

Benzthiazolderivate, 6. Mitt.:¹

2-Azino-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazole

Von

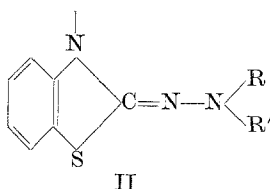
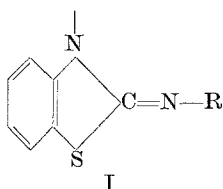
R. Riemschneider, S. Georgi und P. Nowack

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem²

(Eingegangen am 15. April 1960)

Es werden 25 2-Azino-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazole beschrieben, die unter Verwendung von 2-Hydrazono-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol als Ausgangsmaterial synthetisiert worden sind.

Wie in den vorhergehenden Mitteilungen dieser Reihe¹ gezeigt worden ist, sind Benzthiazolderivate vom Typ I und II mittels „dequartärisierender



nucleophiler Substitution“ von Benzthiazoliumsalzen leicht zugänglich geworden. I- und II-Derivate, insbesondere solche mit einer gewissen Wasserlöslichkeit, erschienen uns für eine Prüfung auf tuberculostatische Wirksamkeit interessant, da nicht nur wirksame Verbindungen mit der Thiosemicarbazon-Gruppierung III³, sondern auch der Gruppierung IV bekannt geworden sind. Denken wir an die von *L. Katz*⁴ synthetisierten 2-Benzalhydrazin-benzthiazole (V) als Benzthiazolderivate

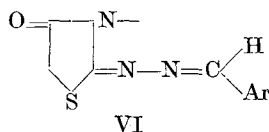
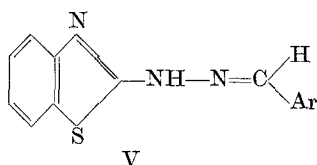
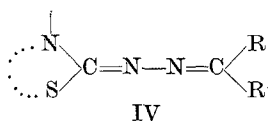
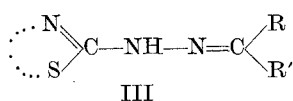
¹ 5. Mitt., Mh. Chem. **91**, 630 (1960); 2. Mitt., Z. Naturforsch. **15b**, 331 (1960).

² Anschrift für den Schriftverkehr: Prof. Dr. R. Riemschneider, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

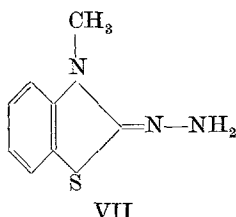
³ G. Domagla und F. Mietzsch, Naturwiss. **33**, 315 (1946).

⁴ J. Amer. Chem. Soc. **75**, 712 (1953); ebenda **73**, 4007 (1951).

(III entsprechend) sowie die tuberculostatisch wirksamen Thiazolidinderivate VI⁵ (IV entsprechend).



Zur Synthese weiterer II-Derivate wurde 2-Hydrazono-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol (VII) zunächst mit einer Reihe von Pyridin-carbonyl-



verbindungen und verwandten Heterocyclen zu 2-Azino-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazolen umgesetzt:

Mit VII umgesetzte Carbonyl- verbindung	Summenformel	Azine		
		Schmp. °C	N Ber.	N Gef.
Pyridin-2-aldehyd.....	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S	180	20,9	21,0
Pyridin-3-aldehyd.....	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S	139	20,9	21,1
Pyridin-4-aldehyd.....	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S	160—161	20,9	21,1
6-Methylpyridin-2-aldehyd	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S	163	19,8	19,8
Chinolin-2-aldehyd.....	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ S	207	17,6	18,0
Furfurol.....	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OS	123	16,3	16,6
Benzil.....	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ OS*	215	11,3	11,4
2,2'-Pyridil.....	C ₂₈ H ₂₂ N ₆ S ₂ **	278	20,9	20,8
6,6'-Dimethyl-2,2'-pyridil	C ₃₀ H ₂₆ N ₆ S ₂ **	253—254	19,9	19,5
2,6-Pyridindialdehyd.....	C ₂₃ H ₁₉ N ₇ S ₂ **	291—292	21,5	21,4

* Monoazin.

** Diazin.

Um die Wasserlöslichkeit der 2-Azino-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazole und damit unter Umständen auch ihre bakteriostatische Wirk-

⁵ Zum Beispiel R. H. Mizsoni und P. C. Eisman, J. Amer. Chem. Soc. 80, 3471 (1958).

samkeit günstig zu beeinflussen, wurde VII mit einigen Monosacchariden umgesetzt. Acetyliert man die in alkoholischer oder alkoholisch-essig-

