

## Próba syntezy niektórych pochodnych benzotiazolu jako fungicydów działających na tropikalne grzyby pleśniowe\*)

### W s t ę p

Eksport aparatury do krajów strefy tropikalnej powoduje konieczność przystosowania tych urządzeń do odmiennych warunków klimatycznych występujących w czasie transportu, składowania i eksploatacji.

Szczególnie trudne warunki eksploatacji aparatury występują w klimacie tropikalnym wilgotnym /TH/. W klimacie tym w ciągu całego roku przez czas dłuższy niż 12 godzin na dobę wilgotność względna powietrza jest większa niż 80% przy temperaturze wyższej niż 20°C. Maksymalna temperatura powietrza osiąga 40°C, a maksymalna wilgotność względna waha się w granicach 95 - 100% przy temperaturze 35°C, przy czym dobowe wahania temperatury powodują dwukrotnie w ciągu doby kondensację pary wodnej.

Wzmózona wilgotność powietrza sprzyja rozwojowi mikroorganizmów, w szczególności grzybów pleśniowych i bakterii na wszystkich materiałach, które mogą stanowić dla nich pożywkę.

Zarodniki grzybów pleśniowych są zawsze w powietrzu i mogą kiełkować, jeśli trafią na materiał niegrzyboodporny. Rezultaty pomiarów stopnia skażenia powietrza wskazują, że stężenie zarodników grzybów pleśniowych w Chinach jest dwukrotnie większe niż w Pradze /1/. W Szanghaju prowadzono badania nad wyodrębnieniem i identyfikacją mikroorganizmów z wielkiej ilości próbek materiałów niepleśnioodpornych, które były poddane działaniu czynników klimatu tropikalnego w różnych częściach południowo-wschodnich Chin /1/. W wyniku tych badań stwierdzono, że z rodzaju *Aspergillus* najczęściej spotykane są: *Aspergillus versicolor*, *niger*, *amstelodami*, *glaucus* i *tamaris*. Z rodzaju *penicillium* wymienić należy *penicillium chrysogenum* oraz *oxalicum*. Z grzybów niedoskonałych /Fungi imperfecti/ znaleziono *Cladosporum* i *Alternaria*.

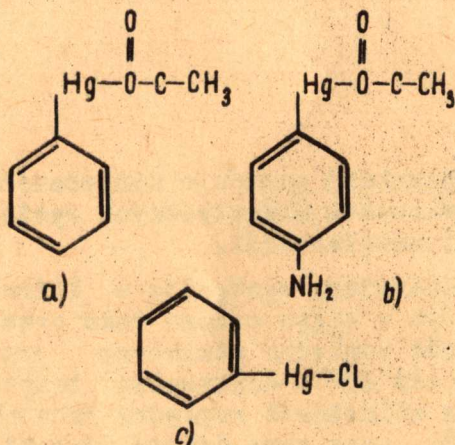
W celu ochrony materiałów przed niszczeniem przez wymienione rodzaje grzybów wprowadza się do tych materiałów lub do ich powłok powierzchniowych związki grzybobójcze zwane inaczej fungicydami. Używane do tego celu fungicydy powinny działać grzybobójczo w małym stężeniu, odznaczać się termoodpornością i trudnością rozkładu, rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych, nierozpuszczalnością w wodzie, trwałością i działaniem przez okres co najmniej pół roku, odpornością na działanie światła, działaniem pleśniobójczym na dużą grupę gatunków pleśni oraz nie

---

\*) Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr Jana Świdorskiego /Katedra Chemii Organicznej UW/.

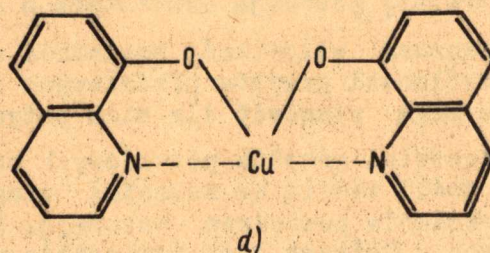
zmieniać wyglądu i własności zabezpieczonego materiału. Istnieje wiele połączeń chemicznych spełniających w większym lub mniejszym stopniu powyższe warunki. Do nich należy zaliczyć przede wszystkim organiczne związki metali: żelaza, ołowiu, selenu, cyny, miedzi oraz rtęci. Te ostatnie stanowią najliczniejszą grupę, a ponadto charakteryzują się dużą aktywnością grzybobójczą w stosunku do grzybów pleśniowych.

Rtęć w związkach organicznych występuje w połączeniach alkilo- arylo- i pirydynortęciowych /1/. Szczególnie czynne są fenylowe sole rtęci, np.: octan fenylortęciowy /1,2/ /a/, octan p-aminofenylortęciowy /1/ /b/, chlorek fenylortęciowy /1/ /c/, salicylan fenylortęciowy /1/, ftalan fenylortęciowy /1/ itd. Nieco mniejszą aktywnością charakteryzują się pochodne pirydyny: chlorek, octan, stearynian pirydynortęciowy /3/.

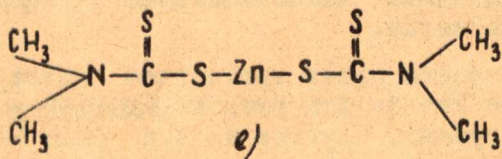


Organiczne związki rtęciowe nie mogą być stosowane we wszystkich przypadkach, ponieważ są silnie toksyczne dla ludzi i zwierząt ciepłokrwistych. Ponadto mogą powodować korozję aluminium i jego stopów, z których często wykonywane są elementy konstrukcyjne tropikalizowanych aparatów, a także zatruwać półprzewodnikowe prostowniki selenowe. Wśród organicznych związków miedzi można znaleźć 8-hydroksychinolinian miedzi /4,5,6,7/ /d/, charakteryzujący się silnymi własnościami grzybobójczymi.

Preparat ten uważany jest dzisiaj za jeden z najlepszych, ponieważ spełnia prawie wszystkie warunki uprzednio przytoczone oprócz jednego, a mianowicie: bardzo trudno rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych.



Z połączeń cynkowych na uwagę zasługuje dwumetylodwutio-karbaminian cynkowy /8/ /e/.



Znalazł on szerokie zastosowanie do uodporniania tkanin na działanie mikroorganizmów.

