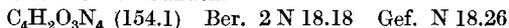


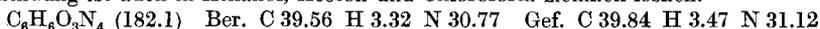
Bei vorsichtigem Erhitzen der Diazobarbitursäure in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre wird nur der Diazo-Stickstoff entbunden.



In soda-alkalischer Lösung kuppelt die Diazo-Säure mit α -Naphthol bei Raumtemperatur sehr langsam, schneller beim Erwärmen, unter Bildung eines tief rotvioletten Niederschlags.

Die Reduktion der Diazobarbitursäure führt je nach den Bedingungen zu verschiedenen Produkten, die hier nicht näher beschrieben werden sollen. Durch Erwärmen mit überschüss. Dithionit in ätzalkal. Lösung entsteht Uramil, das durch Vergleich mit einem Kontroll-Präparat und verschiedene Reaktionen, unter anderem durch Überführung in die charakteristische Pseudoharnsäure mittels Kaliumcyanat, identifiziert wurde.

Mit Dimethylsulfat läßt sich Diazobarbitursäure (in sodaalkal. Lösung, vorsichtige Zugabe von Lauge) glatt in 1.3-Dimethyl-5-diazo-barbitursäure verwandeln, die aus Wasser in derben, stark lichtbrechenden, farblosen Prismen vom Schmp. 165° kristallisiert. Zersetzung unter Stickstoff-Abspaltung tritt erst über 210° ein. Die methylierte Verbindung ist auch in Äthanol, Aceton und Chloroform ziemlich löslich.



124. Walter Aumüller*), Leopold Horner*), Josef Kimmig*) und Johannes Meyer-Rohn: Neue Derivate der *p*-Amino-salicylsäure (PAS) mit tuberkulostatischer Wirkung

(Unter experimenteller Mitarbeit von Ernst Junghanns und Heinz Pohl)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt/Main, den Farbwerken Hoechst, vorm. Meister Lucius & Brüning, und der Universitäts-hautklinik Hamburg]

(Eingegangen am 17. März 1952)

Es werden die Synthese einer Reihe von Thioharnstoffen der Salicylsäure und einiger Salicylsäureester sowie deren bakteriologische und klinische Eigenschaften mitgeteilt. Einige in 4-Stellung substituierte Aryl-thioharnstoffe der Salicylsäure sind in vitro der PAS an Wirksamkeit leicht überlegen. Im klinischen Versuch erzeugen sie einen günstigeren relativen Blutspiegel als PAS. Derivate der 4-Hydrazino-salicylsäure besitzen praktisch keine tuberkulostatische Wirksamkeit mehr.

Im Rahmen einer Untersuchung über thyreostatisch wirksame Substanzen¹⁾ wurden auch Thioharnstoffe der PAS dargestellt. Es lag nahe, diese Verbindungen auch auf ihre tuberkulostatische Wirkung zu untersuchen. Es zeigte sich, daß die Einführung der Thiocarbamid-Gruppe $-\text{CS}\cdot\text{NR}'\text{R}''$ in die PAS die tuberkulostatische Wirkung in vitro in Abhängigkeit von der Natur der Substituenten R' und R'' verstärken, aber auch schwächen kann.

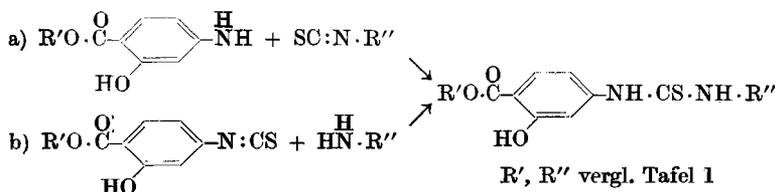
Zu einer intensiveren Bearbeitung der Thioharnstoffe der PAS veranlaßte uns die gute Verträglichkeit bei der Maus und zunächst auch beim Menschen sowie der Eindruck einer günstigen Beeinflussung der Hauttuberkulose. Hinzu kam, daß die neuen Thioharnstoffe im Gegensatz zur PAS gegen Sauerstoff und Licht wesentlich beständiger waren. Unser Interesse an dieser Verbindungsklasse wurde noch vermehrt, als uns im Jahre 1949 die umfangreiche Zusammenfassung von R. Hirt und H. Hurni²⁾ über 116 der verschiedensten Derivate der PAS zugänglich wurde. Überraschenderweise fehlten

*) Unserem Lehrer, Herrn Geheimrat H. Wieland, in Verehrung zum 75. Geburtstag gewidmet. 1) Erscheint demnächst. 2) Helv. chim. Acta **32**, 378 [1949].

jegliche Angaben über Thioharnstoffe. Wir haben daraufhin diese Verbindungsklasse in präparativer Hinsicht weiter ausgebaut und sie einer eingehenden bakteriologischen und klinischen Prüfung unterzogen.

Die präparative Darstellung der Thioharnstoffe erfolgte in bekannter Weise durch Umsetzung von Senfölen mit primären und sekundären Aminen. Hierbei stehen zwei Wege offen:

- die Umsetzung der PAS mit Senfölen,
- die Einwirkung von primären und sekundären Aminen auf das Senföl von Estern der PAS bzw. der freien Säure:



Wir haben uns zunächst mit der Herstellung der von der *p*-Amino-salicylsäure bzw. deren Estern abgeleiteten Senföle beschäftigt. Von den vielen zur Darstellung von Senfölen geeigneten Verfahren erwies sich der von F. Arndt und B. Rosenau³⁾ für die Synthese von *o*-Nitro-phenylsenfölen angegebene Weg der Umsetzung von primärem Amin mit Thiophosgen als der günstigste. Man erhält so die Senföle der *p*-Amino-salicylsäureester praktisch quantitativ, das Senföl der PAS selbst in geringer Ausbeute⁴⁾.

Die in der Tafel 1 (S. 762/763) aufgeführten Derivate der PAS sind von uns nach einem der beiden oben angegebenen Verfahren hergestellt und untersucht worden.

In der Tafel 1 ist gleichzeitig das Ergebnis der tuberkulostatischen *in vitro*-Versuche auf den verschiedensten Nährböden zusammengefaßt. Man sieht, daß die Verknüpfung der Thiocarbamid-Gruppe mit dem Stickstoff der PAS die tuberkulostatische Wirkung empfindlich verringern kann. Es zeigt sich jedoch, daß der Einbau aromatischer Substituenten für R''' — im Gegensatz zu aliphatischen Vertretern — die Hemmung *in vitro* erhalten und u.U. fördern kann (vergl. X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVII, XXVIII und XXIX). Die Einführung weiterer Substituenten für R' und R'' sowie eine Verschiebung der relativen Lage der Oxy-, Carboxy- und Thioharnstoff-Gruppe (XXXIX, XL) scheint mit einem weitgehenden Verlust der Hemmwirkung einherzugehen.

Schließlich soll über den naheliegenden, aber bisher fast immer erfolglosen Versuch berichtet werden, durch Vereinigung mehrerer als wirksam erkannter Gruppen in einer Molekel die Gesamtwirkung zu steigern.

