

70. Hans Beyer und Elfriede Kreutzberger-Reese: Über Thiazole, VII. Mitteil.*): Die Überführung der *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazide in 1-[Thiazolyl-(2)]-1.2.4-triazole

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald]
(Eingegangen am 8. Februar 1951)

Durch Kondensation des Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid-*S*-monomethyläthers mit α -halogenierten Aldehyden, Ketonen, Ketosäureestern usw. erhält man das *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid bzw. seine am Thiazolkern substituierten Abkömmlinge.

Mit Essigsäureanhydrid erfolgt unter Wasserabspaltung Ringschluß zum 1-[Thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol bzw. zu den entsprechenden Derivaten dieser Grundverbindung.

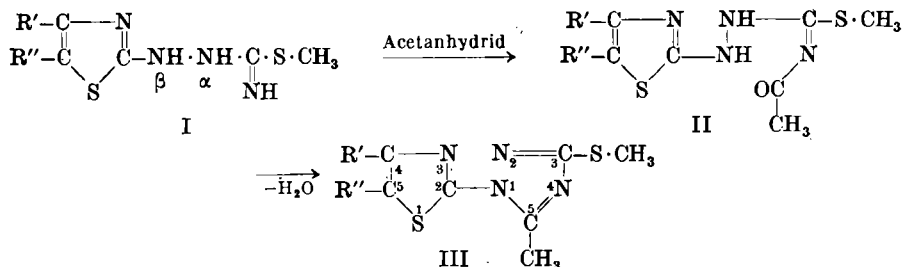
Die Prüfung einzelner Derivate von beiden Stoffklassen auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit ergab bisher eine geringere Hemmwirkung als Tb I/698.

In der II. Mitteilung¹⁾ wurde bereits die Darstellung des Dihydrochlorids vom *S*-Methyl- β -[4-methyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid (I, $R' = \text{CH}_3, R'' = \text{H}$) durch Kondensation des Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid-*S*-monomethyläthers²⁾ mit 1 Mol. Monochloraceton in alkoholischer Lösung beschrieben.

Nach neueren Forschungsergebnissen von G. Domagk u. Mitarbb.³⁾ besitzen eine Reihe von Abkömmlingen des Thiosemicarbazids, vor allem die Thiosemicarbazone, chemotherapeutische Wirksamkeit bei Tuberkulose. Die bekannteste Verbindung dieser Art ist das *p*-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazon, das unter der Bezeichnung Tb I/698 bereits klinische Verwendung findet und als „Conteben“ oder „Tebethion“ im Handel ist.

Im Hinblick auf die Bedeutung des Thiosemicarbazids in der Chemotherapie der Tuberkulose lag der Gedanke nahe, auch die von uns erstmalig erhaltenen Abkömmlinge des *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazids und deren Umwandlungsprodukte auf ihre Hemmwirkung des Wachstums der Tuberkelbakterien zu prüfen.

Im Anschluß an die Synthese des *S*-Methyl- β -[4-methyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazids¹⁾ haben wir zunächst die Stammverbindung, das *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid (I, $R' = R'' = \text{H}$) durch Umsetzung



*) VI. Mitteil.: B. 84, 463 [1951]. Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Synthese der 1-[Thiazolyl-(2)]-1.2.4-triazole wurden auszugsweise von H. Beyer auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in München am 22. 9. 49 und auf der Tagung der Ostdeutschen Chemiedozenten in Halle am 30. 9. 49 vorgetragen; vergl. Angew. Chem. 61, 447 [1949] und E. Reese, Diplomarbeit, Greifswald 1949.

1) H. Beyer, B. 82, 145, 147 [1949]; vergl. Angew. Chem. 61, 30 [1949].

2) F. Arndt u. E. Milde, B. 54, 2089 [1921].

3) G. Domagk, R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Naturwiss. 33, 315 [1946/47]; R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Angew. Chem. 60, 113 [1948].

von Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid-*S*-monomethyläther mit α,β -Dichloräther in alkoholischer Lösung dargestellt. Das Dihydrochlorid dieser Base bildet farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 208°, die sich bei längerem Liegen an der Luft blau färben. Die freie Base selbst ist unbeständig und nimmt rasch eine tiefblaue Farbe an.

