

aufgenommen und 6mal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, anschließend wird der Äther verjagt. Zurück bleibt ein Kristallbrei in nahezu quantitativer Ausbeute, der aus Äther/Petroläther umkristallisiert weiße Prismen mit dem Schmp. $104,5\text{--}106^\circ$ ergibt.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186,2) Ber.: C 58,05 H 7,57
 Gef.: C 58,24 H 7,44

Hydroxamsäuretest auf Lactone: positiv; Zeiselprobe auf Methoxylgruppen: negativ.

Äquivalentgewicht nach alkalischer Verseifung: Ber.: 186,2 bzw. 93,1
 Gef.: 185,6 bzw. 92,8

Anschrift: Prof. Dr. F. Zymalkowski, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

2335. H. Fiedler

Derivate des 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyds

Aus dem Chem. Laboratorium der Universitäts-Hautklinik Rostock

(Eingegangen am 22. November 1963)

Die antimikrobielle Wirksamkeit verschiedener Hydroxy-benzaldehyde wurde bereits häufig untersucht^{1) 2) 3)}. Dabei wurde die Überlegenheit der Benzaldehyde mit einer ortho-ständigen Hydroxylgruppe gegenüber den m- bzw. p-Hydroxy-benzaldehyden mit der Fähigkeit Chelatkomplexe zu bilden in Zusammenhang gebracht²⁾. *E. F. Schäber*³⁾ sah bei Epidermophytien ausgezeichnete Erfolge mit o-Vanillin (2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd, I).

Dagegen war die o-Stellung der Hydroxylgruppe für eine gute Wirksamkeit nicht erforderlich, wenn die Aldehyde als Thiosemicarbazone oder Isonicotinoylhydrazone geprüft wurden. Gegen *Cryptococcus neoformans* waren Vanillin-(Vanithiozone[®]) und 5-Brom-vanillin-thiosemicarbazon (Bromothiozone[®]) gut wirksam⁴⁾. Die Isonicotinoylhydrazone des Salicylaldehyds (Nupasol[®]) und o-Vanillins (INH-o-van[®]) mit einer o-Hydroxylgruppe auf der einen Seite und des Vanillins (Phtivazid[®], Vanizid[®]) und des Bourbonals mit einer p-Hydroxylgruppe auf der anderen Seite unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit^{5) 6) 7)}.

¹⁾ L. C. Felton und J. H. Brewer, *Science* (New York) 105, 409 (1947).

²⁾ K. Clarke, R. A. Cowen, G. W. Gray und E. H. Osborne, *J. chem. Soc. (London)* 1963, 168, 245.

³⁾ Z. Haut- u. Geschlechtskrankh. 12, 302 (1952).

⁴⁾ C. W. Johnson, J. W. Johner und R. P. Perry, *Antibiotics and Chemotherapy* 2, 636 (1952);
 R. P. Perry, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3591 (1954).

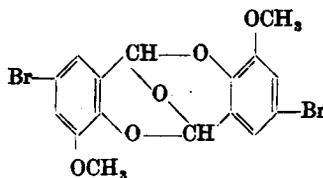
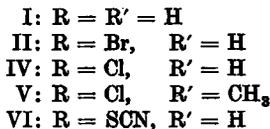
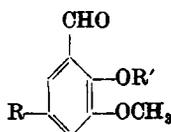
⁵⁾ S. D. Rubro, J. Edgar und G. Vaughan, *Amer. Rev. Tubercul. Pulmonary Diseases* 76, 331 (1957).

⁶⁾ P. P. T. Sah und H. Sah, *Arzneimittel-Forsch.* 8, 172 (1958).

⁷⁾ H. Schniewind und K. Soehring, *Arzneimittel-Forsch.* 8, 679 (1958).

Wir haben bereits 1956/57⁸⁾ einige Derivate von I zur Prüfung der antimykotischen Wirksamkeit dargestellt und in den letzten Jahren verschiedene von I abgeleitete Stoffgruppen hinzugefügt. Verschiedene Derivate des I wurden kürzlich von Profft und Mitarb. hergestellt und ihre antimikrobielle und oberflächenanästhesierende Wirksamkeit geprüft⁹⁾.

Außer dem bereits bekannten I-Thiosemicarbazon wurde das 2-Acetoxy-3-methoxy-benzaldehyd-thiosemicarbazon in der üblichen Weise synthetisiert. Das I-Thiosemicarbazon konnte mit Eisen(III)-chlorid nicht zum Thiodiazolderivat oxydiert werden¹⁰⁾. 5-Brom-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (II) konnte durch Bromierung von I in Eisessig (Ausbeute 73—79% d. Th.)¹¹⁾ oder in Schwefelkohlenstoff (Ausbeute 45—50% d. Th.)¹²⁾ synthetisiert werden. Mit einem basischen Katalysator (Pyridin) wurde II durch Acetanhydrid nur an der Hydroxylgruppe acetyliert, während in Anwesenheit eines sauren Katalysators (Schwefelsäure) das 5-Brom-2-acetoxy-3-methoxy-benzal-diacetat gebildet wurde. Als Nebenprodukt der letztgenannten Reaktion wurde der Anhydro-bis-(5-brom-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd) (III) gefaßt. Nach Adams und Mitarb.¹³⁾ soll unter dem Einfluß von Protonen zunächst ein „Halbacetal“ gebildet werden, das durch Reaktion mit der zweiten Aldehydgruppe unter Ringschluß und Wasserabspaltung in III übergeht. Durch Erhitzen von II in Thionylchlorid erhält man III in sehr guter Ausbeute.