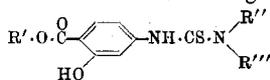
So hatten 1949 D. J. Drain, C. L. Goodacre und D. E. Seymour⁵⁾ z. B. den der PAS entsprechenden Aldehyd in das Thiosemicarbazon umgewandelt in der Hoffnung, zu noch wirksameren Präparaten als R. Behnisch, F. Mietzsch und H. Schmidt⁶⁾ sie erhalten hatten, zu gelangen. Die bakteriologische Prüfung ergab jedoch einen beachtlichen Wirkungsabfall in Übereinstimmung mit der 1951 von F. Mietzsch ausgespro-

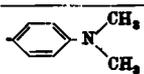
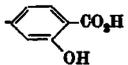
³⁾ B. 50, 1255 [1917].

⁴⁾ Wir möchten erwähnen, daß von der Firma Schering A.-G., Berlin, analoge Synthesen durchgeführt worden sind; vergl. Dtsch. Pat.-Anm. Sch. 1281/120, Sch. 1282/120, Sch. 1283/120, Sch. 1301/120 und Sch. 1302/120.

⁵⁾ Journ. Pharmacy Pharmacol. 1, 784 [1949].

⁶⁾ Angew. Chem. 60, 113 [1948], 63, 250 [1951].

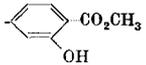
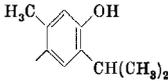
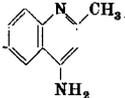
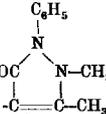
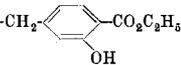
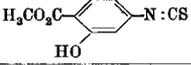
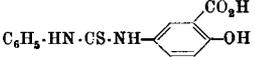
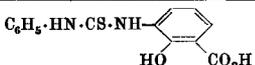
Tafel I. Prüfung von Derivaten der *p*-Amino-salicylsäure auf ihre tuberkulostatische Wirkung in vitro

a	b	c	d	e	f	g
	R'	R''	R'''	Dubos × 10 ³	Hohn IV × 10 ³	Dubos- Hohn × 10 ³
I	H	H	-CH ₃	1: 20 (-) ^{*)} (1: 10000) ^{**)}		1: 1000
II	H	H	-C ₂ H ₅	1: 20 (-) (1: 10000)		
III	H	H	-C ₃ H ₇	1: 20 (-) (1: 10000)		
IV	H	H	-C ₄ H ₉	1: 20 (-) (1: 10000)		
V	H	H	-CH ₂ ·CH:CH ₃	1: 20 (-) (1: 2000)		
VI	H	H		1: 160		
VII	H	H	-C ₆ H ₅	1: 2560 (1: 2560)	1: 500 Tb hum. 1: 250 Tb bov. 8 b	1: 5000
VIII	H	H	-C ₆ H ₄ (CH ₃) ³		1: 50	
IX	H	H	-C ₆ H ₄ (CH ₃) ⁴		1: 50	
X	H	H	-C ₆ H ₄ Cl ³	1: 160 (1: 160)	1: 250	1: 2000
XI	H	H	-C ₆ H ₄ Cl ³	1: 50000	1: 250	
XII	H	H	-C ₆ H ₄ Cl ⁴	1: 1280 (1: 640)	1: 500	1: 2000
XIII	H	H	-C ₆ H ₄ (OCH ₃) ³	1: 5120 1: 640	1: 250	1: 2000
XIV	H	H	-C ₆ H ₄ (OCH ₃) ³	1: 2560 (1: 2560)	1: 50	1: 10000
XV	H	H	-C ₆ H ₄ (OCH ₃) ⁴	1: 1280	1: 5	
XVI	H	H	-CH ₂ ·C ₆ H ₅	1: 20 (-) (1: 2000)		
XVII	H	H		1: 2560 (1: 2560)	1: 500	
XVIII	H	H		1: 40 (1: 10000)		
XIX	CH ₃	H	H			
XX	CH ₃	H	-C ₆ H ₁₁			
XXI	CH ₃	H	-C ₆ H ₅			
XXII	CH ₃	H	-C ₆ H ₄ (NO ₂) ⁴	1: 320	1: 5	
XXIII	CH ₃	H	-C ₆ H ₄ (SO ₂ NH ₂) ³			

*) (-) bedeutet unwirksam.

**) PAS-Wirksamkeit in Klammern; sie wurde zum Vergleich bei jeder Versuchsserie mitgeprüft, da die Grenzkonzentrationen der Wirksamkeit trotz gleicher Voraussetzungen (Menge der Einsaat, Bebrütungsdauer) streuen.

Tafel I. (Fortsetzung)

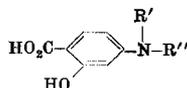
a	b R'	c R''	d R'''	e Dubos × 10 ³	f Höhn IV × 10 ³	g Dubos- Höhn × 10 ³
XXIV	CH ₃	H		1: 320 (1: 2560)	1: 5	
XXV	CH ₃	H		1: 20	1: 50	
XXVI	CH ₃	H	-CH ₂ ·CH ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl	1: 5 (1: 10000)		
XXVII	CH ₃	H	-CH ₂ ·CH ₂ ·NC ₆ H ₁₀ ·H ₂ SO ₄ / ₂	1: 80 (1: 2560)		
XXVIII	CH ₃	H		1: 1280 (1: 640)		
XXIX	CH ₃	H		1: 5120 (1: 2560)		
XXX	CH ₃	H		1: 5 (-)		
XXXI	CH ₃	H		1: 320 (1: 2560)	1: 5	
XXXII	CH ₃	H	-CH ₂ - 		1: 1	
XXXIII	H	H	-CH ₃ ***)	1: 20 (-) (1: 10000)		
XXXIV	CH ₃	CH ₃	-C ₆ H ₅	1: 80	1: 1	
XXXV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅	1: 20 (-)	1: 1	
XXXVI	C ₂ H ₅		-CH ₂ ·[CH ₂] ₃ ·CH ₂ -	1: 5	1: 1	
XXXVII	C ₆ H ₅	H	-C ₆ H ₅		1: 1	
XXXVIII				1: 10 (1: 640)		
XXXIX				1: 5 (-) (1: 1000)		
XL				1: 20 (1: 1000)		

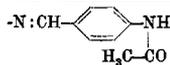
***) Außerdem -N(CH₃)- statt -NH-.

chenen Regel, daß freie Amino- und Oxy-Gruppen im aromatischen Kern die Wirkung der Thiosemicarbazone herabsetzen. Nicht besser war das Ergebnis unserer Versuche, welche in Unkenntnis der Regel von Mietzsch durchgeführt worden waren.

Wir stellten aus PAS auf dem üblichen Wege über das Diazoniumsalz durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid die 4-Hydrazino-salicylsäure dar. Hierbei ist es wesentlich, durch Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen die Decarboxylierung der PAS zu vermeiden. Mit Aldehyden und Ketonen lassen sich hieraus gut kristallisierende Hydrazone darstellen, von denen einige auf tuberkulostatische Wirksamkeit geprüft wurden (Tafel 2).