Die analogen Kondensationen des Hydrazin-*N,N'*-bis-thiocarbonsäureamid-*S*-monomethyläthers in alkoholischer Lösung mit ω -Chlor-acetophenon, Desylchlorid und Chloracetessigester führen zu gut kristallisierenden Dihydrochloriden des *S*-Methyl- β -[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazids (I, $R' = C_6H_5$, $R'' = H$), des *S*-Methyl- β -[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazids (I, $R' = R'' = C_6H_5$) und des *S*-Methyl- β -[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazids (I, $R' = CH_3$, $R'' = CO_2C_2H_5$).

Es sei erwähnt, daß die Durchführung einiger der obigen Kondensationen in konz. Salzsäure bisher nicht zu den erwarteten Abkömmlingen des 1.3.4-Thiodiazins⁴⁾ geführt hat, sondern ebenfalls die entsprechenden Thiazol-Derivate isoliert wurden. Offenbar verhindert der Einfluß der Methylmercapto- bzw. der endständigen Iminogruppe die Beweglichkeit des H-Atoms am N(α) und somit die Bildung des 1.3.4-Thiodiazinrings.

Bei dem Versuch, die *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazide mit Essigsäureanhydrid in die entsprechenden Acetyl-Derivate überzuführen, erhielt man gut kristallisierte sauerstofffreie Verbindungen. Die Bildung dieser neuen Stoffklasse erfolgt in der Weise, daß zunächst nur die Iminogruppe acetyliert wird. Diese Acetylverbindung (II) ist jedoch nicht faßbar, sondern es erfolgt unter Wasserabspaltung aus dem O-Atom des Acetyls und den beiden H-Atomen der Hydrazogruppe Ringschluß zu den 1-[Thiazolyl-(2)]-1.2.4-triazolen (III). Dieser Reaktionsverlauf steht im Einklang mit den Beobachtungen von J. Thiele u. K. Heidenreich⁵⁾ bei den Aminoguanidinen, $R \cdot NH \cdot NH \cdot C(NH_2) : NH$, und von A. Pinner⁶⁾ sowie Thiele u. W. Manchot⁷⁾ bei den Hydrazidinen, $R \cdot NH \cdot NH \cdot C(R) : NH$, wo ebenfalls zunächst nur Acetylierung des Imidwasserstoffatoms und dann Ringschluß zum 1.2.4-Triazol-Derivat eintritt.

Nach diesem Verfahren lassen sich die Dihydrochloride der oben erwähnten *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazide in nachstehende Derivate der 1-[Thiazolyl-(2)]-1.2.4-triazole überführen: 1-[Thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = R'' = H$), 1-[4-Methyl-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = CH_3$, $R'' = H$), 1-[4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = C_6H_5$, $R'' = H$), 1-[4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = R'' = C_6H_5$) und 1-[4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = CH_3$, $R'' = CO_2 \cdot C_2H_5$). Alle fünf Stoffe, in denen erstmalig eine Ringverknüpfung zwischen diesen beiden Heterocyclen gelang, sind nach unseren bisherigen Untersuchungen gegenüber Oxydationsmitteln, wie Kaliumpermanganat oder Chromsäure, sehr beständig.

⁴⁾ P. K. Bose u. Mitarbb., C. 1925 I, 528, 1926 I, 1197, 1926 II, 1651, 1927 I, 608, 1927 II, 1706; J. McLean u. F. J. Wilson, Journ. chem. Soc. London 1937, 556; Ch. Grundmann, B. 82, 227 [1949]. ⁵⁾ B. 26, 2598 [1893]. ⁶⁾ B. 27, 989, 3275 [1894].

⁷⁾ A. 308, 33 [1898].

In der Literatur ist eine bicyclische Base, das „Thiazol-triazol“⁸⁾ beschrieben, die durch Einwirkung von 10-proz. Salzsäure auf 2-Methylimino-3-nitroso-thiazolin-(2.3) unter Wasserabspaltung entsteht und als Hydrochlorid isoliert wurde. In ihr liegt ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem vor mit der C-N-Gruppe als Bindglied.

Für die Prüfung einiger Derivate der beiden obigen Stoffklassen auf Hemmwirkung des Wachstums der Tuberkelbakterien sind wir Hrn. Dozenten Dr. Urbach am Hygienischen Institut der Universität Greifswald zu Dank verpflichtet. Die Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, war wieder so freundlich, einige C,H-Analysen auszuführen, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken möchten.

