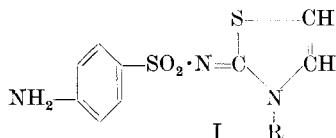


## XXIV. Neue im Thiazolring-Stickstoff substituierte Sulfathiazole

von J. Druey.

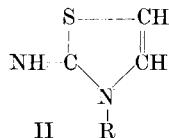
(30. X. 41.)

Durch Untersuchungen in unseren Laboratorien wurde gefunden, dass einige im Thiazolring-Stickstoff substituierte Sulfathiazolderivate der Formel I

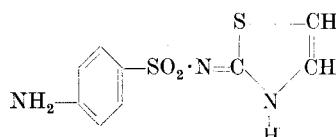


in ihrer chemotherapeutischen Aktivität der nicht substituierten Verbindung, dem Cibazol, sehr nahestehen. Dieses schien umso bemerkenswerter, als sie im Gegensatz zum Cibazol in Lauge unlöslich sind. Es war deshalb angezeigt, diese neue Gruppe möglichst umfassend zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse zusammen<sup>1)</sup>.

Zur Darstellung der neuen Verbindungen kann man von den entsprechend substituierten 2-Aminothiazolen ausgehen. Diese als 2-Iminothiazoline oder besser Thiazolon-(2)-imide zu formulierenden Körper



sind durch Umsetzung von 2-Aminothiazol mit Alkylierungsmitteln erhältlich. Es zeigte sich, dass die auf diesem Wege dargestellten Sulfathiazolderivate identisch sind mit den Verbindungen, die durch direkte Einführung des entsprechenden Restes in die Sulfathiazolmolekel erhalten werden<sup>2)</sup>. Das in 2-Stellung arylsulfonylierte Aminothiazol kann also wie das unsubstituierte oder 2-alkylsubstituierte Aminothiazol<sup>3)</sup> in der Iminoform



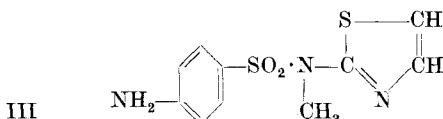
reagieren.

<sup>1)</sup> Der Gegenstand wurde im November 1940 zum Patent angemeldet.

<sup>2)</sup> M. Hartmann und J. Druey, *Vorl. Mitt. Helv.* **24**, 536 (1941); K. A. Jensen und Th. Thorsteinsson, *Dansk Tidsskr. Farm.* **15**, 41 (März 1941); *Helv.* **24**, 1249 (1941).

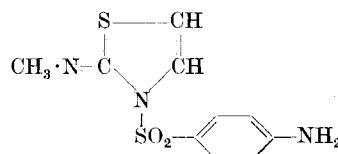
<sup>3)</sup> Næf, A. **265**, 108 (1891); Young, Crookes, Soc. **89**, 66 (1906).

Diese Feststellung ist auch für die Frage der Beziehungen zwischen chemotherapeutischer Aktivität und chemischer Konstitution von Interesse. Wird nämlich die Iminostruktur z. B. durch Einführung von Methyl festgehalten (I, R = CH<sub>3</sub>), so ist kaum eine Änderung in der Wirksamkeit festzustellen. Die isomere Methylverbindung, das 2-(p-Aminobenzolsulfon-methylamido)-thiazol<sup>1)</sup> III,



in welcher die Aminoform festgelegt ist, zeigt dagegen keinen Heileffekt.

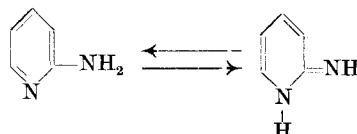
Letztere Verbindung wird aus 2-Methylaminothiazol durch Umsetzung mit p-Acetylamino- oder p-Nitrobenzolsulfochlorid und nachfolgende alkalische Verseifung bzw. Reduktion erhalten. Die gleiche Verbindung entsteht auch aus p-Acetyl-aminobenzolsulfon-methylamid und 2-Bromthiazol und nachfolgender Hydrolyse. Dadurch ist die Konstitution entsprechend III sichergestellt. Die in der vorläufigen Mitteilung ebenfalls in Erwägung gezogene Konstitution entsprechend der Formel



ist daher ausgeschlossen.