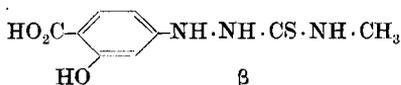
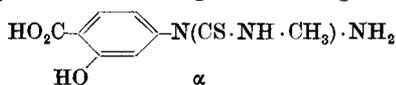
Tafel 2. Prüfung von Hydrazone, die sich von der Hydrazino-salicylsäure ableiten, auf ihre tuberkulostatische Wirkung nach Dubos



Formel der Hydrazone			Tuberkulostat. Wirksamkeit
	R'	R''	Dubos × 10 ³
XLI	H	-NH ₂ ·HCl	1 : 80 (1 : 2000)*
XLII	H	-N : CH · C ₆ H ₅	1 : 80 (1 : 2000) PAS (1 : 2000) Tb I
XLIII	H	-N : HC 	1 : 10 (1 : 12000)
XLIV	-CS · NH · CH ₃	-NH ₂	1 : 10 (1 : 12000)
XLV	H	-NH · CS · NH · CH ₃	1 : 10 (1 : 12000)
XLVI	H	-N : C(CH ₃) ₂	
XLVII	H	-N : CH · C ₆ H ₄ (NO ₂) ⁴	
XLVIII	H	-N : CH 	

*) PAS- bzw. Tb.I-Wirksamkeit in Klammern.

Die Einwirkung von Methylsenföl führt zur Bildung der α - bzw. β -[N-Methyl-thiocarbamino]-Verbindung:



Dieser Reaktionsablauf steht in guter Übereinstimmung mit den Erfahrungen von W. Marckwald⁷⁾ sowie M. Busch und Mitarbeitern⁸⁾, welche bei der Umsetzung von Arylhydrazinen mit Senfölen die Bildung von α - und β -

⁷⁾ B. 25, 3098 [1892]. ⁸⁾ B. 34, 320 [1901].

Isomeren beobachtet haben. Eine Umlagerung des α -Isomeren in die β -Form in Gegenwart von Salzsäure haben wir nicht feststellen können. Eine Zuordnung der beiden Isomeren läßt sich jedoch leicht treffen, da die α -Verbindung mit Aldehyden (z. B. Benzaldehyd) schon unter milden Bedingungen reagiert.

In der Tafel 2 sind von den Derivaten der 4-Hydrazino-salicylsäure die bakteriologischen Daten angegeben. Man sieht, daß die tuberkulostatische Wirkung der PAS durch den Austausch der Amino- gegen die Hydrazino-Gruppe praktisch vollständig ausgelöscht wird. Wenn sich auch von der 4-Hydrazino-salicylsäure keine brauchbaren Tuberkulostatica ableiten, so erscheint sie doch insofern interessant, als sie die Überführung von wasserunlöslichen Carbonylverbindungen in wasserlösliche *m*-Oxy-*p*-carboxy-phenylhydrazone gestattet.

Der bakteriologische Test

Die Prüfung tuberkulostatischer Stoffe mit dem von Dubos angegebenen flüssigen Tween-Albumin-Medium hat verschiedene Nachteile (1. leichtere Verunreinigung, 2. Ausfällen von Substanzen und dadurch Erschwerung der nephelometrischen Ablesung, 3. Bildung von Komplexen zwischen Tween und den Prüfsubstanzen und, dadurch bedingt, Veränderung der individuellen Wirksamkeit). Wir haben deshalb ein Nährmedium für Tuberkelbakterien entwickelt, welches die Vorzüge des Dubos- mit denen des Eier-Nährbodens vereinigt. Mit diesem Nährboden ist bereits nach 14 tägiger Bebrütung eine Beurteilung möglich. Ganz allgemein wird 2mal abgelesen: nach 14 Tagen und nach 6 Wochen; die Bebrütungstemperatur ist 37°.

Der Nährboden hat folgende Zusammensetzung:

1.) Basalmedium: In etwa 80° warmem dest. Wasser (500 ccm) werden der Reihe nach einzeln aufgelöst:

Sek. Natriumphosphat nach Sörensen	1.5 g
Primäres Kaliumphosphat nach Sörensen	2.0 g
Magnesiumsulfat	0.3 g
Magnesiumcitrat	1.25 g
Alanin	2.0 g
Asparagin	3.0 g
Glycerin	60 ccm

Diese Lösung wird 2mal im Dampftopf je 35 Min. sterilisiert.

2.) Zu 50 ccm des Basalmediums kommen vor dem Gebrauch 5 ccm einer 0.7-proz. Malachitgrün-Lösung (Malachitgrün Standard I.G. Farben).

3.) Zu 50 ccm dieser Lösung werden 165 ccm Eimischung (aus 4 Eiern), die in einer sterilen Flasche durch Schütteln mit Glasperlen homogenisiert wird, gebracht.

4.) Tween 80-Zusatz: 0.12 ccm „Tween 80“ werden zu 10 ccm n_{20} Natronlauge gegeben und hiervon 5 ccm zu 100 ccm der oben beschriebenen Nährlösung zugesetzt.

5.) In sterile Röhrchen werden etwa 6 ccm dieser Lösung gebracht und 2 Stdn. bei 90° im Heißluftsterilisator koaguliert. Nach dem Abkühlen wird jedes Röhrchen noch mit 0.5 ccm natursaurer Bouillon versehen.

Es wurden die zu prüfenden Stoffe in verschiedenen Konzentrationen (1 : 1000, 2000, 5000, 10000 usw. bis 1 : 10000000) im Nährboden inkorporiert. Als Impfstämme benutzen wir 2 Humanus-Stämme (Humanus „Greifswald“ H 37 Rv) und einen Bovinusstamm. Um eine gleichmäßige Einsaatmenge zu gewährleisten, wurden 10 mg Tb-Bazillen im sterilen Mörser verrieben und mit 10 ccm steriler Kochsalz-Lösung aufgenommen. Ein Tropfen dieser Standard-Lösung wurde jedem Röhrchen zugegeben. Die Röhrchen wurden dann 24 Stdn. in fast horizontaler Lage im Brutschrank gelagert, damit die Tuberkelbazillen in dem Nährboden sedimentieren konnten.

Bei dieser Versuchsanordnung konnten die in Spalte g der Tafel 1 angegebenen Werte mit Sicherheit reproduziert werden.

Die in den Spalten e und f der Tafel 1 niedergelegten Werte wurden von K. H. Schmidt, Farbwerke Hoechst, auf Dubos- und Hohn-Nährböden erhalten. Im allgemeinen wurde dort mit den Stämmen *Tb hum. H 37 Rv* und *Tb bovinus 8 b* gearbeitet. Diejenigen Thioharnstoff-Derivate, welche der PAS in vitro unter den oben angegebenen Bedingungen gleichkamen, wurden gegen den PAS-resistenten Stamm *Tb hum. P.R. 11* geprüft. In allen Fällen erwiesen sich dabei die Präparate in einer Konzentration von bereits 1 : 1000 als unwirksam. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen bei der Mäuse-, Meerschweinchen- und Rattentuberkulose ergaben, daß man mit VII wohl eine Lebensverlängerung mit geringer Beeinflussung des pathologisch-anatomischen Befundes der infizierten Tiere, dagegen keine Ausheilung erreichen kann.

Um die Frage zu klären, ob die *Tb*-Bazillen unter klinischen Bedingungen gegen VII resistent werden, haben wir aus Lupus-Herden von Patienten, die mit VII langfristig behandelt worden waren und bei denen nach anfänglicher Besserung keinerlei Beeinflussung mehr feststellbar war, Tuberkelbakterien gezüchtet und diese nach Erhalt von Reinkulturen im Resistenzversuch geprüft. Die Stämme wurden gegen VII, Conteben und Streptomycin nach der gleichen Methodik im Kulturversuch (s. o.) ausgewertet. Es konnte in keinem Falle eine Resistenz nachgewiesen werden.

