

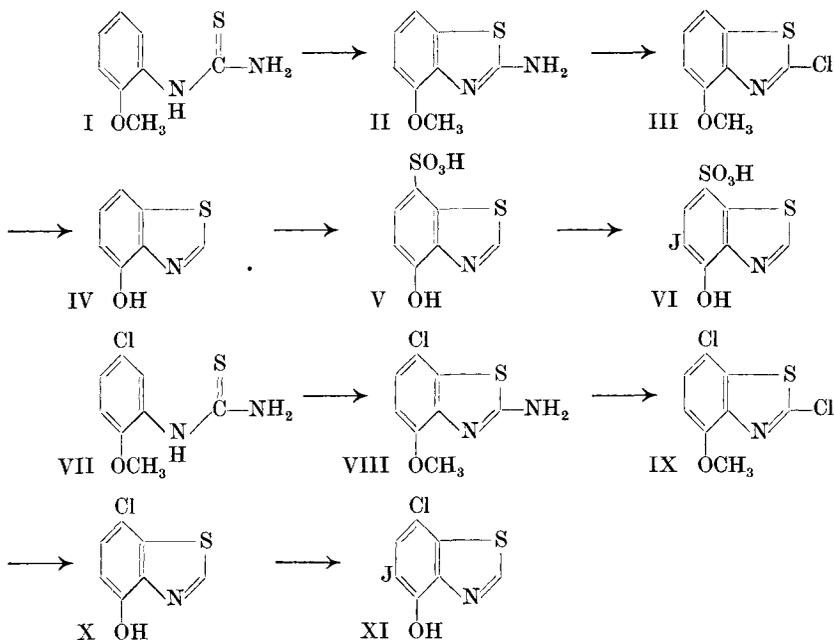
## 54. Über isostere und strukturähnliche Verbindungen XVI.

### Zur Kenntnis des 4-Oxy-benzthiazols

von H. Erlenmeyer und H. Ueberwasser.

(24. III. 42.)

In früheren Arbeiten<sup>1)</sup> haben wir über die Darstellung und die Eigenschaften des 4-Oxy-benzthiazols berichtet, das sich, wie neuere Versuche zeigten, auch für Trennungsoperationen verwenden lässt<sup>2)</sup>. Die erste Synthese des 4-Oxy-benzthiazols wurde ausgehend vom Formyl-o-anisidin über das 2-Mercapto-4-methoxy-benzthiazol durchgeführt. Dieses Verfahren ist umständlich und wenig ergiebig. Im folgenden wollen wir über eine vor einiger Zeit<sup>3)</sup> ausgearbeitete vorteilhaftere Synthese des 4-Oxy-benzthiazols und im Zusammenhang damit auch über die Darstellung einiger Derivate berichten.



Die Synthesen gehen von Aryl-thioharnstoffen aus und führen unter Benützung der Ringschlussmethode von *Hugershoff*<sup>4)</sup> zu den

<sup>1)</sup> H. Erlenmeyer, H. Ueberwasser und H. M. Weber, *Helv.* **21**, 709 (1938); H. Erlenmeyer und H. Ueberwasser, *Helv.* **21**, 1695 (1938).

<sup>2)</sup> H. Erlenmeyer und E. H. Schmid, *Helv.* **24**, 1159 (1941); H. Erlenmeyer, J. von Steiger und W. Theilheimer, *Helv.* **25**, 511 (1942).

<sup>3)</sup> Siehe Diss. H. Ueberwasser, Basel 1940.

<sup>4)</sup> B. **36**, 3121 (1903).

entsprechenden 2-Amino-benzthiazol-Derivaten. Für die Verwandlung dieser Verbindungen über die Diazotate in die entsprechenden Benzthiazol-Verbindungen wurde ein besonderes Diazotierungsverfahren ausgearbeitet.

Die einzelnen Stufen der Synthesen und die wichtigsten<sup>1)</sup> gewonnenen Derivate sind aus den Formeln S. 515 ersichtlich.

