$ (247,3) ber.: C 53,43; H 3,67; N 17,00;
gef.: C 53,73; H 3,47; N 16,86.

6. β -[Benzthiazolonyl-(3)]-propionsäure-(2-pyridyl)-hydrazid (XV) wird aus 2,41 g (0,01 Mol) X dargestellt, wie bei XIV beschrieben. Ausbeute: 2,50 g (79% d. Th.). Nadeln aus Essigester, Schmp. 177°.

$C_{15}H_{14}N_4O_2S$ (314,4) ber.: C 57,31; H 4,49; N 17,82;
gef.: C 57,05; H 4,79; N 17,96.

β -[Benzthiazolonyl-(3)]-buttersäure und Derivat

1. γ -[Benzthiazolonyl-(3)]-buttersäureamid (XII): Eine Lösung von 2,47 g (0,01 Mol) XI in 50 ml Dioxan wird mit 20 ml einer 20proz. NH_3 -Lösung und 3 ml 10proz. $AgNO_3$ -Lösung versetzt und 4 Stunden im Wasserbad auf 90° erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf einer Fritte gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,70 g (72% d. Th.), Nadeln, Schmp. 144–145°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,3) ber.: C 55,91; H 5,12; N 11,86;
gef.: C 56,12; H 5,32; N 11,97.

2. γ -[Benzthiazolonyl-(3)]-buttersäure (XIII) erhält man durch saure Hydrolyse von 2,36 g (0,01 Mol) XII, wie bei der Darstellung von III beschrieben. Ausbeute: 2,10 g (89% d. Th.), Blättchen aus Wasser, Schmp. 133,5–134,5°.

$C_{11}H_{11}NO_3S$ (237,3) ber.: C 55,68; H 4,67; N 5,90;
gef.: C 55,62; H 4,77; N 6,09.

Die UV-Absorptionsspektren der Benzthiazolonyl-(3)-carbonsäuren und ihrer Vergleichssubstanzen wurden mit dem Zeiss-Universalspektrophotometer VSU 1 in 10 mm Quarzküvetten gemessen. Für die Messungen wurden wäßrige Lösungen verwendet, die Säuren wurden als Na-Salze (hergestellt mit Na-äthylat in Äthanol) eingesetzt. Die Konzentration betrug 2×10^{-4} m.

Für die Ausführung der Analysen sind wir dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. H. ZINNER) zu Dank verbunden.

Rostock, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 13. März 1964.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, 705 Leipzig 5, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil: DEWAG-Werbung Leipzig, 701 Leipzig 1, Friedrich-Ebert-Str. 110, Ruf 7851. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 4; Verlag: Johann Ambrosius Barth, 701 Leipzig 1, Salomonstraße 18 B; Fernruf 27681 und 27682. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR

Printed in Germany



Druck: Paul Dünnhaupt, Köthen (IV/5/1) L 321/64