

254. Über den Einfluss primärer Amine zweikerniger, nichtkondensierter Ringverbindungen auf das Wachstum von Tuberkelbazillen

von H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch und E. Suter.

(24. X. 47.)

Im Zusammenhang mit systematischen Untersuchungen¹⁾ über die tuberkulostatische Wirkung von Derivaten primärer aromatischer Amine interessierten wir uns für eine Reihe von Verbindungen, die alle das auch in der p-Aminobenzoesäure vorhandene Gerüst (I) aufweisen.



p-Aminobenzoesäure wirkt auf das Oberflächenwachstum von Kulturen von Tuberkelbazillen in *Lockemann*-Nährlösung in Konzentrationen (molar) 1:2500 wachstumshemmend. Diese Wirkung wird um das Vielfache gesteigert bei der Verwendung von Estern²⁾ der p-Aminobenzoesäure, wobei eine deutliche Abhängigkeit der Wirkung von der Natur des zur Veresterung verwendeten Alkohols zu beobachten ist.

Homologe Reihe der Ester der PAB	SZ ³⁾	total hemmende Grenzkonzentration Mol/L.
p-Aminobenzoesäure	0,5	4×10^{-4}
p-Aminobenzoesäure-methylester . .	16	$1,25 \times 10^{-5}$
p-Aminobenzoesäure-äthylester . . .	40	5×10^{-6}
p-Aminobenzoesäure-n-propylester . .	400	5×10^{-7}
p-Aminobenzoesäure-n-butylester . .	400	5×10^{-7}
p-Aminobenzoesäure-n-heptylester . .	500	4×10^{-7}

Um den Einfluss der am C* vorhandenen Bindungsverhältnisse auf die tuberkulostatische Wirksamkeit zu überprüfen, wurde zunächst p-Aminodiphenyl (II) hergestellt und untersucht. p-Aminodiphenyl besitzt in in vitro-Versuchen eine total hemmende Wirkung

¹⁾ H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1406 (1945); H. Bloch, H. Lehr, H. Erlenmeyer und K. Vogler, *Helv.* **28**, 1410 (1945); H. Erlenmeyer, H. Lehr, H. Bloch, *Helv.* **28**, 1413 (1945); H. Lehr, H. Bloch und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1415 (1945); H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer und E. Suter, *Helv.* **30**, 539 (1947).

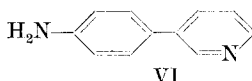
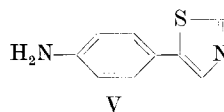
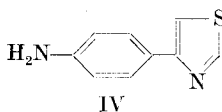
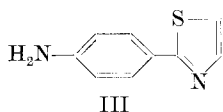
²⁾ *Helv.* **28**, 1406 (1945); *Helv.* **30**, 539 (1947), siehe auch Diss. R. Glaser, Basel 1947.

³⁾ Vgl. Fussnote 1, S. 2059.

noch in Konzentrationen (molar) von 1:8 000 000, das entspricht einer Salicylatzahl¹⁾ von 1600²⁾.



Weiterhin wurde eine systematische Reihe von Verbindungen, die durch ein in p-Stellung zur NH₂-Gruppe vorhandenes tertiäres C-Atom gekennzeichnet sind, durch die Synthese der 3 isomeren p-Aminophenyl-thiazole³⁾, nämlich des 2-(p-Aminophenyl)-thiazols (III), 4-(p-Aminophenyl)-thiazols (IV) und des 5-(p-Aminophenyl)-thiazols (V) sowie des damit isosteren 3-(p-Aminophenyl)-pyridins (VI)⁴⁾ gewonnen.



Über die Bindungsverhältnisse im Diphenyl und in den drei Phenyl-thiazolen können aus der Synthese Aussagen gewonnen werden. Wir haben bei der Darstellung zuerst die Phenylverbindungen, d. h. das 2-Phenyl-thiazol, 4-Phenyl-thiazol und das 5-Phenyl-thiazol hergestellt und diese alsdann mit einem Gemisch von Salpetersäure und Schwefelsäure bei 0° nitriert. Hierbei zeigte es sich, dass die Nitrierung bei allen vier Verbindungen fast ausschliesslich zur p-Nitroverbindung führt. Die Bindungsverhältnisse müssen demnach in diesen Verbindungen anders sein als in der Benzoesäure, wo unter den gleichen Bedingungen nur die meta-Nitrobenzoesäure gebildet wird.