### Experimenteller Teil.

#### Synthese des 4-Oxy-benzthiazols.

2-Methoxy-phenyl-thioharnstoff (I). Abweichend von den Angaben der Literatur<sup>2)</sup> erwies es sich als günstig, die Umlagerung des rhodanwasserstoffsäuren Anisidins in ziemlich verdünnter Lösung vorzunehmen. Auf diese Weise lässt sich die Bildung von N, N'-2,2'-Dianisyl-thioharnstoff auf 2—5% des Hauptproduktes beschränken.

123 g o-Anisidin werden in verdünnter Salzsäure (93 cm<sup>3</sup> konz. HCl, d = 1,19; 500 cm<sup>3</sup> Wasser) gelöst. Diese Lösung wird unter Rühren zu einer Lösung von 160 g Ammoniumrhodanid in 3½ Liter Wasser gegeben. Man erwärmt und lässt unter Rühren so lange am Rückfluss sieden, bis sich die Lösung trübt (wobei man für Abzug von Abgasen sorgt). Dann lässt man erkalten, rührt aber noch so lange weiter, bis der 2-Methoxy-phenyl-thioharnstoff, der zuerst in Form feiner Öltröpfchen ausfällt, sich krystallin abzuscheiden beginnt. Nach dem Abkühlen (am besten über Nacht) hat sich ein gut krystallisiertes Produkt gebildet, welches abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird.

Aus dem Filtrat können noch weitere Mengen<sup>1)</sup> gewonnen werden, so dass man leicht zu Ausbeuten von über 90% der Theorie gelangt.

2-Amino-4-methoxy-benzthiazol (II). 45 g 2-Methoxy-phenyl-thioharnstoff werden in 200 cm<sup>3</sup> trockenem Chloroform aufgeschwemmt und unter Umschwenken 41 g Brom in 100 cm<sup>3</sup> Chloroform auf einmal zugesetzt. Das Gemisch wird nun so lange durch Kühlung unterhalb 30° gehalten, bis sich unter dem Chloroform eine zweite rote, homogen flüssige Schicht gebildet hat. Dann wird unter Rückfluss erwärmt, bis die Bromwasserstoffentwicklung beendet ist (20—30 Minuten). Hierbei verfestigt sich die untere Zone unter Bildung des Hydrobromides von 2-Amino-4-methoxy-benzthiazol. Man lässt erkalten und dekantiert die Chloroformlösung, die noch etwas überschüssiges Brom enthalten kann, gibt 100 cm<sup>3</sup> frisches Chloroform hinzu und lässt weitere 15 Minuten am Rückfluss sieden. Nach dem Abkühlen dekantiert man wieder und entfernt dann den Rest des Chloroforms im Vakuum. Der Rückstand wird nun in einer Porzellanschale zerrieben und mit hydrogensulfithaltigem Wasser ver-

<sup>1)</sup> Weitere Zwischen- und Nebenprodukte sind im experimentellen Teil angegeben.

<sup>2)</sup> O. Mühlhäuser, A. 207, 246 (1881).

setzt, dann mit Natronlauge unter Zerreiben mit einem Pistill schwach alkalisch gemacht. Nach etwa 30 Minuten Stehen wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute nahezu quantitativ. 2-Amino-4-methoxy-benzthiazol krystallisiert am besten aus siedendem Wasser und bildet farblose Nadeln vom Smp. 152°; in heissem Alkohol gut, in kaltem mässig löslich; in Benzol ist die Löslichkeit kleiner als in Alkohol. Eisessig, konz. Ameisensäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure lösen gut, verdünnte Mineralsäuren lösen schlecht.