III

Zur Chlorierung von I zu IV verwendeten wir mit gutem Erfolg tert.-Butylhypochlorit in Tetrachlorkohlenstoff; mit Sulfurylchlorid entstand kein verwertbares Reaktionsprodukt. Zur Prüfung auf antimikrobielle Wirksamkeit wurde IV mit Phenylhydrazin, Thiosemicarbazid und Isonicotinsäurehydrazid umgesetzt. Die Methylierung von IV mit Dimethylsulfat und Natronlauge verlief sehr langsam

⁸⁾ H. Fiedler, Dissertation Rostock 1957. Herrn Prof. Dr. H. Zinner, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Universität Rostock, sei auch an dieser Stelle für die Unterstützung der Arbeit gedankt.

⁹⁾ E. Profft, J. prakt. Chem. [4] 5, 175 (1957), Arzneimittel-Forsch. 9, 157 (1959), Arch. Pharmaz. 292, 70 (1959); E. Profft und P. Märker, J. prakt. Chem. [4] 8, 199 (1959); E. Profft und M. Schindler, Wiss. Z. T. H. Chemie Leuna-Merseburg 2, 175 (1959); E. Profft und G. Rietsch, J. prakt. Chem. [4] 11, 94 (1960).

¹⁰⁾ G. Young und W. Eyre, J. chem. Soc. (London) 79, 54 (1901).

¹¹⁾ R. C. Fuson, R. Gartner und D. H. Chadwick, J. org. Chemistry 13, 489 (1948).

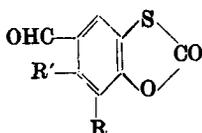
¹²⁾ E. Rupp und K. Linck, Arch. Pharmaz. 253, 33 (1915).

¹³⁾ R. Adams, M. F. Fogler und C. W. Kreger, J. Amer. chem. Soc. 44, 1127 (1922).

und benötigte zur Erzielung einer guten Ausbeute an V einen großen Überschuß Dimethylsulfat. Bei der Umsetzung von IV mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton kondensierte das Aceton zum Teil mit der Aldehydcarbonylgruppe zum 5-Chlor-2,3-dimethoxy-benzyliden-aceton, das auch aus V und Aceton in alkalischer Lösung gewonnen werden konnte.

Als Vertreter der bisher biologisch nicht untersuchten Rhodansalicylaldehyde wurde aus I, Natriumrhodanid und Brom in Eisessig der 5-Rhodan-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (VI) hergestellt; in methanolischer Lösung trat keine Umsetzung ein. Auch dieser Aldehyd wurde durch das Phenylhydrazon, Thiosemicarbazon und Isonicotinoylhydrazon charakterisiert.

Bei der Rhodanierung von Vanillin wird zwischen der Hydroxyl- und der orthoständigen Rhodangruppe der Ring zu einem 2-Imino-1,3-benzoxathiol geschlossen¹⁴). Durch Erhitzen in saurer Lösung wird daraus das 5-Formyl-7-methoxy-2-oxo-1,3-benzoxathiol (VII) erhalten. Außer dem Phenylhydrazon und Thiosemicarbazon wurde von VII auch das Oxim dargestellt, das mit siedendem Acetanhydrid zum 5-Cyan-7-methoxy-2-oxo-1,3-benzoxathiol dehydratisiert wurde. Die Rhodanierung des 2,4-Dihydroxy-benzaldehyds dürfte in Analogie zu Resorcin¹⁴) in 5-Stellung erfolgen und zu VIII führen. 4-Hydroxy-benzaldehyd und 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd reagierten unter den gewählten Bedingungen nicht mit Dirhodan in Eisessig. Die Rhodanierung mit Kupfersulfat und Ammoniumrhodanid führte bei den Hydroxybenzaldehyden zu keinem Erfolg.



VII: R = OCH₃, R' = H

VIII: R = H, R' = OH

Einige in 2- und in 1,2-Stellung substituierte Benzimidazole und Benzthiazole besitzen bakteriostatische, fungistatische und virucide Eigenschaften¹⁵⁻¹⁸). Während der Wirkungsabfall vom 2-(α -Pyridyl)-benzimidazol zu den β - und γ -Isomeren¹⁹) und vom 2-(2'-Hydroxy-phenyl)- zum 2-(4'-Hydroxyphenyl)-benzimidazol²⁰) mit der Fähigkeit zur Chelatkomplexbildung parallel geht, kann diese

¹⁴) H. Fiedler, Chem. Ber. 95, 1771 (1962).

