

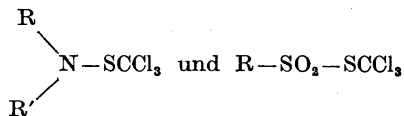
## Beiträge zur Chemie $\alpha$ -substituierter Sulfide. II\*. Einige potentiell fungizide Verbindungen, die die Trichlormethylmercaptogruppe enthalten

ALEXANDER SENNING und SVEN-OLOV LAWESSON

*Institut für Organische Chemie der Universität Uppsala, Uppsala, Schweden*

Um weiteres Material zum Substituenteneinfluss auf die Fungitoxizität der Trichlormethylarylsulfide zu sammeln, wurden die drei Methylmercaptobenzoessäuren und deren Äthylester chloriert. Die *m*- und *p*-Verbindungen lieferten die erwarteten Trichlormethylmercaptoderivate, während bei den *o*-Verbindungen Besonderheiten auftraten. Bei der Chlorierung der *o*-Methylmercaptobenzoensäure führte ein Ringschluss zum 4-Thiaisochromanon-(I)-system. In einem Parallelversuch konnte die Muttersubstanz 4-Thiaisochromanon-(I) durch Kondensation von Thiosalizylsäure mit Formaldehyd dargestellt werden.

Die bekanntesten fungiziden Verbindungen dieses Typus tragen die Trichlormethylmercaptogruppe an einem Stickstoff- oder Schwefelatom und gehören den beiden Typen



an. Diese Verbindungen werden vom Trichlormethansulfenylchlorid ausgehend dargestellt, dessen Chemie von Sosnovsky<sup>1</sup> in einem Übersichtsartikel eingehend behandelt wurde.

Egen<sup>2</sup> entdeckte, dass Trichlormethylphenylsulfid und kernsubstituierte Trichlormethylarylsulfide fungistatische Eigenschaften besitzen. Solche Verbindungen sind ganz allgemein durch Chlorierung der entsprechenden Methylarylsulfide zugänglich. Trichlormethylarylsulfide wurden zuerst von Zincke<sup>3-5</sup> und in neuerer Zeit von Egen<sup>2</sup> und Böhme<sup>6</sup> dargestellt. Böhme<sup>6</sup> hat auch

\* I. Mitteilung: *Acta Chem. Scand.* 14 (1960) 1444.

den Mechanismus der  $\alpha$ -Chlorierung der Thioäther aufgeklärt. Die von Sanna <sup>7</sup> beschriebene Darstellung des Trichlormethylphenylsulfids aus Trichlormethansulfenylchlorid und Phenylmagnesiumbromid lässt sich nicht nacharbeiten <sup>8</sup>. Ausserdem besitzen die von diesem Verfasser als Trichlormethylphenylsulfid und Trichlormethylphenylsulfon beschriebenen Verbindungen ganz andere physikalische Eigenschaften als die von Egen und Böhme dargestellten und sind mit diesen offensichtlich nicht identisch.

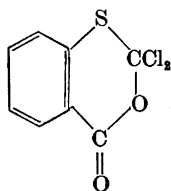
Die von Egen dargestellten und biologisch untersuchten Trichlormethylarylsulfide geben gewisse Hinweise auf den Substituenteneinfluss, jedoch ist das vorliegende Material zu unvollständig, um exakte Schlussfolgerungen zuzulassen. Um weiteres Material zum Substituenteneinfluss zu sammeln, wurde in der vorliegenden Arbeit unternommen, die Trichlormethylmercaptobenzoessäuren und deren Äthylester darzustellen und auf ihre Fungitoxizität und Phytotoxizität zu untersuchen.

Es soll hier über den präparativen Teil der Arbeit berichtet werden. Die biologischen Versuchsergebnisse werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden.

Als Ausgangsmaterial dienten *o*-, *m*- und *p*-Methylmercaptobenzoessäure und deren Äthylester. *o*-Methylmercaptobenzoessäure wurde nach D.R.P. 193 800 <sup>9</sup> dargestellt. *m*- und *p*-Methylmercaptobenzoessäure wurden in Abwandlung des von Wiley <sup>10</sup> für die Mercaptosäuren beschriebenen Verfahrens durch direkte Methylierung des Hydrolysates der Xanthogenate erhalten. Die Säuren fallen in etwas unreinem Zustand an und lassen sich bei Bedarf über die Methyl- oder Äthylester reinigen. Zur Darstellung der Äthylester wurden die Säuren mit Hilfe eines Veresterungsaufsatzes verestert. *o*- und *m*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester sind unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden.

