

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 216--222 (1977)

Wolfgang Beilfuß und Gerd Bestmann

Reaktion und Bestimmung einiger Isothiazol-3-one mit Natriumhydrogensulfit

Aus dem Bereich Forschung und Entwicklung der Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt
(Eingegangen am 23. April 1976)

Die Isothiazol-3-one **1a–1d** reagieren sehr leicht mit NaHSO_3 unter Ringöffnung zu den Bunte Salzen **cis-2a** bis **cis-2d**. Aus **1a** bildet sich in geringer Menge zusätzlich **trans-2a**. **Cis-2a** und **cis-2d** wurden in reiner Form isoliert und charakterisiert. **Cis-2d** bildet ein in Wasser sehr schwer lösliches K-salz. Eine jodometrische Methode zur Bestimmung der Isothiazol-3-one mit NaHSO_3 wurde ausgearbeitet.

Reaction and Determination of Some Isothiazole-3-ones with NaHSO_3

With NaHSO_3 the isothiazole-3-ones **1a–1d** easily undergo ring opening to yield the Bunte salts **cis-2a** to **cis-2d**. In addition **trans-2a** is formed in low yield from **1a**. **Cis-2a** and **cis-2d** were isolated in pure form and characterized. The potassium salt of **cis-2d** is slightly soluble in water. An iodometric method for the determination of isothiazole-3-ones with NaHSO_3 is described.

Die Isothiazol-3-one **1** sind ein heterocyclisches Ringsystem mit vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten¹⁾; sie zeichnen sich durch eine bemerkenswerte antimikrobielle Wirksamkeit²⁾ aus. Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Bestimmung isothiazol-3-on-haltiger Lösungen fanden wir eine einfache Bestimmungsmöglichkeit für diese Substanzklasse.

Isothiazol-3-one lassen sich nach folgenden Verfahren bestimmen: gaschromatographisch³⁾ bzw. colorimetrisch mit 5,5'-Dithio-bis(2-nitrobenzoesäure) nach Reduktion mit NaBH_4 ⁴⁾. Letztere Methode liefert jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse.

Wir fanden nun, daß sich Isothiazol-3-one rasch und quantitativ mit NaHSO_3 umsetzen und daß überschüssiges NaHSO_3 mit Jod zurücktitriert werden kann.

1 K.R.H. Wooldrige, Adv. Heterocycl. Chem. 14,1 (1972).

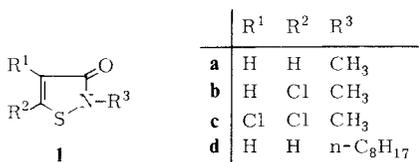
2 S.N. Lewis, G.A. Miller und A.B. Law, D.O.S. 1695670 (1970).

3 G.A. Miller, E.D. Weiler und M. Hausman, J. Heterocycl. Chem. 8, 581 (1971).

4 Mitteilung Röhm & Haas.

Isolierung und Strukturaufklärung der Reaktionsprodukte: Isothiazol-3-on + NaHSO₃

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir die Isothiazol-3-one **1a–1d**, die nach bekannten Verfahren durch Chlorierung von 3-Mercaptopropionamiden zugänglich sind¹⁰⁾.



Wie sich dc zeigen läßt, reagieren die untersuchten Isothiazol-3-one **1a–1d** spontan und quantitativ mit NaHSO₃ im Molverhältnis 1 : 1. Die Reaktionsprodukte sind wesentlich leichter in Wasser löslich als die Ausgangsverbindungen. So entsteht aus dem in Wasser praktisch unlöslichen **1d** fast augenblicklich das wasserlösliche Reaktionsprodukt. Die Bisulfit-Verbindungen lassen sich durch Einengen der wäßrigen Lösungen isolieren. Die Bisulfit-Addukte der chlorhaltigen Verbindungen **1b** und **1c** sind in Lösung und in fester Form nur begrenzt stabil; sie zersetzen sich mit der Zeit zu bisher undefinierten Produkten, wobei sich der Zersetzungsgrad mit der Menge der gebildeten Cl⁻-Ionen korrelieren läßt. Bisulfit-Addukte von **1a** und **1d** sind in wäßriger Lösung und in fester Form stabil.