Drugą klasę fungicydów stosowanych do uodporniania materiałów organicznych używanych do sprzętu przeznaczonego do pracy w warunkach tropikalnych stanowią niemetaliczne związki organiczne.

Do nich zaliczyć należy: anlid kwasu salicylowego /8,9/ /f/, chlorowane fenole /3/, jak: trójchloro-, czterochloro- i pięciochlorofenole /10/ oraz 2,3-dwuchloro-1,4-naftochinen /1/ /g/.

Znanych jest wiele organicznych niemetalicznych fungicydów, lecz tylko nieliczne z nich charakteryzują się aktywnością, jaką wykazują fenylowe pochodne rtęci oraz 8-hydroksychinolinian miedzi. Stąd na całym świecie wciąż trwają poszukiwania nad znalezieniem nowych związków, przewyższających swymi właściwościami dotychczas poznane fungicydy.

W toku badań nad dostosowaniem sprzętu do eksploatacji w klimacie tropikalnym /tropikalizacja/ autorka spotkała się z wieloma fungicydami tropikalnymi, jednak żaden z nich oprócz 2-merkaptobenzotiazolu /3/ nie zawierał w swej budowie układu benzotiazolowego, mimo że pochodne benzotiazolu są od dawna znane jako związki o zróżnicowanym działaniu grzybobójczym.

Harsfall i Rich /11/ zbadali własności grzybobójcze 165 heterocyklicznych połączeń zawierających w cząsteczce atomy azotu, a w tej liczbie tiazole i benzotiazole. Również Japończycy: Hata, Tsuruoka, Utsumi i Ide /12/ badali działanie grzybobójcze 50 związków pokrewnych benzotiazolu podstawionych w pozycjach 2 i 6. Według Harsfalla i Richa /11/ nie podstawione układy heterocykliczne, zawierające w cząsteczkach atomy azotu w większości przypadków nie posiadają własności fungitoksycznych, natomiast podstawniki typu kwasów tłuszczowych, alkilowe lub aryłowe bardzo często indukują w takich cząsteczkach własności toksyczne.

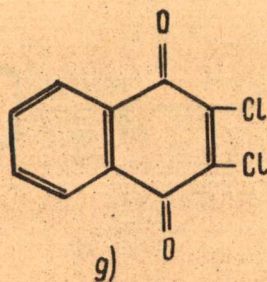
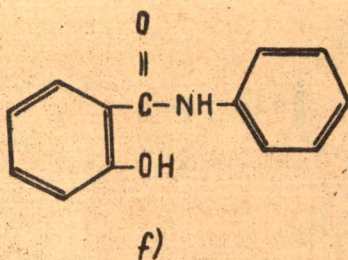
Z tego względu wydawało się interesujące otrzymanie niektórych pochodnych benzotiazolu oraz sprawdzenia ich działania na grzyby tropikalne.

W celu przeprowadzenia prób pleśniodporności wybrano następujące związki:

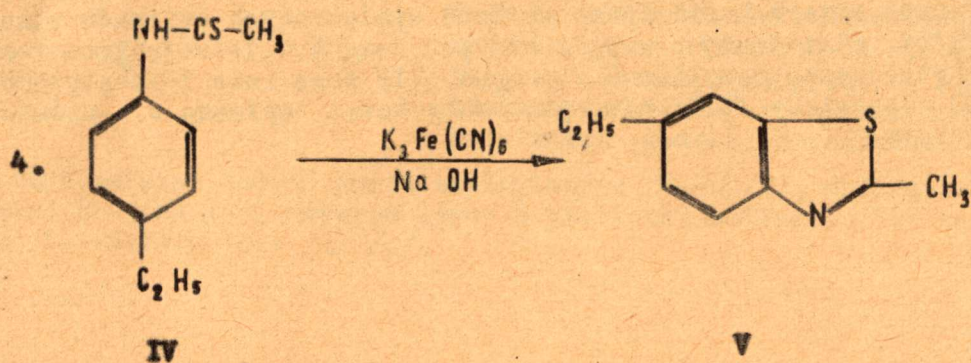
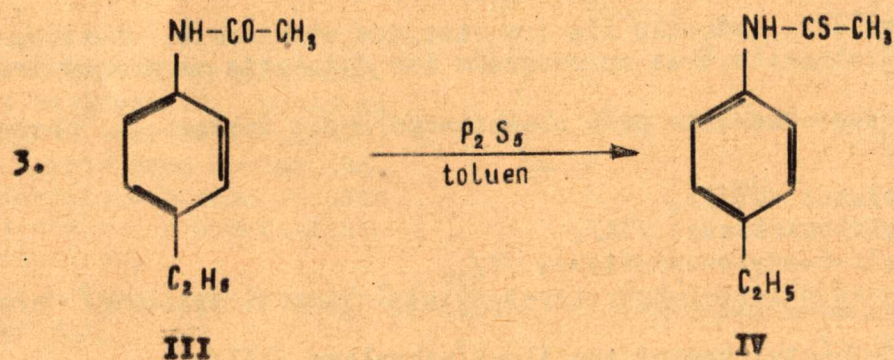
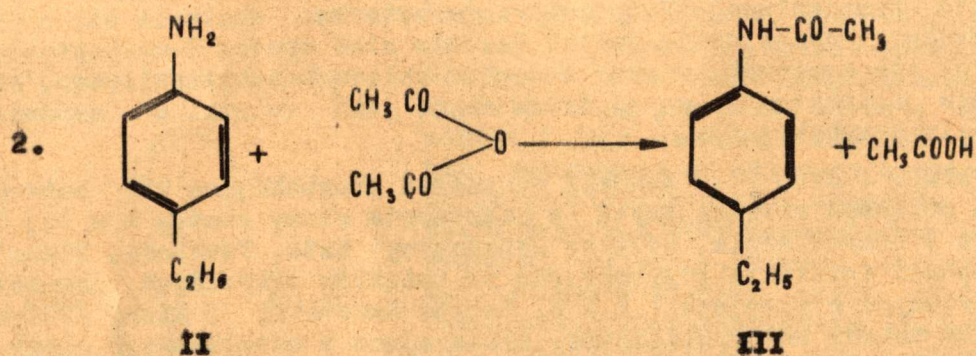
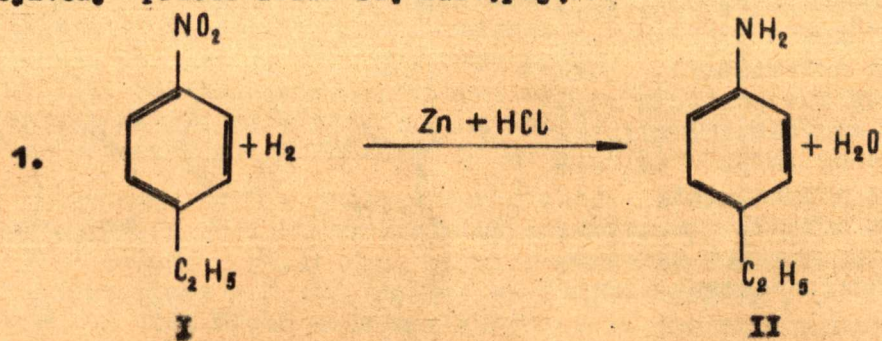
- 1/ benzotiazol /VIII/,
- 2/ 2-metylobenzotiazol /IX/,
- 3/ 2-metylo-6-etylobenzotiazol /V/,
- 4/ 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6-etylobenzotiazolilo-2/-propan /VI/,
- 5/ kwas-3-/6-etylobenzotiazolilo-2/-akrylowy /VII/,
- 6/ 4-etylotioacetanilid /IV/.