Die Chlorierung der Verbindungen wurde nach der Vorschrift von Böhme <sup>6</sup> mit in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform gelöstem Chlor durchgeführt.

Die *m*- und *p*-Trichlormethylmercaptoderivate wurden in glatter Reaktion erhalten. Der *o*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester liess sich auch unter energischen Bedingungen nicht vollständig chlorieren. Das intensiv gelb gefärbte Chlorierungsprodukt, das in einem Siedepunktsintervall von wenigen Graden übergang, hatte einen zu niedrigen Chlorgehalt und war nach dem Infrarotspektrum zu urteilen nicht einheitlich. Die Chlorierung der *o*-Methylmercaptobenzoessäure führte zu einem Ringschluss und lieferte ein Produkt, dem wir auf Grund der Analysendaten folgende Struktur zuschreiben:

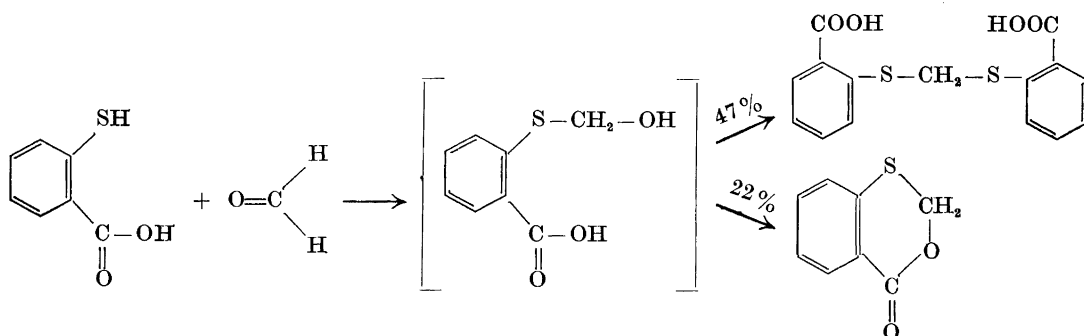


3,3-Dichlor-4-thiaisochromanon-(1)  
(2,2-Dichlor-1,3-benzthioxan-4-on)

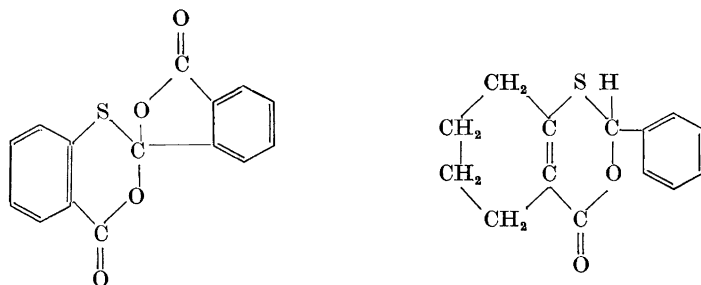
Im Infrarotspektrum des 3,3-Dichlor-4-thiaisochromanons-(1) war die Laktokarbonylbande charakteristisch verschoben und lag bei 5,63  $\mu$ . Adler <sup>11</sup>

beobachtete eine entsprechende Verschiebung bei der 3,4-Dihydroisokumarin-karbonsäure-(3) (Laktonkarbonylbande bei  $5,63 \mu$  —  $5,69 \mu$ ).

Der Grundkörper, 4-Thiaisochromanon-(1), liess sich durch Einwirkung von trockenem Chlorwasserstoff auf eine siedende Lösung von Thiosalizylsäure und Paraformaldehyd in Eisessig darstellen:



4-Thiaisochromanon-(1) selbst ist unseres Wissens noch nicht dargestellt worden. Dagegen sind Derivate der Tetrahydroverbindung beschrieben sowie eine Spiroverbindung, die das 1,3-Benzthioxanon-(4)-system enthält.



''Thiosalicylsäurephthalidenätherester''  
Spiro-[1,3-benzthioxan-2,1'(3'H)-iso-  
benzofuran-4,3'-dion] <sup>12</sup>

5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenyl-1,3-benz-  
thioxan-4-on <sup>13</sup>

Das Sauerstoffhomologe, 3-Oxachromanon-(4), ist von Calvet <sup>14</sup> und von Borsche <sup>15</sup> dargestellt worden. 1,3-Thioxan- bzw. 1,3-Oxthiophanderivate entstehen durch Umsetzung von Ketonen mit  $\gamma$ -Merkaptopropanol bzw.  $\beta$ -Merkaptoäthanol (Sjöberg <sup>16</sup>, Djerassi <sup>17</sup>, Marshall <sup>18</sup>), während  $\alpha$ -Merkapto-karbonsäuren mit Aldehyden und Ketonen 1,3-Oxthiophanon-(5)-derivate liefern (Bistrzycki <sup>19</sup>, Fredga <sup>20</sup>).

