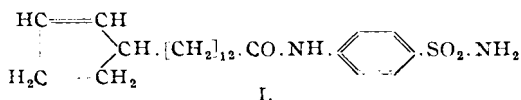


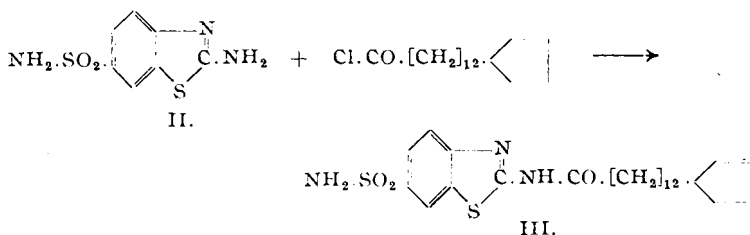
## II. Herbert Arnold: Über höher-*C*-alkylierte 2-Amino-1.3.4-thiodiazole und ihre Sulfanilamidderivate.

[Aus d. Chem. Abteil. d. Forschungsinstituts für Chemotherapie, Frankfurt a. M.]  
(Eingegangen am 5. Dezember 1941.)

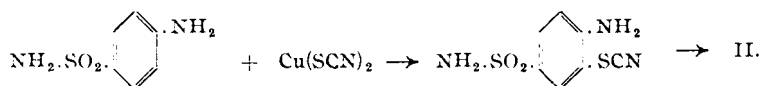
Schon seit einiger Zeit versuchen wir durch Kombination von Chaulmoograsäure und anderen höheren Fettsäuren mit *p*-Amino-benzolsulfonamid und seinen Abkömmlingen für die Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose geeignete Präparate zu erhalten. Zu erwähnen ist beispielsweise das *N*<sup>4</sup>-Chaulmoogroyl-sulfanilamid (I), auf das schon Th. Wagner-Jauregg<sup>1)</sup> hin-



gewiesen hat, das aber bei Lepraratten und tuberkulösen Meerschweinchen keine Heilwirkung erkennen ließ. Auch andere Verbindungen dieser Art, so z. B. das 2-Chaulmoogroylamino-6-sulfonamido-benzthiazol (III)<sup>2)</sup>, das durch Einwirkung von Chaulmoograsäurechlorid auf das Rhodanierungsprodukt des *p*-Amino-benzolsulfonsäureamids (II) entstand, war, insbesondere wegen seiner Giftigkeit, für therapeutische Zwecke ungeeignet.



Bei der Synthese des 2-Amino-6-sulfonamido-benzthiazols (II) aus *p*-Sulfanilamid und Kupfer II-rhodanid:

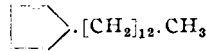


ging ich von der Überlegung aus, daß durch Einführung der schon als therapeutisch günstig erkannten Rhodangruppe in das Molekül des *p*-Sulfanilamids, dessen bactericide Kraft gesteigert werden könnte. Da diese rein aromatischen Rhodanierungsprodukte wegen ihrer stark toxischen Wirkung für therapeutische Untersuchungen nicht in Frage kamen, wurde das Chaulmoogroylrhodanid, das sich bei der experimentellen Rattenlepra als vorteilhaft erwiesen hatte, zum Ausgangspunkt weiterer synthetischer Versuche gewählt.

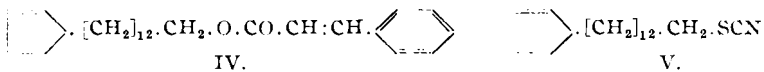
<sup>1)</sup> Arbeiten a. d. Staatl. Inst. f. exper. Therapie usw. zu Frankfurt a. M., Heft 39, S. 1 [1940].

<sup>2)</sup> H. Arnold, Arch. Pharmaz. 279, 181 [1941].