¹⁵) D. Jerchel, H. Fischer und M. Kracht, Liebigs Ann. Chem. 575, 162 (1952); D. Jerchel, M. Kracht und K. Krücker, ebenda 590, 232 (1954).

¹⁶) S. Herrling, H. Sous, W. Krüpe, G. Osterloh und H. Mückter, Arzneimittel-Forsch. 9, 489 (1959); H. D. Cossey, C. J. Sharpe und F. F. Stephens, J. chem. Soc. (London) 1963, 4322.

¹⁷) J. Kimmig und H. Rieth, Arzneimittel-Forsch. 3, 267 (1953).

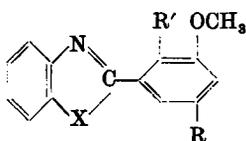
¹⁸) T. Zaolnai, Zbl. Bakteriol., Parasitenkunde, Infektionskrankh. Hyg., I. Abt. Orig. 175, 553 (1959).

¹⁹) J. L. Walter und H. Freiser, Analytic. Chem. 26, 217 (1954).

²⁰) Diess., ebenda 25, 127 (1953).

Theorie nicht die gute Wirksamkeit der 2-Phenyl- und 2-(α -Furyl)-benzimidazole erklären¹⁷⁾.

Zur Klärung dieses Problems wurden für mikrobiologische Untersuchungen die in 2-Stellung substituierten Benzimidazole IX, X, XI und XII hergestellt, indem o-Phenylendiamin mit I, II, IV und V in Nitrobenzol¹⁵⁾ erhitzt wurde. Durch Eintragen von 2 Mol I in eine salzsaure Lösung von 1 Mol o-Phenylendiamin¹⁸⁾ entstand XIII. Dagegen konnte durch Kondensation der erwähnten Substanzen in Eisessig²¹⁾ kein einheitliches Reaktionsprodukt gewonnen werden.



- IX: X = NH, R = H, R' = OCH₃
 X: X = NH, R = Br, R' = OH
 XI: X = NH, R = Cl, R' = OH
 XII: X = NH, R = Cl, R' = OCH₃
 XIII: X = NCH₂C₆H₃(OH) (OCH₃)_{2,3'}; R = H, R' = OH
 XIV: X = S, R = H, R' = OH
 XV: X = S, R = Cl, R' = OH

Bei der Umsetzung von o-Aminophenol mit I in siedendem Nitrobenzol wurde zwar das 2-(2'-Hydroxy-3'-methoxy-benzal-amino)-phenol gebildet, während die mit anderen Aldehyden dabei beschriebene²²⁾ cyclisierende Dehydrierung zum Benzoxazol ausblieb. Der Ringschluß zum Benzoxazol gelang auch nicht durch Erhitzen mit Chloranil, Benzoylperoxid und N-Bromsuccinimid²³⁾.

Zur Darstellung der Benzthiazole verwendeten wir das leicht zugängliche und beständige Zinksalz des o-Aminothiophenols. Die von *M. T. Bogert* und *A. Stull*²⁴⁾ beschriebene Kondensation von 1 Mol Zink-o-aminothiophenolat mit 2 Mol I in Eisessig unter Durchleiten von Schwefelwasserstoff lieferte XIV nur in geringer Ausbeute. Wesentlich günstiger war die Verwendung äquimolarer Mengen der Reaktionspartner in Eisessig und die Bindung der Zinkionen durch Dinatrium-dihydrogenäthylendiamintetraacetat. Diese neuartige Methode bewährte sich bei der Umsetzung mit I, IV, VII und Salicylaldehyd.

In geringer Ausbeute konnte aus I und 2-Hydroxy-acetophenon in alkalischer Lösung das 2,2'-Dihydroxy-3-methoxy-chalkon dargestellt werden.

Da die Carbonsäurehydrazone einiger Aldehyde antimikrobielle Wirksamkeit besitzen, lag es nahe, auch die *Girard*-Hydrazone auf ihre hemmende Wirkung zu testen. Das *Girard*-T-Hydrason des 5-Nitro-furfurols unterdrückt zwar die Infektion mit *Trypanosoma cruzi* bei der Maus²⁵⁾, hat jedoch nur einen geringen fungistati-

²¹⁾ *V. V. Somayajulu* und *N. V. Subba Rao*, Proc. Indian. Acad. Sci., Sect. A 43, 173 (1956).

²²⁾ Diess., Current Sci. 25, 86 (1956).

²³⁾ *F. F. Stephens* und *J. D. Bower*, J. chem. Soc. (London) 1949, 2971.