4,020 mg Subst. gaben 7,865 mg CO<sub>2</sub> und 1,595 mg H<sub>2</sub>O

2,651 mg Subst. gaben 0,363 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 746 mm)

21,405 mg Subst. gaben 27,725 mg BaSO<sub>4</sub>

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub>S Ber. C 53,35 H 4,44 N 15,54 S 17,77%

Gef. „ 53,36 „ 4,43 „ 15,52 „ 17,80%

2-Chlor-4-methoxy-benzthiazol (III) und 2-Brom-4-methoxy-benzthiazol. 45 g (0,25 Mol) 2-Amino-4-methoxy-benzthiazol werden unter Erwärmen und Umrühren auf 40–50° in 225 cm<sup>3</sup> Phosphorsäure (84 %) gelöst. Die Lösung wird gekühlt und bei –10° unter Rühren 63 cm<sup>3</sup> Salpetersäure (d = 1,4) auf einmal zugegeben. In einem geschlossenen Rührkolben diazotiert man bei –12° bis –8°, indem man 18 g Natriumnitrit (techn.), in etwa 22 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, durch eine feine Düse in das unterste Drittel der gut gerührten Lösung einspritzt. Die Diazotierung erfolgt momentan und ist nach wenigen Minuten beendet. Während man die Diazoniumlösung in der Kältemischung belässt, bereitet man etwa 80–100 g frisches *Gattermann*-Kupfer, sowie auf –10° vorgekühlte konz. Salzsäure (500 cm<sup>3</sup>) resp. Bromwasserstoffsäure (48 %, 300 cm<sup>3</sup>). Man gibt zum gewaschenen und gut dekantierten *Gattermann*-Kupfer in einem 6 Liter-Kolben den grösseren Teil der vorgekühlten Säure und lässt unter Kühlung und Umschwenken die ziemlich viskose Diazoniumlösung einlaufen; mit einem kleinen Teil der Säure wird das Diazotiergefäss nachgespült. Die Stickstoffentwicklung ist auch in der Kälte sehr heftig. Nachdem sich der Schaum gesetzt hat und die Stickstoffentwicklung beendet ist, verdünnt man mit Wasser, neutralisiert und schüttelt mit Benzol aus. Die Benzollösung wird nach dem Trocknen stark eingengt. Beim Abkühlen krystallisiert die Halogenverbindung aus. Sie lässt sich aus verdünntem Alkohol oder aus Benzol-Petroläther umkrystallisieren. Ausbeuten 80–90 %.

2-Chlor-4-methoxy-benzthiazol Smp. 66°:

3,780 mg Subst. gaben 0,230 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 740 mm)

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ONSCl Ber. N 7,02 Gef. N 6,93%

2-Brom-4-methoxy-benzthiazol Smp. 71°:

5,156 mg Subst. gaben 0,272 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 734 mm)

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ONSB r Ber. N 5,73 Gef. N 5,95%

Überführung des 2-Chlor-4-methoxy-benzthiazols in 4-Oxy-benzthiazol (IV). Der Ersatz des Halogens in den 2-Ha-

logen-4-methoxy-benzthiazolen durch Wasserstoff liess sich auf zwei Wegen erreichen. So wird das Halogen durch Wasserstoff in Gegenwart von *Raney*-Nickel in alkalisch-alkoholischer Lösung glatt durch Wasserstoff ersetzt. Diese Methode, welcher dann die Ätherspaltung durch Jodwasserstoff oder Bromwasserstoff folgen muss, soll jedoch weiter unten am Beispiel des 2-Brom-4-methoxy-7-chlor-benzthiazols beschrieben werden, wo eine partielle Dehalogenierung vorliegt. Hier sei die direkte Überführung in das Oxy-benzthiazol durch Behandlung mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure angegeben.

20 g 2-Chlor-4-methoxy-benzthiazol werden in etwa 100 cm<sup>3</sup> Jodwasserstoffsäure (d = 1,7), der man 20 cm<sup>3</sup> Eisessig zusetzt, gelöst und mit 6 g rotem Phosphor während 6 Stunden am Rückfluss gehalten. Nach dieser Zeit soll sich eine entnommene Probe in Natronlauge klar auflösen. Nach Zugabe von 50 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt man nochmals und filtriert dann heiss durch eine Glasfritte vom überschüssigen Phosphor ab. Beim langsamen Verdünnen mit Wasser scheidet sich bereits ein grosser Teil des Oxy-benzthiazols in gelblich-weissen Krystallen ab. Der Rest wird aus der hydrogencarbonat-alkalisch gemachten Lösung durch Ausziehen mit Äther gewonnen. Die Ausbeute ist vorzüglich.