Unter den bisher für die experimentelle Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose synthetisierten Verbindungen befinden sich alle Oxydationsstufen des der Chaulmoograsäure zugrunde liegenden Kohlenwasserstoffes:

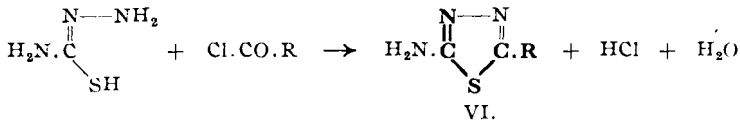


die Chaulmoograsäure, der Chaulmoogrylaldehyd, der Chaulmoogrylalkohol bzw. der diesem entsprechende sauerstofffreie Chaulmoogrylrest. Auffallend ist, daß besonders diejenigen Verbindungen bei Ratten- und Mäuselepra einen therapeutischen Effekt zeigten, in denen der Chaulmoogrylalkohol bzw. der Chaulmoogrylrest vorlagen. Es sind dies der Zimtsäurechaulmoogryl-ester (IV)<sup>3)</sup> und das Chaulmoogrylrhodanid (V)<sup>4)</sup>.

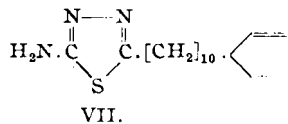


Zweifellos haben auch die übrigen Bestandteile dieser beiden Verbindungen, der Cinnamoylrest und die Rhodangruppe am Zustandekommen der Wirksamkeit ihren Anteil. Für die Rhodangruppe gilt dies besonders, da ja auch das Oleylrhodanid denselben günstigen Einfluß auf den Verlauf der tierischen Lepra zeigte wie das Chaulmoogrylrhodanid. Die Aufgabe war, diese wegen ihrer Reizwirkung für Heilzwecke wenig geeigneten Rhodanide chemisch in eine dem Organismus zuträglichere Form umzuwandeln.

Formal können auch die nach M. Freund und C. Meinecke<sup>5)</sup> aus Thiosemicarbazid und Säurechloriden entstehenden C-alkylierten Aminothiodiazole (VI):



als Alkylrhodanide angesehen werden, wenn man nur die fettgedruckten Atomgruppierung betrachtet. Diese Cyclisierungsreaktion, nach welcher von M. Freund und C. Meinecke<sup>5)</sup> Aminothiodiazole mit R = H u. CH<sub>3</sub> dargestellt wurden und die von Vonkennel und Kimmig<sup>6)</sup> mit Fettsäurechloriden vom Acetyl- bis zum Caprylsäurechlorid durchgeführt wurde, gelingt auch unter bestimmten Bedingungen mit höheren ungesättigten Carbonsäurechloriden. Unter Anwendung eines Überschusses an Thiosemicarbazid entstand bei höherer Temperatur aus Hydnocarpussäurechlorid das entsprechende Aminothiodiazol (VII):

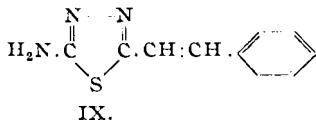
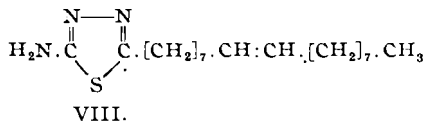


<sup>3)</sup> K. Burschkies, B. 71, 1855 [1938].

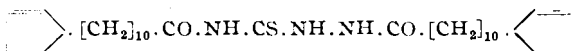
<sup>4)</sup> Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold u. H. Hippchen, Journ. prakt. Chem. [2] 155, 216 [1940].

<sup>5)</sup> B. 29, 2511 [1896].

<sup>6)</sup> Klin. Wschr. 1941 I, 2.



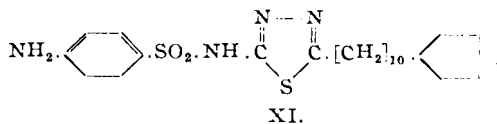
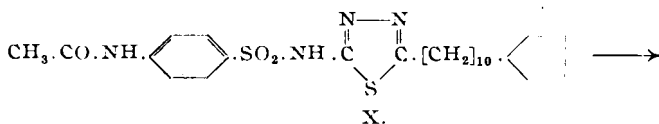
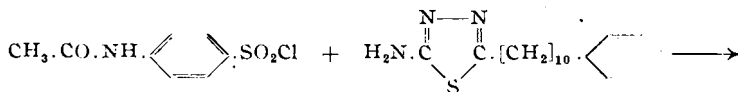
Sehr leicht bildet sich in analoger Weise aus Thiosemicarbazid und Zimtsäurechlorid das Produkt IX. Gelangen Hydnocarpussäurechlorid und Thiosemicarbazid in äquimolarem Verhältnis zur Reaktion, so nimmt die Umsetzung einen anderen Verlauf. Die Analysenergebnisse dieser Umsetzungsprodukte lassen erkennen, daß dabei in der Hauptsache das Diacylierungsprodukt des Thiosemicarbazids:

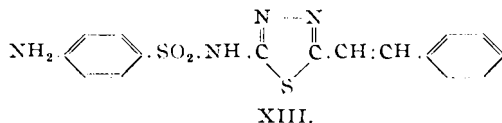
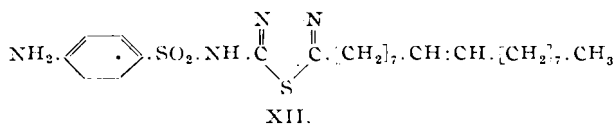


gebildet wird. In noch stärkerem Maße tritt dieser Reaktionsverlauf bei Anwendung von Ölsäurechlorid in Erscheinung. Selbst bei Anwendung eines doppelten und 3-fachen Überschusses an Thiosemicarbazid entsteht hier neben dem gewünschten Produkt VIII das Dioleoylthiosemicarbazid.

Diese höher C-alkylierten Aminothiodiazole zeigen im Gegensatz zu ihren von Vonkennel und Kimmig dargestellten Homologen mit kürzerer Kohlenstoffkette gegenüber Fehlingscher Lösung kein Reduktionsvermögen. Sie bilden jedoch gut krystallisierende Hydrochloride, deren Schmelzpunkte eigenartigerweise tiefer liegen als diejenigen der entsprechenden freien Basen.

Sind diese Verbindungen (VII, VIII u. IX) nach dem anfangs gesagten für die Chemotherapie der Lepra und der Tuberkulose besonders interessant, so gilt dies in gleichem Maße auch für die aus ihnen durch Umsetzung mit p-Acetylamino-benzolsulfonsäurechlorid und anschließender Abspaltung der Acetylgruppe entstehenden p-Sulfanilamid-Abkömmlinge:





Die Verbindungen XI, XII und XIII, die in schön krystallisierter Form erhalten wurden, besitzen Eigenschaften, die für eine therapeutische Anwendung sehr vorteilhaft sind. Sie sind, besonders XI und XII, gut lipidlöslich und als Natriumsalze ausgezeichnet mit neutraler Reaktion wasserlöslich. Erstere Eigenschaft prädestiniert sie besonders für die Tuberkulose-therapie, da man nur von lipidlöslichen Substanzen erwarten kann, daß sie den Lipoidpanzer, mit dem sich der Tuberkelbazillus umgibt, zu durchdringen vermögen. Es ist zu hoffen, daß sie auch die gute Verträglichkeit der von Vonkennel und Kimmig dargestellten Verbindungen zeigen.

Das Ergebnis der biologischen Prüfung dieser Stoffe soll später mitgeteilt werden.

In jüngster Zeit ist auch über das von Vonkennel und Kimmig zuerst beschriebene und jetzt von der Schering A.-G. unter der Bezeichnung „Glubocid“ in den Handel gebrachte 2-Acetyl-5-[*p*-amino-benzol-sulfonamido]-thiodiazol berichtet worden<sup>7)</sup>. Es soll sich als ausgezeichnetes Pneumoniemittel erwiesen haben.

### Beschreibung der Versuche.

#### 2-Norhydnocarpyl-5-amino-1.3.4-thiodiazol (VII).

Ein Gemisch von 28 g trockenem und pulverisiertem Thiosemicarbazid und 48 g Hydnocarpylsäurechlorid wird unter gutem Durchrühren langsam auf 60–70° erwärmt und bei dieser Temperatur bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung gehalten. Man verjagt dann die letzten HCl-Spuren durch Einleiten von Stickstoff und läßt im Stickstoffstrom erkalten. Die Reaktionsmasse wird hierauf 3-mal mit je 200 ccm Methanol ausgekocht und die vereinigten Methanolauszüge nach dem Abkühlen von dem ausgeschiedenen Niederschlag abgesaugt. Nun wird das klare methyalkoholische Filtrat im Vak. auf etwa 200 ccm eingengt und dann in einem Schütteltrichter mit 1000 ccm Äther verdünnt. Ungeachtet der sich dabei bildenden Abscheidung (Hydrochlorid der Base) wird mit 500 ccm  $n_{16} \cdot \text{Na}_2\text{CO}_3$  gut durchgeschüttelt, wobei wieder völlige Lösung in der äther. Schicht eintritt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand mit 500 ccm Petroläther (Sdp. 50°) gut verrieben, durch Zentrifugieren abgetrennt und nach dem Trocknen aus Aceton umgelöst. Farbloses Pulver, welches ab 100° erweicht, und bei 150–152° schmilzt. Rohausb. 26 g.