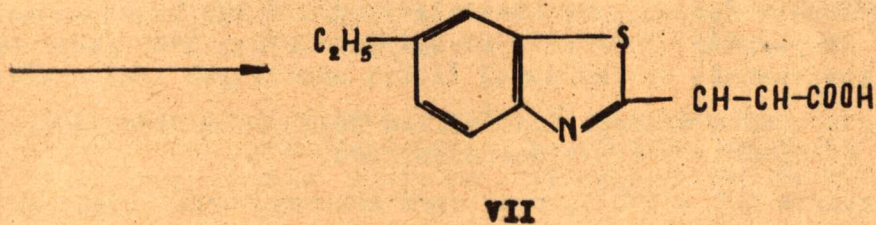
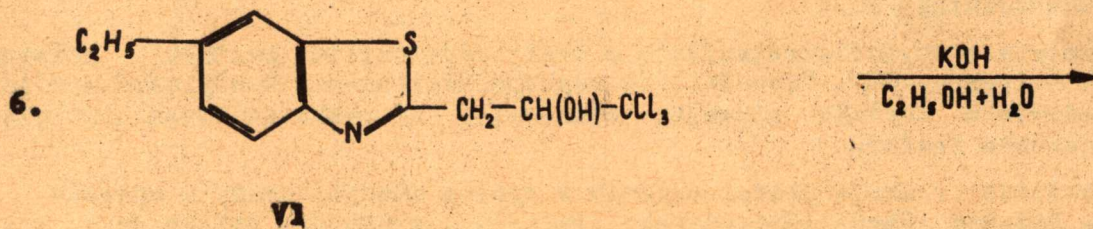
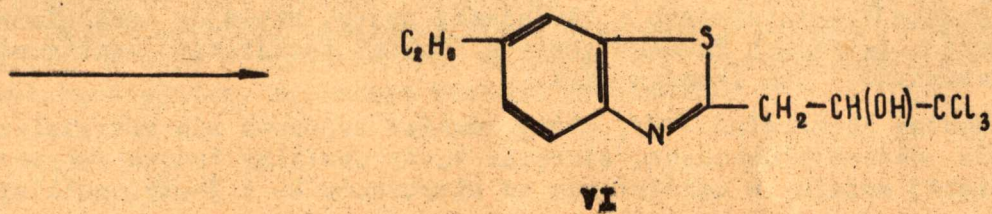
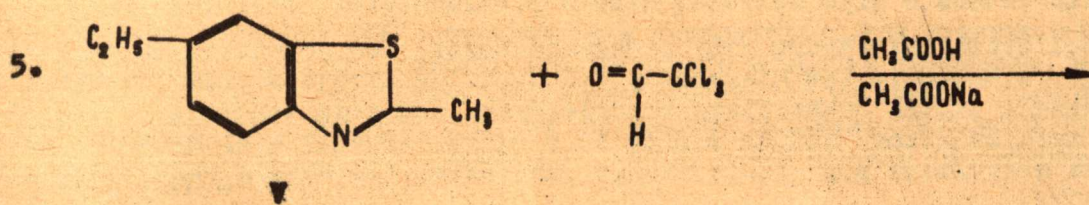
Ten wybór pozwolił jednocześnie na zaobserwowanie zależności pomiędzy budową chemiczną a właściwościami grzybobójczymi badanych związków.

Synteza czterech ostatnich spośród wymienionych związków stanowiła przedmiot niniejszej pracy, z których dwa: 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6-etylobenzotiazolilo-2/-propan /VI/ oraz kwas 3-/6-etylobenzotiazolilo-2/-akrylowy /VII/ nie były dotychczas opisane w piśmiennictwie chemicznym.



Projekt syntezy przedstawiał się następująco:





Substratem w powyższej syntezie był 4-etylonitrobenzen, który otrzymuje się przez nitrowanie etylobenzenu. W wyniku reakcji powstają izomery: 4-etylo- oraz 2-etylonitrobenzen. Rozdzielanie tych związków jest bardzo trudne o czym świadczą dane z piśmiennictwa /13, 14, 15/.

Beilstein i Kuhlberg /16/ próbowali rozdzielać powyższe izomery stosując wymrażanie ich mieszaniny. Po dwudziestokrotnym frakcjonowaniu nie osiągnęli jednak całkowitego rozdzielenia, ponieważ temperatury topnienia tych związków różnią się tylko o 0,5°C. Również wielokrotnie powtarzana destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem nie dawała rezultatów /14, 15, 17/.

Z tego powodu zrezygnowano z oczyszczania pochodnych nitrowych, natomiast postanowiono wykorzystać różną zdolność do redukcji obu izomerów oraz różną rozpuszczalność siarczanów 2- i 4-etyloaniliny.

Według Cline'a i Reida /18/ 2- i 4-nitroetylobenzen zachowują się różnie w czasie redukcji do odpowiednich amin. Zauważyli oni, że prowadząc redukcję mieszaniny 2- i 4-nitroetylobenzenu cynkiem w obecności kwasu solnego zachodzi głównie reakcja pochodnej para. Tę właśnie metodę redukcji wykorzystano w niniejszej pracy, używając zakupiony w Krakowskich Zakładach Farmaceutycznych "Polfa" techniczny 4-nitroetylobenzen o zawartości 96% izomeru para.