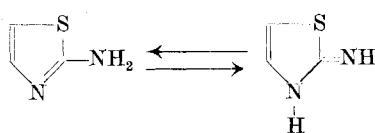
Die Möglichkeit des Auftretens der Iminostruktur bei den substituierten Sulfanilamiden scheint also für ihre biologische Aktivität bedeutungsvoll zu sein. Untersucht man die bisher erfolgreichsten Sulfanilamidderivate daraufhin, so kann man feststellen, dass sie sich tatsächlich alle von Aminoverbindungen ableiten, die die Amino-Imino-Tautomerie aufweisen.

Sulfapyridin:



2-Aminopyridin.

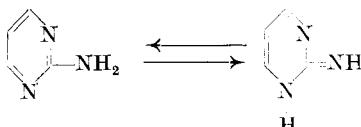
Sulfathiazol:



2-Aminothiazol.

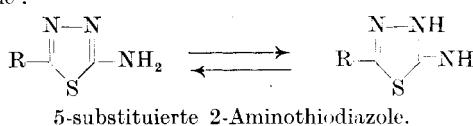
<sup>1)</sup> M. Hartmann und J. Druey, Vorl. Mitt. Helv. **24**, 536 (1941); K. A. Jensen und Th. Thorsteinsson, Dansk Tidsskr. Farm. **15**, 41 (März 1941); Helv. **24**, 1249 (1941).

Sulfadiazin:



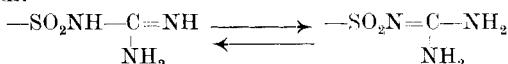
2-Aminopyrimidin.

Sulfathiodiazole:

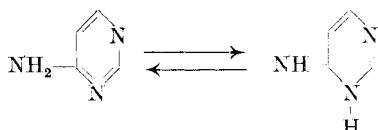


5-substituierte 2-Aminothiodiazole.

Sulfaguanidin:

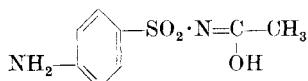


Eine Ausnahme in dieser Reihe schien das 4-Sulfanilamido-pyrimidin zu bilden, das nach *Roblin*<sup>1)</sup> inaktiv ist, obwohl das 4-Aminopyrimidin konsequenterweise nach



auch tautomer reagieren muss. Das in unserem Laboratorium dargestellte 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin erwies sich aber als chemotherapeutisch sehr aktiv.

Auch für das Albucid ergibt sich zwanglos die Formulierung als Iminoform entsprechend



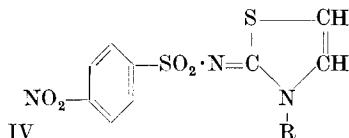
Aus diesen Erwägungen heraus haben wir uns vorgenommen, noch weitere Verbindungen mit Amino-Imino-Tautomerie zu untersuchen.

Bei den 3-substituierten Sulfathiazolen mit Iminostruktur zeigte sich, dass die Methylverbindung sehr wirksam ist; durch Verlängerung der Kette von Äthyl bis Butyl nimmt die Wirksamkeit ab bis zu fast volliger Inaktivität im Falle des Butylderivates. Die Isopropylverbindung ist schlechter als die Propylverbindung. Diese Aktivitätsabnahme ist wahrscheinlich durch die Verschlechterung der Resorption bei zunehmender Kettenlänge zu erklären. Körper mit langen Ketten (Lauryl, Cetyl), die besonders im Hinblick auf die Lipoidlöslichkeit dargestellt wurden, gaben völlig wirkungslose Produkte. Das Allylderivat ist von guter Wirksamkeit, während die

<sup>1)</sup> Am. Soc. 62, 2002 (1940).

$\beta$ -Bromallylverbindung geringen Wert besitzt und ausserdem toxisch ist. Amino- oder Säuregruppen in der 3-Seitenkette heben die Heilwirkung völlig oder fast völlig auf.