²⁴⁾ *J. Amer. chem. Soc.* 47, 3078 (1925); *D. S. Deshpande* und *N. V. Subba Rao*, J. sci. ind. Res., Sect. B 16, 136 (1957).

²⁵⁾ *A. Packchianian*, Antibiotics and Chemotherapy 7, 13 (1957).

schen Effekt gegenüber Dermatophyten²⁶). *Girard*-Hydrazone von 5-Halogen-salicylaldehyden werden zur Bekämpfung der Hühnercoccidiose empfohlen²⁷). Wir haben *Girard*-P-Reagens mit 5-Brom- und 3,5-Dibrom-salicylaldehyd in guter Ausbeute kondensiert, während die entsprechenden Kondensationsprodukte mit Salicylaldehyd und I nicht analysenrein erhalten wurden. Da die Verbindungen gegen pathogene Pilze völlig versagten, wurde diese Richtung nicht weiter verfolgt.

Bei der Darstellung der 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure nach *Rupp* und *Linck*¹²) wollten wir statt von dem I-Benzolsulfonat von dem uns leichter zugänglichen I-p-Toluolsulfonat ausgehen. Die Ausbeute war jedoch schlecht, da sowohl unverändertes Ausgangsmaterial als auch überoxydierte 2-(p-Carboxybenzolsulfonyloxy)-3-methoxy-benzoesäure anfiel.

Über die Ergebnisse der in vitro Hemmversuche gegenüber Dermatophyten und Bakterien wird an anderer Stelle berichtet werden.

Die Analysen wurden z. T. im Institut für Organische Chemie der Universität Rostock durchgeführt. Wir danken Herrn Prof. Dr. *H. Zinner* für sein freundliches Entgegenkommen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. wurden auf dem Mikroheiztisch nach *Boëtius* bestimmt.

1. 2-Acetoxy-3-methoxy-benzaldehyd-thiosemicarbazon

Darstellung durch Erhitzen äquimolarer Mengen von I und Thiosemicarbazid in Äthanol. Ausbeute 97% d. Th., Schmp. 208—209° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ (267,3)	Ber.: C 49,42	H 4,90	N 15,72
	Gef.: C 49,33	H 4,79	N 15,61

2. 5-Brom-3-methoxy-2-acetoxy-benzaldehyd

0,01 Mol II werden mit 0,02 Mol Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 24 Std. stehengelassen, anschließend mit 50 ml Wasser versetzt und die ausgefallene Substanz aus Benzin/Benzol (4:1) umkristallisiert. Ausbeute 81% d. Th., Prismen, Schmp. 112°.

$C_{10}H_9BrO_4$ (273,1)	Ber.: C 43,97	H 3,32
	Gef.: C 43,86	H 3,46

3. 5-Brom-3-methoxy-2-acetoxy-benzal-diacetat

Der Suspension von 2,3 g II in 20 ml Acetanhydrid setzt man 0,2 ml konz. Schwefelsäure zu. Das Gemisch erwärmt sich auf 40°, und außer 80 mg Anhydroverbindung III (s. u.) geht alles in Lösung. Nach 2 Tagen wird die filtrierte Lösung in 100 ml Eiswasser eingegossen. Ausbeute 2,95 g (78% d. Th.), Prismen aus Äthanol. Die Substanz existiert in 2 Modifikationen, die bei 118—119° bzw. 123—123,5° schmelzen.

$C_{14}H_{15}BrO_7$ (375,2)	Ber.: C 44,83	H 4,03
	Gef.: C 45,02	H 3,95

²⁶) *W. C. Ward, J. P. Frytherch* and *D. L. Cramer*, *J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit.* 37, 317 (1948).

²⁷) *Amer. Pat.* 2670348 (1954); *C.* 1956, 1389.

4. 2,8-Dibrom-4,10-dimethoxy-6,12-epoxy-6,12-dibenzo[b,f][1,5]dioxocin (III)

a) Die Entstehung dieser Verbindung als Nebenprodukt bei der Triacetylierung von II wurde unter 3. beschrieben.

b) 0,01 Mol II werden mit 0,015 Mol Acetanhydrid, 5 ml Benzol und 1 Tropfen 4 n H_2SO_4 versetzt. Nach 24 Std. wird abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 28% d. Th., Prismen, Schmp. 265—266°.

c) 0,01 Mol II werden in 20 ml Thionylchlorid 3 Std. am Rückfluß erhitzt. Ausbeute 82% d. Th.

$C_{16}H_{12}Br_2O_5$ (444,1)	Ber.: C 43,27	H 2,72
	Gef.: C 43,05	H 2,88

5. 2-p-Toluolsulfonyloxy-3-methoxy-benzaldehyd

Zu 15,2 g (0,1 Mol) I in 20 ml Pyridin gibt man 19 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfochlorid in 25 ml Pyridin, läßt 24 Std. bei Raumtemperatur stehen und erhitzt 2 Std. auf 50°. Durch Eingießen in 250 ml 5proz. Salzsäure wird das Reaktionsprodukt abgeschieden. Ausbeute 28,4 g (93% d. Th.), Prismen aus 70proz. Äthanol, Schmp. 94—94,5°.