Według Koczergina /19/, który również zajmował się rozdzielaniem izomerów nitroetylobenzenu, siarczan 4-etyloaniliny trudno rozpuszcza się w zimnej wodzie w odróżnieniu od siarczanów 2- i 3-etyloaniliny.

Wykorzystując tę metodę przeprowadzono produkty redukcji w siarczany. Następnie przez rozpuszczenie w benzenie usunięto nieprzereagowane nitropochodne, natomiast siarczany 2- i 3-etyloaniliny oddzielono od siarczanu 4-etyloaniliny krystalizując ich mieszaninę z wody. Tak oczyszczony siarczan 4-etyloaniliny przeprowadzono w wolną 4-etyloanilinę /II/.

Następnym etapem pracy było acetylowanie 4-etyloaniliny, które przebiegało z dobrą wydajnością zarówno w środowisku benzenu, jak również bez rozpuszczalnika /20/.

Synteza 4-etylotioacetanilidu z 4-etyloacetanilidu została opisana przez Metzgera /20/. Prowadził on reakcję siarkowania 4-etyloacetanilidu w środowisku ksyleny używając mieszaniny siarczku sodowego oraz pięciosiarczku fosforu.

Powyższą reakcję przeprowadzono w sposób zmodyfikowany w oparciu o prace Katedry Chemii Organicznej UW /21/, stosując toluen jako rozpuszczalnik, natomiast pięciosiarczek fosforu jako czynnik siarkujący.

W czasie pracy zaobserwowano, że bardzo istotny wpływ na szybkość przebiegu reakcji oraz jej wydajność miały: temperatura, w której prowadzono reakcję oraz czas dodawania pięciosiarczku fosforu. Okazało się, że podczas ogrzewania w 100°C proces siarkowania przebiegał wolniej, a wydajność produktu znacznie się obniżała /33%/. Kiedy reakcja zachodziła w zakresie temperatur 115-120°C otrzymywano wydajność rzędu 45% ze względu na powstawanie bardzo dużej ilości smolistych zanieczyszczeń.

Po przeprowadzeniu szeregu doświadczeń ustalono następujące optymalne warunki dla otrzymania 4-etylotioacetanilidu:

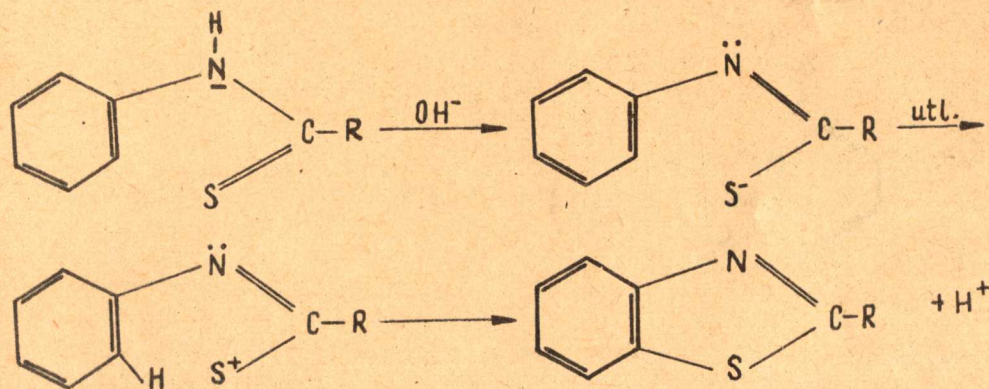
- 1/ temperatura 105 - 110°C, przy czym istotnym było nieprzekroczenie górnej granicy podanego zakresu temperatur;
- 2/ czas dodawania P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> odpowiednio w granicach 15 - 40 minut w zależności od ilości P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> użytego substratu /0,1 - 0,5 mola/.

W celu wyodrębnienia 4-etylotioacetanilidu z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowywano toluen pod zmniejszonym ciśnieniem, unikając w ten sposób powstawania dodatkowej ilości smolistych produktów.

4-etylotioacetanilid /IV/ oczyszczano wykorzystując jego kwasowe właściwości: surowy produkt reakcji rozpuszczano w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego i następnie wytrącano stałym lub gazowym dwutlenkiem węgla, przy czym okazało się, że stosowanie gazowego dwutlenku węgla pozwala uzyskać produkt bardziej czysty w porównaniu ze związkem wytrącanym stałym  $\text{CO}_2$ .

Przytoczony sposób oczyszczania pozwolił na oddzielenie 4-etylotioacetanilidu /IV/ od nieprzereagowanego substratu /III/. Prowadząc reakcję w opisanych warunkach uzyskiwano pochodną siarkową /IV/ z wydajnością około 55%. /Wydajność wg piśmiennictwa - 33% /20/. Kolejny etap pracy stanowiło przeprowadzenie otrzymanego 4-etylotioacetanilidu /IV/ w 2-metylo-6-etylobenzotiazol /V/.

Istnieje wiele metod otrzymywania pochodnych benzotiazoli /22/. Jedną z często stosowanych jest synteza Jacobsona /23, 24/, która polega na utlenianiu tioacetanilidów żelazicyjankiem potasowym w wodnych roztworach alkali. W 1965 r. Metzger /20/ na podstawie szeregu doświadczeń zaproponował następujący mechanizm reakcji Jacobsona:



Z podanego schematu wynika, że zamknięcie pierścienia tiazolowego powinno następować najłatwiej wówczas, gdy w pierścieniu benzenowym danego tioacetanilidu występują podstawniki powodujące zwiększenie gęstości elektronowej w położeniu orto do atomu azotu. W przypadku 4-etylotioacetanilidu /IV/ zwiększenie gęstości elektronowej występuje w pozycjach 3 i 5, podczas gdy zamknięcie pierścienia następuje w pozycji 2 lub 6. Biorąc pod uwagę proponowany mechanizm reakcji i utleniania należało się spodziewać raczej niskich wydajności cyklizacji 4-etylotioacetanilidu /IV/.