Unter den sonstigen Formen der Hauttuberkulose konnte eine besonders gute Wirksamkeit von VII bei den Tuberkuliden und bei der Tuberkulosis cutis verucosa beobachtet werden, worüber an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll.

Es ergab sich ferner, daß VII langsamer im Urin ausgeschieden wird als PAS und bei niedrigerer Dosis (3 g täglich per oral) sich höhere Blut- und Gewebespiegel als bei PAS einstellen.

Wir danken den Farbwerken Hoechst, vormals Meister Lucius & Brüning, insbesondere Hrn. Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c. G. Ehrhart und Hrn. Dr. H. Ruschig für die tatkräftige Förderung der Untersuchung.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Thioharnstoffe I—XVII

Die in der Tafel 3 (s. S. 768) zusammengefaßten Thioharnstoffe werden dargestellt durch 1—2stdg. Erwärmen molekularer Mengen an Senföl und *p*-Amino-salicylsäure (PAS) bzw. deren Natriumsalz in der 3fachen Menge Methanol (bez. auf PAS). Der Ansatz wird anschließend in Wasser von 65° eingegossen. Durch Zusatz von Salzsäure (1 : 1) oder Essigsäure scheiden sich die Thioharnstoff-Derivate ab. Sie lassen sich aus einem Gemisch von Methanol-Wasser umkristallisieren.

Beispiel: 211 g des Natriumsalzes der PAS werden in 600 ccm warmem Methanol gelöst, die Lösung mit 73 g frisch dest. Methylsenföl in 100 ccm Methanol versetzt und zum gelinden Sieden erhitzt. Nach 2 Stdn. wird die Reaktionslösung in 1.5 l Wasser von 65° eingerührt. Durch Zusatz von 200 ccm Salzsäure (1 : 1) scheidet sich I in schönen Kristallen vom Zersp. 184° ab; Ausb. 206 g. Aus Methylalkohol + Wasser Kristalle, die sich bei 192° zersetzen. Nach diesem Verfahren wurden auch die in der Tafel 4 (s. S. 769) zusammengefaßten Derivate der *p*-Amino-benzoesäure dargestellt.

3.5-Dibrom-*p*-amino-salicylsäure: 11.85 g PAS-natrium werden in 150 ccm Wasser gelöst und mit 7.7 ccm Brom in 1.5 l Wasser versetzt. Der Niederschlag wird durch mehrfaches Ausfällen aus Methanol bzw. Aceton mit dem gleichen Vol. Wasser gereinigt. Man erhält schließlich 5 g einer ockergelben Substanz, die sich bei 187° zersetzt.

$C_7H_3O_3NBr$ (310.8) Ber. C 27.03 H 1.61 N 4.51 Gef. C 26.55 H 1.85 N 4.53

symm. Bis-[3-oxy-4-carboxy-phenyl]-thioharnstoff (XVIII): 68 g *p*-amino-salicylsaures Natrium werden in 350 ccm Methanol mit 30 ccm Schwefelkohlenstoff 4 Tage zum gelinden Sieden erhitzt. Von Zeit zu Zeit wird der sich abscheidende Niederschlag isoliert. Die vereinigten rohen Reaktionsprodukte (40 g) werden in 80 ccm Wasser gelöst und mit 200 ccm 2*n* HCl versetzt. Man erhält 25 g Rohsäure, welche, aus Methanol-Wasser umkristallisiert, 15 g eines farblosen Kristallpulvers vom Zersp. 204° ergibt.

$C_{15}H_{12}O_6N_2S$ (348.3) Ber. C 51.72 H 3.47 N 8.04 Gef. C 51.40 H 3.79 N 8.27

In entsprechender Weise kann der symmetrische Thioharnstoff der *p*-Aminobenzoensäure LVII dargestellt werden; Zersp. >270°. Zur Analyse wird aus Dioxan-Wasser umkristallisiert.

$C_{15}H_{12}O_4N_2S$ (316.3) Ber. C 56.96 H 3.82 N 8.86 Gef. C 56.75 H 4.01 N 8.78

4-Methylamino-salicylsäure: 21g 4-amino-salicylsaures Natrium werden in 70 ccm Wasser gelöst und mit 9,5 g Dimethylsulfat unter gelegentlichem Kühlen kräftig geschüttelt. Am nächsten Tag wird der Niederschlag abgesaugt; Rohausb. 9,7 g. Aus Methanol blaßgelbe Kristalle, die bei 134° (Zers.) schmelzen.

$C_8H_9O_3N \cdot H_2O$ (185.1) Ber. N 7.57 Gef. N 7.40

Die Verbindung XXXIII läßt sich aus der Methylamino-salicylsäure und Methylsenfölnach der allgemeinen Vorschrift leicht darstellen. Aus 5,2 g des Natriumsalzes der Methylamino-salicylsäure erhält man 2,3 g des Thioharnstoffs vom Zersp. 126°.

$C_{10}H_{12}O_3N_2S \cdot H_2O$ (258.3) Ber. C 46.50 H 5.43 N 10.85 Gef. C 46.45 H 5.52 N 10.68

In entsprechender Abwandlung reagiert *p*-Methylamino-benzoensäure⁹⁾ mit Methylsenfölnach *N, N'*-Dimethyl-*N'*-[4-carboxy-phenyl]-thioharnstoff (LIX) vom Schmp. 163°.

$C_{10}H_{12}O_2N_2S$ (224.3) Ber. N 12.49 Gef. N 12.20

4-Benzylamino-salicylsäure: 11,1g 4-benzylamino-salicylsaures Natrium, welches aus *p*-amino-salicylsaurem Natrium und Benzaldehyd in Äthanol gewonnen werden kann, wurden in 80 ccm Methanol gelöst und mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. Die Hydrierung ist nach 2 Stdn. beendet. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird mit 2*n*HCl gefällt; 7,6 g Rohprodukt vom Schmp. 160°. Aus 200 ccm Methanol 5,1 g einer farblosen Substanz vom Schmp. 161°.

$C_{14}H_{13}O_3N$ (243.2) Ber. C 69.14 H 5.35 N 5.76 Gef. C 69.50 H 5.43 N 5.76

In analoger Weise läßt sich auch *p*-Benzylamino-benzoensäure darstellen. Aus 11,1 g 4-benzylamino-benzoesaurem Natrium¹⁰⁾ erhält man 7,6 g eines fast farblosen Produktes, das, aus Methanol umkristallisiert, sich bei 170° zersetzt.

$C_{14}H_{13}O_2N$ (227.2) Ber. C 74.00 H 5.73 N 6.17 Gef. C 73.93 H 5.61 N 6.12

Darstellung der Senföle der PAS und PAS-ester und deren Umsetzung mit primären und sekundären Aminen

m-Oxy-*p*-carboxy-phenylsenfölnach: 5,1 g PAS werden fein gepulvert und mit 20 g Thiophosgen 10 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Thiophosgen wird abdestilliert und der Rückstand mit Benzol ausgekocht. Beim Einengen erscheinen in mäßiger Ausbeute Kristalle, welche keinen charakteristischen Schmelzpunkt zeigen. Die Substanz löst sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Zur Analyse trocknet man 2 Stdn. bei 80°.

