

Scission par l'acide iodhydrique ou l'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial. Une série d'ampoules scellées contenant 1 cm³ d'une solution 0,25-m. des dérivés à étudier dans de l'acide acétique glacial 1-m. en HI ou HBr sont placées à 20° ou à 100°. A des intervalles définis, des ampoules sont retirées et une partie aliquote est dosée comme ci-dessus. Il est nécessaire d'opérer en ampoules fermées afin d'éviter le départ de HI ou de HBr pendant le chauffage ou pendant le dégagement de CO₂.

Scission par l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique glacial. La solubilité de HCl dans l'acide acétique glacial étant plus faible que celle de HI ou HBr, nous avons réduit la concentration de HCl et par suite également celle de dérivé à scinder afin d'avoir un excès de HCl suffisant. Des solutions 0,06-m. des dérivés à étudier dans l'acide acétique glacial 0,4-m. en HCl sont placées en ampoules scellées, et dosées comme ci-dessus après des séjours de durée donnée, aux températures indiquées.

Scission par l'acide chlorhydrique dans le méthanol. On utilise des solutions 0,25-m. en dérivé à étudier dans le méthanol anhydre 1,5-m. en HCl, placées en ampoules scellées comme ci-dessus.

SUMMARY.

The scission of ten α -amino protecting groups under several conditions has been comparatively studied.

The groups investigated are: N-carbobenzyloxy, N-carbophenyl-oxy, N-tosyl, N-formyl, N-phthalyl, N-carbo-p-chloro-benzyloxy, N-carboallyloxy, N-carbo-p-tolyloxy, N-carbo-s-butyloxy, N-carboethoxy.

The first five are the most interesting. They can be selectively split one after the other, using hydrobromic acid in glacial acetic acid for the first, catalytic hydrogenation for the second and sodium in liquid ammonia for the third. The formyl group is split by methanolysis, and the phthalyl group by (phenyl)hydrazine.

Laboratoire de chimie organique de l'Université de Genève.

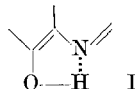
III. Über die tuberkulostatische Aktivität einiger Schiff'scher Basen.

Metallionen und biologische Wirkung, 13. Mitteilung¹⁾

von L. Müsli, W. Roth und H. Erlenmeyer.

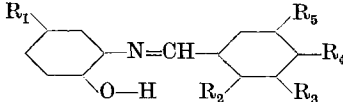
(8. V. 53.)

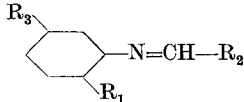




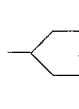


Im Zusammenhang mit Untersuchungen über tuberkulostatisch aktive Verbindungen, denen die Gruppierung I



¹⁾ 12. Mitteilung H. v. Hahn, J. Bäuml, W. Roth & H. Erlenmeyer, Helv. 36, 10 (1953).

Tabelle 1.

						
Substanz	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Tot. hemmende Konzentration
II ¹⁾ . . .	H	H	H	H	H	m/ 50 000
III ²⁾ . . .	H	OH	H	H	H	m/200 000
IV ³⁾ . . .	H	H	H	NO ₂	H	m/200000
V ⁴⁾ . . .	H	H	H	N(CH ₃) ₂	H	m/ 5 000
VI	H	H	H	OCH ₃	H	m/ 50 000
VII	H	H	H	COOC ₂ H ₅	H	m/ 50 000
VIII	H	OH	H	H	Br	m/ 50 000
IX	H	OH	Cl	H	Cl	m/ 20 000
X	H	OH	Br	H	Br	m/300 000
XI	H	OH	J	H	J	m/100 000
XII ⁵⁾ . .	Cl	H	H	H	H	m/ 50 000
XIII . . .	Cl	H	H	NO ₂	H	m/ 20 000
XIV . . .	Cl	H	H	N(CH ₃) ₂	H	m/ 20 000
XV	Cl	OH	H	H	H	m/ 5 000
XVI . . .	Cl	OH	H	H	Br	m/ 20 000
XVII . . .	Cl	OH	Cl	H	Cl	m/ 5 000
XVIII . .	Cl	OH	Br	H	Br	m/ 20 000
XIX . . .	Cl	OH	J	H	J	m/100 000

				
Substanz	R ₁	R ₂	R ₃	Tot. hemmende Konzentration
XX ⁶⁾	OCH ₃		H	m/ 1 000
XXI	OCH ₂ - 		H	m/ 1 000
XXII	OCH ₂ - 		H	m/ 1 000
XXIII ⁷⁾ . .	H	-C ₆ H ₅	H	m/ 1 000
XXIV	OH		H	m/100 000
XXV	OH		Cl	m/ 50 000

¹⁾ A. Pictet & J. Ankersmit, A. 266, 140 (1891).

²⁾ E. Haegle, B. 25, 1755 (1892).

³⁾ F. G. Hoppe, Soc. 93, 435 (1908).

⁴⁾ R. Möhlau & R. Adams, Z. Farben-Ind. 5, 409 (1906).

