

CCA-348

547.789:547.721.07

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Zur Kenntnis der 2-(2'-Furyl)-benzthiazole*. Thioamide. V. Mitteilung**

K. Blažević, N. Pravdić und V. Hahn

Institut »Ruder Bošković«, Abteilung für organische Chemie und Biochemie,
und Laboratorium für organische Chemie, Technologische Fakultät, Universität,
Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 9. September 1964

Es wird eine Reihe neuer, im Benzolkern substituierter 2-(2'-Furyl)-benzthiazole, die durch Oxydation der entsprechenden Thiobrenzschleimsäure-*N*-arylamide mit Kaliumferricyanid in guter Ausbeute gewonnen werden konnten, beschrieben. Für Identifikationszwecke wurden die gut kristallisierenden Pikrate von 2-(2'-Furyl)-benzthiazol und seinen in vorliegender Arbeit beschriebenen Abkömmlingen dargestellt.

2-(2'-Furyl)-benzthiazol (I) und seine Abkömmlinge sind für heilmittelchemische Studien von bedeutendem Interesse, nachdem in neuerer Zeit nicht nur die ausgeprägte antimykotische¹ und anthelmintische² Wirksamkeit des strukturanalogen 2-(2'-Furyl)-benzimidazols, sondern auch die fungitoxische Wirkung von I selbst³, entdeckt wurden.

Bisher sind Verbindungen aus der Reihe des 2-(2'-Furyl)-benzthiazols u.W. nur in relativ geringer Zahl hergestellt und untersucht worden.

2-(2'-Furyl)-benzthiazol (I) wurde zuerst von Bergert und Stull aus 2-Aminothiophenol und Fufurol in Eisessig dargestellt⁴. Kurze Zeit danach konnten die gleichen Forscher I durch Kochen von 2,2'-Bis-pyromucylamino-diphenylsulfid mit Zinn und Salzsäure, sowie aus dem Zinksalz des 2-Aminothiophenols durch Einwirken von Brenzschleimsäurechlorid gewinnen⁵. Erst in neuerer Zeit haben Fărcășan und Mitarbeiter die bequemere Jacobsonsche Synthese zur Herstellung von I und von 6-Brom-2-(2'-furyl)-benzthiazol⁶, sowie von 4-Chlor-2-(2'-furyl)-benzthiazol⁷ mit Erfolg angewendet, es waren jedoch die dabei erzielten Ausbeuten relativ niedrig (etwa 40% Rohprodukt). Ausserdem hat Fărcășan die Synthese von 2-(5'-Brom-2'-furyl)-benzthiazol, ausgehend von 2-Aminothiophenol und 5-Brombrenzschleimsäurechlorid, beschrieben⁷. Es sei noch erwähnt, dass in jüngster Zeit in einer Patentschrift die Herstellung einiger im Furankern substituierter 2-(3'-Furyl)-benzthiazole, ebenfalls aus 2-Aminothiophenol und den entsprechenden 3-Furancarbonsäurechloriden, beschrieben worden ist⁸.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob aus den leicht zugänglichen, in früheren Mitteilungen dieser Reihe beschriebenen, Thiobrenzschleimsäure-*N*-arylamiden^{9,10} die entsprechenden 2-(2'-Furyl)-benzthiazole nach der Jacobsonschen Methode in befriedigender Weise allgemein dargestellt

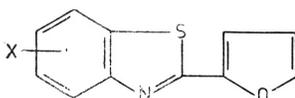
* Auszugsweise vorgetragen am I. Jugoslawischen Kongress für reine und angewandte Chemie, Zagreb, Juni 1960.; Referatenband S. 34.

** IV, Mitteilung: K. Jakopčić und V. Hahn, *Naturwissenschaften* 51 (1964) 482. Zugleich VII. Mitteilung über Studien in der Furanreihe. VI. Mitt.: D. Bilović, Ž. Stojanac und V. Hahn, *Tetrahedron Letters* 1964 (31) 2071.

werden können. Zugleich sollte eine Reihe neuer, im Benzolkern substituierter Vertreter dieser Körperklasse für weitere Untersuchungen hergestellt werden.