$C_{15}H_{14}O_6S$ (306,3)	Ber.: C 58,81	H 4,61
	Gef.: C 58,54	H 4,58

6. 2-p-Toluolsulfonyloxy-3-methoxy-benzoesäure

15,3 g (0,05 Mol) 2-p-Toluolsulfonyloxy-3-methoxy-benzaldehyd und 8 g Magnesiumsulfat werden in 80 ml Wasser auf 80° erwärmt und unter Rühren 270 ml 3proz. Kaliumpermanganatlösung zugetropft. Nach 1 Std. wird mit Natriumhydrogensulfidlösung entfärbt, die Substanz nach 12 Std. abgesaugt. (Aus dem Filtrat kann mit Salzsäure eine höherschmelzende Substanz ausgefällt werden; s. u.). Durch Aufschwemmen in 5proz. Natriumcarbonatlösung wird die Säure in Lösung gebracht, 7,75 g der Ausgangsverbindung bleiben zurück. Die gewünschte Säure wird aus der alkalischen Lösung mit Salzsäure gefällt und aus 70proz. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 3,87 g (49% d. Th.), Körner, Schmp. 168—168,5°.

$C_{15}H_{14}O_6S$ (322,3)	Ber.: C 55,90	H 4,38
	Gef.: C 56,14	H 4,36

7. 2-(p-Carboxybenzolsulfonyloxy)-3-methoxy-benzoesäure

In der vorstehend beschriebenen Synthese werden aus dem Filtrat des Oxydationsansatzes 1,26 g einer höherschmelzenden Substanz durch Salzsäure ausgefällt. Nadeln und Prismen aus wäbrigem Äthanol, Schmp. 268—269° (Zers.). Die Substanz reagierte nicht mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.

$C_{15}H_{12}O_8S$ (352,3)	Ber.: C 51,13	H 3,44
	Gef.: C 51,37	H 3,51

8. 5-Chlor-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (IV)

0,02 Mol I in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff werden tropfenweise mit 0,02 Mol tert.-Butylhypochlorit versetzt. Nach Zugabe der ersten Tropfen muß man den Reaktionsbeginn abwarten, da sonst bei längerer Verzögerung das Gemisch durch eine heftige Reaktion aus dem Gefäß geschleudert wird. Unter langsamer Erwärmung auf 45° wird der Tetrachlorkohlenstoff i. Vak. entfernt. Ausbeute 61—67% d. Th., gelbliche Blättchen aus 70proz. Äthanol oder aus Benzol, Schmp. 118—119°.

$C_9H_7ClO_3$ (186,6)	Ber.: C 51,49	H 3,77	Cl 19,00
	Gef.: C 51,56	H 3,74	Cl 18,96

Phenylhydrazon: Umsetzung durch Erhitzen in 50proz. Essigsäure. Ausbeute 79% d. Th., bräunliche Nadeln aus wäßrigem Äthanol, Schmp. 155,5—156°.

$C_{14}H_{13}Cl N_2O_2$ (274,7)	Ber.: C 60,77	H 4,74	N 10,12
	Gef.: C 61,06	H 4,90	N 10,48

Thiosemicarbazon: IV und Thiosemicarbazid werden 1 Std. in wäßrigem Äthanol erhitzt. Ausbeute 98% d. Th., Nadeln, Schmp. 232—233° (zur Analyse aus wäßriger Essigsäure).

$C_8H_{10}Cl N_3O_2S$ (259,7)	Ber.: C 41,62	H 3,88	N 16,18
	Gef.: C 41,70	H 4,08	N 15,89

Isonicotinoylhydrazon: Äquimolare Mengen IV und Isonicotinoylhydrazin werden 1 Std. in Äthanol erhitzt. Ausbeute 94% d. Th., Nadeln aus viel Äthanol oder Amylalkohol, Schmp. 242—243,5° (Zers.).

$C_{14}H_{12}Cl N_3O_3$ (305,7)	Ber.: C 55,00	H 3,96	N 13,74
	Gef.: C 55,08	H 4,12	N 14,02

9. 5-Chlor-2,3-dimethoxy-benzaldehyd (V)

1,85 g IV löst man in 50 ml 2proz. Natronlauge und läßt 8 g Dimethylsulfat unter Rühren bei 50° zutropfen. Durch Zugabe weiterer Natronlauge hält man ein alkalisches Milieu aufrecht. Die ausgefallene Substanz wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1,24 g (62% d. Th.), Nadeln, Schmp. 97,5—98°. Durch Ansäuern des alkalischen Filtrates werden 0,40 g Ausgangsverbindung zurückgewonnen.