Hydrochlorid: Dieses scheidet sich beim Versetzen der absol. äther. Lösung der Base mit äther. Salzsäure sofort ab. Es wird nach Stehenlassen

<sup>7)</sup> W. Grunke, Therap. d. Gegenwart 1941, Oktoberheft.

über Nacht im Eisschrank abzentrifugiert und gut mit absol. Äther gewaschen. Man löst in möglichst wenig Äthanol und fällt mit überschüssigem absol. Äther. Nach dem Trocknen über  $P_2O_5$  im evakuierten Exsiccator Schmp. 112—114°.

5.334, 5.396 mg Sbst.: 0.552, 0.568 ccm  $N_2$  (26, 26°, 754, 754 mm).  
 $C_{17}H_{30}N_3S$  (343.8). Ber. N 12.25. Gef. N 11.72, 11.92.

2-Norhydnocarpyl-5-[*p*-acetylamino-benzol-sulfonamido]-thiodiazol (X).

3 g der Base VII werden in 40 ccm trockenem Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2.3 g *p*-Acetylamino-benzolsulfonsäurechlorid unter anfänglichem Rühren (bis klare Lösung eingetreten ist) 15 Stdn. auf 60° (Badtemperatur) erhitzt. Dann wird die Reaktionslösung im Vak. verdampft und der Rückstand, eine braune, zähe Masse, mit Äther und 2-*n*. HCl behandelt. Dabei geht das Reaktionsprodukt in die äther. Schicht. Diese wird mit Wasser neutral gewaschen und im Vak. verdampft, der Rückstand in Aceton gelöst und mit Petroläther (Sdp. 50°) gefällt. Zur weiteren Reinigung löst man das Produkt in verd. NaOH und fällt nach dem Filtrieren durch Ansäuern mit verd. Salzsäure. Nach dem Waschen und Trocknen krystallisiert die Verbindung aus verd. Äthanol in farblosen Drusen. Schmp. nach Sintern ab 110° bei 117—119°.

7.203, 5.432 mg Sbst.: 6.675, 5.153 mg  $BaSO_4$ .  
 $C_{26}H_{36}O_3N_4S_2$  (504.5). Ber. S 12.69. Gef. S 12.72, 13.02.

2-Norhydnocarpyl-[5-*p*-aminobenzol-sulfonamido]-thiodiazol (XI).

5 g Acetat (X) werden mit 100 ccm 2-*n*. wäbr.-alkohol. (1:4) Salzsäure 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser im Überschuß versetzt und die Fällung nach Abtrennung durch Lösen in verd. Natronlauge, Filtrieren und Ausfällen durch Versetzen mit verd. Salzsäure und Waschen mit Wasser gereinigt. Wenn man das Produkt nach dem Trocknen in Chloroform heiß löst und der siedenden Chloroformlösung nach und nach das 10-fache Volumen Petroläther (Sdp. 50°) zusetzt, so krystallisiert es beim Stehenlassen im Eisschrank in farblosen, strahlenförmig angeordneten Drusen. Sintern ab 113°, Schmp. 117—118°. Löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther (Sdp. 50°). 0.1 g löst sich beim Versetzen mit 4 ccm  $n_{10}$ -Natronlauge spielend leicht mit alkalischem  $p_H$  auf. Diese Lösung kann mit  $n_{10}$ -HCl, ohne daß Fällung eintritt, genau neutralisiert werden.

5.758, 6.065 mg Sbst.: 5.830, 6.133 mg  $BaSO_4$ . — 4.935 mg Sbst.: 0.519 ccm  $N_2$  (23°, 761 mm).

$C_{23}H_{34}O_2N_4S_2$  (462.3). Ber. S 13.82, N 12.12. Gef. S 13.90, N 12.14.