Mit VII umgesetztes Monosaccharid	Summenformel	Azine		
		Schmp. ° C	N Ber.	N Gef.
D(+)Glucose	$C_{14}H_{19}N_3O_5S$	148—149	12,3	12,3
Pentaacetylverbindung	$C_{24}H_{29}N_3O_{10}S$	119—120	7,6	7,9
Glucosazon	$C_{22}H_{24}N_6O_4S_2$	192—194	16,8	16,5
D(+)Mannose	$C_{14}H_{19}N_3O_5S$	210	12,3	12,3
Pentaacetylverbindung	$C_{24}H_{29}N_3O_{10}S$	66	7,6	7,9
D(+)Galaktose	$C_{14}H_{19}N_3O_5S$	184	12,3	12,0
Pentaacetylverbindung	$C_{24}H_{29}N_3O_{10}S$	147	7,9	7,6
Galaktosazon	$C_{22}H_{24}N_6O_4S_2$	265—267	16,8	16,9
D(—)Fructose	$C_{14}H_{19}N_3O_5S$	159—160	12,3	12,2
Pentaacetylverbindung	$C_{24}H_{29}N_3O_{10}S$	156	7,6	7,6
L(+)Arabinose	$C_{13}H_{17}N_3O_4S$	162—163	13,5	13,1
Tetraacetylverbindung	$C_{21}H_{25}N_3O_8S$	108—109	8,8	8,9
Arabosazon	$C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$	236—237	17,9	18,1
D(—)Ribose	$C_{13}H_{17}N_3O_4S$	98	13,5	13,9
D(+)Xylose	$C_{13}H_{17}N_3O_4S$	93	14,1	14,0

saurer Lösung dargestellten Azine mittels Acetanhydrid/Pyridin, so lassen sich entsprechende Pentaacetyl-hexoseazine bzw. Tetraacetyl-pentoseazine gewinnen. Dargestellt wurden ferner die Osazone der D(+)Glucose, D(+)Galaktose und L(+)Arabinose.

Experimenteller Teil

Umsetzung von 2-Hydrazono-3-methyl-2,3-dihydro-benzthiazol (VII)

a) mit heterocyclischen Aldehyden: 0,01 Mol Aldehyd werden in der Hitze in Methanol, Äthanol oder Essigester zur Sättigung gelöst und eine kalt-gesättigte alkohol. Lösung von 0,01 Mol VII unter Rühren zugesetzt (Magnet-rührer). Die spontane Umsetzung ist spätestens nach 30 Min. Erhitzen am Rückfluß beendet. Die gelbgefärbten Kristalle der Azine werden nach Erkalten und mehrstdg. Stehen im Kühlschrank abgesaugt, mit wenig eiskaltem Alkohol und Äther gewaschen. Die Ausbeuten liegen bei 70—100%. Die erhaltenen Azine sind in organischen Lösungsmitteln in der Kälte schwerer, in der Hitze leichter löslich. Zum Umkristallisieren eignen sich bevorzugt Methanol, Äthanol oder Essigester.

b) mit Dicarbonylverbindungen: 0,02 Mol VII werden in Äthanol bzw. Chloroform in der Hitze zur Sättigung gelöst und im Falle der Darstellung des Monoazins mit 0,02 Mol, des Diazins mit 0,01 Mol der Dicarbonylverbindung tropfenweise unter Rühren versetzt. Spätestens nach 90 Min. ist die Reaktion beendet. Man läßt die abgekühlte Lösung 6 Stdn. im Kühlschrank stehen, saugt ab und wäscht mit Methanol und Äther. Die Rohausbeuten liegen zwischen 60 und 100%. Zum Umkristallisieren empfiehlt sich bevorzugt Chloroform.

c) *mit Monosacchariden*: 0,01 Mol Kohlenhydrat, gelöst in 50—200 ml Alkohol, werden mit 0,01 Mol VII 30—60 Min. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten, manchmal bereits während der Reaktion in der Hitze, beginnt die Abscheidung farbloser Kristalle der Azinoverbindungen. Mehrstdg. Stehen im Kühlschrank zur Vervollständigung der Kristallisation, Absaugen, Waschen mit eiskaltem Methanol und Äther. Die Ausbeuten betragen 50—100%. Zum Umkristallisieren eignen sich Methanol, Dioxan und Essigester.

Acetylierung der Monosaccharidazine

0,01 Mol Azin werden mit 10 g Acetanhydrid und 35—40 ml trockenem Pyridin versetzt und bis zur Homogenisierung kräftig geschüttelt. Nach 24—48stdg. Stehen bei 20° läßt man die Lösung mittels einer Pipette unter kräftigem Turbinieren in ein Becherglas mit Eiswasser eintropfen. Die farblosen, noch schmierigen Kristalle werden scharf abgesaugt, mit sehr wenig eiskaltem Methanol bzw. wenig eiskaltem Methanol/Äther (2:1) gewaschen und aus wenig Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle in 60—80% Ausbeute.

Osazone

0,02 Mol der Zuckerkomponente werden je nach den Löslichkeitsverhältnissen der entsprechenden Zucker in 10—20 ml Wasser oder Methanol gelöst und zu einer Lösung von 0,04 Mol VII in 80 ml 5proz. Essigsäure hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 2—3 Std. am Rückfluß erhitzt, wobei sich bereits der größte Teil des Osazons abscheidet. Man vervollständigt die Kristallisation durch kurzes Stehen bei 0°, wäscht die gelben Kristalle nach Absaugen mit Wasser, Methanol und Äther. Die Ausbeuten liegen bei 85—95%. Zum Umkristallisieren empfiehlt sich bevorzugt Methanol-Eisessig (3:1).