Die tuberkulostatische Wirksamkeit, untersucht am Oberflächenwachstum von Tuberkelbazillen in *Lockemann*-Nährlösung, ergibt sich aus der folgenden Tabelle.

¹⁾ Die SZ. gibt an, wieviel mal wirksamer die Substanz ist als eine 0,0002-molare Natriumsalicylatlösung, die stets im gleichen Versuch mit ausgetestet wird; siehe auch *Helv.* **30**, 539 (1947).

²⁾ Über die Wirksamkeit dieser und anderer Verbindungen in in vitro-Versuchen in Gegenwart von Serum bzw. Tween 80 siehe *E. Suter, H. Erlenmeyer, E. Sorkin und H. Bloch, Z. Pathol. und Bakteriolog.* (im Druck).

³⁾ Das 2- und 4-Isomere wurde bereits in anderem Zusammenhang hergestellt, siehe *B. S. Friedman, M. Sparks und R. Adams, Am. Soc.* **59**, 2262 (1937); *Eiji Ochiai, Yutaka Tunoda, Iwawo Nakayama und Giiti Masuda, J. pharm. Soc. Japan* **59**, 228 (1939); *C.* **1941**, I, 1807.

⁴⁾ Nach den Angaben von *R. Forsyth und F. L. Pyman, Soc.* **1926**, 2912, hergestellt.

Verbindung	SZ.	total hemmende Grenz- konzentration Mol/L.
2-(p-Aminophenyl)-thiazol. . .	800	$2,5 \times 10^{-7}$
4-(p-Aminophenyl)-thiazol. . .	400	5×10^{-7}
5-(p-Aminophenyl)-thiazol. . .	2000	1×10^{-7}
3-(p-Aminophenyl)-pyridin . .	600	$3,3 \times 10^{-7}$
p-Aminodiphenyl	1600	$1,25 \times 10^{-7}$

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung eines Arbeitsbeschaffungskredites des Bundes ausgeführt, für dessen Gewährung wir auch an dieser Stelle danken möchten. Ferner danken wir auch der *Ciba Aktiengesellschaft* für ihre Unterstützung.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. 2-(p-Aminophenyl)-thiazol (III).

2-Phenyl-thiazol.^{2) 3)}.

In Abänderung der Vorschrift von *Hubacher* stellten wir das 2-Phenyl-thiazol auf folgendem, verbessertem Wege dar:

Zu einer Lösung von 60 g Thiobenzamid in 180 cm³ absolutem Alkohol wurden 50 g depolymerisierter Bromacetaldehyd und 3 Tropfen Piperidin zugefügt und 10 Stunden unter Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Das vom Alkohol befreite Reaktionsgemisch wurde mit 2-n. Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht, das abgeschiedene Öl mit Wasserdampf übergetrieben und das Destillat mit Äther extrahiert. Die gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung ergab nach dem Eindampfen ein Öl, das bei der Destillation im Vakuum bei 135—138⁰/18 mm 47 g (72% der Theorie) 2-Phenylthiazol lieferte.

2-(p-Nitrophenyl)-thiazol⁴⁾ und 2-(p-Aminophenyl)-thiazol⁴⁾ (III).

Ausgehend vom 2-Phenylthiazol stellten wir nach den Angaben von *Friedman*⁴⁾ das 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol vom Smp. 147—148⁰ dar. Ausbeute 80% der Theorie.

Zur katalytischen Reduktion wurden 4,2 g Nitroverbindung in 200 cm³ Feinsprit suspendiert und mit *Raney*-Nickel bei 20⁰ hydriert. Nach der Aufnahme von 1435 cm³ (ber. 1370 cm³) Wasserstoff wurde aus der filtrierten, stark eingeeengten Lösung das Amin mit Wasser ausgefällt. Aus Alkohol-Wasser erhält man 2,75 g (75% der Theorie) feiner Nadeln vom Smp. 123—124⁰.

Zur weiteren Charakterisierung diesesamins (III) wurden noch die folgenden beiden Derivate hergestellt:

Acetat: 500 mg 2-(p-Aminophenyl)-thiazol (III) wurden mit je 2 cm³ absolutem Pyridin und Acetanhydrid versetzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum und wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser wurden farblose Nadeln vom Smp. 140—41⁰ erhalten, die zur Analyse im Hochvakuum 3 Stunden bei 60⁰ getrocknet wurden.