Wie sich aus den NMR-Daten ergibt, handelt es sich bei den 1-Bisulfit-Addukten eindeutig um die entsprechenden β -thiosubstituierten Acrylamid-Derivate **2** (Y = SO₃Na), und zwar liegen diese Bunte Salze in der cis-Form vor. In DMSO-d₆ findet man ein NH-Signal (breites Triplett), welches beim Schütteln mit D₂O verschwindet. In Pyridin-d₅ beobachtet man bei **2a** eine Aufspaltung des Methyl-Signals (Kopplung mit NH), welches beim Schütteln mit D₂O in ein Signal übergeht. Die olefinischen Protonen von **2a** und **2d** liegen als Dubletts vor mit einer Aufspaltung von jeweils J₂₃ = 10 Hz; dies entspricht einer cis-Anordnung der beiden Protonen¹¹⁾.

Während bei der Reaktion von **1b–1d** mit NaHSO₃ nur jeweils ein Reaktionsprodukt beobachtet wurde, findet man bei der Umsetzung von **1a** dc in geringer Menge noch ein zweites Reaktionsprodukt, das bisher noch nicht in reiner Form isoliert werden konnte, das aber im Gemisch mit cis-**2a** eindeutig als trans-**2a** identifiziert werden konnte. Im NMR (D₂O) des Gemisches findet man neben den beiden Dubletts der olefinischen Protonen von cis-**2a** (δ = 7,50 und 6,29 ppm, J₂₃ = 10 Hz) noch zwei Dubletts (δ = 7,82 und 6,42 ppm) mit einer Aufspaltung von J₂₃ = 16 Hz, was für eine trans-Anordnung der olefinischen Protonen spricht¹¹⁾. Das Methyl-Signal

10 S.N. Lewis, G.A. Miller, M. Hausman und E.C. Szaborski, J. Heterocycl. Chem. 8, 571 (1971).

11 L.M. Jackman, Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 85, Pergamon Press Ltd., London 1959.

der trans-Verbindung ($\delta = 2,83$ ppm) ist gegenüber cis-2a ($\delta = 2,85$ ppm) geringfügig zu höherem Feld verschoben. Eine weitere Stütze für die Annahme, daß das Nebenprodukt trans-2a ist, findet man in dem Verhalten gegenüber Jod. Crow et al.⁶⁾ fanden, daß nur cis-2 (Y = CN) bei der Oxidation mit J₂ in das entsprechende Isothiazol 1 überführt wird, während trans-2 (Y=CN) nicht angegriffen wird. Ein entsprechendes Verhalten konnten wir mit dem cis/trans-2a (Y = SO₃Na)-Gemisch bei der Reaktion mit J₂/KJ dc eindeutig nachweisen. Die Oxidation von cis-2 mit Jod zu den Isothiazolen 1 verläuft bei 25° langsam, so daß eine Bestimmung der Isothiazol-3-one mit NaHSO₃ unter geeigneten Bedingungen nicht gestört wird.

Das Natriumsalz von cis-2d ist leicht löslich in Wasser; so läßt sich z.B. eine 10-proz. wäßrige Lösung herstellen. Cis-2d bildet jedoch mit Kalium-, Ammonium- oder N-substituierten Ammonium-Ionen schön kristallisierende, sehr schwer lösliche Salze. Die fällende Wirkung auf Kalium-Ionen ist geringer als die des Kalignostes, jedoch besser als die der Perchlorsäure.

Quantitative Bestimmung der Isothiazol-3-one

Da die Bildung von β -thio-substituierten Acrylamid-Derivaten mit Hydrogensulfit gemäß Gleichung II quantitativ in ausreichender Geschwindigkeit abläuft und die Acrylamid-Derivate sich in wäßriger Lösung als hinreichend stabil erwiesen, wurde

Tab. 1: Gehaltsbestimmungen von reinen Isothiazol-3-onen

	Isothiazol-3-on	Einw. in g.	0,1 N Jod ml	Gehalt %
1	1a Rohprodukt	0,3128	37,5	90,87
		0,2846	34,0	90,55
		0,3054	36,7	91,09
		0,2953	35,3	90,61
2	1b Rohprodukt	0,3004	37,8	94,12
		0,2875	35,9	93,40
		0,3127	39,5	94,49
		0,2988	37,6	94,13
3	1c Rohprodukt	0,3558	36,2	93,60
		0,3531	35,9	93,54
		0,3649	37,1	93,54
		0,3704	37,5	93,14
4	1c umkrist. getrocknet	0,3483	37,1	98,00
		0,3546	37,8	98,07
		0,3691	39,4	98,21
		0,3561	37,9	97,91