#### Darstellung der 4-Oxy-5-jod-benzthiazol-sulfosäure-(7) (VI).

Sulfonierung des 4-Oxy-benzthiazols. 1 g aus Wasser umkrystallisiertes 4-Oxy-benzthiazol wurde, in 5 g kalter konz. Schwefelsäure gelöst, unter Eis-Kochsalz-Kühlung zu 70-proz. Oleum gegeben. Nach 24-stündigem Stehen wurde in 70 cm<sup>3</sup> kaltes Wasser (mit wenig Eis) gegossen. Ein krystalliner, weisser Niederschlag fiel aus. Durch Umkrystallisieren aus verdünnter Salzsäure wurden gelbstichige Nadeln erhalten. Es handelt sich um die 4-Oxy-benzthiazol-disulfosäure-(5,7).

6,835 mg Subst. gaben 0,245 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 736 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>NS<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. N 4,01 Gef. 4,07%

1 g 4-Oxy-benzthiazol wurde, in 40 g kalter konz. Schwefelsäure gelöst, 2 Tage stehen gelassen. Nach dem Eingiessen in 150 cm<sup>3</sup> Wasser + Eis krystallisierte nach einigen Minuten die 4-Oxy-benzthiazol-sulfosäure-(7) (V) aus. Zum Umkrystallisieren wird diese am besten in heissem Wasser gelöst und mit etwas konz. Salzsäure versetzt.

4,795 mg Subst. gaben 5,930 mg CO<sub>2</sub> und 1,105 mg H<sub>2</sub>O

5,670 mg Subst. gaben 0,286 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 737 mm)

20,530 mg Subst. gaben 38,320 mg BaSO<sub>4</sub>

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>NS<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 33,75 H 2,81 N 5,67 S 25,69%

Gef. „ 33,73 „ 2,57 „ 5,76 „ 25,64%

4-Oxy-5-jod-benzthiazol-sulfosäure-(7) (VI). 0,77 g 4-Oxy-benzthiazol-sulfosäure-(7) wurden, in wenig Sodalösung gelöst, zu 0,9 g Jod in konz. Kaliumjodidlösung gegeben. Nach einigen Stunden waren 1,1 g Kaliumsalz der 4-Oxy-5-jodbenzthiazol-sulfosäure-(7) krystallin abgeschieden. Die mit wenig Wasser gewaschenen Krystalle verwitterten im Exsikkator. Zur Analyse kam die lufttrockene Verbindung.

23,775 mg Subst. gaben 26,610 mg BaSO<sub>4</sub>  
 $C_7H_3O_4NS_2JK \cdot H_2O$  Ber. S 15,15 Gef. S 15,37%

Mit verdünnter Salzsäure wurde das Kaliumsalz zerlegt und die freie Säure erhalten, welche beim Erhitzen auf 130° Jod abgibt.

4,385 mg Subst. gaben 3,455 mg CO<sub>2</sub> und 0,980 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_7H_4O_4NS_2J \cdot H_2O$  Ber. C 21,81 H 1,27%  
 Gef. „ 21,49 „ 2,50%

Synthese des 4-Oxy-5-jod-7-chlor-benzthiazols.

2-Methoxy-5-chlor-phenyl-thioharnstoff (VII). Die Darstellung dieses Thioharnstoffes verläuft vollkommen analog der für den o-Anisyl-thioharnstoff beschriebenen Arbeitsweise. Farblose Nadeln, Smp. 144—145°.

2,653 mg Subst. gaben 0,309 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 744 mm)  
 $C_8H_9ON_2SCl$  Ber. N 12,92 Gef. N 13,16%

Als Nebenprodukt wurde der N,N'-2,2'-Dimethoxy-5,5'-dichlor-diphenyl-thioharnstoff erhalten. Er krystallisiert aus Benzol in farblosen Nadelbüscheln vom Smp. 165—166°.

2,880 mg Subst. gaben 0,203 cm<sup>2</sup> N<sub>2</sub> (21°, 744 mm)  
 $C_{15}H_{14}O_2N_2S_2Cl_2$  Ber. N 7,85 Gef. N 8,01%

2-Amino-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol (VIII). Darstellung analog der für 2-Amino-4-methoxy-benzthiazol angegebenen Arbeitsweise. Farblose Nadeln, Smp. 203°.