3,054 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (22⁰, 746 mm)
C₁₁H₁₀ON₂S (218,27) Ber. N 12,84 Gef. N 12,57%

¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind im Kupferblock bestimmt und unkorrigiert.

²⁾ *K. Hubacher*, A. **259**, 234 (1890).

³⁾ *M. Bachstesz*, B. **47**, 3163 (1914).

⁴⁾ *B. S. Friedman*, *M. Sparks* und *R. Adams*, loc. cit.

Benzoat: Das analog wie oben mit Pyridin und Benzoylchlorid dargestellte Benzoat des Amins wurde aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert und schmolz bei 164—166°. Zur Analyse wurde 3 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

3,313 mg Subst. gaben 0,282 cm³ N₂ (23°, 746 mm)

C₁₆H₁₂ON₂S (296,34) Ber. N 9,99 Gef. N 9,86%

Ein Nebenprodukt, das gelegentlich der Hydrierung von 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol auftritt, wurde isoliert und als 4, 4'-Bis-(2-thiazolyl)-azoxybenzol charakterisiert. In einem Reduktionsversuch (Mengen wie oben) war die Hydrierung nach der Aufnahme von 880 cm³ Wasserstoff zum Stillstand gekommen. Die kristallinen Anteile wurden durch Erwärmen in Lösung gebracht und das Nickel abfiltriert. Aus der erkalteten Lösung schieden sich 500 mg orange gefärbter Krystalle ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 234—35° schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,749 mg Subst. gaben 10,32 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O
 3,09 mg Subst. gaben 0,438 cm³ N₂ (24°, 730 mm)
 C₁₈H₁₂ON₄S₂ (364,43) Ber. C 59,32 H 3,32 N 15,38%
 Gef. „ 59,29 „ 3,20 „ 15,64%

2. 4-(p-Aminophenyl)-thiazol¹).

4-Phenyl-thiazol²).

Diese Verbindung konnte auf folgendem, vereinfachten und verbesserten Wege gewonnen werden:

10 g Formamid, 10 g P₂S₅ und 22 g Phenacylchlorid wurden nach Zugabe von 3 Tropfen Piperidin vorsichtig auf dem Wasserbad angewärmt. Nach wenigen Minuten tritt die heftige Reaktion spontan unter Wärmeentwicklung ein. (Aussenkühlung mit Wasser.)

Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und die dann abgekühlte Masse mit 2-n. Sodalösung alkalisch gemacht. Das 4-Phenyl-thiazol wurde mit Wasserdampf übergetrieben, wobei es aus dem Destillat krystallisiert erhalten wurde. Aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert weisse feine Nadeln vom Smp. 51 bis 52°; Ausbeute: 20 g (87% der Theorie).

4-(p-Nitrophenyl)-thiazol¹) und 4-(p-Aminophenyl)-thiazol¹).

Die Nitrierung von 4-Phenyl-thiazol wurde analog der bei 2-Phenyl-thiazol angegebenen Methode³) ausgeführt. Ausbeute: 90% der Theorie. Aus Aceton Nadeln vom Smp. 177—178°.

Die Reduktion mit *Raney*-Nickel und Wasserstoff lieferte in 83-proz. Ausbeute farblose Nadeln des Amins (IV) vom Smp. 99—100°.

Um die Struktur der erhaltenen Verbindung zu belegen, wurde ein oxydativer Abbau durchgeführt. Die Oxydation von 4-(p-Nitrophenyl)-thiazol mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure ergab wie beim entsprechenden 2-(p-Nitrophenyl)-thiazol³) p-Nitrobenzoesäure (62% der Theorie), die durch Schmelzpunkt und Mischprobe identifiziert werden konnte.

5-(p-Aminophenyl)-thiazol (V).

Phenyl-bromacetaldehyd⁴).

Diese bereits von *E. Fischer*⁵) dargestellte, aber nicht charakterisierte Verbindung wurde von uns auf folgende Weise erhalten:

In einem Rundkolben, welcher mit Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr versehen war, wurden 20 g Phenylacetaldehyd in 100 cm³ absolutem Chloroform gelöst und

¹) *Eiji Ochiai, Yutaka Tunoda, Iwaro Nakayama* und *Giiti Masuda*, loc. cit.

²) *G. Popp*, A. **250**, 279 (1889).