versucht, das überschüssige Hydrogensulfit jodometrisch zurückzutitrieren. Die Versuche zeigten, daß bei sofortiger Rücktitration des Jodüberschusses gut reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden. Die sofortige Rücktitration des Jods ist erforderlich, da es sonst gemäß Gleichung II durch den Jodüberschuß allmählich zur Rückbildung von Isothiazol-3-on und Hydrogensulfit kommt und somit zusätzlich Jod verbraucht wird. In diesem Fall werden zu niedrige Isothiazol-3-on-Gehalte gefunden. Z.B. wurde bei einer Probe bei sofortiger Rücktitration des Jodüberschusses 98 %, bei einer Rücktitration des Jodüberschusses 15 min nach der Jodzugabe 94 % und 30 min nach der Jodzugabe 89 % Isothiazol-3-on gefunden. Man erhält somit eine einfache und schnelle Methode zur quantitativen Bestimmung von Isothiazol-3-onen, deren Ergebnisse mit denen der gc durchgeführten Gehaltsbestimmungen übereinstimmen.

Zur Überprüfung der Genauigkeit der Bestimmungsmethode wurde von den Isothiazol-3-onen **1a–1c** der Gehalt bestimmt (s. Tab. 1). Die Analysenergebnisse zeigen, daß mit der beschriebenen Bestimmungsmethode bei den reinen Isothiazol-3-onen gut reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden. Von der Verbindung **1c** wurde gc ein Gehalt von $98,5 \pm 0,56$ % ermittelt. Die gleiche Reproduzierbarkeit wird bei den in Tab. 2 angeführten Beispielen von Gehaltsbestimmungen in techn. Isothiazol-3-on Metallsalz-Komplexen bzw. deren Lösungen erreicht. Die Standardabweichung, ermittelt an Verbindung **1d**, ergab $s = \pm 0,268$ %.

Tab. 2: Gehaltsbestimmungen von technischen Isothiazol-3-onen

Isothiazol-3-on			Einw. in g	0,1 N Jod ml	Gehalt %
1	ca. 25 % 1a	Calziumchlorid-	0,5381	27,9	38,89*
	ca. 75 % 1b	Komplex,	0,5193	26,8	38,71
		feucht	0,5254	27,0	38,54
			0,5285	27,2	38,60
2	ca. 25 % 1a	Calziumchlorid-	2,5254	40,9	12,15*
	ca. 75 % 1b	Komplex +	2,4785	41,2	12,47
		Mg(NO ₃) ₂	2,4880	40,2	12,12
			2,3942	39,8	12,47
3	ca. 25 % 1a	Calziumchlorid-	3,0028	45,0	11,24*
	ca. 75 % 1b	Komplex +	3,0449	45,9	11,31
		Zn(NO ₃) ₂	2,8514	42,8	11,26
			2,9426	44,4	11,32
4	1d	Lösung	0,4592	20,3	47,15
			0,5038	22,1	46,28
			0,4155	18,3	46,97
			0,4345	19,1	46,88

* Ber. mit Mol.-Gew. 150

Experimenteller Teil

DC: DC-Karten SIF Kieselgel mit Fluoreszenzindikator, Riedel de Haën. *Fließmittel*: Chloroform/Methanol 9 + 1 bzw. Essigester/Isopropanol/Wasser 7 + 3 + 1. *Detektion*: UV-Lösung. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian T 60 Gerät. TMS inn. Stand. Lösungsmittel D_2O , DMSO-d_6 , Pyridin- d_5 .

Cis-Natrium-S-(β -methylamino-carbonylvinyl)thiosulfat (cis-2a, Y = SO_3Na)

15,15 g (0,1 Mol) **1a** · HCl wurden in 80 ml Wasser gelöst und mit einer äquimolaren Menge NaHCO_3 neutralisiert. Nach Zugabe von 10,4 g (0,1 Mol) NaHSO_3 wurde 10 min gerührt und die Lösung anschließend i. Vak. eingengt. Der weiße kristalline Rückstand wurde mit Äthanol erhitzt. Das Filtrat ergab beim Einengen 13,4 g (72 % Ausb.) dc-reines cis-**2a**. Zers. ab 210° .

$\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (237,24). Ber.: S 27,03; Gef.: S 26,85. NMR (D_2O) δ (ppm): 7,45 (1) Dublett, 6,27 (1) Dublett (olefinische Protonen – $\text{CH}=\text{CH}$, $J = 10$ Hz); 2,80 (3) Singulett, N- CH_3 .

