

17. Darstellung und antibakterielle Wirkung einiger heterocyclischer Derivate des Hydrochinons.

(3. Mitt. über antibakterielle Stoffe¹))

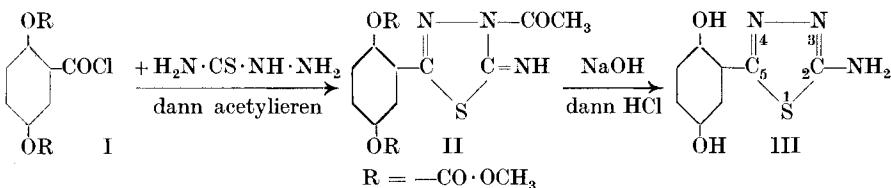
von E. Seebeck.

(29. X. 46.)

In einer vorangehenden Arbeit¹) konnten wir zeigen, dass die antibakterielle Wirksamkeit des 2,5-Dioxy-benzylalkohols (Gentisinalkohol) im Plattentest gegen *Staphylococcus aureus* durch Einführung von Alkylseitenketten nicht beeinflusst wird. Wir versuchten nun die Oxymethylgruppe des Gentisinalkohols und eines seiner Homologen durch heterocyclische Ringe zu ersetzen. Als Ausgangsstoffe für die Darstellung solcher Verbindungen sind sowohl der Gentisinaldehyd oder der Salicylaldehyd als auch die Gentisinsäure geeignet, welch letztere in Form ihres diacylierten Säurechlorids für die Umsetzungen herangezogen werden kann.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Darstellung von Thiodiazol-, Thiazol- und Thiazolidinderivaten des Hydrochinons²).

Das Thiodiazolderivat konnte aus dem Chlorid der acylierten Gentisinsäure (I) durch Kondensation mit Thiosemicarbazid erhalten werden. Aus dem Reaktionsgemisch, welches sich schlecht fraktionieren lässt, gelingt es, das substituierte Amino-thiodiazol als Acetylverbindung (II) abzutrennen. Dieses Acetylierungsprodukt hat im Gegensatz zur schwach basischen nicht acylierten Verbindung saure Eigenschaften. Nach *Freund* und *Meinecke*³) reagiert das 2-Anino-thiodiazol bei der Acetylierung als Dihydro-iminoverbindung und liefert demnach ein Derivat eines 2-Imino-thiodiazolins (= 2-Imino-(2,3)-dihydro-(1,3,4)-thiodiazol). Durch Verseifung der beiden O-Acylreste und der N-Acetylgruppe erhält man schliesslich das



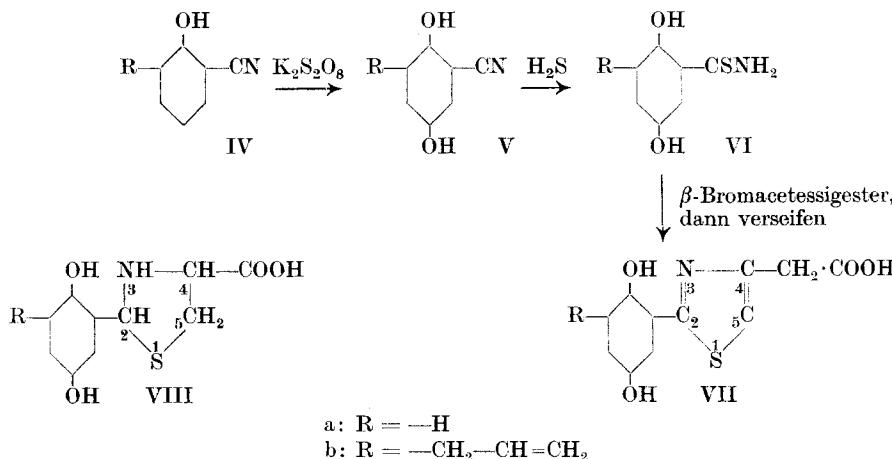
¹) 2. Mitt., *Helv.* **30**, 124 (1947).

²) Unter Mitarbeit von Dr. J. Renz, bakteriologische Untersuchung von Dr. A. Brack.

³) *M. Freund* und *C. Meinecke*, *B.* **29**, 2511 (1896).

Amino-thiodiazolderivat des Hydrochinons (III) in reiner Form. Es ist eine schwach basische Verbindung, welche sich nur in einem Überschuss von Säure auflöst und beim Verdünnen der Lösung wieder ausfällt.