$C_8H_5O_3NS$ (195.2) Ber. C 49.22 H 2.58 N 7.18 S 16.42

Gef. C 49.12 H 2.72 N 7.08 S 16.40

m-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfölnach (XXXVIII): 18,3 g *p*-Amino-salicylsäure-methylester werden mit 30 g Thiophosgen versetzt. Es entwickelt sich Chlorwasserstoff unter gleichzeitiger Wärmeentbindung. Der Ansatz wird anschließend noch 6 Stdn. auf dem Wasserbad unter öfterem Umschütteln unter Rückfluß erhitzt. Hierbei verflüssigt sich der Kolbeninhalt praktisch vollständig. Nach beendeter Reaktion zieht man überschüss. Thiophosgen i. Vak. ab und läßt erkalten; es entsteht ein fester Kristallkuchen, der aus Äther umgelöst wird. Nach dem Abdampfen bleiben 22 g leicht gelb gefärbtes, gut kristallisiertes *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfölnach zurück. Aus Eisessig umkristallisiert, erscheint die Substanz in Prismen und schmilzt bei 75°.

$C_9H_7O_3NS$ (209.2) Ber. C 51.66 H 3.37 N 6.70 S 15.32

Gef. C 51.65 H 3.24 N 6.53 S 15.45

⁹⁾ J. Houben u. A. Schottmüller, B. 42, 3739 [1909].

¹⁰⁾ W. Manchot u. J. R. Furlong, B. 42, 4389 [1909].

Tafel 3. Schmelzpunkte und Analyseergebnisse der Verbindungen I–XVIII und XXXIX

	Zersp.	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber.			Gef.		
				C	H	N	C	H	N
I	192°	$C_9H_{10}O_3N_2S$	226.2	47.78	4.46	12.39	47.86	4.43	12.29
II	184°	$C_{10}H_{12}O_3N_2S$	240.3						
III	182°	$C_{11}H_{14}O_3N_2S$	254.3			11.01			11.01
IV	179°	$C_{12}H_{16}O_3N_2S$	268.3			10.44			10.25
V	180°	$C_{11}H_{12}O_3N_2S$	252.3			11.10			11.2
VI	189°	$C_{14}H_{18}O_3N_2S$	294.4	57.11	6.16	9.52	57.54	6.15	9.32
VII	191°	$C_{14}H_{18}O_3N_2S$	288.3	58.32	4.20	9.73	58.31	4.37	9.67
VIII	181°	$C_{13}H_{14}O_3N_2S$	302.3	59.58	4.67	9.27	59.25	4.89	S 10.52
IX	182°	$C_{13}H_{14}O_3N_2S$	302.3	59.58	4.67	9.27	59.44	4.92	9.27
X	196°	$C_{14}H_{17}O_3N_2ClS$	322.8	52.09	3.43	8.68	52.1	3.46	8.68
XI	186°	"	322.8	52.09	3.43	8.68	52.01	3.76	9.04
XII	198°	"	322.8	52.09	3.43	8.68	52.13	3.59	9.00
XIII	198°	$C_{15}H_{14}O_2N_2S$	318.3	56.60	4.43	8.80			8.97
XIV	161°	"	318.3	56.60	4.43	8.80	56.19	4.62	8.81
XV	192°	"	318.3	56.60	4.43	8.80	56.98	4.63	9.00
XVI	213°	$C_{13}H_{13}O_3N_2S$	302.3			9.27			9.05
XVII	205°	$C_{10}H_{11}O_3N_2S \cdot 2 HCl$	404.3	Cl 17.54	S 7.93	10.39	Cl 17.63	S 8.14	10.90
XVIII	217°	$C_{16}H_{19}O_6N_2S$	348.3	C 51.72	H 3.47	8.04	C 51.40	H 3.79	8.27
XXXIX	210°	$C_{14}H_{19}O_3N_2S$	286.3	56.32	4.20	9.73	57.06	4.43	9.68

Tafel 4. Zersetzungspunkte und Analyseergebnisse der Verbindungen IL-LIX



	-R	Zersp.	Summenformel	Mol.-Gew.	Ber.			Gef.		
					C	H	N	C	H	N
IL	-CH ₃	198°	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₂ S	210.2	51.44	4.79	13.33	51.72	4.76	13.44
L	-C ₂ H ₅	205°	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₂ S	224.3						
LI	-C ₃ H ₇ (n)	196°	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	238.3			11.76			11.75
LII	-C ₄ H ₉ (n)	200°	C ₁₂ H ₁₆ O ₂ N ₂ S	252.3			11.10			10.93
LIII	-CH ₂ ·CH ₂ ·CH ₂	195°	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N ₂ S	236.3			11.86			11.64
LIV	-C ₆ H ₅	> 240°	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₂ S	272.3	61.75	4.44	10.29	61.65	4.54	10.16
LV	-CH ₂ ·C ₆ H ₅	237°	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	286.3			9.79			9.80
LVI	-C ₆ H ₄ (OH) ⁹	200°	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N ₂ S	288.3	58.32	4.19	9.72	58.97	4.50	9.48
LVII	-C ₆ H ₄ (CO ₂ H) ⁴	> 270°	C ₁₅ H ₁₃ O ₄ N ₂ S	316.3	56.96	3.82	8.86	56.75	4.01	8.78
LVIII	H ₃ C·O ₂ C-  -NH·CS·NH·CH ₃	Schmp. 134°	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ N ₂ S	238.3	55.48	5.93		55.86	6.26	
LIX	HO ₂ C-  -N(CH ₃)·CS·NH·CH ₃	Zersp. 163°	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ N ₂ S	224.3			12.49			12.20

m-Oxy-*p*-carbäthoxy-phenylsenfö: 9.1 g *p*-Amino-salicylsäure-äthylester werden mit 14 g Thiophosgen 6 Stdn. unter öfterem Umschütteln auf dem Dampfbade rückfließend zum Sieden erhitzt. Die weitere Aufarbeitung ist der Carbo-methoxy-Verbindung analog. Man erhält auf diese Weise 7.4 g eines noch etwas unreinen Senföls, das, aus Eisessig und Tierkohle umkristallisiert, bei 47° schmilzt.

$C_{10}H_9O_3NS$ (223.2) Ber. C 53.80 H 4.06 N 6.28 S 14.36 OC_2H_5 20.18
Gef. C 53.66 H 4.17 N 6.44 S 14.36 OC_2H_5 20.00

m-Oxy-*p*-carbophenoxy-phenylsenfö: In analoger Weise erhält man aus 14 g *p*-Amino-salicylsäure-phenylester und überschüss. Thiophosgen nach dem Umlösen aus Äther 14.2 g des entsprechenden Senföls. Aus Eisessig umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 93°.

$C_{14}H_9O_3NS$ (271.3) Ber. C 61.98 H 3.34 N 5.16 S 11.82
Gef. C 62.20 H 3.71 N 5.38 S 11.74

[*m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XIX): 2 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfö werden fein verrieben in wenig Methanol suspendiert. Man leitet unter Umschütteln so lange Ammoniak ein, bis das Senfö in Lösung gegangen ist. Aus der erkalteten Lösung kristallisiert der Thioharnstoff XIX in einer Ausbeute von 1.6 g aus; Schmp. 181° (Zers.). Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert.