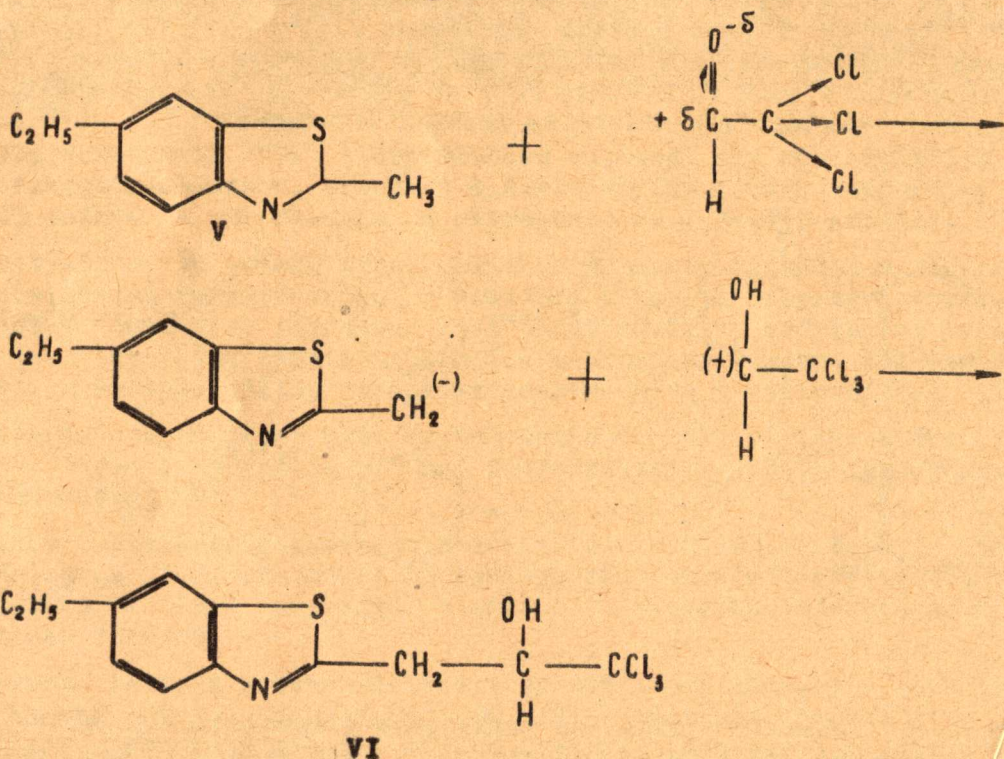
W wyniku doświadczeń otrzymano 2-metylo-6-etylobenzotiazol /V/ z wydajnością 83%, z czego można wnioskować, że obecność grupy etylowej w tioacetanilidzie w położeniu 4 nie ma istotnego wpływu na wydajność procesu utleniania.

Powyższą reakcję prowadzono według sposobu podanego przez Metzgera /20/ z pewną modyfikacją- a mianowicie: w celu wydzielenia i oczyszczenia surowego produktu utleniania /V/ usuwano go z mieszaniny poreakcyjnej przez destylację z parą wodną.

Otrzymany w ten sposób 2-metylo-6-etylobenzotiazol /V/ był wolny od zanieczyszczeń, a jego wydajność po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem wynosiła 83%. W porównaniu z wynikiem Metzgera /20/ była ona wyższa o 20%.

Dalszym etapem pracy było wprowadzenie ugrupowania trójchloropropanolowego /-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CCl<sub>3</sub>/ do układu benzotiazolowego w położenie 2, działając chlorem na 2-metylo-6-etylobenzotiazol /V/.

Na temat reakcji 2-metylotiazolu i 2-metylobenzotiazolu z chlorem napotyka się w literaturze niewiele danych /21, 28-31/. Należy sądzić, że synteza 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-(6-etylobenzotiazolilo)-2-propanu /VI/ zachodzi według poniższego schematu:

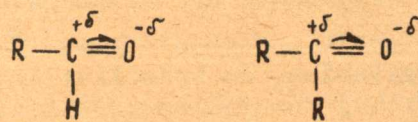


Na podstawie podanego schematu można przypuszczać, że reakcja 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ z chlorem przebiega w trzech etapach:

- a. odszczepienie się ruchliwego protonu z grupy metylowej układu benzotiazolowego,
- b. przyłączenie protonu do atomu tlenu w spolaryzowanej cząsteczce chloralu,
- c. połączenie się powstałych karboanionu i karbokationu.

Znaczną reaktywność chloralu można wyjaśnić w następujący sposób. Jak wiadomo karbonylowy atom węgla w aldehydach i ketonach ma pewien ładunek dodatni w wyniku polaryzacji podwójnego wiązania węgiel - tlen.

W związkach karbonylowych podstawionych przez chlorowce w pozycji  $\alpha$ , a w szczególności w chloralu, na skutek przesunięcia indukcyjnego par elektronowych od atomu węgla grupy karbonylowej w kierunku atomów chloru zwiększa się dodatni ładunek karbonylowego atomu węgla. Jeśli do obdarzonego ujemnym ładunkiem karbonylowego atomu tlenu przyłączy się proton, wtedy z cząsteczki chloralu utworzy się karbokation. Odszczepienie protonu następuje od grupy metylowej 2-



metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ prowadząc do powstania karboanionu.

Z wyliczeń Metzgera i Pullman /25/, którzy badali strukturę elektryczną tiazolu, benzotiazolu i ich głównych pochodnych metylowych za pomocą metody orbitali cząsteczkowych, wynika następująca interpretacja aktywności grupy metylowej w 2-metylobenzotiazolu: w porównaniu z 2-metylotiazolem w 2-metylobenzotiazolu następuje zwiększenie sprzężenia grupy metylowej z resztą cząsteczki. W konsekwencji zwiększa się przesunięcie elektronów od atomów wodoru grupy metylowej w kierunku pierścienia: wiązanie  $\text{C}_{\text{aromat.}}-\text{C}_{\text{alifat.}}$  ulega znacznemu wzmocnieniu a w efekcie wiązanie między atomami wodoru i węglem w grupie metylowej ulega osłabieniu. Zjawisko to według autorów powinno objawiać się przez zwiększenie aktywności grupy metylowej wobec zwykłych odczynników, takich jak aldehyd benzoowy, bezwodnik ftalowy, ketony aromatyczne.