Zur Darstellung der Thiazolderivate gingen wir vom Salicylaldehyd, bzw. vom Allyl-salicylaldehyd aus. Aus dem Aldoxim erhielten wir durch Erhitzen mit Acetanhydrid das 2-Oxy-benzonitril (IV), in welches mit Kaliumpersulfat die zweite Hydroxylgruppe eingeführt werden kann. Aus dem gut krystallisierenden 2,5-Dioxybenzonitril (V) entsteht durch Anlagerung von Schwefelwasserstoff das Thioamid VI, welches mit β -Bromacetessigester den substituierten Thiazolyl-essigsäure-äthylester liefert. Durch Verseifen erhielten wir dann die 2-(2',5'-Dioxy-phenyl)-thiazolyl-4-essigsäure (VIIa), bzw. die entsprechende 3'-Allyl-Verbindung (VIIb).



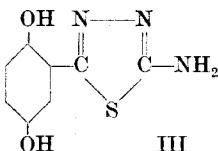
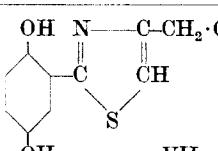
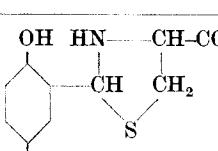
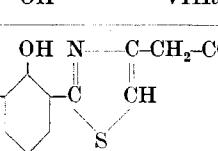
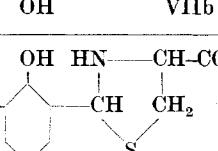
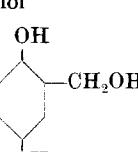
Wesentlich einfacher gelingt die Darstellung von Thiazolidinderivaten. Solche werden durch Kondensation von Gentisinaldehyd, bzw. seinem 3-Allylderivat, mit Cystein erhalten. Die substituierten Thiazolidin-carbonsäuren VIIa und VIIb sind recht unbeständige Substanzen, welche schon bei Zimmertemperatur an der Luft allmählich verharzen.

Die antibakterielle Wirksamkeit der dargestellten heterocyclischen Derivate des Hydrochinons geht aus Tabelle 1 hervor.

Die wachstumshemmende Wirkung gegenüber Staphylokokken ist z. T. von der gleichen Größenordnung wie diejenige des Gentisinalkohols, in keinem Fall höher. Merklich kleiner ist sie bei der substituierten Thiazolyl-essigsäure (VIIa); in diesem Fall kommt eine Substitution mit der Allylgruppe in einem deutlichen Ansteigen der Wirksamkeit zum Ausdruck.

Tabelle 1.

Vergleich der Wirksamkeiten verschiedener heterocyclischer Derivate des Hydrochinons in äquimolekularen Konzentrationen im Staphylokokken-Plattentest¹⁾.

Substanz	M.-G.	Durchmesser der wachstums-freien Zone in mm			
		10^{-2} molar	5×10^{-3} molar	2×10^{-3} molar	10^{-3} molar
 III	209	27	23,5	22	19
 VIIa	235	21	18	0	0
 VIIIA	225	30,5	27	22	20
 VIIb	275	27	26	24	20
 VIIIB	265	31	29	26	22
Gentisinalkohol					
 OH CH ₂ OH	140	32	29,5	25	23

¹⁾ Schotte-Pepton-Agar (Milchschotte, 0,2% Pepton, 2% Agar), pH 7,4, *Staphylococcus aureus* Stamm 114, Lochdurchmesser 13 mm.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Thiodiazolderivates.

5-(2',5'-Dicarbomethoxy-phenyl)-3-acetyl-2-imino-thiodiazolin (II). 8 g Dicarbomethoxy-gentisinsäurechlorid (I)¹⁾ werden mit 8 g über P_2O_5 getrocknetem und fein pulverisiertem Thiosemicarbazid innig gemischt. Die Mischung wird in einem Ölbad während 10 Min. auf 110° erhitzt. Die langsam aufschäumende Masse wird mit einem Glassstab durchgerührt. Nach dem Abkühlen wird das spröde Reaktionsprodukt in Methanol (150 cm³) aufgenommen und vom ungelöst gebliebenen unveränderten Thiosemicarbazid abfiltriert. Beim Einengen der Methanollösung scheidet sich noch eine weitere Menge Thiosemicarbazid ab, von der wiederum abfiltriert wird. Das rohe Kondensationsprodukt wird durch Erwärmen mit Acetanhydrid acetyliert. Schon aus der heißen Lösung scheidet sich das schwer lösliche Acetyl derivat in kleinen Nadeln ab. Die erkaltete Lösung wird vom Krystallbrei abfiltriert. Man erhält 1 g Substanz, welche zur Analyse nochmals aus Acetanhydrid umkristallisiert wird und dann bei 242° schmilzt.