³) *B. S. Friedman, M. Sparks* and *R. Adams*, loc. cit.

⁴) Mitbearbeitet von Herrn *A. von Wartburg*. ⁵) *E. Fischer*, B. **29**, 213 (1896).

mit Eiswasser gekühlt. Mittels eines schnellen Stromes von trockenem Kohlendioxyd wurde aus einer vorgelegten Waschflasche während ca. 6 Stunden 10 cm³ Brom (1,2 Mol) als Dampf in die Lösung eingeblasen. Die Färbung des Broms verschwand sofort, und es entwichen reichliche Mengen von Bromwasserstoff. Erst gegen Ende der Reaktion verfärbte sich die Lösung braunrot. Es wurde noch während einer halben Stunde Kohlendioxyd durch die Lösung geleitet zur Entfernung des entstandenen Bromwasserstoffs. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum blieben 32 g eines leicht grün gefärbten Öls zurück. Eine Probe desselben wurde im Hochvakuum im Molekularkolben bei 35° Badtemperatur destilliert.

8,173 mg Subst. gaben 7,916 mg AgBr
 C₅H₇OBr (199,06) Ber. Br 40,15 Gef. Br 41,22%

5-Phenyl-thiazol¹⁾.

Die Darstellung erfolgte nach der Patentvorschrift von *E. Merck*¹⁾ durch Kondensation von 20 Teilen Phenyl-bromacetaldehyd, 8 Teilen Formamid und 5 Teilen Phosphor-pentasulfid in 40 Teilen Toluol. Ausbeute: 14,5%, berechnet auf die angewandte Menge Phenylbromacetaldehyd. Smp. 40—41°.

5-(p-Nitrophenyl)-thiazol.

2,5 g 5-Phenylthiazol wurden den oben angegebenen Nitrierungsbedingungen unterworfen. Die Rohausbeute an 5-(p-Nitrophenyl)-thiazol vom Smp. 141—143° betrug 2,95 g (92% der Theorie). Umkrystallisieren aus Alkohol gab hellgelbe Nadeln vom Smp. 145—146°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 2 Stunden bei 80° getrocknet.

4,394 mg Subst. gaben 8,51 mg CO₂ und 1,10 mg H₂O
 2,64 mg Subst. gaben 0,328 cm³ N₂ (24°, 730 mm)
 C₉H₆O₂N₂S (206,22) Ber. C 52,42 H 2,93 N 13,59%
 Gef. „ 52,84 „ 2,80 „ 13,72%

Oxydation von 5-(p-Nitrophenyl)-thiazol mit Kaliumdichromat.

Der oxydative Abbau obiger Verbindung mit Kaliumdichromat und konz. Schwefelsäure gab wie beim entsprechenden 4-(p-Nitrophenyl)-thiazol p-Nitrobenzoesäure (65% der Theorie), die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte.

5-(p-Aminophenyl)-thiazol (V).

Die katalytische Reduktion von 3,2 g 5-(p-Nitrophenyl)-thiazol mit *Raney*-Nickel lieferte nach dem Umkrystallisieren aus Wasser 2,2 g (80% der Theorie) 5-(p-Aminophenyl)-thiazol vom Smp. 149,5—150° in Form von farblosen Blättchen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum getrocknet.

4,327 mg Subst. gaben 9,77 mg CO₂ und 1,68 mg H₂O
 2,60 mg Subst. gaben 0,373 cm³ N₂ (23°, 730 mm)
 C₉H₈N₂S (176,23) Ber. C 61,33 H 4,58 N 15,90%
 Gef. „ 61,62 „ 4,34 „ 15,98%

Benzoat. Das aus dem Amin, Benzoylchlorid und Pyridin dargestellte 5-(p-Benzoylaminophenyl)-thiazol schmolz nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol (1:1) bei 206°. Farblose Blättchen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° 3 Stunden getrocknet.

2,55 mg Subst. gaben 0,224 cm³ N₂ (20°, 739 mm)
 C₁₆H₁₂ON₂S (296,34) Ber. N 9,99 Gef. N 9,95%

Die Analysen verdanken wir den analytischen Laboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft* (Dr. *H. Gysel*) und z. T. dem Mikrolaboratorium der Anstalt für organische Chemie.

Basel, Anstalt für Anorganische Chemie
 und Hygienisches Institut der Universität.

¹⁾ *E. Merck*, D.R.P. 670131; C. 1939, I, 2296.