Reakcja 2-metylobenzotiazolu z aldehydem benzoowym została opisana przez Skraupa /26/, Ochiai i Nishizawa /27/ oraz przez Ettel, Weichta i Chybę /28/. Ostatni z wymienionych autorów badali również reakcje z innymi aldehydami aromatycznymi oraz alifatycznymi. Stwierdzili oni, że w obecności czynników dehydratacyjnych następuje kondensacja 2-metylobenzotiazolu z aldehydami aromatycznymi z jednoczesnym odszczepieniem cząsteczki wody i utworzeniem podwójnego wiązania. Czynnikiem odwadniającym był chlorek cynkowy.

W przypadku stosowania chloralu i innych aldehydów alifatycznych reakcja tego typu nie zachodziła.

Według Hamer /29/ 2-metylobenzotiazol reaguje z chloralem w nieobecności czynnika odwadniającego, dając odpowiedni trójchloropropanol. Obserwacje te zostały potwierdzone pracami Katedry /21, 30, 31/.

Tego typu reakcja zachodzi nie tylko z chloralem, ale również z jego wodzianem. Według Ettela i współpracowników /28/ stosowanie wodzianu prowadzi do niższych wydajności reakcji.

W niniejszej pracy doświadczenia nad syntezą 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-6-etylobenzotiazolilo-2-propanu /VI/ z chloralu i 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ prowadzono w oparciu o prace Katedry Chemii Organicznej UW /21, 30, 31/. Reakcja zachodziła w środowisku kwasu octowego lod., w obecności bezwodnego octanu sodowego. W celu ustalenia optymalnego czasu ogrzewania mieszaniny reakcyjnej, reakcję powtarzano kilkakrotnie. Okazało się, że najlepsze wydajności rzędu 52% można osiągnąć ogrzewając mieszaninę reakcyjną do wrzenia przez 5 godzin.

Następnie w celu usunięcia nieprzereagowanych substratów oddestylowano je z parą wodną. Dodatkową korzyść tej metody stanowiła możliwość odzyskania nieprzereagowanego 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/. Surowy produkt reakcji oczyszczano przez kilkakrotną krystalizację z rozcieńczonego kwasu octowego. W widmach w podczerwieni znaleziono maksimum charakterystyczne dla drugorzędowej grupy  $-OH$  /1107  $cm^{-1}$ /.

W celu otrzymania kwasu 3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-akrylowego /VII/ przystąpiono do hydrolizy i dehydratacji otrzymanego 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-prepanu /VI/.

Reakcja hydrolizy pochodnych 1,1,1-trójchloropropanolu-2 opisana została przez Hamera /29/ i Ettela /28/. Również Rokicka /21, 30, 31/ prowadziła badania nad tego typu reakcją, stosując jako środowisko reakcji roztwór etanolanu potasowego w etanolu lub alkoholowo-wodny roztwór wodorotlenku potasowego.

W drugim przypadku wydajności reakcji były wyższe i z tego względu zdecydowano się na wykonanie hydrolizy 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-propanu, zachodzącej z jednoczesną dehydratacją, przy pomocy wodno-alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego.

W wyniku reakcji otrzymano wodno-alkoholowy roztwór soli potasowej kwasu 3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-akrylowego. Wolny kwas 3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-akrylowy /VII/ wydzielono przez wytrącenie go rozcieńczonym kwasem octowym.

Związek ten jest nie opisany dotychczas w piśmiennictwie, trudno rozpuszcza się w wodzie, natomiast łatwo w acetonie, etanolu, benzenie i kwasie octowym.

W widmach w podczerwieni nie wystąpiło charakterystyczne maksimum dla grupy  $-OH$  /grupy karboksylowej/, niemniej znaleziono pasmo wywołane obecnością grupy  $C=O$  /1680  $cm^{-1}$ /.

#### SYNTEZA NIEKTÓRYCH POCHODNYCH BENZOTIAZOLU

Opisy syntezy 4-etyloaniliny /II/, 4-etyloacetanilidu /III/, 4-etylotioacetanilidu /IV/ oraz 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ można znaleźć w piśmiennictwie chemicznym.

Natomiast celowe jest podanie sposobów otrzymywania 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-propanu /VI/ oraz kwasu 3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-akrylowego /VII/ ze względu na fakt, że powyższe związki nie zostały dotychczas opisane w literaturze chemicznej.

#### 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-prepan /VI/

Do roztworu 17,7 g /0,1 mola/ 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ w 50 ml kwasu octowego lod, dodano 18 g /0,12 mola/ chlorku i 2,5 g bezwodnego octanu sodowego. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 5 godzin. Po oziębieniu i dodaniu wody produkt reakcji /VI/ wydzielili się w postaci oleju, który zakrzepł na brązową, krystaliczną masę.

Ciecz łącznie z osadem poddano destylacji z parą wodną w celu usunięcia nieprzereagowanego 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/.

Surowy produkt /VI/ odłączono i kilkakrotnie krystalizowano z rozcieńczonego kwasu octowego z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymano biały osad

rozpuszczalny w pospolitych rozpuszczalnikach organicznych a nierozpuszczalny w wodzie, temp. top. 118-120°C, wydajność 52%.

#### A n a l i z a

Dla wzoru  $C_{12}H_{12}OSNCl_3$  /324,7/

- Obliczono: 44,38% C, 3,72% H, 4,31% N

- Otrzymano: 44,62% C, 3,61% H, 4,24% N

44,63% C, 3,73% H, 4,33% N

#### Kwas 3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'/-akrylowy /VII/

13 g /0,04 mola/ 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy -3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'/-propanu /VI/ dodano do roztworu 10 g KOH w 20 ml wody i 60 ml etanolu. Roztwór ogrzewano na łaźni wodnej. Po kilku minutach zachodzi burzliwa reakcja, wypada osad chlorku potasowego i ciecz brunatnieje. Ogrzewanie kontynuowano przez 0,5 godz. Do oziębionego roztworu dodano 300 ml wody i odsączono zanieczyszczenia. Produkt reakcji /VII/ wytrącono z przesączu lod. kwasem octowym. Osad odsączono i przemyto wodą. Następnie kilkakrotnie krystalizowano z rozcieńczonego kwasu octowego z dodatkiem węgla aktywnego.

Otrzymano biały osad o temp. top. 176-178°C, wydajność 85,7%. Związek /VII/ rozpuszcza się w kwasie octowym, acetonie, etanolu i benzynie, nie rozpuszcza się w wodzie.

