

## 46. Christoph Grundmann: Über Umsetzungsprodukte von Amino-1.3.4-thiodiazinen mit Sulfanilsäurechlorid (Heterocyclische Sulfonamide, II. Mitteil.\*).

[Aus dem ehemaligen Forschungslaboratorium der Henkel-Gruppe, Rodleben bei Dessau-Rosslau.]

(Eingegangen am 14. Januar 1949.)

Aus 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin und der entsprechenden Äthylverbindung werden die Umsetzungsprodukte mit Sulfanilsäurechlorid dargestellt. Diese Verbindungen, die infolge ihrer Unlöslichkeit in Alkali nicht die Struktur von Sulfonamiden mit der Atomgruppierung  $H_2N \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH-$  besitzen können, zeichnen sich durch eine beachtliche chemotherapeutische Aktivität aus.

Nachdem ungefähr gleichzeitig von verschiedenen Arbeitskreisen chemotherapeutisch hochwirksame Sulfonamid-Abkömmlinge des 1.3.4-Thiodiazols beschrieben wurden<sup>1)</sup>, war die Untersuchung der ringhomologen 1.3.4-Thiodiazine von Interesse, insbesondere im Hinblick auf die neuerlichen Erkenntnisse von G. Domagk und Mitarbeitern<sup>2)</sup>, wonach Abkömmlinge des Thiosemicarbazids chemotherapeutische Wirkung bei gewissen Formen der Tuberkulose entfalten. Die 2-Amino-1.3.4-thiodiazine (z.B. I und II) kann man ja gemäß ihrer Bildungsweise (Gleichung 1) als ringgeschlossene Thiosemicarbazone auffassen<sup>3,4)</sup>. Da nach den vorliegenden Angaben<sup>4)</sup> das 2-Amino-1.3.4-thiodiazin und seine einfachen Alkylsubstitutionsprodukte in Form der freien Basen sehr luftempfindlich und unbeständig sein sollen, wurde zunächst versucht, die Hydrochloride der Basen in Pyridin mit Acetylsulfanilsäurechlorid umzusetzen. Hierbei trat jedoch weitgehende Verharzung ein. Von den freien Basen erwiesen sich aber das 2-Amino-5-methyl-(I) und das 2-Amino-5-äthyl-1.3.4-thiodiazin (II) nach Reinigung als genügend beständig für die weitere Umsetzung.

Die Umsetzung mit Sulfochloriden gelingt schlecht in Pyridin, dagegen mit quantitativer Ausbeute, wenn man die Acetonlösungen von 2 Mol. Base und 1 Mol. Sulfochlorid vermischt, wobei das zweite Molekül Base die abgespaltene Salzsäure bindet. Die Umsetzungsprodukte sind in verdünnter Lauge unlöslich, können also nicht normale Sulfonamide sein. Die Verseifung mit Alkalien gelingt nicht, da hierbei unter Herausspaltung von Schwefel der heterocyclische Ring aufgebrochen wird. Hingegen führt die saure Verseifung mit vorzüglichen Ausbeuten zur Abspaltung der Acetylgruppe, ohne daß auch bei längerdauernder Einwirkung eine merkliche Abspaltung des heterocyclischenamins stattfindet.

\* I. Mitteil.: B. 81, 1 [1948].

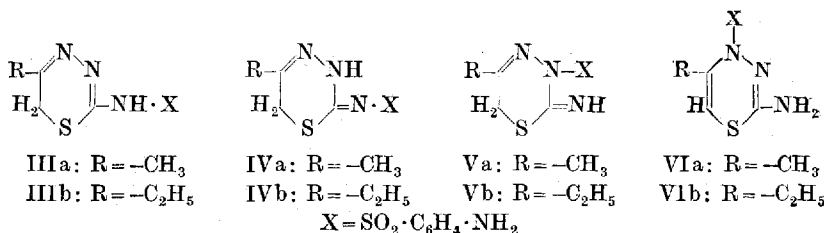
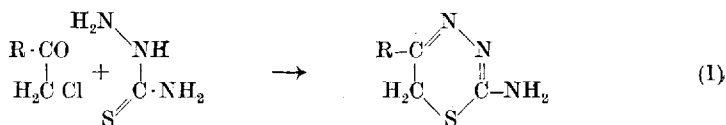
<sup>1)</sup> Franz. Pat. 876296 (Deutsche Hydrierwerke), C. 1943 I, 1821; Franz. Pat. 873472 (Schering), C. 1943 II, 342; Franz. Pat. 966175 (Rhône-Poulenc), C. 1942 I, 2680; J. Vonkennel u. J. Kimmig, Klin. Wschr. 20, 2 [1941].