⁵⁾ L. C. Raiford & J. Linsk, Am. Soc. 67, 878 (1945).

⁶⁾ F. G. Pope & R. Fleming, Soc. 93, 1917 (1908). ⁷⁾ H. Schiff, A. (Spl.) 3, 353 (1865).

gemeinsam ist, berichten wir im folgenden über die Eigenschaften einiger *Schiff*'scher Basen, die durch Kondensation von aromatischen Aldehyden mit o-Aminophenol bzw. mit p-Chlor-o-aminophenol gewonnen wurden.

Die mit diesen Verbindungen bei der biologischen Prüfung mit Tbc (Stamm *Vallée*) in *Kirchner*-Nährlösung erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Angegeben ist die eine totale Hemmung bewirkende Konzentration.

Eine Charakterisierung der Spezifität wurde ermöglicht durch eine vergleichende biologische Prüfung der Verbindungen XX—XXII, in denen die OH-Gruppe der Struktur I alkyliert ist. Mit beiden Verbindungen konnte auch in Gegenwart von überschüssigen Cu⁺⁺-Ionen keine tuberkulostatische Aktivität beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass Salicyliden-anilin, o-Oxy-azobenzol¹⁾ und Benzyliden-anilin (XXIII) in der gleichen Versuchsanordnung unwirksam sind.

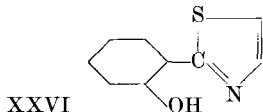
Dass ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Komplexsalzbildung und der biologischen Aktivität besteht, wurde deutlich durch Versuche, bei denen der Nährlösung Cu⁺⁺- bzw. Co⁺⁺-Ionen zugefügt wurden (Tab. 2).

Tabelle 2.

Tbc (<i>Vallée</i>), <i>Kirchner</i> - Nährlösung	Total hemmende Konzentration		
	ohne Zusatz	+ Cu ⁺⁺ m/5000	+ Co ⁺⁺ m/1000
o-Aminophenol	m/ 50 000	m/200 000	m/100 000
p-Nitrobenzyliden-o-aminophenol .	m/ 50 000	m/200 000	m/800 000
4-Pyridal-o-aminophenol	m/100 000	m/200 000	m/200 000

Während beim Oxin, das ebenfalls die Struktur I aufweist, ein Antagonismus zwischen Cu⁺⁺ und Co⁺⁺ in dem Sinne zu beobachten ist, dass Cu⁺⁺ die tuberkulostatische Wirkung des Oxins erhöhen, Co⁺⁺ die Wirkungssteigerung und auch die normale Wirkung abschwächen, bewirken, wie aus der Tab. 2 hervorgeht, bei den erwähnten *Schiff*'schen Basen sowie bei dem zum Vergleich untersuchten o-Aminophenol sowohl Cu⁺⁺ als auch Co⁺⁺ eine Verstärkung der tuberkulostatischen Aktivität.

Von Interesse ist die Beobachtung, dass 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI),



eine Verbindung, die mit Metallionen einen Sechsring ausbilden kann, auch in Gegenwart von Cu⁺⁺ keine Wirksamkeit zeigt.

¹⁾ E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, Helv. 35, 1736 (1952).

Tabelle 3.

	Summenformel	Ausbeute %	Smp. °C	Mol.	Ber.			Gef.			Umkrist. aus
					C	H	N	C	H	N	
VI	Anisal-o-aminophenol	79,5	91-92	227,25	73,99	5,77	6,16	74,15	5,63	6,14	Äthanol
VII	2-(p-Carboäthoxybenzylidenamino)-phenol	88	130	269,20	71,36	5,61	5,20	71,22	5,82	5,47	Äthanol
VIII	2-(5'-Bromsalicylidenamino)-phenol	82,2	180	292,13	53,44	3,45	4,80	53,68	3,68	4,70	Äthanol-Wasser
IX	2-(3',5'-Dichlorosalicylidenamino)-phenol	89,4	244	282,12	55,34	3,22	4,97	55,42	3,46	5,10	Aceton
X	2-(3',5'-Dibromsalicylidenamino)-phenol	56,7	247-249	371,04	42,08	2,45	3,78	42,37	2,60	3,98	Aceton
XI	2-(3',5'-Dijodsalicylidenamino)-phenol	45,2	218	465,05	33,57	1,95	3,01	33,59	1,95	3,10	Äthanol
XIII	4-Chlor-2-(4'-nitrobenzylidenamino)-phenol	68,8	208-210	276,68	56,43	3,28	10,13	56,50	3,47	10,17	Benzol
XIV	4-Chlor-2-(4'-dimethylamino-benzylidenamino)-phenol	45,5	154-156	274,74	65,57	5,50	10,20	65,79	5,71	10,05	Methanol
XV	4-Chlor-2-(salicylidenamino)-phenol	56,7	158-159	247,68	63,04	4,07	5,66	63,20	4,14	5,54	Äthanol
XVI	4-Chlor-2-(5'-bromsalicylidenamino)-phenol	76,6	204	326,58	47,81	2,78	4,29	48,09	3,03	4,48	Aceton
XVII	4-Chlor-2-(3',5'-dichlorosalicylidenamino)-phenol	88,4	274	316,57	49,32	2,55	4,42	49,33	2,75	4,55	Aceton-Wasser
XVIII	4-Chlor-2-(3',5'-dibromsalicylidenamino)-phenol	93,6	268-270	405,49	38,50	1,99	3,45	38,79	2,08	3,53	Aceton-Wasser
XIX	4-Chlor-2-(3',5'-dijodsalicylidenamino)-phenol	95,9	248-250	499,50	31,26	1,61	2,80	31,52	1,58	3,07	Aceton-Wasser
XXI	2-(4'-Nitrobenzylidenamino)-phenol-benzyläther	75	103-104	332,34	72,28	4,85	8,43	72,26	4,68	8,48	Äthanol
XXII	2-(3',5'-Dijodsalicylidenamino)-phenol-benzyläther	46,7	154	555,17	43,27	2,72	2,52	43,31	2,81	2,52	Methanol
XXIV	2-(4'-Pyridalaminio)-phenol	88,1	168-170	198,22	72,71	5,09	14,13	72,71	5,37	14,09	Essigester
XXV	4-Chlor-2-(4'-pyridalaminio)-phenol	70	160-161	232,67							Essigester
										Cl: 15,24	