$C_9H_9ClO_3$ (200,6)	Ber.: C 53,88	H 4,52
	Gef.: C 53,87	H 4,64

10. 5-Chlor-2,3-dimethoxy-benzyliden-aceton

a) 1,86 g IV in 30 ml trockenem Aceton werden mit 2 ml Dimethylsulfat und 4 g Kaliumcarbonat 15 Std. am Rückfluß erhitzt. Die anorganische Substanz wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Der Rückstand der vereinigten Acetonfiltrate wird aus Äthanol/Toluol (9:1) umkristallisiert. Dabei scheidet sich zunächst das Kondensationsprodukt ab und nach längerem Stehenlassen ein Gemisch aus demselben und V. Ausbeute 0,64 g, gelbe Prismen, Schmp. 160—161°.

b) 1 g V in 5 ml Aceton werden mit 30proz. Natronlauge versetzt und 1 Std. auf 50° erwärmt. Danach wird die Lösung mit Wasser verdünnt, neutralisiert und die ausgeschiedene Substanz aus Äthanol/Toluol (9:1) umkristallisiert. Ausbeute 0,32 g (27% d. Th.), Schmp. 158,5—160°.

$C_{12}H_{13}ClO_3$ (240,7)	Ber.: C 59,88	H 5,44
	Gef.: C 59,94	H 5,18

11. 5-Rhodan-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd (VI)

15,2 g (0,1 Mol) I und 18 g (0,22 Mol) Natriumrhodanid löst man in 150 ml Eisessig und läßt bei 5—8° unter Rühren 16 g (0,1 Mol) Brom in 40 ml Eisessig zutropfen. Nach 30 Min. verdünnt man mit 100 ml Wasser und kristallisiert die ausgefallene Substanz aus Benzin um. Ausbeute 7,9—8,8 g (38—42% d. Th.), gelbe Blättchen, Schmp. 107—107,5°.

$C_9H_7NO_3S$ (209,2)	Ber.: C 51,67	H 3,38	N 6,69	S 15,33
	Gef.: C 51,65	H 3,73	N 6,87	S 15,52

Phenylhydrazon: Ausbeute 84% d. Th., Nadeln aus Äthanol, Schmp. 178,5—179°.

$C_{15}H_{13}N_3O_2S$ (299,4)	Ber.: C 60,17	H 4,38	N 14,03
	Gef.: C 60,01	H 4,29	N 14,04

Isonicotinylhydrazon: Ausbeute 97% d. Th., gelbe Nadelchen, Schmp. 240—242° (Zers.).

$C_{15}H_{12}N_4O_3S$ (328,4)	Ber.: C 54,86	H 3,69	N 17,06
	Gef.: C 55,00	H 3,98	N 16,82

Thiosemicarbazon: Ausbeute 95% d. Th., Schmp. 232—234,5° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_4O_2S_2$ (282,4)	Ber.: C 42,54	H 3,58	N 19,84
	Gef.: C 42,53	H 3,82	N 19,96

12. 5-Formyl-7-methoxy-2-oxo-1,3-benzoxathiol (VII)

15,2 g (0,1 Mol) Vanillin und 20,2 g (0,25 Mol) Natriumrhodanid löst man in 150 ml Eisessig und läßt bei 10—12° 16 g (0,1 Mol) Brom in 40 ml Eisessig unter Rühren tropfen. Nach 1 Std. saugt man ab, wäscht den Rückstand mit 25 ml heißem Eisessig, erhitzt das Filtrat mit 80 ml 5proz. Salzsäure und 300 ml Äthanol zum Sieden und filtriert heiß. Die ausgeschiedene Substanz kristallisiert man aus 60proz. Äthanol um. Ausbeute 6,4—7,1 g (31–34% d. Th.), gelbliche Nadeln, Schmp. 163,5—164°.

$C_9H_6O_4S$ (210,2)	Ber.: C 51,42	H 2,88	S 15,26
	Gef.: C 51,14	H 2,98	S 16,01

Phenylhydrazon: Braune Nadeln aus Äthanol, Schmp. 184—185°.

$C_{15}H_{12}N_2O_3S$ (300,3)	Ber.: C 59,99	H 4,03	N 9,33
	Gef.: C 59,82	H 3,75	N 9,40

Oxim: Ausbeute 79% d. Th., Nadeln aus Äthanol, Schmp. 183—184,5°.

$C_9H_7NO_4S$ (225,2)	Ber.: C 48,00	H 3,14	N 6,23
	Gef.: C 47,81	H 3,42	N 6,28

13. 5-Cyan-7-methoxy-2-oxo-1,3-benzoxathiol

2,25 g VII-Oxim erhitzt man mit 20 ml Acetanhydrid 3 Std. am Rückfluß und verrührt die Lösung nach dem Abkühlen mit Eiswasser. Ausbeute 1,82 g (88% d. Th.), Nadeln aus Äthanol, Schmp. 225,5—227°.