<sup>2)</sup> G. Domagk, R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Naturwiss. 33, 315 [1946/47]; R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Angew. Chem. A. 60, 113 [1948]; vergl. dazu C. Moncorps u. K. W. Kalkhoff, Med. Klinik. 1947, 812 (C. 1948 I, 839).

<sup>3)</sup> Pr. K. Bose, C. 1925 I, 528; 1926 I, 1197, II 1651; 1927 I, 608, 1706.

<sup>4)</sup> J. McLean u. F. J. Wilson, Journ. chem. Soc. London 1937, 556.

Die so erhaltenen Sulfanilamid-Derivate des 2-Amino-5-methyl- bzw. 5-äthyl-1.3.4-thiodiazins<sup>5)</sup> sind leicht löslich in verdünnten Mineralsäuren, aber unlöslich in Alkalien, wodurch, wie bereits erwähnt, eine Formulierung nach IIIa bzw. IIIb ausgeschlossen wird. In Betracht zu ziehen sind die Formeln IV-VI, von welchen ich aus Analogiegründen<sup>6)</sup> V bevorzugen möchte, ohne aber zwischen den drei Möglichkeiten an Hand des bisher vorliegenden Materials eine Entscheidung treffen zu können.



Bei der chemotherapeutischen Prüfung, die im Hauptlaboratorium der Schering A.G., Berlin, in der gleichen Weise wie in der I. Mitteilung\*) beschrieben, durchgeführt wurde, zeigte das Umsetzungsprodukt aus 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin (Va) eine beachtliche Aktivität, die mit der des isomeren 2-Sulfanilamido-5-äthyl-1.3.4-thiodiazols (Globucid) durchaus vergleichbar war.

Das Derivat des 2-Amino-5-äthyl-1.3.4-thiodiazins (Vb), das im Hinblick darauf untersucht wurde, daß in der Thiodiazolreihe das Optimum der Wirkung bei Substitution der 5-Stellung durch eine Äthylgruppe erreicht wird, fiel hiergegen deutlich ab.

Hrn. Prof. Schoeller, Schering A.G., danke ich für die entgegenkommende Unterstützung durch die chemotherapeutische Auswertung der Präparate. Bei der Durchführung der Versuche erfreute ich mich der geschickten Hilfe von Frln. E. Beyer.

#### Beschreibung der Versuche<sup>7)</sup>.

2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin (I): Besser als nach den Literaturangaben<sup>4)</sup> erhält man diese Base, wenn man 53 g ihres Hydrochlorids vom Schmp. 219° in 100 ccm Wasser warm löst, rasch abkühlt und ehe die Krystallisation einsetzt 50 ccm 50-proz. Natronlauge zufügt. Die zunächst ölig abgeschiedene Base erstarrt beim Kühlen in Eis und Umschütteln rasch zu fast weißen Krystallkörnern, die abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wurden. Ausb. nach dem Trocknen auf Ton 39 g (94% d. Th.); Schmp. 104°. Aus Chloroform + Benzin blaßgelbliche, feine Nadeln vom Schmp. 107.5°.

<sup>5)</sup> Vergl. Franz. Pat. 872800 (Deutsche Hydrierwerke), C. 1943 II, 1319.

<sup>6)</sup> M. Hartmann u. J. Druey, Helv. chim. Acta 24, 536 [1940]; J. Druey, Helv. chim. Acta 24, 226 E [1941].

<sup>7)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

2-Amino-5-äthyl-1.3.4-thiodiazin (II): Das zur Darstellung dieser Base benötigte 1-Chlor-butanon-(2) erhält man bequemer als nach bisher angegebenen Verfahren und vor allem frei von Isomeren durch Einwirkung von Diazomethan auf Propionylechlorid. Eine aus 110 g Nitrosomethylharnstoff hergestellte äther. Diazomethan-Lösung (enthaltend etwa 28 g Diazomethan in 1000 ccm Äther) gibt man unter Kühlung teilweise zu einer Lösung von 50 g Propionsäurechlorid in 100 ccm Äther. Nach 1-stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die noch blaßgelbe Lösung mit 10 ccm konz. Salzsäure durchgeschüttelt und nach eingetretener Entfärbung mit Wasser und 2 n Natriumcarbonat-Lösung völlig neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wird durch eine gut wirkende Kolonne fraktioniert, wobei neben 3 g Methylpropionat 36 g 1-Chlor-butanon-(2) vom Sdp. 134–134.5° erhalten werden.