Beschreibung der Versuche

S-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid (I, R' = R'' = H): 4.1 g Hydrazin-bis-thiocarbonsäure-*N,N'*-amid-*S*-monomethyläther ($1/40$ Mol) werden mit 7.2 g α,β -Dichloräther ($1/20$ Mol) in 25 ccm 96-proz. Alkohol unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Die Geschwindigkeit der Kondensation und die Ausbeute werden durch Zusatz von einigen ccm konz. Salzsäure wesentlich erhöht. Bereits nach 10 Min. beginnt die Abscheidung eines kristallinen Niederschlages, der nach $1/2$ Stde. vollständig ist. Das Rohprodukt (4.5 g) ist in Wasser leicht löslich, schwer in Alkohol und Aceton sowie Äther. Aus wäbr. Alkohol oder Aceton erhält man feine glänzende Nadeln, die sich an der Luft nach einiger Zeit blau färben; Schmp. 208°. Mit Natronlauge tritt eine tiefblaue Färbung auf. Es liegt das Dihydrochlorid vor.

$C_5H_9N_4S_2 \cdot 2 HCl$ (261.2) Ber. C 22.99 H 3.86 N 21.44 S 24.54
Gef. C 23.25 H 3.98 N 21.43 S 25.06

S-Methyl- β -[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid (I, R' = C₆H₅, R'' = H): 8.2 g *S*-Monomethyläther ($1/20$ Mol) (s. oben) werden in 100 ccm 96-proz. Alkohol mit 8 g ω -Chlor-acetophenon ($1/20$ Mol) $1/2$ Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich nach kurzer Zeit gelb bis rötlich-braun. In der Kälte beginnt die Abscheidung eines kristallinen Niederschlages und auf Zusatz von alkohol. Salzsäure erstarrt die Lösung zu einem dicken Kristallbrei. Das erhaltene Dihydrochlorid (Rohprodukt 9–10 g) läßt sich aus wäbr. Aceton oder Alkohol sowie aus konz. Salzsäure umlösen. Farblose, lange Nadeln oder Lanzettenbüschel vom Schmp. 205–207°. Nach dem Umlösen aus Eisessig steigt der Schmelzpunkt auf 208 bis 209°. Beim Stehen an der Luft färbt sich das Salz rosa; die wäbr. Lösungen färben die Haut blau und grün.

$C_{11}H_{12}N_4S_2 \cdot 2 HCl$ (337.2) Ber. C 39.15 H 4.18 N 16.61 S 19.01
Gef. C 39.34 H 4.45 N 16.63 S 19.63

Der Versuch, die freie Base durch vorsichtige Zugabe von 0.2 n CH₃·CO₂Na in kristalliner Form zu erhalten, war erfolglos. Es trat bald Grünfärbung auf, die in Dunkelblau umschlug.

S-Methyl- β -[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid (I, R' = R'' = C₆H₅): 8.2 g *S*-Monomethyläther ($1/20$ Mol) werden in 50 ccm 96-proz. Alkohol mit 11.5 g Desylchlorid ($1/20$ Mol) in der oben beschriebenen Weise kondensiert. Es ist zweckmäßig, dem Reaktionsgemisch dann alkohol. Salzsäure zuzusetzen. Das erhaltene Dihydrochlorid bildet farblose, lange Nadeln vom Schmp. 170–172° (Zers.). Es ist in Wasser gut löslich, dagegen unlöslich in organ. Lösungsmitteln. Es wurde aus einem Gemisch von Aceton + Wasser oder konz. Salzsäure umgelöst. An der Luft färben sich die Kristalle nach kurzer Zeit rosa, mit Alkalien tritt eine Blaufärbung auf.

$C_{17}H_{16}N_4S_2 \cdot 2 HCl$ (413.2) Ber. N 13.55 S 15.51 Gef. N 13.51 S 15.84

S-Methyl- β -[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid (I, R' = CH₃, R'' = CO₂·C₂H₅): 4.1 g *S*-Monomethyläther ($1/40$ Mol) werden in 25 ccm 96-proz. Alkohol mit 4.1 g Chloracetessigester ($1/40$ Mol) $1/2$ Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Auf Zugabe von alkohol. Salzsäure in der Kälte erfolgt Ab-

⁸⁾ E. Näf, A. 265, 122 [1891].

scheidung des kristallinen Dihydrochlorids, das in Wasser leicht, in absol. Alkohol, Aceton und Äther unlöslich ist. Durch Umlösen aus wäbr. Aceton und konz. Salzsäure entstehen farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 190–191°. Eine Verfärbung an der Luft wurde hier nicht beobachtet, dagegen färbt sich die wäbr. Lösung mit $2n$ NaOH erst grün, dann blau.