Cis-Natrium-S-(β -n-octylamino-carbonylvinyl)thiosulfat (cis-2d, Y = SO_3Na)

45 g (0,21 Mol) **1d** in 200 ml Benzol werden unter Rühren mit 65 g einer 40proz. NaHSO_3 -Lösung (0,25 Mol) versetzt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden mit Äthanol gewaschen. Umkristallisation aus Äthanol. Ausbeute 45 g (67 %). Zers. ab 170° .

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$ (317,4). Ber.: S 20,20; Gef.: S 20,44. NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 7,96 (1) Triplett, NH; 7,28 (1) Dublett, 5,93 (1), Dublett, $-\text{CH}=\text{CH}$, $J = 10$ Hz; 3,06 (2) N- CH_2 -; 1,5–0,5 (15) Multiplett C_7H_{15} .

Bestimmung der Isothiazol-3-one mit NaHSO_3

Reagenzien: 0,3–0,4 M Natriumhydrogensulfit, 0,1 N Jod, 0,1 N Thiosulfat, 1proz. Stärkelösung als Indikator.

Bestimmung

0,002 Mol Isothiazol-3-on werden in einen Jodzählkolben eingewogen und in 40 ml Wasser gelöst. (Bei reinen, in Wasser schwer löslichen Isothiazol-3-onen wird die Einwaage unter gelindem Erwärmen in 20 ml Methanol gelöst und dann mit 20 ml Wasser verdünnt). Es werden 10 ml ca. 0,3 M NaHSO_3 hinzupipettiert, durchgemischt und der verschlossene Kolben 60 min bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend werden zur Bestimmung des überschüssigen Hydrogensulfits 50 ml 0,1 N Jod in den Kolben pipettiert und der Jodüberschuß sofort mit 0,1 N Thiosulfat gegen Stärke zurücktitriert.

Parallel zur Bestimmung wird ein Blindwert mit 5 ml NaHSO_3 -Lösung in 20 ml Wasser (bzw. Methanol/Wasser) bestimmt.

Bei den im Handel angebotenen Isothiazol-Metall-Komplexverbindungen handelt es sich oft um Mischungen von monochlorierten und unchlorierten Isothiazolen, welche zusätzlich noch geringe Mengen an mehrfachchlorierten Verbindungen enthalten. Derartige Mischungen lassen sich durch SC auf Kieselgel trennen und die beiden Hauptbestandteile ebenfalls nach der obigen Methode mit akzeptabler Genauigkeit bestimmen.

Hierzu werden ca. 1 g Isothiazolon-Komplex auf eine Kieselgelsäule (Kieselgel Woelm, für die Absorption Akt. 1) 30 cm, ϕ 2 cm gegeben und die Säule mit Chloroform eluiert. Die Eluate der einzelnen Verbindungen werden getrennt aufgefangen, (Kontrolle durch DC auf Kieselgel F-Platten 5 x 10 cm, Laufmittel Chloroform/Methanol 9 : 1 bzw. UV-Detektor) das Chloroform abgezogen und der Gehalt an Isothiazol-3-on bestimmt.

Anschrift: Dr. W. Beilfuß, Timmkoppel 39, 2 Hamburg 63.

[Ph 704]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 222–230 (1977)

Horst Weber

Die Decker-Oxidation 2-substituierter N-Alkylpyridiniumverbindungen, 8. Mitt.¹⁾

Darstellung und Eigenschaften 2-acylierter 1-Methyl-6-pyridone und verwandter Verbindungen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin.
(Eingegangen am 26. April 1976)

Durch saure Hydrolyse der mit Hilfe der *Decker*-Oxidation aus 3 erhaltenen Pyridon-Oxime 4 sind die Acylpyridone 5 zugänglich, deren chemische und spektroskopische Eigenschaften beschrieben werden. Über die Darstellung der Pyridone 7, 11a und 15, die nicht durch direkte *Decker*-Oxidation aus den entsprechenden Pyridiniumsalzen zu erhalten sind, wird berichtet.

Decker Oxidation of 2-Substituted N-Alkylpyridinium Compounds, VIII: Synthesis and Properties of 2-Acylated 1-Methyl-6-pyridones and Related Compounds

The acylated 1-methyl-6-pyridones 5 are accessible by acid hydrolysis of the pyridone oximes 4, which in turn are prepared by Decker oxidation of the pyridinium salts 3. Chemical and spectroscopic properties of the acylated 1-methyl-6-pyridones are described. Synthesis of the pyridones 7, 11a and 15, which cannot be obtained directly by Decker oxidation of the corresponding pyridinium salts is reported.

1 7. Mitt. H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 20 (1977).