$C_9H_{10}O_3N_2S$ (226.2) Ber. C 47.77 H 4.46 N 12.38 S 14.17
Gef. C 48.04 H 4.66 N 12.40 S 14.01

N-Cyclohexyl-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XX): 1 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfö und 0.5 g Cyclohexylamin werden auf dem Wasserbad zusammengeschmolzen. Das Gemisch erstarrt alsbald zu einem Kristallkuchen, der in wenig Methanol in der Hitze aufgenommen wird. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1.3 g des Thioharnstoffs XX vom Schmp. 169°.

$C_{15}H_{20}O_3N_2S$ (308.4) Ber. C 58.42 H 6.54 N 9.09 S 10.40
Gef. C 58.55 H 6.86 N 9.28 S 10.13

N-Phenyl-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXI): 1 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfö wird fein gepulvert und mit 0.5 g frisch dest. Anilin verrieben. Unter starker Erwärmung erstarrt das Gemisch zu einem festen, spröden Kristallkuchen. Nach Behandeln mit wenig Methanol wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1.4 g reines Umsetzungsprodukt XXI vom Schmp. 150°, das zur Analyse aus Methanol umgelöst wird; Schmp. 150°.

$C_{15}H_{14}O_3N_2S$ (302.3) Ber. C 59.58 H 4.67 N 9.27 S 10.60
Gef. C 59.54 H 4.89 N 9.35 S 10.75

N-[4-Oxy-2-methyl-5-isopropyl-phenyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXV): Durch kurzes Aufkochen einer Lösung von 5 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfö und 4.5 g 4-Amino-thymol in 30 ccm Methylalkohol erhält man Kristalle vom Schmp. 187°.

Dieses Thioharnstoff-Derivat kann auch in folgender Weise hergestellt werden: 1.65 g 4-Amino-thymol werden in 4 ccm Pyridin gelöst und mit 2.1 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfö versetzt. Nach 2-tägigem Stehenlassen gießt man die Lösung in verd. Essigsäure und erhält in fast quantitativer Ausbeute ein gut kristallisiertes, bereits schon sehr reines Produkt, das zur Analyse nochmals aus Eisessig umgelöst wird; Schmp. 187°.

$C_{19}H_{22}O_4N_2S$ (374.4) Ber. C 60.94 H 5.92 N 7.48 Gef. C 60.99 H 5.98 N 7.52

N-[*p*-Nitro-phenyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXII): 6.3 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenfö und 4.1 g *p*-Nitranilin werden in 15 ccm Pyridin gelöst. Nach einigen Stunden ist der Kolbeninhalt erstarrt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Aus Aceton umgelöst, schmilzt die Verbindung XXII bei 174° nach Sintern; Ausb. 8 g.

$C_{15}H_{13}O_5N_3S$ (347.3) Ber. C 51.87 H 3.77 N 12.10 S 9.23
Gef. C 52.15 H 4.12 N 12.04 S 9.22

N-[*m*-Sulfonamido-phenyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXIII): 1.1 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf und 0.9 g Methanilsäureamid werden in 4 ccm Pyridin gelöst; nach 24 Stdn. gießt man in verd. Essigsäure. Das Umsetzungsprodukt XXIII kristallisiert in guter Ausbeute in schönen farblosen Kristallen aus; es schmilzt aus Methanol umgelöst bei 172°.

$C_{15}H_{15}O_5N_3S_2$ (381.4) Ber. C 47.23 H 3.96 N 11.02 Gef. C 47.03 H 4.16 N 11.07

symm. Bis-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXIV): 0.5 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf und 0.42 g *p*-Amino-salicylsäure-methylester werden kurze Zeit auf 130° erhitzt. Die Schmelze erstarrt beim Abkühlen zu einem festen Kristallkuchen. Das Reaktionsprodukt wird aus Methanol umgelöst. Man erhält 0.7 g der Verbindung XXIV, die bei 179° schmilzt.

$C_{17}H_{16}O_6N_2S$ (376.4) Ber. C 54.24 H 4.28 N 7.44 S 8.52

Gef. C 54.23 H 4.24 N 7.63 S 8.50

N-[β-Diäthylamino-äthyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff-hydrochlorid (XXVI): Unter starker Erwärmung vereinigen sich 5.7 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf mit 3.2 g β-Diäthylamino-äthylamin. Man beendet die Reaktion durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad. Beim Anreiben mit Äther kristallisiert die Substanz durch. Sie wird in Äthanol aufgenommen und mit alkohol. Salzsäure das Hydrochlorid abgeschieden. Zur Analyse wird mehrfach aus Methanol (Tierkohle) umgelöst; Schmp. 181° (Zers.).

$C_{16}H_{23}O_3N_3S \cdot HCl$ (361.8) Ber. C 49.78 H 6.69 N 11.61 Gef. C 49.43 H 6.82 N 11.77

N-[β-Piperidino-äthyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff-sulfat (XXVII): 6.3 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf werden mit 3.9 g β-Piperidino-äthylamin verrieben; unter Selbsterwärmung erstarrt die Masse zu einem Kristallkuchen. Man erhitzt noch 5 Min. auf dem Dampfbad und läßt dann erkalten. Das in annähernd quantitativer Ausbeute erhaltene Reaktionsprodukt wird aus Äthanol + Aceton umgelöst. Zur Überführung in das Sulfat übergießt man die Base mit wenig 2*n* H₂SO₄ und läßt stehen. Es scheidet sich das schwefelsaure Salz ab, das aus stark verd. Äthanol umgelöst wird.

$C_{16}H_{23}N_3O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ (386.5) Ber. C 49.72 H 6.26 N 10.87

Gef. C 49.88 H 6.56 N 10.63

N-[α-Pyridyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXVIII): 2.1 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf und 1 g α-Amino-pyridin werden fein zerrieben und dann zusammengeschmolzen; die Schmelze erstarrt bald zu einem harten Kristallkuchen. Aus Methanol umgelöst liegt der Schmp. bei 210° (Zers.); Ausb. annähernd quantitativ. Zur Analyse wurde eine Probe aus Dioxan umgelöst; Schmp. 212° (Zers.).

$C_{14}H_{13}O_3N_3S$ (303.3) Ber. C 55.43 H 4.32 N 13.85 S 10.57 OCH₃ 10.22

Gef. C 55.47 H 4.56 N 13.93 S 10.22 OCH₃ 10.41

N-[4-Amino-chinaldyl-(6)]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff-hydrochlorid (Hydrochlorid von XXIX): 6.3 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf und 6.3 g 4.6-Diamino-chinaldin-monohydrochlorid werden in 150 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Reaktionsprodukt kristallisiert ab. Man erhält 9 g des Hydrochlorids von XXIX vom Zersp. 236°. Schwer löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, nicht unzersetzt umkristallisierbar.