2-[Heptadecen-(8)-yl-(1)]-5-amino-1.3.4-thiodiazol (VIII).

4.5 g Thiosemicarbazid und 5 g Ölsäurechlorid werden unter gutem Durchrühren bis auf 110° (außen) erhitzt. Nach 2 Stdn. ist die HCl-Entwicklung beendet. Die Reaktionsmasse wird mit Äther aufgenommen und mit 0.2-*n*.  $Na_2CO_3$ , 3-mal unter Zusatz von etwas Methanol ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand mit Petroläther

(Sdp. 50°) verrieben und die Base durch Zentrifugieren abgetrennt. Amorphe etwas klebrige Masse, nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther (Sdp. 50°) Schmp. nach bei 110° beginnendem Sintern 150—160°.

Hydrochlorid: Versetzt man die äther. Lösung der Base VIII mit äther. Salzsäure, so scheidet sich das Hydrochlorid beim Stehenlassen im Eisschrank in feinsten Krystallen ab. Nach dem Abtrennen durch Zentrifugieren und Waschen mit Äther wird es durch Lösen in wenig Methanol und Fällen mit Äther im Überschuß gereinigt. Seidig glänzendes, farbloses Pulver, Schmp. 85—90°.

4 960 mg Sbst.: 2.068 mg AgCl.

$C_{19}H_{36}N_3S_2Cl$  (373.9). Ber. Cl 9.52. Gef. Cl 10.31.

Der etwas zu hoch gefundene Chlorwert ist vermutlich auf einen Gehalt an Chlorwasserstoff zurückzuführen, der sich bei der Darstellung des Hydrochlorids spurenweise an die Doppelbindung des Oleylrestes angelagert haben dürfte.

2-[Heptadecen-(8)-yl-(1)]-5-[*p*-acetylamino-benzolsulfonamido]-thiodiazol.

Das aus 2 g 2-Noroleyl-5-amino-thiodiazol und 1.4 g *p*-Acetylamino-benzolsulfonsäurechlorid in 40 ccm Pyridin unter den beschriebenen Bedingungen entstehende Produkt wird folgendermaßen gereinigt. Der Rückstand der Pyridinlösung wird mit Äther und 2-*n*. HCl unter Zusatz von etwas Methanol durchgeschüttelt und die abgetrennte Ätherlösung 2-mal mit  $n/2$ -NaOH ausgezogen. Der alkal. Auszug wird mit 2-*n*. HCl angesäuert, ausgeäthert und die äther. Lösung neutral gewaschen. Der Ätherrückstand wird in ganz wenig warmem Aceton gelöst und mit Petroläther (Sdp. 50°) im Überschuß ausgefällt. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol liegt der Schmp. bei 104—106°.

$C_{27}H_{42}O_3N_4S_2$  (534.48). Ber. S 12.00. Gef. S 12.20.

2-[Heptadecen-(8)-yl-(1)]-5-[*p*-amino-benzol-sulfonamido]-thiodiazol (XII).

Etwa 1 g Acetat wird mit 60 ccm einer 4-*n*. wäbr.-alkohol. Salzsäure (45 ccm 20-proz. alkohol. HCl + 15 ccm H<sub>2</sub>O) 15 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird im Vak. verdampft, der Rückstand in verd. NaOH gelöst und nach dem Filtrieren mit verd. Essigsäure gefällt. Die Fällung wird in Äther aufgenommen und dieser nach dem Waschen mit Wasser wieder verdampft. (Farblose Drusen nach 2-maligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol unter Zusatz von Tierkohle.) Schmp. 109—111°.

6,083 mg Sbst.: 5.760 mg BaSO<sub>4</sub>.

$C_{26}H_{40}O_2N_4S_2$  (492.4). Ber. S 13.05. Gef. S 13.00.

2-Phenylvinyl-5-amino-1.3.4-thiodiazol (IX).