### Von den Nitroverbindungen IV



sind das Methyl- und das Allyl-derivat ebenfalls aktiv. Sie werden im Organismus reduziert und können als Aminoverbindungen im Harn nachgewiesen werden.

### Experimenteller Teil.

#### 1. In 3-Stellung substituierte Thiazolone-(2)-imide (II).

Die Methylverbindung wurde durch Umsetzung von Aminothiazol mit Methyljodid, Dimethylsulfat oder p-Toluol-sulfosäure-methylester erhalten, ebenso entsprechend die Äthylverbindung. Die höheren Glieder wurden alle aus den Halogenverbindungen gewonnen. Als Lösungsmittel diente Alkohol. Je nach Reaktionsfähigkeit der Halogenatome wurde eine Stunde im Sieden oder bis 20 Stunden bei 85—90° in einer Druckflasche gehalten. Die Halogenide krystallisierten meist beim Erkalten, evtl. auch erst nach Zusatz von Essigester. Die freien Basen erhält man durch Sättigen der wässerigen Salzlösungen mit Pottasche, Ausäthern etc. Sie können durch Destillation gereinigt werden. Chloressigsäure wird vorteilhaft in Wasser in Gegenwart von 1 Mol Alkali umgesetzt.

Tabelle 1.

II; R =

CH <sub>3</sub> <sup>1)</sup>	Sdp. <sub>11</sub> 96—98°, Smp. 44—45°, Hydrojodid Smp. 182—184°
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	Sdp. <sub>11</sub> 100—103°, Hydrojodid Smp. 110°, p-Toluolsulfonat Smp. 120—21°
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	Sdp. <sub>11</sub> 105—108°
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Sdp. <sub>11</sub> 106—108°
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ·CH <sub>3</sub>	dickes Öl
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> ·CH <sub>3</sub>	dickes Öl
CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	Sdp. <sub>11</sub> 110—112°
CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>2)</sup>	Hydrochlorid Smp. 182—183°
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> OH	Hydrojodid Smp. 115°
CH <sub>2</sub> ·COOH	Smp. 255° Zers.
CH <sub>2</sub> ·COO·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Hydrochlorid Smp. 195°
CH <sub>2</sub> ·CO·N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Hydrochlorid Smp. 193—194°
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Dihydrochlorid Smp. 243°.

<sup>1)</sup> Näf, A. 265, 108 (1891).

<sup>2)</sup> Jensen und Thorsteinsson, Dansk. Tidsskr. Farm. 15, 74 (1941).

2. Thiazolon-(p-nitrobenzolsulfonyl)-imid-(2)-Verbindungen (IV).

Darstellung aus den vorigen Verbindungen mit p-Nitrobenzolsulfochlorid, vorteilhaft in Gegenwart von Pyridin, oder aus 2-(p-Nitrobenzolsulfamido)-thiazol durch direkte Einführung der entsprechenden Reste in wässrig-alkalischem Medium.

Tabelle 2.  
p-Nitroverbindungen.

IV, R =	Smp.	Aktivität	Bruttoformel	Ber.			Gef.		
				C	H	N	C	H	N
CH <sub>3</sub>	209°	++	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	40,1	3,0	14,0	40,2	3,0	13,8%
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	169-170°		C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	-	-	13,4	-	-	13,3%
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	195-197°		C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	44,0	4,0	12,8	43,7	4,0	12,6%
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	163°		C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	44,0	4,0	12,8	43,8	4,1	12,7%
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ·CH <sub>3</sub>	142,5-143°	0	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	55,7	6,9	9,3	55,6	6,9	9,3%
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> ·CH <sub>3</sub>	131°	0	C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	59,0	7,7	8,3	59,1	7,7	8,4%
CH <sub>2</sub> ·CH=CH <sub>2</sub>	145-146°	++	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	44,3	3,4	12,9	44,5	3,4	12,9%
CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	210-211°	0	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	51,2	3,5	11,2	51,3	3,5	11,6%
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	165°	0	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	-	-	14,6	-	-	14,4%

3. Thiazolon-(p-acetyl-aminobenzolsulfonyl)-imid-(2)-Verbindungen.

a) Aus Thiazolon-imiden und Acetyl-sulfanilsäurechlorid.