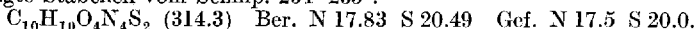
36 g 1-Chlor-butanon-(2) und 31 g Thiosemicarbazid werden mit 250 ccm konz. Salzsäure auf dem Wasserbad 1 Stde. erwärmt und dann i. Vak. zum Sirup eingedampft, der beim Aufnehmen mit Alkohol spontan zu einem dicken Brei kristallisiert. Nach dem Erkalten, Absaugen und Waschen mit Alkohol und Äther erhält man 35 g Hydrochlorid des Amino-äthyl-thiodiazins. Aus Alkohol sternförmig gruppierte, glänzende Stäbchen vom Schmp. 153–155° (Zers.).



Aus dem Hydrochlorid wird die freie Base analog wie oben beschrieben dargestellt. Zur Umkrystallisation eignet sich Benzol + Benzin (1 : 2, Sdp. 70–80°), aus dem man bei langsamem Abkühlen blaß-graustichige, dünne, lange Nadeln vom Schmp. 55–56° erhält.

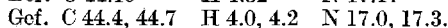
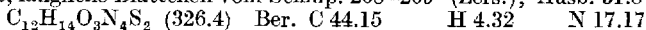


Umsetzungsprodukt von *p*-Nitro-benzolsulfochlorid mit 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin: Zu 25.8 g reiner Base (I) in 200 ccm Aceton wird eine Lösung von 22.2 g *p*-Nitro-benzolsulfochlorid in 100 ccm Aceton gegeben, wobei unter spontaner Erwärmung bis zum Sieden sofort ein dicker weißer Niederschlag, bestehend aus einem Gemisch von Amino-methyl-thiodiazin-hydrochlorid und dem Umsetzungsprodukt entsteht. Nach dem Erkalten saugt man ab und wäscht mit Aceton und dann mit 100 ccm lauwarmem Wasser. Aus dem wäbr. Filtrat kann man nach dem Eindampfen i. Vak. 16 g Hydrochlorid des Amino-methyl-thiodiazins zurückerhalten. Auf der Nutsche verbleibt das Umsetzungsprodukt in einer Ausbeute von 97% der Theorie; aus Eisessig hellgelbe, abgeschrägte Stäbchen vom Schmp. 234–235°.

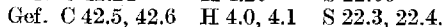
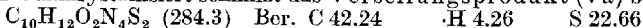


Die Reduktion der Nitroverbindung gelingt weder in saurer Lösung mit naszierendem Wasserstoff noch katalytisch mit Nickel ohne daß gleichzeitig der Thiodiazin-Ring unter Herausnahme des Schwefels zerstört wird.

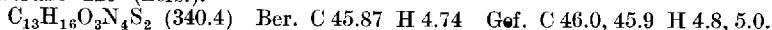
Das Umsetzungsprodukt von Acetylsulfanilsäurechlorid mit 2-Amino-5-methyl-1.3.4-thiodiazin wird analog dem vorstehenden erhalten. Aus wäbr. Pyridin irisierende, längliche Blättchen vom Schmp. 268–269° (Zers.); Ausb. 31.8 g (98% d. Th.).



54 g der Acetylverbindung werden mit 800 ccm 2 n HCl 60 Min. unter Rückfluß gekocht, filtriert und mit 400 ccm konz. Ammoniak-Lösung versetzt, wobei das Verseifungsprodukt sofort kristallin ausfällt; Ausb. 41.5 g (88% d. Th.). Aus 70-proz. Essigsäure oder Pyridin umkrystallisiert schmilzt das Verseifungsprodukt (Va) bei 240–241°.



Das Umsetzungsprodukt von Acetylsulfanilsäurechlorid mit 2-Amino-5-äthyl-1.3.4-thiodiazin wird analog der Methylverbindung in nahezu theoret. Ausbeute erhalten. Die Verbindung schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus 50-proz. Essigsäure bei 228–229° (Zers.).



Die Acetylverbindung wird wie für die Methylverbindung beschrieben, sauer verseift. Das Verseifungsprodukt (Vb) kristallisiert aus 30-proz. Pyridin in blaßgelblichen, dicken, glänzenden, rhombischen Täfelchen vom Schmp. 162–163°.