Dieses Thiazolderivat wurde durch Kondensation von Salicylsäure-thioamid mit Bromacetaldehyd gewonnen. Aus der Verbindung liess sich ein Kobalt- und ein Kupferkomplexsalz herstellen.

Experimenteller Teil¹⁾.

Schiff'sche Basen. Molekulare Mengen der beiden Komponenten werden in Äthanol gelöst und je nach Reaktionsgeschwindigkeit noch kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen sind, soweit es sich um bisher unbekannte Verbindungen handelt, in Tab. 3 zusammengestellt.

2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI). 5 g Salicylsäure-thioamid und 4 g Bromacetaldehyd wurden mit 10 cm³ abs. Äthanol und 5 Tropfen Piperidin 7 Std. auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Das vom Alkohol befreite Reaktionsgemisch wurde mit Kaliumhydrogencarbonatlösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und dann mit einem kräftigen, trockenen HCl-Strom behandelt, worauf sich bräunliche Kristalle abschieden. Diese wurden abgenutscht, mit Kaliumhydrogencarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und ausgeäthert. Nach dem Eindampfen der getrockneten ätherischen Lösung blieb ein brauner Rückstand, aus dem durch Sublimation im Vakuum (14 mm, 80°) 2,7 g (47% d. Th.) analysenreines 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI) in farblosen Kristallen vom Smp. 49—51° gewonnen wurden.

3,811 mg Subst. gaben 8,50 mg CO₂ und 1,39 mg H₂O

4,320 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (24°, 737 mm)

C₉H₇ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%
Gef. „ 60,87 „ 4,08 „ 8,05%

Kupfersalz des 2-(o-Oxyphenyl)-thiazols. In möglichst wenig Äthanol wurden 100 mg 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI) gelöst und nach Versetzen mit einer äthanolischen Lösung von 200 mg Kupferacetat $\frac{1}{2}$ Std. im Wasserbad bei 50° erwärmt. Dann wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand im Wasser aufgeschlämmt und filtriert. Dies wurde noch zweimal wiederholt und der Rückstand anschliessend mit Äthanol gewaschen. Die zurückbleibenden grünlichen Kristalle zersetzen sich über 280°.

4,891 mg Subst. gaben 9,19 mg CO₂ und 1,38 mg H₂O

4,822 mg Subst. gaben 0,277 cm³ N₂ (23°, 744 mm)

C₁₈H₁₂O₂N₂S₂Cu Ber. C 51,97 H 2,91 N 6,74%
Gef. „ 51,28 „ 3,16 „ 6,49%

Kobaltsalz des 2-(o-Oxyphenyl)-thiazols. In 10 cm³ Äthanol wurden 100 mg 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI) gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von Kobaltacetat versetzt. Anschliessend wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Einengen der Lösung wurde filtriert und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die braungelben Kristalle zersetzen sich bei 180°.

4,679 mg Subst. gaben 8,33 mg CO₂ und 1,42 mg H₂O

4,513 mg Subst. gaben 0,233 cm³ N₂ (22°, 744 mm)

C₁₈H₁₂O₂N₂S₂Co, 2 H₂O Ber. C 48,32 H 3,61 N 6,26%
Gef. „ 48,58 „ 3,40 „ 5,85%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wurden einige *Schiff'sche Basen* mit o-Aminophenol und p-Chlor-o-aminophenol als Komponenten beschrieben und ihre tuberkulostatische Aktivität wurde ermittelt.

Anstalt für anorganische Chemie und
Hygienische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Die Smp. wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt und sind korrigiert. Über Einzelheiten siehe Diss. L. Müstlin, Basel 1952.