Die Kondensation kann in Pyridin oder in Wasser erfolgen:

3-Allyl-thiazolon-(p-acetyl-aminobenzolsulfonyl)-imid-(2).

8 g 3-Allyl-thiazolon-(2)-imid wurden in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin gelöst und allmählich mit 13,5 g Acetyl-sulfanilsäurechlorid versetzt. Das Gemisch wurde hierauf 1 Stunde auf 95° gehalten und dann in Wasser gegossen. Man saugte ab und krystallisierte aus Essigsäure um. Das 3-Allyl-thiazolon-(p-acetyl-aminobenzol-sulfonyl)-imid-(2) bildet Krystallwasser-haltige Nadeln vom Smp. 110—112°.

3-( $\beta$ -Oxyäthyl)-thiazolon-(p-acetyl-aminobenzol-sulfonyl)-imid-(2).

22 g 3-( $\beta$ -Oxyäthyl)-thiazolon-imid-(2)-hydrojodid (Smp. 115°, erhalten durch Umsetzung von Äthylenjodhydrin mit 2-Amino-thiazol in Alkohol bei 85°) wurden in 120 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und hier-

auf unter ständigem Rühren mit einer Paste von frischgefälltem p-Acetyl-aminobenzolsulfochlorid, entsprechend 19 g trockener Verbindung, versetzt. Durch Soda-Zusatz wurde die Lösung alkalisch gehalten. Nach beendeter Reaktion wurde abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Die Acetylverbindung schmilzt bei 230°.

b) Einführung des Restes R in 2-(p-Acetyl-aminobenzolsulfamido)-thiazol.

3-Allyl-thiazolone-(p-acetyl-aminobenzolsulfonyl)-imid-(2).

7,5 g 2-(p-Acetylamino-benzolsulfamido)-thiazol wurden in 15 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge gelöst. Bei 50° wurden unter energischem Rühren 10 cm<sup>3</sup> Allylbromid eingetragen. Nach 15 Minuten begann ein weisser Körper sich abzuscheiden. Man rührte noch 2 Stunden bei 50° kräftig weiter, fügte nach dem Erkalten etwas Wasser und Äther hinzu, saugte ab und wusch mit kaltem Methanol. Der Rückstand wurde aus Essigsäure umkristallisiert: Lösungsmittelhaltige Krystalle vom Smp. 110—112°. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach a) erhaltenen Präparat ist gleich.

Die Schmelzpunkte der dargestellten Acetylamin-Derivate sind in Tabelle 3 verzeichnet.

4. Thiazolone-(p-aminobenzolsulfonyl)-imid-(2)-Verbindungen (I).

Diese Verbindungen wurden gewonnen entweder durch Kochen der Acetylderivate mit 10 Teilen 2-n. Salzsäure, Neutralisieren und Umkristallisieren aus Alkohol oder Eisessig, oder aus den entsprechenden Nitroderivaten, durch Reduktion mit Eisen und Salzsäure oder katalytisch mit Nickel. Der Weg über die Nitroderivate wurde besonders bei den Verbindungen mit langkettigen Resten angewandt, da sie in Salzsäure unlöslich sind und infolgedessen nicht gut durch saure Verseifung der Acetylgruppe dargestellt werden können.

3-Cetyl-thiazolone-(p-aminobenzolsulfonyl)-imid-(2).  
(I, R = C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>).

15 g Nitroverbindung, gelöst in 500 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, wurden in Gegenwart von 15 g Nickelkatalysator bei Zimmertemperatur hydriert. Die Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (2 Liter) war nach etwa 5 Stunden beendet. Man saugte über eine Noritschicht ab, engte auf etwa 1/4 ein und liess bei —10° krystallisieren. Man erhielt 10 g weisse Blättchen vom Smp. 106°. Die Substanz ist analysenrein.

Tabelle 3.  
p-Aminoverbindungen.

