

Auswertung:

Ermittlung der Δt -Werte durch die Methode der Flächenermittlung²³⁾.

Berechnung der Lösungswärmen

$$Q = (C_k + m_L \cdot c_L + m_N \cdot c_N) \frac{\Delta t}{g} \quad (\text{cal/g})$$

Q = Lösungswärme (cal/g)

C_k = Wasserwert des Lösungsmittels (cal/g · grad)

m_L = Gewicht des Lösungsmittels (g)

c_L = spezifische Wärme des Lösungsmittels

m_N = Gewicht an Nonylphenol-PÄG 8,5 (g)

c_N = spezifische Wärme des Nonylphenol-PÄG 8,5 (cal/g · grad)

Δt = Temperaturdifferenz (°C)

g = Einwaage Nonylphenol-PÄG 8,5

Wir danken Frau Professor Dr. E. Ullmann, München, für die Unterstützung dieser Untersuchungen und für wertvolle Diskussionen. Den Firmen *Chemische Werke Hüls AG*, Marl, und *Atlas-Chemie GmbH*, Essen, sowie der Firma *Degussa*, Frankfurt a. M., sind wir für die Überlassung von Untersuchungsmaterial zu Dank verpflichtet. Die Arbeiten wurden mit Unterstützung des Fonds der chemischen Industrie durchgeführt.

23 Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 2/I, 3. Auflage, München-Berlin 1961 p. 672.

Dr. Herbert Rupprecht und Dr. Horst Liebl, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 403]

A. Kreutzberger und H. van der Goot *)

Untersuchungen über Synthese und entzündungshemmende Wirksamkeit aliphatisch substituierter Benzotriazole **)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin (Eingegangen am 6. Februar 1974).

Aus der Umsetzung von Benzotriazol (1) mit den aliphatischen Carbonsäurechloriden 2a–2h gehen die 1-Acyl-benzotriazole 3a–3h hervor. 1-(tert.-Butylacetyl)- (3c) und 1-Äthoxycarbonyl-benzotriazol (3f) weisen bemerkenswerte entzündungshemmende Eigenschaften auf.

Investigations on Synthesis and Antiinflammatory Activity of Aliphatically Substituted Benzotriazoles

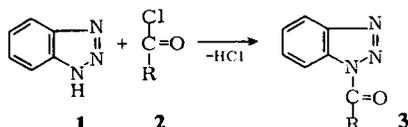
The interaction of benzotriazole (1) with the aliphatic carboxylic acid chlorides 2a–2h results in the formation of the 1-acyl-benzotriazoles 3a–3h. 1-(tert.-butylacetyl)- (3c) and 1-ethoxycarbonyl-benzotriazole (3f) exhibit remarkable antiinflammatory properties.

** Herrn Prof. Dr. *Gerhard Schenck*, Berlin, zum 70. Geburtstag gewidmet.

* Als Gast von der Freien Universität Amsterdam, Fachbereich Chemie, Sektion Pharmakochemie.

Inmitten der Strukturvielfalt entzündungshemmender Wirkstoffe wird eine Gruppe von Vertretern dieser Wirkstoffklasse erkennbar, denen die Partialstruktur eines kondensierten Heterocyclus als gemeinsames Strukturcharakteristikum zugrunde liegt¹). Mit Benztriazol (**1**) als einem für eine solche Partialstruktur typischen Ringsystem durchgeführte, Acylierungsreaktionen beinhaltende Untersuchungen haben das 1-Cinnamoyl-benztriazol als eine deutlich ödemhemmende Effekte auslösende Struktur ausgewiesen²).

In Anlehnung an diesen Befund und im Hinblick auf das Vorkommen aliphatischer Strukturelemente in entzündungshemmenden Wirkstoffen, wie Indometacin^{3,4}), Phenylbutazon^{5,6}) und verschiedenen Benzimidazolderivaten⁷), ist in den vorliegenden Untersuchungen die Einführung entsprechender Substituenten in **1** angestrebt worden. So sind aus den Umsetzungen von **1** mit Crotonoylchlorid (**2a**), Palmitoylchlorid (**2b**) und tert.-Butylacetylchlorid (**2c**) das 1-Crotonoyl- (**3a**), 1-Palmitoyl- (**3b**) und 1-(tert.-Butylacetyl)-benztriazol (**3c**) hervorgegangen.