4,255 mg im Hochvakuum getrocknete Subst. gaben 0,439 cm³ N_2 (20°, 737 mm)

$C_{14}H_{13}O_7N_3S$ (367,1) Ber. N 11,44 Gef. N 11,66%

Die Acetylverbindung ist in Wasser und Alkoholen praktisch unlöslich, löst sich aber leicht in Laugen.

5-(2',5'-Dioxy-phenyl)-3-acetyl-2-imino-thiodiazolin. 1 g der obigen Verbindung (II) wird mit 20 cm³ Alkohol vermischt. Nach Zugabe von 20 cm³ 1-n. Natronlauge geht die Substanz mit gelber Farbe in Lösung. Unter Durchleiten von Wasserstoff wird das Gemisch 1—2 Stunden bei 20° aufbewahrt und dann mit Salzsäure neutralisiert. Die aus der neutralen, farblosen Lösung abgeschiedene Fällung wird abzentrifugiert und mit Wasser ausgewaschen und dann in 100 cm³ Alkohol gelöst. Nach Verdünnen mit 300 cm³ Wasser beginnt sofort eine Abscheidung von winzigen Nadelchen (0,7 g). Die Verbindung verfärbt sich im Kupferblock oberhalb 270° und zersetzt sich erst gegen 330°. Zur Analyse wird die Substanz nochmals aus Alkohol-Wasser umkristallisiert.

3,308 mg im Hochvakuum getrocknete Subst. gaben 5,778 mg CO_2 und 1,057 mg H_2O
3,100 mg Subst. gaben 0,451 cm³ N_2 (20°, 746 mm)

$C_{10}H_9O_3N_3S$ (251,07) Ber. C 47,80 H 3,61 N 16,73%

Gef. „ 47,47 „ 3,58 „ 16,64%

Die Verbindung ist in Alkoholen schwer, in Wasser praktisch unlöslich, dagegen löslich in Laugen mit gelber Farbe.

5-(2',5'-Dioxy-phenyl)-2-amino-(1,3,4)-thiodiazol (III). 0,6 g der obigen Acetylverbindung werden in 30 cm³ Methylalkohol und 25 cm³ 1-n. Salzsäure suspendiert und bis zur vollständigen Lösung am Dampfbad erwärmt (8 Stunden). Dann wird die klare gelbliche Lösung mit 1-n. Natronlauge neutralisiert und rasch von einer geringfügigen flockigen Fällung abfiltriert. Aus dem klaren Filtrat scheiden sich bald Nadeln ab. Die noch etwas bräunlich gefärbten Krystalle werden in der 50-fachen Menge heisem Methanol gelöst und die klare Lösung bis zu einem Methanolgehalt von 20% mit Wasser verdünnt. Es scheiden sich jetzt farblose, schön ausgebildete Nadelbüschel ab, welche sich an der Luft gerne etwas rötlich verfärbten. Die Verbindung beginnt sich im Kupferblock oberhalb 240° zu verfärbaren und schmilzt bei 265°. Sie gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine dunkelgrüne Färbung. Die Base ist sehr schwer löslich in Wasser, wird aber von verdünnten Säuren aufgenommen und scheidet sich aus diesen Lösungen beim Neutralisieren schon bei pH 6 wieder aus.

3,080 mg im Hochvakuum bei 100° getrocknete Subst. gaben 5,202 mg CO_2 und 0,922 mg H_2O
2,620 mg Subst. gaben 0,463 cm³ N_2 (20° 746 mm)

$C_8H_7O_2N_3S$ (209,06) Ber. C 45,93 H 3,38 N 20,09%

Gef. „ 46,06 „ 3,35 „ 20,21%

¹⁾ E. Fischer, B. 42, 224 (1909).

Darstellung der Thiazolderivate.