I, R =	Smp.	Smp. des Acetyl-deri- vates	Chemoth. Aktivität	Bruttoformel		Ber.		Gef.	
				C	H	C	H	N	C
CH <sub>3</sub> <sup>1)</sup>	245—246°	270°	+++	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	44,6	4,1	15,6	44,7	4,2
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	192—194°	192—194°	++	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	—	—	14,8	—	—
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	174°	178—180°	+	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	48,5	5,0	—	48,5	4,9%
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	175—177°	—	±	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	48,5	5,0	14,1	48,7	5,0
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>3</sub>	192—195°	213°	0	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	50,1	5,5	—	50,0	5,3%
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ·CH <sub>3</sub>	106°	—	0	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	59,5	7,8	—	59,3	7,8%
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> ·CH <sub>3</sub>	106°	—	0	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	62,9	8,6	—	62,9	8,6%
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub>	165—166°	110—112°	++	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	48,8	4,4	14,2	48,7	4,3
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub>	122—123°	205—207°	+	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> Br	38,5	3,2	11,2	38,6	3,2
CH <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	185—187°	203—204 <sup>0,1)</sup>	—	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	—	—	12,2	—	—
CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> OH	154—155°	230°	+	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	44,1	4,4	14,0	44,1	4,2
CH <sub>2</sub> ·COOH	152—153°	222—223 <sup>0,2)</sup>	0	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O	40,0	3,9	12,6	40,2	3,9
CH <sub>2</sub> ·CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	232—233°	245—246°	0	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	49,0	5,4	15,2	48,7	5,3
CH <sub>2</sub> ·(CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	147—148°	86—88°	0	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	—	—	15,8	—	—

<sup>1)</sup> Vgl. Hartmann und Druey, loc. cit.; Jensen und Thorsteinsson, I. c. 69—70.

<sup>2)</sup> Äthylester.

## 5. 2-(p-Aminobenzolsulfon-methylamido)-thiazol (III).

2,6 g 2-Bromthiazol und 3,6 g p-Acetyl-aminobenzolsulfon-methylamid wurden mit 2,2 g Pottasche und 0,15 g Kupferbronze in einem Mörser innig vermengt und hierauf 40 Minuten auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmasse pulverisiert und mit 50-proz. Essigsäure ausgekocht unter Zusatz von etwas Norit. Beim Abkühlen krystallisierten 1,9 g des Acetyl-derivates von III, die roh bei 103—105° schmolzen. Durch alkalische Verseifung in verdünntem Alkohol wurde III erhalten. Smp. 108—110° nach Umkrystallisieren aus Methanol. Mischschmelzpunkt mit dem in der vorläufigen Mitteilung beschriebenen Präparat gleich.

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. Gysel in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

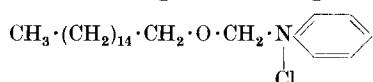
Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft  
für Chemische Industrie in Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

**XXV. Zur Kenntnis der Umsetzung von Methylol-carbonsäure-amiden  
und deren funktionellen Derivaten mit Hydroxylverbindungen**

von O. Albrecht, J. Frei und R. Sallmann.

(30. X. 41.)

Methylolverbindungen und deren funktionelle Derivate, die insbesondere gleichzeitig einen hochmolekularen aliphatischen Rest enthalten, wie z. B. Verbindungen von folgendem Typus



haben in der jüngsten Zeit eine steigende Bedeutung für die Veredlung von Fasermaterialien erlangt. Sie stellen eine relativ unstabile Verbindungsklasse dar, die sich von Methylolverbindungen in dem Sinne ableiten, dass durch Addition von tertiären Aminen an deren Chloride quaternäre Ammoniumsalze gebildet werden, die wasserlöslich sind und die ursprünglich zur Verwendung als Netz- und Färbereihilfsmittel vorgeschlagen worden sind<sup>1)</sup>.

In der Folge hat sich jedoch die auffallende Eigenschaft derartiger Verbindungen gezeigt, dass sie, auf Texilfasern aufgebracht und einer thermischen Zersetzung unterworfen, die Fähigkeit be-

<sup>1)</sup> Deutsche Hydrierwerke A.-G., E.P. 394196 (1933); Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, E.P. 390553 (1933).