Ein Gemisch von 25.7 g Zimtsäurechlorid und 19.2 g Thiosemicarbazid wird in einem mit Rührwerk versehenen Dreihalskolben langsam erwärmt. Bei eintretendem Schmelzen wird das Rührwerk in Gang gesetzt. Die Reaktion tritt bei 80° Badtemperatur ziemlich heftig ein, wobei das Reaktionsgemisch aufschäumt und starke HCl-Entwicklung stattfindet. Das Rühren und Erhitzen wird so lange fortgesetzt bis der Rührer infolge des Hartwerdens der Reaktionsmasse stehen bleibt. Es ist darauf zu achten, daß

die Badtemperatur 80° nicht übersteigt, da sich bei höherem Erhitzen Schwefelwasserstoff entwickelt. Der Kolbeninhalt wird durch wiederholtes Ausziehen mit heißem Methanol herausgelöst und die vereinigten methylalkohol. Auszüge von ungelöstem Thiosemicarbazid abfiltriert. Das bis auf etwa 200 ccm eingeeengte Filtrat wird mit 1000 ccm Äther verdünnt und dann 2—3-mal mit je 100 ccm 2-*n*. Soda gut durchgeschüttelt. Beim Verdampfen der äther-methylalkohol. Lösung bleibt als Rückstand eine gelbe poröse Masse. Ihre Reinigung erfolgt am besten durch Lösen in Aceton und Fällen mit einem Überschuß an Petroläther (Sdp. 50°). Schmp. nach dem Trocknen 233—235°.

Hydrochlorid des 2-Phenylvinyl-5-amino-thiodiazols: Wird der methylalkohol. Auszug der durch Umsetzung von Thiosemicarbazid und Zimtsäurechlorid erhaltenen Reaktionsmasse nach dem Filtrieren eingedampft und der Rückstand mit Aceton verrieben, so bleibt der größte Teil ungelöst. Dieser stellt das Hydrochlorid des beschriebenen Thiodiazols dar. Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol unter Zusatz von etwas Äther 230—232°.

7.175 mg Sbst.: 7.030 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>SCl (239.5). Ber. S 13.40. Gef. S 13.45.

2-Phenylvinyl-[5-*p*-acetylamino-benzol-sulfonamido]-thiodiazol.

Es werden in der beschriebenen Weise 4.1 g 2-Phenylvinyl-5-amino-thiodiazol und 4.7 g *p*-Acetylamino-benzol-sulfonsäurechlorid in 80 ccm trockenem Pyridin bei 60° zur Reaktion gebracht. Der Rückstand der Pyridinlösung wird beim Verreiben mit Methanol fest und weitgehend entfärbt. Nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Methanol wird der Filterrückstand in der ausreichendem Menge *n*/<sub>10</sub>-NaOH gelöst und von geringen Mengen Ungelöstem abfiltriert. Beim Ansäuern des alkal. Filtrats mit *n*/<sub>10</sub>-HCl scheidet sich die Acetylverbindung aus. Es wird nach dem Waschen mit Wasser aus verd. Methanol und dann aus Äthanol umkrystallisiert. Lange farblose Nadeln. Schmp. 202—204°.

9.000, 7.376 mg Sbst.: 10.330, 8.473 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (400.28). Ber. S 16.00. Gef. S 15.75, 15.77.

2-Phenylvinyl-5-[*p*-amino-benzol-sulfonamido]-thiodiazol (XIII).

7 g der Acetylverbindung werden mit 280 ccm 2-*n*. wäbr.-alkohol. Salzsäure (1:1) 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei ist mit fortschreitender Verseifung zunehmende Lösung und nach kurzer Zeit eine Ausscheidung zu beobachten. Nach dem Abkühlen im Eisschrank wird diese abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> wird aus heißem Methanol unter Zusatz von etwas Aceton umkrystallisiert, wobei das Thiodiazol XIII in farblosen Nadeln vom Schmp. 285—286° (Zers.) erhalten wird.

4.200 mg Sbst.: 0.559 ccm N<sub>2</sub> (23°, 748 mm). — 7.272 mg Sbst.: 9.260 mg BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (358.15). Ber. S 17.90, N 15.65. Gef. S 17.48, N 15.10<sup>8)</sup>.

Werden 0.35 g von XIII mit 20 ccm *n*/<sub>20</sub>-NaOH versetzt, so tritt bei schwachem Erwärmen Lösung ein. Diese 2-proz. Lösung hat p<sub>H</sub> = 7.0—7.2 und ist bei Zimmertemperatur beständig.

<sup>8)</sup> Substanz enthielt noch Spuren der nicht verseiften Acetylverbindung.