Eine Reihe von Thiobrenzschleimsäure-*N*-arylamiden (Anilid, *o*- und *p*-Toluidid, *p*-Anisidid, *p*-Phenetidid und *p*-Chloranilid) wurde in der üblichen Weise mit überschüssigem Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung oxydiert. Dabei fielen die entsprechenden, in der Tabelle I angeführten, 2-(2'-Furyl)-benzthiazole I—VI in guter Ausbeute (durchschnittlich etwa 82% Rohprodukt*) an.

TABELLE I



Nr.	-benzthiazol	X	Smp. (°C)	Pikrat Smp.(°C)
I	2-(2'-Furyl) ⁴⁻⁶	H	105	133—134
II	4-Methyl-2-(2'-furyl)	4-CH ₃	102	153—154
III	6-Methyl-2-(2'-furyl)	6-CH ₃	111—112	144—145
IV	6-Methoxy-2-(2'-furyl)	6-OCH ₃	96—97	159—160
V	6-Äthoxy-2-(2'-furyl)	6-OC ₂ H ₅	99—100	149—150
VI	6-Chlor-2-(2'-furyl)	6-Cl	123—124	134—135

Die dargestellten Benzthiazole (I—VI), von denen u.W. nur eines (I) schon früher bekannt war, sind in reinem Zustande farblose, schön kristallisierende Substanzen, die in Wasser wenig, in den üblichen organischen Lösungsmitteln jedoch gut löslich sind. Ausserdem konnten I, II und III in heisser konz. Salzsäure gelöst und aus der Lösung durch Eingiessen in viel Wasser wieder gefällt werden. Dieselben Benzthiazole (I—III) zeichnen sich auch durch ihren charakteristischen milden Blütengeruch, der dem des 2-Phenylbenzthiazols sehr ähnlich ist, aus.

Für Identifikationszwecke wurden die gut kristallisierenden Pikrate von I—VI dargestellt. Sie konnten durch gelindes Erwärmen einer in wenig Alkohol gelösten Mischung äquivalenter Mengen Base und Pikrinsäure, leicht gewonnen werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines

Die Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert.

Die beschriebenen Benzthiazole wurden nach folgender *allgemeinen Arbeitsvorschrift* hergestellt:

Das Thiobrenzschleimsäureamid (0,002—0,025 Mol) wird in 10%iger wässriger Natronlauge (20—250 ml) gelöst und portionsweise mit einer auf 50° erwärmten 20%igen wässrigen Lösung von Kaliumferricyanid (3 Mol pro Mol Thioamid) versetzt. Das sich rasch abscheidende feste Oxydationsprodukt wird nach mehrstündigem Stehen abgesaugt. In mehreren Fällen konnte das so gewonnene Rohprodukt, zwecks weiterer Reinigung, in heisser konz. Salzsäure gelöst und durch Eingiessen in viel Wasser wieder gefällt werden. Aus dem so gereinigten Produkt (bzw. aus dem in Salzsäure schwer oder nicht löslichen Rohprodukt) kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol das reine Produkt gewonnen werden.

* Um optimale Ausbeuten zu erzielen, muss auf die Reinheit der als Ausgangsmaterial verwendeten Thioamide besonderer Wert gelegt werden.

Zur Darstellung der Pikrate werden äquimolekulare Mengen Furyl-benzthiazol und Pikrinsäure in möglichst wenig absol. Alkohol unter Erwärmen gelöst. Das nach Abkühlen sich auscheidende Salz wird aus absol. Alkohol mehrmals umkristallisiert.

2-(2'-Furyl)-benzthiazol (I)

Aus 2,03 g (0,01 Mol) Thiobrenzscheimsäureanilid⁹ in 100 ml 10 %iger NaOH und 45 ml 20 %iger $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung wurden, nach Umlösen aus 20 ml konz. HCl, 1,63 g (81%) Produkt vom Smp. 97—98° erhalten. Nach mehrmaligen Umkristallisieren aus verd. Äthanol wurde reines I vom Smp. 105° (Lit.⁴ 105°, ⁶ 100°) gewonnen.