$C_{19}H_{18}N_4O_3S \cdot HCl$ (418.9) Ber. C 54.48 H 4.57 N 13.38 S 7.65

Gef. C 55.02 H 5.10 N 13.38 S 7.16

N-[2.3-Dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)-yl-(4)]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXX): 6 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföf und 6 g 4-Amino-2.3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) werden in fein verriebenem Zustand bei 110–115° zusammengeschmolzen. Nach dem Erkalten erhält

man einen harten Kristallkuchen, der mit Methanol durchgearbeitet und aus Eisessig umgelöst wird. Das in guter Ausbeute erhaltene Umsetzungsprodukt hat den Zersp. 200°.

$C_{20}H_{20}O_4N_4S$ (412.5) Ber. C 58.24 H 5.12 N 13.59 S 7.77

Gef. C 57.95 H 5.20 N 13.76 S 7.57

N-Thiazolyl-(2)-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXXI): 1 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföhl wird mit 0.5 g 2 Aminothiazol zusammen geschmolzen. Die Masse erstarrt nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 1 g des Thioharnstoffs XXXI vom Schmp. 181°.

$C_{15}H_{11}N_3S_2$ (309.3) Ber. C 46.59 H 3.58 N 13.38 Gef. C 46.66 H 3.87 N 13.44

N-Methyl-*N*-phenyl-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXXIV): 3 g Methylanilin reagieren mit 6.3 g feingepulvertem *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföhl bereits bei Zimmertemperatur unter Erwärmung. Der Schmelzkuchen wird gepulvert, mit wenig kaltem Methanol digeriert und abgesaugt. Man erhält 8.3 g eines schon weitgehend reinen Produktes. Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus Äthanol um; Schmp. 140°.

$[C_{16}H_{16}O_3N_2S]$ (316.4) Ber. C 60.74 H 5.10 N 8.86 S 10.13

Gef. C 60.57 H 5.15 N 8.91 S 10.10

N-[*m*-Oxy-*p*-carbäthoxy-benzyl]-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbomethoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXXII): 2 g *m*-Oxy-*p*-carbomethoxy-phenylsenföhl und 1.8 g 2-Oxy-4-aminomethyl-benzoesäure-äthylester werden gut vermischt und auf dem Dampfbad zusammengeschmolzen. Das Reaktionsprodukt erstarrt in kurzer Zeit zu einem festen Kristallkuchen. Zur Reinigung wird die Substanz aus Methanol + Chloroform umkristallisiert. Die Ausbeute ist annähernd quantitativ; der Schmp. liegt bei 168°.

$C_{19}H_{20}O_6N_2S$ (404.4) Ber. C 56.42 H 4.99 S 7.93 Gef. C 56.27 H 4.94 S 7.98

N-Äthyl-*N*-phenyl-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbäthoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXXV): 6.7 g *m*-Oxy-*p*-carbäthoxy-phenylsenföhl werden mit 3.6 g Monoäthylanilin durch gelindes Erwärmen zusammengeschmolzen. Beim Anreiben erstarrt die klare Schmelze zu einem festen Kristallbrei, der gepulvert, mit wenig kaltem Methanol digeriert und abgesaugt wird. Man erhält 8.4 g eines Produktes von hohem Reinheitsgrad. Aus Methanol umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei 128°.

$C_{18}H_{20}O_5N_2S$ (344.4) Ber. C 62.77 H 5.85 N 8.13 Gef. C 62.98 H 6.17 N 7.96

N,N-Pentamethylen-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbäthoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXXVI): Beim Zusammengeben von 6.7 g *m*-Oxy-*p*-carbäthoxy-phenylsenföhl und 2.6 g Piperidin tritt Erwärmung ein. Der sich bildende Kristallkuchen wird mit Methanol durchgearbeitet und anschließend getrocknet. Die Ausbeute an rohem Umsetzungsprodukt beträgt 6.7 g. Die erhaltene Verbindung XXXVI läßt sich durch Umkristallisieren aus Methanol und aus Eisessig weiter reinigen und schmilzt dann bei 161°.

$C_{15}H_{20}O_3N_2S$ (308.4) Ber. C 58.42 H 6.54 N 9.09 Gef. C 58.45 H 6.28 N 9.16

N-Phenyl-*N'*-[*m*-oxy-*p*-carbophenoxy-phenyl]-thioharnstoff (XXXVII): 2.7 g *m*-Oxy-*p*-carbophenoxy-phenylsenföhl reagieren mit 0.9 g Anilin unter Erwärmung zu einem Kristallkuchen. Dieser wird aus Methanol und schließlich aus Äthanol + Chloroform umkristallisiert; Schmp. 162°.

$C_{20}H_{16}O_3N_2S$ (364.4) Ber. C 65.91 H 4.43 N 7.69 S 8.80

Gef. C 66.01 H 4.61 N 7.77 S 8.78

4-Hydrazino-salicylsäure und ihre Derivate

Salicylsäure-diazoniumchlorid-(4): 17.6 g *p*-amino-salicylsaures Natrium und 7 g Natriumnitrit werden in 150 ccm Wasser gelöst, auf 0° gekühlt und zu 200 ccm konz. Salzsäure unter Kühlen und Rühren zugegropft. Die Temperatur soll bei der Reaktion nicht über +5° steigen. Nach Zugabe von $\frac{2}{3}$ der Natriumsalz-Lösung scheiden sich aus der orangegelben Reaktionsflüssigkeit gelbliche Kristalle von Salicyl-

säure-diazoniumchlorid-(4) aus. Dieses wird isoliert und durch Behandeln mit Alkohol und Äther getrocknet. Beim Erwärmen auf dem Spatel verpufft die Substanz.

Die Lösung des Diazoniumchlorids kuppelt mit R-Salz zu einem tiefroten Farbstoff. Mit verd. Natronlauge entsteht in der Wärme β -Resorcylnsäure (Schmp. 213°), die der Reaktions-Lösung nach dem Ansäuern mit Äther entzogen werden kann. In stark salzsaure Lösung bildet sich in der Wärme 4-Chlor-salicylsäure (Schmp. 215°).

4-Hydrazino-salicylsäure-hydrochlorid (XLI): Die zu Ende diazotierte Reaktionslösung wird ohne Rücksicht auf den gebildeten Niederschlag langsam und unter intensivem Rühren und Kühlen in eine Lösung von 60 g Zinn(II)-chlorid und 200 ccm konz. Salzsäure einlaufen gelassen. Die Temperatur soll +5° nicht übersteigen. Es fällt sofort ein heller, flockiger Niederschlag von XLI aus. Es wird 15 Min. nachgerührt und dann abgesaugt. Zur Entfernung der als Nebenprodukt gebildeten 4-Chlor-salicylsäure kocht man das Rohprodukt mit 300 ccm Äther aus. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man das reine, farblose 4-Hydrazino-salicylsäure-hydrochlorid in 80-proz. Ausbeute; Schmp. 184° (Zers.).

Mit verd. Laugen tritt beim längeren Stehen Zersetzung unter Braunfärbung ein. Ammoniakalische Silbersalz-Lösung wird bereits in der Kälte reduziert.