Durch Halogenatome tragende Entzündungshemmer, wie Meclofenaminsäure⁸), Chloroquin^{9,10}) und Nifluminsäure¹¹), ist des weiteren die Einführung von Chlor- und Fluoratomen in den Strukturverband inspiriert worden. Aus den mit dieser Zielsetzung durchgeführten Umsetzungen von **1** mit 5-Chlor-valerylchlorid (**2d**) und Perfluorooctanoylchlorid (**2e**) resultierten das 1-(5-Chlor-valeryl)- (**3d**) und das 1-Perfluor-octanoyl-benztriazol (**3e**). Esterartige Verknüpfungen des heterocyclischen Systems mit dem Substituenten wurden durch die zu 1-Äthoxycarbonyl- (**3f**) und 1-Isobutyloxycarbonylbenztriazol (**3g**) führenden Umsetzungen von **1** mit Chlorameisensäure-äthylester (**2f**) und Chlorameisensäure-isobutylester (**2g**) erzielt. Die Gegenwart von Dialkylaminogruppen in verschiedenen Entzündungshemmern, wie

- 1 A. Kreuzberger, Dtsch. Apotheker-Ztg. *112*, 1606 (1972).
- 2 A. Kreuzberger und E. Dietz, Arzneimittel-Forsch. *20*, 1723 (1970).
- 3 T.Y. Shen, Belg. Pat. 615395 (1962); C.A. *59*, 8708b (1963).
- 4 R. Frankl und G. Müller, Münchener med. Wschr. *107*, 442 (1965).
- 5 J.J. Burns, R.K. Rose, T. Chenkin, A. Goldman, A. Schulert und B.B. Brodie, J. Pharmacol. exp. Therapeut. *109*, 346 (1953).
- 6 T.Y. Shen und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. *85*, 488 (1963).
- 7 D. Rahtz, 2. Internationales IUPAC-Symposium „Pharmazeutische Chemie“, Münster (1968); Dtsch. Apotheker-Ztg. *108*, 1126 (1968); Pharmaz. Ztg. *113*, 1154 (1968).
- 8 C.V. Winder, J. Wax und M. Welford, J. Pharmacol. exp. Therapeut. *148*, 422 (1965).
- 9 F. Page, Lancet *1951*, 2, 755.
- 10 A. Freedman, Ann. rheumat. Diseases *15*, 251 (1956).

Benzylamin^{12,13}), motivierten die 1-(Diäthyl-carbamoyl)-benztriazol (**3h**) liefernde Umsetzung von **1** mit Diäthyl-carbamidsäure-chlorid (**2h**).

Der Strukturbeweis für Verbindungstyp **3** wurde durch den Identitätsnachweis der aus **1** und **2f** hervorgegangenen Substanz **3f** mit einer auf unabhängigem, die Diazotierung von N-Monoäthoxycarbonyl-o-phenylendiamin beinhaltendem Wege¹⁴) dargestellten Substanz erbracht.

Bei der Prüfung der dargestellten Substanzen auf entzündungshemmende Wirksamkeit zeigten im Rattenpfoten-Ödem-Test die Verbindungen **3c** und **3f** bemerkenswerte Effekte. Durch orale Applikation in Amylum-Gel-Suspension und einer Dosierung von 0.16 mMol/kg wurde mit **3c** innerhalb 2 Std. eine Ödemhemmung von 20 %, mit **3f** nach 4 Std. eine solche von 10 %, beobachtet. Sämtliche Verbindungen (**3a** bis **3h**) erwiesen sich bei oraler oder intraperitonealer Verabreichung noch in der Dosierung 4000 mg/kg als gut verträglich.

Dem Fonds der Chemischen Industrie möchten wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln unseren verbindlichen Dank aussprechen.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmp. wurden im Schmelzpunktmikroskop bestimmt und stellen unkorrigierte Werte dar.

a) Als Beispiel der Durchführung in wässrigem Medium: 1-(tert.-Butylacetyl)-benztriazol (3c):

6.7 g (0,05 Mol) tert.-Butylacetylchlorid (**2c**) wurden langsam zu einer Lösung von 6.0 g (0,05 Mol) Benztriazol (**1**) und 2.0 g (0,05 Mol) NaOH in 75 ml Wasser hinzugefügt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt ergab nach mehrfacher Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther (60–90°) (Abkühlen bis -20°) farblose Nadelchen vom Schmp. 57–58°. Ausbeute: 4,4 g (45 % d. Th.).

b) Als Beispiel der Durchführung unter wasserfreien Reaktionsbedingungen 1-Aethoxycarbonyl-benztriazol (3f):

Zu einer Lösung von 6,0 g (0,055 Mol) Chlorameisensäure-äthylester (**2f**) in 50 ml Chloroform wurde langsam eine Mischung von 6,0 g (0,05 Mol) Benztriazol (**1**) und 7,8 g (0,10 Mol) Pyridin in 50 ml Chloroform zugegeben. Nach 12stdg. Stehen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und die abgetrennte organische Schicht nacheinander mit verd. Schwefelsäure,

11 C. Hoffmann und A. Faure, Bull. Soc. chim. France 1966, 2316.

12 A. Bertolini, P. Mucci und E. Sternieri, Boll. Soc. ital. Biol. sperim. 41, 243 (1965).

13 B. Silvestrini, A. Garau, C. Pozzatti und V. Cioli, Arzneimittel-Forsch. 16, 59 (1966).

14 C. Rudolph, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 1295 (1879).

Tabelle 1: 1-Acyl-benztriazole (3)