2,5-Dioxy-benzonitril (IVa). In die Lösung von 5 g o-Oxy-benzonitril¹⁾ in 50 cm³ 2-n. Natronlauge werden allmählich 11,4 g Kaliumpersulfat, in 200 cm³ Wasser gelöst, eingetragen. Nach 3 Tagen wird in das klare, dunkelgefärbte Reaktionsgemisch während 2 Stunden Kohlendioxyd eingeleitet, dann wird die Lösung ausgeäthert. Der wässrige Anteil wird mit überschüssiger konz. Salzsäure angesäuert und im Wasserbad während 15 Min. auf 75° erhitzt. Nach dem Erkalten wird wieder ausgeäthert und der Ätherrückstand aus Äther-Petroläther krystallisiert. Es werden 1,1 g gelbe Drusen erhalten, welche bei 165—167° schmelzen und zur Analyse im Hochvakuum sublimiert werden.

3,740 mg Subst. gaben 0,384 cm³ N₂ (20°, 734 mm)
 $C_7H_5O_2N$ (135) Ber. N 10,37 Gef. N 10,42%

2,5-Dioxy-benzthioamid (Va). 0,80 g 2,5-Dioxy-benzonitril werden im Bombenrohr mit 3 cm³ absolutem Alkohol und mit 3 cm³ bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Alkohol versetzt. In die rote Lösung wird bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff eingeleitet und nachher 1 Stunde im geschlossenen Rohr auf 100° erhitzt. Die tiefrote Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird durch eine kleine Säule aus Aluminiumoxyd filtriert und das etwas eingeengte Filtrat mit Petroläther versetzt. Es krystallisieren 0,45 g gelbe Nadeln, welche bei 143—145° schmelzen. Die Verbindung ist nicht beständig.

4,283 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (20°, 745 mm)
 $C_7H_7O_2NS$ (169) Ber. N 8,29 Gef. N 8,37%

2-(2',5'-Dioxy-phenyl)-thiazolyl-4-essigsäure (VIIa). 0,51 g 2,5-Dioxybenzthioamid werden mit 2 cm³ Alkohol und 0,7 cm³ β-Bromacetessigester auf dem Wasserbad 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Alkohols wird der dunkelgefärbte Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in etwas absolutem Äther gelöst und die Lösung durch Aluminiumoxyd filtriert. Aus Benzol umkrystallisiert, werden farblose Prismen erhalten, die bei 134—136° schmelzen.

3,155 mg Subst. gaben 6,505 mg CO₂ und 1,423 mg H₂O
3,290 mg Subst. gaben 0,149 cm³ N₂ (20°, 739 mm)
 $C_{13}H_{13}O_4NS$ (279,1) Ber. C 55,92 H 4,66 N 5,02%
Gef. „, 56,23 „, 5,05 „, 5,07%

0,40 g des Esters werden in 2 cm³ Alkohol und 3 cm³ 2-n. Natronlauge 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand nach Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand krystallisiert aus Methanol-Chloroform in Tafeln, die bei 205—208° schmelzen und die auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren nicht analysenrein erhalten werden konnten.

2-Oxy-3-allyl-benzonitril (IVb). 40 g 2-Oxy-3-allyl-benzaldoxim²⁾ werden mit 120 cm³ Acetanhydrid 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird in Wasser eingegossen und die ölige Abscheidung mit Wasser gewaschen. Das gebildete 2-Acetoxy-3-allyl-benzonitril wird durch Erwärmen mit 300 cm³ 2-n. Natronlauge verseift. Nach dem Erkalten wird die klare, alkalische Lösung angesäuert und ausgeäthert. Der Eindampfungsrückstand der Ätherfraktion (33 g) wird im Vakuum destilliert, wobei zwischen 138—146° unter 11 mm Druck ein Öl übergeht, welches in der Vorlage krystallinisch erstarrt. Aus Benzol-Petroläther werden feine Blättchen erhalten, welche bei 35—37° schmelzen.

5,017 mg Subst. gaben 0,386 cm³ N₂ (20°, 750 mm)
 $C_{10}H_9ON$ (159) Ber. N 8,80 Gef. N 8,85%

¹⁾ V. Meyer, B. 26, 1254 (1893).

²⁾ L. Claisen, A. 401, 99 (1913).