$C_9H_5NO_3S$ (207,2)	Ber.: C 52,17	H 2,43	N 6,76
	Gef.: C 52,41	H 2,80	N 6,86

14. 5-Formyl-6-hydroxy-2-oxo-1,3-benzoxathiol (VIII)

13,8 g (0,1 Mol) 2,4-Dihydroxy-benzaldehyd in 150 ml Eisessig werden mit einer Lösung von 40,5 g (0,5 Mol) Natriumrhodanid in 50 ml Wasser versetzt und bei 8—10° unter Rühren 40 g (0,25 Mol) Brom in 50 ml Eisessig zutropft. Danach rührt man 1 Std. bei Raumtemperatur und 30 Min. bei 90°. Die ausgeschiedene Substanz wird abgesaugt und mehrmals mit Toluol ausgekocht (Ausbeute 2,1 g). Aus dem Filtrat können noch 0,35 g gewonnen werden, wenn man die heiße Lösung mit 500 ml Wasser verdünnt. Gesamt-ausbeute 2,45 g (25% d. Th.), gelbliche Nadelchen, Schmp. 233—235° (geringes vorheriges Sintern).

$C_9H_4O_4S$ (196,2)	Ber.: C 48,97	H 2,06
	Gef.: C 49,05	H 2,29

15. 2-(2'-Hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-benzimidazol (IX)

10,8 g (0,1 Mol) *o*-Phenylendiamin und 15,2 g (0,1 Mol) I werden in 50 ml redestilliertem Nitrobenzol 30 Min. auf 190° erhitzt, der Niederschlag abgesaugt und aus Xylol oder

Amylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 18—19,8 g (75—83% d. Th.), Prismen, Schmp. 282—282,5°.

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240,3)	Ber.: C 69,97	H 5,04	N 11,65
	Gef.: C 70,13	H 5,16	N 11,52

16. 2-(5'-Brom-2'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-benzimidazol (X)

Aus 2,31 g (0,01 Mol) II und 1,08 g (0,01 Mol) o-Phenylendiamin wird durch Erhitzen in 5 ml Äthanol die Schiffsche Base gebildet. Nach Zugabe von 8 ml Nitrobenzol destilliert man unter ständiger Temperatursteigerung das Äthanol ab und erhitzt die dunkle Lösung 15 Min. auf 190°. Der dunkle Niederschlag wird aus Äthanol/Toluol (9 : 1) umkristallisiert. Ausbeute 1,61—1,82 g (51—58% d. Th.), gelbliche Nadeln, Schmp. 238°.

$C_{14}H_{11}BrN_2O_2$ (319,2)	Ber.: C 52,68	H 3,48	N 8,78
	Gef.: C 52,71	H 3,32	N 8,64

17. 2-(5'-Chlor-2'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-benzimidazol (XI)

Aus 1,87 g (0,01 Mol) IV und 1,08 g (0,01 Mol) o-Phenylendiamin erhält man, wie unter 15. beschrieben, 1,70 g XI (62% d. Th.), Nadeln aus Xylol, Schmp. 259—260°.

$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$ (274,7)	Ber.: C 61,21	H 4,04	N 10,20
	Gef.: C 61,53	H 4,14	N 10,32

18. 2-(5'-Chlor-2',3'-dimethoxy-phenyl)-benzimidazol (XII)

Darstellung nach 15. Ausbeute 32% d. Th., Nadeln aus Toluol, Schmp. 226—227°.

$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ (288,7)	Ber.: C 62,41	H 4,54	N 9,70
	Gef.: C 62,08	H 4,27	N 9,98

19. 1-(2'-Hydroxy-3'-methoxy-benzyl)-2-(2'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-benzimidazol (XIII)

6,4 g (0,042 Mol) I in 20 ml Äthanol läßt man in einem Strahl zu 2,2 g (0,02 Mol) o-Phenylendiamin in 8 ml Wasser und 3 ml HCl (d = 1,19) zufließen. Die Temperatur steigt auf 35°. Nach 30 Min. wird vorsichtig mit 5proz. Ammoniak neutralisiert und die schmierige Substanz aus Alkohol und danach aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 3,6—4,1 g (48—55% d. Th.), Nadeln, Schmp. 177—179°.

$C_{22}H_{20}N_2O_4$ (376,4)	Ber.: C 70,19	H 5,36	N 7,45
	Gef.: C 70,10	H 5,40	N 7,51

20. 2-(2'-Hydroxy-3'-methoxy-benzal-amino)-phenol

a) 0,1 Mol I und 0,1 Mol o-Aminophenol erhitzt man in 150 ml Äthanol 3 Std. am Rückfluß. Ausbeute 68% d. Th., rote Nadeln aus Äthanol, Schmp. 193,5—194°.

b) Istdg. Erhitzen der Komponenten in Nitrobenzol auf 180° ergibt eine Ausbeute von 56% d. Th. Die cyclisierende Dehydrierung mit Benzoylperoxid, N-Bromsuccinimid und Chloranil in Xylol mißlingt.