#### A n a l i z a

Dla wzoru  $C_{12}H_{11}O_2NS$  /233,3/

- Obliczono: 61,72% C, 4,75% H, 6,004% N

- Otrzymano: 61,92% C, 5,14% H, 5,92% N

62,06% C, 5,22% H, 6,09% N

#### WYNIKI BADAŃ CZYNNOCI GRZYBOBÓJCZEJ

Badania czynności grzybobójczej przeprowadzono na siedmiu gatunkach grzybów pleśniowych wchodzących w skład zestawu zalecanego przez International Electrotechnical Commission /IEC/ do badań pleśnioodporności materiałów przeznaczonych do pracy w klimacie tropikalnym wilgotnym. Są to:

Aspergillus niger - van Tiegh  
Aspergillus amstelodami - Mang  
Penicillium brevi - compactum - Dierex  
Penicillium cyclopium - Westl  
Paecilomyces varioti - Bain  
Stachybotris atra - Corda  
Chaetomium globosum - Kunze

W tabeli 1 podano nazwy zastosowanych do badań związków oraz ich stężenia.

Tabela 1

Lp.	Nazwa związku	Nr związku	Stężenie w %
1.	4-etylotioacetanilid	IV	0,05; 0,1; 1;
2.	benzotiazol	VIII	0,05; 0,1; 1;
3.	2-metylobenzotiazol	IX	0,05; 0,1; 1;
4.	2-metylo_6-etylobenzotiazol	V	0,05; 0,1; 1;
5.	1,1,1-trójchloro-2-hydroksy- -3-/6-etylobenzotiazolilo-2/- propan	VI	0,1; 1; 5;
6.	kwas 3-/6-etylobenzotiazolilo-2/- -akrylowy	VII	0,1; 0,5; 1;

Próby prowadzono w płytkach Petriego na pożywce mineralnej Czapek-Doxa zestalonej agarem. Do dwukrotnie sterylizowanej pożywki dodawano odpowiednie ilości badanych związków, a następnie sterylizację powtarzano po raz trzeci. Zatrutą pożywkę rozlewano do sterylnych płytek Petriego, a po zestaleniu szczepiono na niej promieniście grzyby pleśniowe w następującej kolejności:

- 1/ *Penicillium cyclopium*
- 2/ *Aspergillus amstelodami*
- 3/ *Stachybotris atra*
- 4/ *Penicillium brevi - compactum*
- 5/ *Chaetomium globosum*
- 6/ *Paecylomyces varioti*
- 7/ *Asperigillus niger*

Płytki Petriego przechowywano w termostacie biologicznym przez 28 dni utrzymując temperaturę 30°C i wilgotność względną około 85%. Przeglądu dokonywano 7-go, 14-go i 28-go dnia trwania próby. Wyniki przeglądu końcowego podano w tabeli 2.

Tabela 2

	Nr związku	S t ę ż e n i e w %				
		0,05	0,1	0,5	1	5
1.	IV	porost na całej powierzchni	brak porostu	nie badano	brak porostu	nie badano
2.	VIII	brak porostu	brak porostu	nie badano	brak porostu	nie badano
3.	IX	brak porostu	brak porostu	nie badano	brak porostu	nie badano
4.	V	brak porostu	brak porostu	nie badano	brak porostu	nie badano
5.	VI	nie badano	porost na całej powierzchni	nie badano	porost na całej powierzchni	brak porostu
6.	VII	nie badano	porost na polach 1, 4, 5, 6, 7	porost na całej powierzchni	brak porostu	nie badano

W wyniku próby poczyniono następujące spostrzeżenia:

1. Wszystkie badane związki /IV,V,VI,VII,VIII,IX/ wykazują własności grzybobójcze w stosunku do grzybów pleśniowych wchodzących w skład zestawu IEC.
2. Aktywności grzybobójcze 4-etyloacetanilidu /IV/, benzotiazolu /VIII/, 2-metylobenzotiazolu /IX/ oraz 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ są w przybliżeniu jednakowe.  
Toksyczne stężenie tych związków wynosi  $< 0,05\%$ .  
Na tej podstawie należy sądzić, że podstawniki /grupa metylowa w położeniu 2 oraz etylowa w położeniu 6/ nie mają wyraźnego wpływu na własności grzybobójcze pochodnych benzotiazolu w stosunku do badanych gatunków grzybów.
3. Aktywności grzybobójcze 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-propanu oraz kwasu 3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-akrylowego /VII/ są znacznie niższe w porównaniu z aktywnościami związków wymienionych w punkcie 2.  
Toksyczne stężenie związku /VI/ wynosi  $< 5\%$ , natomiast dla związku /VII/ zawiera się ono w granicach 0,5-1%.  
Fakty te wskazują, że podstawniki  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CCl}_3$  oraz  $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$  w położeniu 2 w pochodnych 6-etylobenzotiazolu obniżają toksyczność tych związków w porównaniu do czynności grzybobójczych 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/.  
Grupa trójchloropropanolowa silniej dezaktywuje związek niż grupa  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ .
4. Badania opisaną metodą dają pierwszą ogólną informację co do skuteczności omawianych związków fungicydowych.  
Oczywiście przy konkretnych zastosowaniach badania fungitoksyczności będą musiały być powtórzone metodami dostosowanymi do chronionego materiału i jego przeznaczenia.

#### WYNIKI I WNIOSKI

W poszukiwaniu związków o działaniu grzybobójczym w stosunku do tropikalnych grzybów pleśniowych zsyntezowano niektóre pochodne benzotiazolu, a mianowicie:

1. 2-metylo-6-etylobenzotiazol /V/;
2. 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-propan /VI/;
3. kwas-3-/6'-etylobenzotiazolilo-2'-akrylowy /VII/ oraz 4-etyloacetanilid /IV/.

Związki /VI/ i /VII/ nie były dotychczas opisane w piśmiennictwie chemicznym.

Kolejne etapy syntezy przedstawiały się następująco:

1. Redukcja cynkiem w obecności HCl 4-etylnitrobenzenu /I/ do 4-etyloaniliny /II/.
2. Acetylowanie 4-etyloaniliny /II/ bezwodnikiem kwasu octowego w celu otrzymania 4-etyloacetanilidu /III/.