Das Pikrat kristallisiert aus abs. Äthanol in Form von prismatischen Kristallen, die bei 133—134° schmelzen.

Anal. $C_{17}H_{10}N_4O_8S$ (420,37) Ber.: N 13,02%
Gef.: N 13,00%

4-Methyl-2-(2'-furyl)-benzthiazol (II)

Aus 1,74 g (0,008 Mol) Thiobrenzscheimsäure-*o*-toluidid⁹ in 80 ml 10 %iger NaOH und 36 ml 20 %iger $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung wurden, nach Umlösen aus 40 ml konz. HCl, 1,24 g (69%) Produkt vom Smp. 101° gewonnen. Aus verd. Äthanol können farblose Prismen, die bei 102° schmelzen, erhalten werden.

Anal. $C_{12}N_9NOS$ (215,28) Ber.: C 66,95; H 4,21; N 6,51; S 14,90%
Gef.: C 66,90; H 4,13; N 6,66; S 14,48%

Das Pikrat, aus verd. Äthanol prismatische Kristalle vom Smp. 153—154°.

Anal: $C_{18}H_{12}N_4O_8S$ (444,39) Ber.: N 12,61%
Gef.: N 12,63%

6-Methyl-2-(2'-furyl)-benzthiazol (III)

In üblicher Weise konnten aus 3,26 g (0,015 Mol) Thiobrenzscheimsäure-*p*-toluidid⁹ in 150 ml 10 %iger NaOH und 69 ml 20 %iger $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung, nach Umlösen aus 30 ml konz. HCl, 2,7 g (84%) Produkt, das bei 106—108° schmolz, gewonnen werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol schieden sich farblose Nadeln vom Smp. 111—112° aus.

Anal. $C_{12}H_9NOS$ (215,28) Ber.: C 66,95; H 4,21; N 6,51%
Gef.: C 67,13; H 4,44; N 6,79%

Das Pikrat, aus abs. Äthanol umkristallisiert, schmolz bei 144—145°.

Anal. $C_{18}H_{12}N_4O_8S$ (444,39) Ber.: N 12,61%
Gef.: N 12,86%

6-Methoxy-2-(2'-furyl)-benzthiazol (IV)

3,50 g (0,015 Mol) Thiobrenzscheimsäure-*p*-anisidid⁹, in 150 ml 10 %iger NaOH gelöst, mit 69 ml 20 %iger $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung bearbeitet, ergaben 3,06 g (88%) Rohprodukt vom Smp. 90—91°. Da es sich als in konz. HCl kaum löslich erwies, wurde es durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verd. Äthanol gereinigt. Das analytisch reine Produkt war farblos und schmolz bei 96—97°.

Anal. $C_{12}H_9NO_2S$ (231,28) Ber.: C 62,32; H 3,92; N 6,06; S 13,86%
Gef.: C 62,58; H 4,15; N 6,35; S 14,13%

Das Pikrat, aus abs. Äthanol verfilzte feine Kristalle vom Smp. 159—160°.

Anal. $C_{18}H_{12}N_4O_9S$ (460,39) Ber.: N 12,17%
Gef.: N 12,21%

6-Äthoxy-2-(2'-furyl)-benzthiazol (V)

Aus 3,09 g (0,0125 Mol) Thiobrenzscheimsäure-*p*-phenetidid⁹, in 125 ml 10 %iger NaOH und 58 ml 20 %iger $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung, konnten 2,93 g (95%) Rohprodukt, Smp. 91—92°, das in konz. HCl praktisch unlöslich war, gewonnen werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Äthanol wurde reines V in Form von farblosen Nadelchen vom Smp. 99—100° erhalten.

Anal. $C_{19}H_{11}NO_2S$ (245,30) Ber.: C 63,65; H 4,52; N 5,71%
Gef.: C 63,83; H 4,24; N 5,99%

Das Pikrat kristallisiert aus abs. Äthanol, Smp. 149—150°.