$C_7H_8N_2O_3 \cdot HCl$ (204.6) Ber. C 41.09 H 4.43 N 13.69 Gef. C 41.51 H 4.69 N 14.12

Hydrazone aus 4-Hydrazino-salicylsäure mit Ketonen und Aldehyden

Mit Aceton (XLVI): 2 g 4-Hydrazino-salicylsäure-hydrochlorid werden bei 35° in verd. Alkohol (1 : 1) gelöst und so viel verd. Ammoniak-Lösung zugesetzt, daß die Lösung gerade eben schwach alkalisch ist. Diese Lösung wird mit einem Überschuß von Aceton (2 ccm) versetzt und 30 Min. stehengelassen. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt ein Niederschlag aus, der nochmals in verd. Ammoniak-Lösung gelöst und mit Salzsäure ausgefällt wird. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man das Hydrazon XLVI in fast farbloser Form in einer Ausbeute von fast 70%; Schmp. 188° (Zers.).

$C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208.2) Ber. N 13.46 Gef. N 13.10

Mit Benzaldehyd (XLVII): In gleicher Weise erhält man aus 10 g Hydrazino-salicylsäure-hydrochlorid und 5 ccm Benzaldehyd in 170 ccm Alkohol das Hydrazon XLVII, das sich bei 204° zersetzt; Ausb. 80%.

$C_{14}H_{12}O_3N_2$ (256.3) Ber. C 65.60 H 4.72 N 10.93 Gef. C 65.31 H 4.84 N 10.77

Mit *o*-Nitro-benzaldehyd (XLVIII): Dieses Hydrazon erhält man bei Einhaltung der gleichen Reaktionsbedingungen zu 60%. Das orangefarbene Umsetzungsprodukt XLVIII zersetzt sich bei 232°.

$C_{14}H_{11}O_6N_3$ (301.3) Ber. C 55.80 H 3.68 N 13.95 Gef. C 55.98 H 3.88 N 13.69

Mit *p*-Nitro-benzaldehyd (XLVII): Dieses Hydrazon erhält man nach der oben angegebenen Arbeitsweise zu 55%; das scharlachrote Produkt zersetzt sich bei 233°.

$C_{14}H_{11}O_6N_3$ (301.3) Ber. C 55.80 H 3.68 N 13.95 Gef. C 55.93 H 3.79 N 13.68

Mit *p*-Acetamino-benzaldehyd (XLVIII): Man erhält das Hydrazon in einer Ausbeute von 50%; es zersetzt sich bei 217°.

Die dargestellten Hydrazone der 4-Hydrazino-salicylsäure sind löslich in viel heißem Alkohol, besser in Eisessig, wenig oder gar nicht löslich in Äther, Benzol und Chloroform. Sie lösen sich aber in Natriumhydrogencarbonat-Lösung und lassen sich hieraus mit verd. Säure wieder ausfällen.

4-Hydrazino-[*N*-methyl-thiocarbamino]-salicylsäuren (XLIV u. XLV): 20.4 g 4-Hydrazino-salicylsäure-hydrochlorid werden in 300 ccm verd. Alkohol (1 : 1) gelöst und verd. Ammoniak-Lösung bis zur schwach alkal. Reaktion zugesetzt. Diese Lösung wird mit 7.3 g Methylsenföhl in 100 ccm Alkohol 3 Stdn. auf 50° gehalten. Eine Probe gibt dann mit verd. Essigsäure keinen Niederschlag mehr und der Geruch nach Senföhl ist verschwunden. Hierauf wird mit Salzsäure gefällt und durch Einengen des

Filtrates i. Vak. eine weitere Menge an Rohprodukt gewonnen. Das gesamte Rohprodukt wird in 700 ccm Alkohol gelöst, mit Kohle geklärt und durch fraktionierte Kristallisation in 2 isomere Verbindungen mit den Zersetzungspunkten 186° und 208° getrennt.

Ausb.: 8 g = 33% schwerer lösliche Substanz vom Schmp. 208° (Zers.) und 6.5 g = 27% leichter lösliche Substanz vom Schmp. 186° (Zers.).

$C_9H_{11}O_3N_3S$ (241.3) Ber. C 44.80 H 4.59 N 17.42

Gef. C 45.57 H 4.81 N 17.22 (Sbst. v. Schmp. 208°)

Gef. C 44.88 H 4.71 N 17.11 (Sbst. v. Schmp. 186°)

Umsetzung der 4-Hydrazino-[*N*-methyl-thiocarbamino]-salicylsäuren mit Benzaldehyd. a) des Isomeren vom Schmp. 186° (XLIV): 2.4 g des Isomeren werden in 100 ccm Alkohol gelöst, mit 1 ccm Benzaldehyd in 20 ccm Alkohol versetzt und 2 Stdn. bei 50° gehalten. Das Umsetzungsprodukt wird mit verd. Salzsäure abgeschieden und der Niederschlag zweimal aus Alkohol mit Tierkohle umkristallisiert. Man erhält das Hydrazon vom Schmp. 204° (Zers.) in einer Ausbeute von 45%.

$C_{16}H_{16}O_3N_3S$ (329.4) Ber. C 58.34 H 4.59 N 12.76 Gef. C 58.03 H 4.46 N 12.35

b) des Isomeren vom Schmp. 208° (XLV): Die Umsetzung mit Benzaldehyd unter den oben angegebenen Bedingungen führt nur zum Ausgangsmaterial zurück.

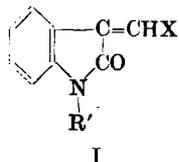
125. Hans Behringer und Hermann Weissauer: Zur Darstellung des Oxindol-aldehyds-(3) (Oxymethylen-oxindols) und einiger funktioneller Abkömmlinge*)

[Aus dem Chemischen Universitäts-Laboratorium München]

(Eingegangen am 17. März 1952)

Aus *N*-Acetyl-äthoxymethylen-oxindol, das aus Oxindol und Orthoameisensäureester i. Ggw. von Essigsäureanhydrid gewonnen wird, läßt sich durch alkalische Verseifung Oxindol-aldehyd-(3) in guter Ausbeute erhalten. Die Darstellung und die Eigenschaften von am Schwefel bzw. Stickstoff substituierten Mercaptomethylen- und Aminomethylen-oxindolen werden beschrieben.

Nach P. Friedländer und St. Kielbasinsky¹⁾ erhält man den vorwiegend in der tautomeren Oxymethylen-Form reagierenden Oxindol-aldehyd-(3) (I; R' = H, X = OH) aus dem [Thionaphthen-(2)]-[indol-(3)]-indigo (Thioindigoscharlach R) durch Erwärmen mit Natriumäthylat-Lösung. Da wir für andere Untersuchungen²⁾ eine größere Menge des Aldehyds benötigten, seinerzeit den genannten Farbstoff jedoch nicht beschaffen konnten, haben wir versucht, die für die Gewinnung der entsprechenden *N*-Alkyl- bzw. *N*-Aryl-3-formyl-oxindole bewährte Kondensation der am Stickstoff substituierten Oxindole mit Ameisensäureäthylester und Natriumäthylat auf das Oxindol selbst anzuwenden. Hierbei konnte eine Entstehung von Oxindol-aldehyd nicht einmal durch die empfindliche und charakteristische blaue Eisenchlorid-Reaktion nachgewiesen werden. Bei Verwendung von *N*-Acetyl-oxindol fiel die Probe zwar positiv aus, ohne daß jedoch nennenswerte Mengen



*) Diese Arbeit ist, wie die auf S. 743 dieses Heftes veröffentlichte, Herrn Geheimrat Professor Dr. Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ B. 44, 3101 [1911]. ²⁾ H. Behringer u. H. Weissauer, B. 85, 743 [1952].