$C_{14}H_{15}NO_3$ (242,3)	Ber.: C 69,11	H 5,38	N 5,75
	Gef.: C 69,39	H 5,63	N 5,85

21. 2-(2'-Hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-benzthiazol (XIV)

a) 1,56 g (0,01 Mol) Zink-o-aminothiophenolat, 1,52 g (0,01 Mol) I und 4 g Dinatrium-dihydrogen-ÄDTA erhitzt man in 50 ml Eisessig 4 Std. auf 50°. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und mit Benzol ausgekocht. Die nach dem Abdampfen des Benzols

gewonnene Substanz wird aus Äthanol umkristallisiert. Durch Verdünnen des Eisessigfiltrates kann man noch eine geringe Menge XIV gewinnen. Ausbeute 1,26—1,5 g (49—58% d. Th.), Prismen, Schmp. 163,5—164°. Durch mehrstdg. Kochen in Nitrobenzol wird die Substanz nicht verändert.

b) 0,01 Mol Zink-o-amino-thiophenolat und 0,02 Mol I werden in 50 ml Eisessig aufgeschwemmt und 30 Min. ein schneller H₂S-Strom eingeleitet. Nach 3 Std. wird die ausgeschiedene Substanz entfernt, der Eisessig mit 500 ml Wasser verdünnt und die ausgefallene Substanz mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 15% d. Th.

C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ S (257,3)	Ber.: C 65,34	H 4,31	N 5,45
	Gef.: C 65,21	H 4,50	N 5,45

22. 2-(5'-Chlor-2'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-benzthiazol (XV)

IV, Zink-o-amino-thiophenolat und Dinatriumdihydrogen-ÄDTA werden wie unter 21a) umgesetzt. Ausbeute 54% d. Th., gelbliche Nadeln aus Toluol, Schmp. 207,5—208°.

C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₂ S (291,8)	Ber.: C 57,63	H 3,46	N 4,81
	Gef.: C 57,53	H 3,57	N 5,09

23. 2-(2'-Hydroxy-phenyl)-benzthiazol

Umsetzung entsprechend 21a). Ausbeute 59% d. Th., Nadeln aus wäßrigem Äthanol, Schmp. 131—132°. Lit.²⁸⁾: Schmp. 132—133°.

24. 2-(7'-Methoxy-2'-oxo-1',3'-benzoxathioly-[5'])-benzthiazol

Synthese mit VII entsprechend 21a). Ausbeute 62% d. Th., gelbliche Nadeln aus Amylalkohol oder Xylol, Schmp. 187—188°. Eine zweite Modifikation schmilzt bei 174—175°.

C ₁₅ H ₉ NO ₃ S ₂ (315,4)	Ber.: C 57,12	H 2,88	N 4,44	S 20,33
	Gef.: C 57,14	H 3,01	N 4,74	S 20,58

25. 2,2'-Dihydroxy-3-methoxy-chalkon

0,02 Mol I und 0,02 Mol o-Hydroxy-acetophenon in 80 ml Äthanol werden mit 18 g 50proz. Natronlauge unter Kühlung versetzt, 6 Tage stehengelassen und danach mit 5proz. Essigsäure neutralisiert. Ausbeute 1,42—1,77 g (26—33% d. Th.), orange Blättchen aus Äthanol, Schmp. 184—185°.

C ₁₆ H ₁₄ O ₄ (270,3)	Ber.: C 71,09	H 5,23
	Gef.: C 71,38	H 5,15

26. Pyridiniumchlorid-acetylhydrazon des 3,5-Dibrom-salicylaldehyds

2,8 g (0,1 Mol) 3,5-Dibromsalicylaldehyd und 2,0 g (0,1 Mol) Girard-Reagens P werden in 70 ml abs. Äthanol und 4 ml Eisessig 30 Min. zum Sieden erhitzt. Ausbeute 3,68 g (82% d. Th.), gelbe Nadeln aus Äthanol, Schmp. 247—249° (Zers.).

C ₁₄ H ₁₃ Br ₂ ClN ₃ O ₂ (449,6)	Ber.: C 37,40	H 2,70	N 9,35
	Gef.: C 37,73	H 3,34	N 9,71

27. Pyridiniumchlorid-acetylhydrazon des 5-Bromsalicylaldehyds

Synthese wie vorstehend. Ausbeute 69% d. Th., Prismen, Schmp. 243—244° (Zers.).

C ₁₄ H ₁₃ BrClN ₃ O ₂ (370,7)	Ber.: C 45,35	H 3,54	N 11,34
	Gef.: C 45,09	H 3,72	N 10,95

²⁸⁾ R. G. Charles und H. Freiser, J. org. Chemistry 18, 422 (1953).