Ver- bin- dung	3, R =	Reaktionsmedium	Aus- beute (%)	Umkristal- lisations- mittel	Schmp. ^o	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Elementaranalysen			(%)
							C	H	N	Halogen
a	-CH=CH-CH ₃	Pyridin/CHCl ₃	64	Äthanol	95-96	C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187,2)	Ber.:64,16 Gef.:64,01	4,85 4,83	22,45 22,22	
b	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	Dimethylformamid	56	Petroläther (60-90 ^o)	62-63	C ₂₂ H ₃₈ N ₃ O (357,5)	Ber.:73,90 Gef.:73,76	9,87 9,87	11,76 11,70	
c	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	H ₂ O/NaOH	45	Chloroform/ Petroläther (60-90 ^o)	57-58	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O (217,3)	Ber.:66,33 Gef.:66,21	6,96 6,97	19,34 19,24	
d	-(CH ₂) ₃ -CH ₂ -Cl	Dimethylformamid	66	Petroläther (60-90 ^o)	49-50	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O (237,7)	Ber.:55,58 Gef.:55,36	5,09 5,12	17,68 17,48	Cl 14,91 Cl 15,17
e	-(CF ₂) ₆ -CF ₃	H ₂ O/NaOH	61	Benzol	70-72	C ₁₄ H ₄ F ₁₅ N ₃ O (515,2)	Ber.:32,63 Gef.:32,34	0,78 1,07	8,16 7,87	F 55,32 F 55,13
f	-OC ₂ H ₅	Pyridin/CHCl ₃	78	Petroläther (60-90 ^o)	70-71	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ (191,2)	(Identifiziert durch Ver- gleichspräparat 14,15)			
g	-O-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Pyridin/CHCl ₃	75	Äthanol/ Wasser	48-49	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ (219,2)	Ber.:60,26 Gef.:59,90	5,98 6,06	19,17 18,98	
h	-N(C ₂ H ₅) ₂	Acetonitril	62	n _D ²⁰ 1,5549	Sdp. ₁₀ 139-140	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O (218,3)	Ber.:60,53 Gef.:60,72	6,47 6,68	25,68 25,55	

verd. Natronlauge und Wasser bis zur neutralen Reaktion behandelt. Die mit Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Trockenrückstand aus Petroläther (60–90°) umkristallisiert. Schmp. 70–71 . Ausbeute 4,3 g (45 % d.Th.). Die Substanz stimmt in allen Eigenschaften mit einer auf andere Weise^{14,15} dargestellten Substanzprobe überein.

Die experimentellen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

15 F. Krollpfeiffer, H. Pötz und A. Rosenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 596 (1938).

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreuzberger, 1 Berlin 33 (Dahlem), Königin-Luise-Straße 2/4 [Ph 404]

H. Böhme und K.H. Ahrens

Über 5-Aryl-3H-1,2,4-dithiazole, eine neue Klasse hochwirksamer Fungizide

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/L.
(Eingegangen am 21. Februar 1974).

Die Konstitution des aus N-Hydroxymethyl-thiobenzamid (1) und Thionylchlorid neben N-Chlor-methyl-benzimidchlorid (5) entstehenden 5-Phenyl-3H-1,2,4-dithiazol-hydrochlorids (4) wird durch IR-, NMR- und Massenspektrum sowie auf chemischem Wege gesichert. Die aus 4 dargestellte Base 7 liefert bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid unter Aufspaltung der Disulfidbrücke N-Phenylmercaptomethyl-thiobenzamid (9), ihr Perchlorat 8 geht mit 2,3-Dimethylbutadien eine Diels-Alder-Reaktion zu dem Pyrido-dithiazolidin 11 ein. Triphenylmethyl-tetrafluorborat überführt 7 unter Abspaltung eines Hydridions in das Dithiazolylium-salz 12, bei dessen Hydrolyse N-Formyl-thiobenzamid (13) entsteht.

Da 5-Phenyl-3H-1,2,4-dithiazol (7) eine sehr gute und sehr breite fungizide Wirkung aufweist, werden weitere im aromatischen Kern substituierte Derivate 17 dargestellt.

5-Aryl-3H-1,2,4-dithiazoles, a New Class of Highly Potent Fungicides

The chemical structure and properties of 5-phenyl-3H-1,2,4-dithiazole-hydrochloride (4), obtained together with N-chloromethyl-benzimidechloride (5) by reaction of N-hydroxymethyl-thiobenzamide (1) with thionyl chloride was ascertained by means of IR-, NMR- and mass spectra, as well as by synthetic routes. The base 7, derived from the salt 4, yields with phenylmagnesium bromide under cleavage of the disulphide bond N-phenylmercaptomethyl-thiobenzamide (9). Its perchlorate 8 is converted by 2,3-dimethylbutadiene in a Diels-Alder-reaction into the pyrido-dithiazolidine 11. Trityl-tetrafluoroborate converts 7 under hydride-abstraction to the dithiazolylium salt 12, which upon hydrolysis yields N-formyl-thiobenzamide (13).

Since 5-phenyl-3H-1,2,4-dithiazole (7) has a very broad and substantial fungicide activity several core-substituted derivatives 17 have been synthesized.