4,130 mg Subst. gaben 6,795 mg CO<sub>2</sub> und 1,170 mg H<sub>2</sub>O  
 2,629 mg Subst. gaben 0,310 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 745 mm)  
 22,480 mg Subst. gaben 24,520 mg BaSO<sub>4</sub>  
 12,770 mg Subst. gaben 8,645 mg AgCl  
 $C_8H_7ON_2S_2Cl$  Ber. C 44,70 H 3,26 N 13,05 S 14,92 C 16,55%  
 Gef. „ 44,87 „ 3,16 „ 13,20 „ 14,98 „ 16,75%

2,7-Dichlor-4-methoxy-benzthiazol (IX) und 2-Brom-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol. Die Diazotierung des chlorhaltigen Amins ist wegen seiner Schwerlöslichkeit etwas schwieriger, als die der chlorfreien Base, gelingt jedoch glatt nach der beschriebenen Arbeitsweise, wenn die 2½-fache Menge Phosphorsäure als Lösungsmittel angewandt wird. 2,7-Dichlor-4-methoxy-benzthiazol krystallisiert aus Alkohol in nahezu farblosen Nadeln vom Smp. 124°.

5,907 mg Subst. gaben 0,299 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 734 mm)  
 $C_8H_5ONS_2Cl_2$  Ber. N 5,95 Gef. N 6,06%

2-Brom-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol krystallisiert aus Alkohol in gelbstichigen Nadeln vom Smp. 141—142°.

3,980 mg Subst. gaben 5,020 mg CO<sub>2</sub> und 0,805 mg H<sub>2</sub>O  
 5,670 mg Subst. gaben 0,2656 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 709 mm)  
 18,515 mg Subst. gaben 15,630 mg BaSO<sub>4</sub>  
 15,020 mg Subst. gaben 17,605 mg Gesamthalogensilber, ber. 17,59  
 C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ONSClBr Ber. C 34,43 H 1,795 N 5,03 S 11,48%  
 Gef. „ 34,40 „ 2,26 „ 5,03 „ 11,60%

2-Äthoxy-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol. Bei einem Versuch der partiellen Dehalogenierung von 2-Brom-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol, bei welchem zu altes, gebrauchtes *Raney*-Nickel in alkalisch-alkoholischer Lösung angewandt worden war, musste die Hydrierung umständehalber abgebrochen werden. Als diese nach einer Reihe von Tagen fortgesetzt werden sollte, gelang dies nicht. Das 2-ständige Brom hatte sich zur Hauptsache mit dem alkalisch gemachten Alkohol umgesetzt unter Bildung von 2-Äthoxy-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol, welches aus Alkohol in schwach gelbstichigen Nadeln vom Smp. 87—88° krystallisiert.

4,110 mg Subst. gaben 7,425 mg CO<sub>2</sub> und 1,520 mg H<sub>2</sub>O  
 5,300 mg Subst. gaben 0,292 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 714 mm)  
 10,800 mg Subst. gaben 6,440 mg AgCl  
 20,890 mg Subst. gaben 20,125 mg BaSO<sub>4</sub>  
 C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>NSCl Ber. C 49,20 H 4,11 N 5,75 Cl 14,58 S 13,16%  
 Gef. „ 49,27 „ 4,13 „ 5,91 „ 14,75 „ 13,23%

4-Methoxy-7-chlor-benzthiazol. Die partielle Dehalogenierung gelingt glatt sowohl aus der 2,7-Dichlor- als auch aus der 2-Brom-7-chlor-Verbindung, wenn man dafür sorgt, dass der Nickelkatalysator während der ganzen Reaktionszeit mit Wasserstoff beladen bleibt, was man erreicht, indem man das Substrat allmählich zuführt.