$C_9H_{14}O_2N_4S_2 \cdot 2HCl$ (347.2) Ber. N 16.13 S 18.46 Gef. N 16.18 S 18.71

1 - [Thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = R'' = H$): 2.6 g *S*-Methyl- β -[thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid-dihydrochlorid ($1/100$ Mol) werden mit 20 ccm Essigsäureanhydrid kurz erhitzt, bis die Substanz in Lösung gegangen ist. Alsdann verdünnt man mit Wasser, dampft i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in wenig Alkohol auf. Bei Zugabe von Wasser erfolgt die Absecheidung langer verfilzter Nadeln, die sich erneut aus verd. Alkohol umkristallisieren lassen; Schmp. 79°.

$C_7H_8N_4S_2$ (212.2) Ber. C 39.59 H 3.81 N 26.39 Gef. C 39.20 H 3.80 N 26.44

1 - [4-Methyl-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = CH_3$, $R'' = H$): 1 g *S*-Methyl- β -[4-methyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid-dihydrochlorid wird mit 10 ccm Acetanhydrid auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Auf Zugabe von Wasser fällt ein Öl aus, das bald zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt, die sich aus Alkohol umlösen läßt. Glaswolleähnliche, lange Nadelbüschel vom Schmp. 90–92°.

$C_8H_{10}N_4S_2$ (226.2) Ber. C 42.44 H 4.46 N 24.76 S 28.34

Gef. C 43.22 H 4.77 N 24.90 S 28.10

1 - [4-Phenyl-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = C_6H_5$, $R'' = H$): 1 g *S*-Methyl- β -[4-phenyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid-dihydrochlorid wird mit 10 ccm Acetanhydrid auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Substanz langsam in Lösung geht. Beim Stehen über Nacht scheidet diese farblose derbe Prismen und Lanzetten aus, die in Alkohol und Eisessig schwer, in Wasser unlöslich sind. Aus Alkohol feine haarartige Nadelbüschel, die bei 157–158° schmelzen.

$C_{13}H_{15}N_4S_2$ (288.2) Ber. C 54.13 H 4.20 N 19.43 S 22.24

Gef. C 54.05 H 4.44 N 19.21 S 21.79

1 - [4.5-Diphenyl-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = R'' = C_6H_5$): 1 g *S*-Methyl- β -*N*-[4.5-diphenyl-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid-dihydrochlorid wird mit 10 ccm Acetanhydrid erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach dem Erkalten fügt man Wasser hinzu; die zuerst ausfallenden Öltröpfen erstarren bald zu einer rosafarbenen Masse. Der Stoff ist leicht löslich in Aceton, schwerer in Alkohol oder Eisessig, unlöslich in Wasser, Laugen oder Säuren. Beim Umkristallisieren aus Alkohol bildet er lange, farblose Nadeln, die bei 78–80° schmelzen.

$C_{19}H_{18}N_4S_2$ (364.2) Ber. N 15.38 S 17.60 Gef. N 15.56 S 17.54

1 - [4-Methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-3-methylmercapto-5-methyl-1.2.4-triazol (III, $R' = CH_3$, $R'' = CO_2 \cdot C_2H_5$): 1 g *S*-Methyl- β -[4-methyl-5-carbäthoxy-thiazolyl-(2)]-isothiosemicarbazid-dihydrochlorid werden bis zur Lösung mit 10 ccm Acetanhydrid erhitzt. Die Löslichkeitsverhältnisse und die Aufarbeitung entsprechen den bei den vorstehenden Umsetzungen beschriebenen. Aus Alkohol glänzende, farblose Nadeln vom Schmp. 121–122°.

$C_{11}H_{14}O_2N_4S_2$ (298.2) Ber. C 44.26 H 4.73 N 18.78 S 21.50

Gef. C 44.60 H 4.92 N 18.60 S 21.70

Die Prüfung einiger Präparate auf Hemmwirkung des Wachstums der Tuberkelbakterien wurde auf Hohnschen Eiernährböden im Röhrchentest ausgeführt. Die hemmende Wirkung von I ($R' = C_6H_5$, $R'' = H$) bzw. III ($R' = C_6H_5$, $R'' = H$) war bei Verdünnungen von 1:100 bis 1:1600 bzw. 1:100 bis 1:3200 festzustellen. Die Untersuchungsergebnisse müssen als vorläufige angesehen werden, da nur wenige Bestimmungen vorliegen und die Technik noch in der Entwicklung begriffen ist. Die zum Vergleich durchgeführte hemmende Wirkung von Tb I war in jedem Falle deutlich.