Anal. $C_{19}H_{14}N_4O_9S$ (474,42) Ber.: N 11,81%
Gef.: N 11,58%

6-Chlor-2-(2'-furyl)-benzthiazol (VI)

Aus 5,95 g (0,025 Mol) Thiobrenzscheimsäure-*p*-chloranilid^{6,10} in 250 ml 10 %iger NaOH und 115 ml 20 %iger $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung wurden 4,63 g (78%) Rohprodukt vom Smp. 105—107°, das in konz. HCl nur wenig löslich ist, erhalten. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus verd. Äthanol konnte reines VI in Form von farblosen Nadeln, Smp. 123—124°, erhalten werden.

Anal. $C_{11}H_6ClNOS$ (235,70) Ber.: C 56,05; H 2,57; N 5,94%
Gef.: C 56,35; H 2,69; N 5,87%

Das Pikrat, aus abs. Äthanol mehrmals umkristallisiert, bildet feine gelbe Nadelchen vom Smp. 134—135°.

Anal. $C_{17}H_9ClN_4O_8S$ (464,82) Ber.: N 12,05%
Gef.: N 11,89%

Die Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffbestimmungen wurden von Frau Dipl. Ing. I. Guštak-Mašek, die Schwefelbestimmungen von Frau B. Danilov in sehr dankenswerter Weise durchgeführt.

LITERATUR

1. Vgl. z.B. J. Kimmig und H. Rieth, *Arzneimittel-Forschung* **3** (1953) 267.
2. H. D. Brown, A. R. Matzuk, I. R. Ilves, L. H. Peterson, S. A. Harris, L. H. Sarett, J. R. Egerton, J. J. Yakstis, W. C. Campbell und A. C. Cuckler, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 1764.
3. Gh. Miron und Gh. Ripeanu, *Comun. acad. rep. populare Romîne* **11** (1961) 241.
4. M. T. Bogert und A. Stull, *J. Am. Chem. Soc.* **47** (1925) 3078
5. M. T. Bogert und A. Stull, *J. Am. Chem. Soc.* **48** (1926) 248.
6. V. Fărcășan und C. Makkay, *Acad. rep. populare Romîne, Filiala Cluj, Studii cercetări chim.* **10** (1959) 145.
7. V. Fărcășan, *Acad. rep. populare Romîne, Filiala Cluj, Studii cercetări chim.* **13** (1962) 103.
8. Ilford Ltd. (G. E. Ficken und J. J. Kendall) *Brit. P.* 899.916 (2.10.1959. / 27.6.1962.); cit. nach Chem. Abstr. **57** (1962) 12497 h.
9. V. Hahn, Ž. Stojanac, O. Šćedrov, N. Pravdić-Sladović, S. Tomašić und D. Emer, *Croat. Chem. Acta* **29** (1957) 319.
10. Ž. Stojanac und V. Hahn, *Croat. Chem. Acta* **34** (1962) 237.

IZVOD

Prilog poznavanju 2-(2'-furyl)-benzthiazola. Tioamidi. V priopćenje

K. Blažević, N. Pravdić i V. Hahn

Anilid, *o*- i *p*-toluidid, *p*-anisidid, *p*-fenetidid i *p*-kloranilid tiopirosluzne (2-tiofurankarbonske) kiseline^{9,10}, podvrgnuti su oksidaciji kalijevim fericijanidom u

lužnatome mediju. Dobiveni su odgovarajući 2-(2'-fural)-benzotiazoli I—VI, navedeni u tablici I, u dobrom iskorišćenju. Za svrhe identifikacije pripremljeni su također dobro kristalizirani pikrati spojeva I—VI. Od šest benzotiazola, pripremljenih u okviru ove radnje, samo je jedan (I) bio ranije opisan u literaturi.

INSTITUT »RUĐER BOŠKOVIĆ«
ODJEL ORGANSKE KEMIJE I BIOKEMIJE

I

ZAVOD ZA ORGANSKU KEMIJU
TEHNOLOŠKI FAKULTET
ZAGREB

Primljeno 9. rujna 1964.