10,7 g 2-Brom-4-methoxy-7-chlor-benzthiazol wurden in 150 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und diese Lösung zu ca. 4 g *Raney*-Nickel in 600 cm<sup>3</sup> Alkohol und 40 cm<sup>3</sup> n.-Natronlauge, auf der Schüttelmaschine unter Wasserstoff von Atmosphärendruck gegeben. Die Hydrierung verlief im Tempo der Substratzugabe und war in 10 Minuten beendet. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und zunächst mit Tierkohle, dann mit einer kurzen Säule von Aluminiumoxyd gereinigt und schliesslich aus der verdünnt alkoholischen Lösung das 4-Methoxy-7-chlor-benzthiazol krystallisiert und aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert in ganz schwach gelbstichigen Nadelchen vom Smp. 92—94° erhalten.

3,796 mg Subst. gaben 0,238 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 741 mm)  
 C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ONSCl Ber. N 7,02 Gef. N 7,12%

4-Oxy-7-chlor-benzthiazol (X). 3,5 g 4-Methoxy-7-chlor-benzthiazol wurden mit 10 cm<sup>3</sup> Eisessig und 20 cm<sup>3</sup> 48-proz. Brom-

wasserstoffsäure im Rohr 4 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 170—180° gehalten, wobei nur das gefüllte Ende des Rohres ins Ölbad tauchte. Die Entmethylierung war vollständig, das Produkt in Natronlauge klar löslich und mit Essigsäure daraus wieder in Nadelchen fällbar. Aus Benzol wurde die Verbindung in farblosen Nadeln erhalten, die bei 211° unter schon vorher einsetzender Sublimation schmolzen.

0,295 mg Subst. gaben 0,2424 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 739 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ONSCl Ber. N 9,33 Gef. N 9,54%

4-Oxy-5-jod-7-chlor-benzthiazol (XI). 1,7 g 4-Oxy-7-chlor-benzthiazol wurden, in 20 cm<sup>3</sup> 1,5-n. Natronlauge bei 40° gelöst, mit 2,6 g Jod in Kaliumjodidlösung versetzt, wobei sofort eine Fällung entstand. Das Gemisch wurde über Nacht in Bewegung gehalten, abfiltriert und der Rückstand mit verdünnter Essigsäure gewaschen und die Waschflüssigkeit zum Neutralisieren und schwachen Ansäuern des ersten Filtrates benützt, wobei eine weitere Menge Jodierungsprodukt gewonnen wird. Aus Eisessig umkrystallisiert, wurden gelbliche Nadeln erhalten, die unscharf unter Zersetzung bei 195° schmolzen.

5,920 mg Subst. gaben 0,243 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 740 mm)

C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ONSClJ Ber. N 4,49 Gef. N 4,65%

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie.

## 55. Bildung von Carbonylverbindungen bei der enzymatischen Oxydation ungesättigter Fettsäuren

von H. Süllmann.

(24. III. 42.)

Die aerobe Oxydation ungesättigter Fettsäuren durch die „Lipoxydase“ aus Leguminosensamen<sup>1)</sup> führt zur Aufnahme von etwa 1 Mol Sauerstoff pro Mol Linolsäure und von etwa 2 Molen Sauerstoff pro Mol Linolensäure<sup>2)</sup>. Als Reaktionsprodukte dieser enzymatischen Oxydation sind bisher — neben der wahrscheinlich sekundär und durch andere Enzyme mitbedingten Änderung einiger Kennzahlen von natürlichen Fetten<sup>3)</sup> — Peroxydverbindungen nach-

<sup>1)</sup> Das Vorkommen von „Lipoxydasen“ im Pflanzenreich ist wahrscheinlich nicht auf Leguminosen beschränkt. In Pressäften aus Kartoffeln fanden wir ebenfalls eine bedeutende oxydatische Wirkung gegenüber ungesättigten Fettsäuren. Ob hierbei das in Kartoffeln vorhandene System der Polyphenoloxydase eine Rolle spielt, bleibt zu untersuchen.

<sup>2)</sup> H. Süllmann, *Helv.* **24**, 1360 (1941).

<sup>3)</sup> E. André und K. Hou, *C. r.* **194**, 645 (1932); **195**, 172 (1932).