3. Siarkowanie 4-etyloacetanilidu /III/ za pomocą  $P_2S_5$  w środowisku toluenu prowadzące do 4-etylotioacetanilidu /IV/. Stosowana metoda pozwoliła uzyskać wydajność 55% /o 22% wyższą w porównaniu z wydajnością wg piśmiennictwa/.
4. Utlenianie 4-etylotioacetanilidu /IV/ do 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ w oparciu o metodę Jacobsona. W wyniku prób ustalono wydajność lepszą od opisaną przez Metzgera /20/ o 20%.
5. Reakcja 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/ z chlorem prowadząca do 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6-etylobenzotiazolilo-2/7-propanu /VI/ z wydajnością 52%. Związek /VI/ dotychczas nie jest opisany w piśmiennictwie chemicznym.
6. Hydroliza 1,1,1-trójchloro-2-hydroksy-3-/6-etylobenzotiazolilo-2/7-propanu /VI/ za pomocą wodno-alkoholowego roztworu KOH, zachodząca z jednoczesnym odszczepieniem cząsteczki wody i dająca w wyniku kwas 3-/6-etylobenzotiazolilo-2/7-akrylowy /VII/. Powyższy związek również jest nie opisany w piśmiennictwie. Wydajność reakcji wynosiła 85,7%.

Wymienione związki /IV/, /V/, /VI/, /VII/ jak również benzotiazol /VIII/ i 2-metylobenzotiazol /IX/ poddano próbom biologicznym mającym na celu określenie ich aktywności grzybobójczej w stosunku do tropikalnych grzybów pleśniowych. Ten wybór pozwolił na zaobserwowanie zależności pomiędzy budową chemiczną a własnościami grzybobójczymi badanych związków.

Na podstawie wyników badań stwierdzono:

1. Wszystkie badane związki /IV/, /V/, /VI/, /VII/, /VIII/, /IX/ wykazują własności grzybobójcze w stosunku do grzybów pleśniowych wchodzących w skład zestawu IEC.
2. Grupa metylowa w położeniu 2 oraz etylowa w położeniu 6 nie mają wyraźnego wpływu na własności grzybobójcze odpowiednich pochodnych benzotiazolu /V/, /IX/ w stosunku do badanych gatunków grzybów pleśniowych/  
Toksyczne stężenie związków /V/ i /IX/ wynosi  $< 0,05\%$ .
3. Podstawniki  $-CH_2-CH(OH)-CCl_3$  oraz  $-CH=CH-COOH$  w położeniu 2 w pochodnych 6-etylobenzotiazolu obniżają toksyczność tych związków w porównaniu do czynności grzybobójczej 2-metylo-6-etylobenzotiazolu /V/. Grupa trójchloropropanolowa silnie dezaktywuje związek niż grupa  $-CH=CHCOOH$ .  
Toksyczne stężenie związku /VI/ wynosi  $< 5\%$ , natomiast dla związku /VII/ zawiera się ono w granicach 0,5 - 1%.

Powyższe wnioski nie potwierdzają obserwacji Harsfalla i Richa /11/, którzy stwierdzili, że podstawniki typu kwasów tłuszczowych, alkilowe lub arylove bardzo często indukują w układach heterocyklicznych własności grzybobójcze, nawet jeśli odpowiadające im układy nie podstawione takich własności nie posiadają.

## L i t e r a t u r a

1. M. Rychtera, B. Bartakowa: Tropikalizacja elektrooborudowania. Moskwa, 1962.
2. C.O. Fulton: British Columbia Research Council Technical Bulletin, 12, 14 /1949/.
3. A. Greathouse, C. Wessel: Deterioration of materials. New York, 1954.
4. T. Reiter: Power Eng., 54, 62 /1950/.
5. I. Hatwield, P.G. Benignus, D.F. Rogers: 8-Hydroxyquinoline and its salts as textile preservatives. St. Louis, 1944.
6. Military Specification MIL - M - 5658, Feb., 1950.
7. Military Specification MIL - T - 3530, U.S. Govt. Print. Off, 1951.
8. Paul B. Marsh: Textile Research J., 17, 597 /1947/.
9. R. Farger, D. Leslie: J. Textile Inst., 21, 245 /1930/.
10. O. Fritsche, W. Kahl: Deutsche Elektrotechnik, 1950, 340.
11. J. Harsfall, S. Rich: Contriles Boyce Thompson Inst., 16, 313 /1951/ wg Chem. Abs., 46, 11543 /1952/.
12. J. Hata, N. Tsuruoka, I. Utsumi, T. Ida: J. Pharm. Soc. Japan 74, 245 /1954/; wg Chem. Abs., 48, 7780 /1954/.
13. O. Vilim, E. Hala, V. Fried, J. Pick: Chem. Listy, 48, 1109 /1954/
14. O.S. Włodarczyk: Ż. Prikl. Chim., 32, 1830 /1959/; wg Chem. Abs. 54, 5511 /1960/.
15. G. Schultz, C. Flaschlander : J. prakt. Chem. N. F. 66, 153 /1902/.
16. F. Bellstein, A. Kuhlberg: Ann. 156, 206 /1870/.
17. S. Birch, R. Dean, F. Fidler: J. Am. Chem. Soc., 71, 7367 /1949/.
18. O. Cline, T. Reid: J. Am. Chem. Soc., 49, 3153 /1927/.
19. P.M. Koczergin: Ż. Obszcz. Chim., 27, 3204 /1957/.
20. J. Metzger, H. Plank: Bull Soc. Chim. France, 1956, 684.
21. T. Rokicka, A. Szuchnik, J. Świdorski: Roczniki Chem. 33, 647 /1959/.
22. R. Elderfield : Heterocyclic compounds, vol. 5, New York, 1957.
23. P. Jacobson: Ber., 19, 1067 /1886/.
24. P. Jacobson: Ber., 22, 907 /1889/.
25. J. Metzger, A. Pullman: J. Chem. Soc. France, 1948, 1021.
26. S. Skraup: Ann., 65, 419 /1919/.
27. E. Ochiai, T. Nishizawa: J. Pharm. Soc. Japan. 60, 43 /1940/; wg Brooker L.G.S.
28. R.H. Sprague: J. Am. Chem. Soc. 63, 3202 /1941/.
29. V. Ettel, J. Weicht, O. Chyba: Collection Czechoslov. Chem. Commun, 15, 528 /1950/.
30. F.M. Hamer: J. Chem. Soc., 1952, 3197.
31. A. Szuchnik, J. Świdorski, T. Rokicka, J. Wasiak: Roczniki Chem. 32, 271 /1958/.
32. T. Rokicka: Roczniki Chem., 35, 79 /1961/.