Die Untersuchungen in der Verbindungsklasse der Trichlormethylarylsulfide werden fortgesetzt. Gleichzeitig untersuchen wir den Mechanismus der Ringschlussreaktion der *o*-Methylmercaptobenzoessäure sowie die Möglichkeiten zur Darstellung substituierter 4-Thiaisochromanone-(1).

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Infrarotspektrogramme wurden mit den Spektrographen Perkin-Elmer Modell 137 und Perkin-Elmer Modell 21 aufgenommen. Die Analysen wurden teils im Institut für Analytische Chemie der Universität Uppsala, teils von der Firma Alfred Bernhardt, Mülheim (Ruhr) ausgeführt.

*o*-Methylmercaptobenzoessäure. 138,0 g Diphenyldisulfidkohlensäure-(2,2') wurden in einer Lösung von 120,0 g Ätznatron in 750 ml Wasser gelöst und 1 1/2 Stunden mit 139,0 g Dimethylsulfat gekocht. Die *o*-Methylmercaptobenzoessäure wurde über Nacht im Trockenschrank getrocknet, aus Benzol umkristallisiert und erneut im Trockenschrank getrocknet. Ausbeute: 87,6 g (58 % der Theorie). F: 168°–169° (Literatur: 168°–169°).

*m*-Methylmercaptobenzoessäure. 109,5 g *m*-Aminobenzoessäure wurden nach Wiley<sup>10</sup> diazotiert, mit Kaliumxanthogenat umgesetzt und unter Stickstoff hydrolysiert. Anschliessend wurden 200 g Dimethylsulfat und 64 g Ätznatron, gelöst in 165 ml Wasser, zugegeben und anschliessend noch 1 Stunde gekocht. Das Produkt wurde im Trockenschrank bei 90° getrocknet und zur Entfernung anorganischer Verunreinigungen aus Alkohol und Wasser umgefällt. Die bei 90° im Trockenschrank getrocknete *m*-Methylmercaptobenzoessäure schmolz zwischen 120° und 126° (Literatur: 129°) und wog 109,0 g (82 % der Theorie).

*p*-Methylmercaptobenzoessäure. Diese Säure wurde analog der *m*-Säure dargestellt. Ausbeute 95 % der Theorie, F: 188°–192° (Literatur: 192°).

*o*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester. 50,0 g *o*-Methylmercaptobenzoessäure wurden in 800 ml Benzol gelöst und mit Hilfe eines Veresterungsaufsatzes mit 200 ml Äthanol und 20 ml konzentrierter Schwefelsäure bis zur Beendigung der Wasserabscheidung gekocht (100 Stunden). Der Ester wurde auf die übliche Weise isoliert. Zwischen 161°/12 mm und 162°/12 mm gingen 42,3 g (72 % der Theorie) über. *o*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester ist eine farblose Flüssigkeit, Sdp. 129°/0,2 mm,  $n_D^{20}$  1,5784. Der Ester wird im Kühlschrank fest, schmilzt aber unterhalb Zimmertemperatur. (Gef. C 61,02; H 5,89. Ber. für  $C_{10}H_{12}O_2S$ : C 61,20; H 6,16).

*m*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester. Dieser Ester wurde analog dem *o*-Ester dargestellt. Das Produkt ging zwischen 153°/16 mm und 157°/16 mm über. Ausbeute 61 % der Theorie. *m*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester ist eine farblose Flüssigkeit, Sdp. 121°/0,8 mm,  $n_D^{20}$  1,5612. (Gef. C 61,31; H 6,13. Ber. für  $C_{10}H_{12}O_2S$ : C 61,20; H 6,16).

*p*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester. Dieser Ester wurde analog dem *o*-Ester dargestellt. Das Produkt ging zwischen 165°/16 mm und 171°/16 mm über. Ausbeute 59 % der Theorie. F: 23°–25° (Literatur: 28°).

*m*-Trichlormethylmercaptobenzoessäure. 10,7 g (0,064 Mol) *m*-Methylmercaptobenzoessäure (F: 125°–126°) wurden in 100 ml Chloroform suspendiert. Im Laufe von 15 Min. wurden unter Rühren 18,2 g (0,256 Mol) Chlor, gelöst in 400 ml Chloroform, zugegeben. Nach einigen Minuten ging die Säure in Lösung und es entwickelte sich unter mässiger Erwärmung Chlorwasserstoff. Nach weiteren 5 Min. wurde ein Wasserbad von 40° langsam auf 80° aufgeheizt. Nach insgesamt 2 1/2 Stunden war die Chlorwasserstoffentwicklung beendet. Der Kolbeninhalt wurde bis fast zur Trockne eingengt, abfiltriert und mit wenig leichtsiedendem Petroläther gewaschen. Ausbeute 11,7 g (67 % der Theorie), F: 111°–117°. Das Produkt wurde im Soxhletapparat mit 200 ml leichtsiedendem Petroläther extrahiert und schmolz dann zwischen 119° und 122°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform und Trocknen im Vakuumexsikkator über Paraffin und Kalziumchlorid schmolz die Säure (farblose Rhomben) zwischen 125° und 127°. (Gef. C 35,00; H 1,87; Cl 39,10; S 11,46. Ber. für  $C_8H_5Cl_3O_2S$ : C 35,38; H 1,86; Cl 39,17; S 11,81).

*p*-Trichlormethylmercaptobenzoessäure. 42,0 g (0,25 Mol) *p*-Methylmercaptobenzoessäure wurden in 400 ml Chloroform suspendiert. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren im Laufe von 25 Min. 71,0 g (1,00 Mol) Chlor, gelöst in 800 ml Chloroform, zugegeben. Nach weiteren 5 Min. wurde ein Wasserbad von 40° langsam auf 80° aufgeheizt. Nach 70 Min. war die Chlorwasserstoffentwicklung beendet. Nach dem Erkalten wurden 32,0 g Produkt vom Schmelzpunkt 192°–194° abfiltriert. Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen weitere 20,0 g vom Schmelzpunkt 182°–188° erhalten. Ausbeute 52,0 g (77 % der Theorie). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Chloroform und Trocknen im Vakuumexsikkator über Paraffin und Kalziumchlorid schmolz die Säure

(feine Nadeln) zwischen 198° und 200° (unter leichter Zersetzung). (Gef. C 35,51 %; H 1,93 %; Cl 39,60 % S 11,69 %. Ber. für  $C_8H_8Cl_2O_2S$ : C 35,38; H 1,86; Cl 39,17; S 11,81).

*m*-Trichlormethylmercaptobenzoessäureäthylester. 19,6 g (0,10 Mol) *m*-Methylmercaptobenzoessäureäthylester wurden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und im Laufe von 1/2 Stunde unter Rühren mit 25,5 g (0,36 Mol) Chlor, gelöst in 400 ml Tetrachlorkohlenstoff, versetzt. Darauf wurde 6 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Ester destilliert. Zwischen 192° und 204° (16 mm) gingen 28,9 g (97 % der Theorie) über. *m*-Trichlormethylmercaptobenzoessäureäthylester ist eine farblose Flüssigkeit (meist von einer schwer zu entfernenden gelben Verunreinigung begleitet), Sdp. 158°/0,6 mm,  $n_D^{20}$  1,5692. (Gef. C 40,75; H 3,19; Cl 34,92; S 10,94. Ber. für  $C_{10}H_8Cl_2O_2S$ : C 40,09; H 3,03; Cl 35,50; S 10,70).

*p*-Trichlormethylmercaptobenzoessäureäthylester. Dieser Ester wurde analog dem *m*-Ester dargestellt. Zwischen 160°/0,6 mm und 165°/0,6 mm gingen 24,8 g (83 % der Theorie) über. F: 50°–52°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus leichtsiedendem Petroläther und Trocknen im Vakuumexsikkator über Paraffin und Kalziumchlorid schmolz der Ester (farblose Säulen) zwischen 55° und 57°. Gef. C 39,74; H 2,85; Cl 35,63; S 10,85. Ber. für  $C_{10}H_8Cl_2O_2S$ : C 40,09; H 3,03; Cl 35,50; S 10,70).

3,3-Dichlor-4-thiaisochromanon-(I). 27,8 g *o*-Methylmercaptobenzoessäure (0,17 Mol) wurden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und unter Rühren mit 60,0 g (0,84 Mol) Chlor, gelöst in 850 ml Tetrachlorkohlenstoff, versetzt. Nach 8 Stunden Erwärmen auf dem Wasserbad war keine Chlorwasserstoffentwicklung mehr zu beobachten. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels ging das Produkt zwischen 165°/16 mm und 170°/16 mm über. Ausbeute 25,2 g (65 % der Theorie). 3,3-Dichlor-4-thiaisochromanon-(I) ist eine gelbe Flüssigkeit, die im Kühlschrank fest wird, aber unterhalb Zimmertemperatur schmilzt, Sdp. 97°/0,03 mm,  $n_D^{20}$  1,6196. (Gef. C 40,84; H 1,84; Cl 29,78; S 13,69. Ber. für  $C_8H_6Cl_2O_2S$ : C 40,87; H 1,72; Cl 30,16; S 13,64).

4-Thiaisochromanon-(I). 15,4 g (0,1 Mol) Thiosalizylsäure und 3,0 g (0,1 Mol) Paraformaldehyd wurden in 150 ml siedendem Eisessig gelöst. In die siedende Lösung wurde 3 Stunden lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei nach wenigen Minuten ein weisser Niederschlag ausfiel. Anschliessend wurde vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat in ca. 5 l kaltes Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag war das 4-Thiaisochromanon-(I) in groben Nadeln auskristallisiert. Es wurde abfiltriert, mit 2 %-iger Sodalösung gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,7 g (22 % der Theorie). F: 43°–45°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus leichtsiedendem Petroläther schmolz die Substanz (farblose Rhomben) zwischen 45° und 47°. (Gef. C 57,74; H 3,66; S 19,24. Ber. für  $C_8H_6O_2S$ : C 57,81; H 3,64; S 19,29).

Der weisse Niederschlag war Methyl-bis-(*o*-karboxyphenylsulfid), 7,2 g (47 % der Theorie), F: 283°–285°. Nach Umfällen mit Sodalösung und Salzsäure schmolz die Substanz zwischen 286° und 288° (Literatur: 286°–288°). Stevenson und Mitarbeiter<sup>21</sup> haben Thiosalizylsäure und Formalin in Alkohol miteinander umgesetzt und das Merkaptal in 66 %-iger Ausbeute erhalten<sup>22</sup>.

Wir danken Herrn Professor A. Fredga für das Interesse, das er unserer Arbeit entgegengebracht hat und für anregende Diskussionen. Wir sind Herrn Professor A. Fredga für die Überlassung des Arbeitsplatzes und *Jordbrukets Forskningsråd* für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit zu Dank verpflichtet.

#### LITERATUR

1. Sosnovsky, G. *Chem. Revs.* **58** (1958) 509.
2. Egen, R. *Diss.* Erlangen 1951; vgl. Pfleger, R. *Angew. Chem.* **65** (1953) 415.
3. Zincke, T. und Frohneberg, W. *Ber.* **43** (1910) 837.
4. Zincke, T. und Jörg, P. *Ber.* **43** (1910) 3443.
5. Zincke, T. und Müller, J. *Ber.* **46** (1913) 775.
6. Böhme, H. und Gran, H.-J. *Ann.* **581** (1953) 133.
7. Sanna, G. und Stefano, S. *Gazz. chim. ital.* **72** (1942) 305.
8. Senning, A. und Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand.* **14** (1960) 1444.
9. Deutsches Patent 193800; *Chem. Zentr.* **1908**:1, 1003.

10. Wiley, P. F. *J. Org. Chem.* **16** (1951) 810.
11. Adler, E., Magnusson, R. und Berggren, B. *Acta Chem. Scand.* **14** (1960) 539.
12. Kaufmann, H. P. und Roszbach, E. *Ber.* **58** (1925) 1556.
13. Chandra, K., Chakrabarty, N. K. und Mitra, S. K. *J. Indian Chem. Soc.* **19** (1942) 139.
14. Calvet, F. und Carnero, C. *Anales soc. españ. fis. y quim.* **30** (1932) 445.
15. Borsche, W. und Berckhout, A. D. *Ann.* **330** (1903) 82.
16. Sjöberg, B. *Ber.* **75** (1942) 13.
17. Djerassi, C. und Gorman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 3704.
18. Marshall, J. R. und Stevenson, H. A. *J. Chem. Soc.* **1959** 2360.
19. Bistrzycki, A. und Brenken, B. *Helv. Chim. Acta* **3** (1920) 447.
20. Fredga, A. *Ber.* **71** (1938) 289.
21. Brookes, R. F., Cranham, J. E., Cummings, W. A. W., Greenwood, D., Jackson, B. S. und Stevenson, H. A. *J. Sci. Food Agr.* **1957** No. 1, 31.
22. Stevenson, H. A. *Private Mitteilung.*

Eingegangen am 22. Juli 1960.