2,5-Dioxy-3-allyl-benzonitril (Vb). 30 g 2-Oxy-3-allyl-benzonitril werden wie oben beschrieben mit Kaliumpersulfat in alkalischer Lösung oxydiert. Das rohe Hydrochinonderivat wird aus Benzol krystallisiert. Es entstehen 4,25 g derbe Nadeln, welche bei 65—67° schmelzen. Zur Analyse wird im Hochvakuum sublimiert und nochmals aus Benzol-Petroläther krystallisiert.

4,903 mg Subst. gaben 0,316 cm³ N₂ (20°, 748 mm)
 $C_{10}H_9O_2N$ (175) Ber. N 8,00 Gef. N 7,79%

2,5-Dioxy-3-allyl-benzthioamid (VIb). 4 g 2,5-Dioxy-3-allyl-benzonitril werden mit Schwefelwasserstoff wie vorher beschrieben im Bombenrohr erhitzt. Das rohe Thioamid (2,65 g) destilliert im Hochvakuum zwischen 120—135° unter teilweiser Zersetzung.

2-(2',5'-Dioxy-3'-allyl-phenyl)-thiazolyl-4-essigsäure (VIIb). Das Thioamid (1 g) wird mit β -Bromacetessigester (0,7 cm³), wie oben angegeben, umgesetzt. Der entstehende Ester wird aus Benzol, dann aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Es scheiden sich lange, farblose Nadeln ab (0,62 g), welche bei 107—109° schmelzen.

3,225 mg Subst. gaben 7,120 mg CO₂ und 1,609 mg H₂O
 7,515 mg Subst. gaben 0,296 cm³ N₂ (21°, 745 mm)
 $C_{16}H_{17}O_4NS$ (319,1) Ber. C 60,19 H 5,33 N 4,39%
 Gef. „ 60,21 „ 5,58 „ 4,48%

0,60 g des Esters werden mit 2 cm³ Alkohol und 3 cm³ 1-n. Natronlauge im verschlossenen Gefäß während 12 Stunden bei 20° stehengelassen.

Nach dem Ansäuern wird die Lösung ausgeäthert und der Ätherrückstand zuerst aus 30-proz., dann aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Die freie Säure erscheint in feinen, langen Nadeln (0,27 g), welche bei 170—172° unter Zersetzung schmelzen.

3,177 mg Subst. gaben 6,795 mg CO₂ und 1,263 mg H₂O
 7,820 mg Subst. gaben 0,324 cm³ N₂ (21°, 751 mm)
 $C_{14}H_{18}O_4NS$ (291,1) Ber. C 57,73 H 4,46 N 4,81%
 Gef. „ 58,33 „ 4,45 „ 4,75%

Darstellung der Thiazolidinderivate.

2-(2',5'-Dioxy-phenyl)-thiazolidin-4-carbonsäure (VIIIa). Zu einer Lösung von 754 mg salzaurem Cystein in 2,6 cm³ 10-proz. Sodalösung werden 750 mg Gentisinaldehyd in 5 cm³ Alkohol gelöst gegeben. Die Mischung wird rasch von wenig ausgeschiedenen Flocken abfiltriert. Nach etwa 10 Minuten beginnen sich aus der klaren Lösung feine Krystalldrusen abzuscheiden. Diese werden nach 6 Stunden abfiltriert und aus der 3-fachen Menge 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Das Thiazolidin-Derivat erscheint in farblosen Nadeln (710 mg), welche bei 178—180° schmelzen und sich dabei zersetzen. Die Nadeln verfärben sich an der Luft bald gelb und verharzen.

6,193 mg Subst. gaben 0,312 cm³ N₂ (20°, 751 mm)
 $C_{10}H_{11}O_4NS$ (241,1) Ber. N 5,80 Gef. N 5,81%

2-(2',5'-Dioxy-3'-allyl-phenyl)-thiazolidin-4-carbonsäure (VIIb). Diese Verbindung wird genau wie oben beschrieben aus salzaurem Cystein (0,79 g) und Allylgentisinaldehyd (0,89 g)¹⁾ bereitet. Die abgeschiedenen feinen Nadeln werden aus der 10-fachen Menge 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Das Thiazolidin-Derivat erscheint in farblosen Blättchen (0,81 g), welche bei 156—157° unter Zersetzung schmelzen.

3,294 mg Subst. gaben 6,755 mg CO₂ und 1,595 mg H₂O
 6,240 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N₂ (20°, 748 mm)
 $C_{13}H_{15}O_4NS$ (281,1) Ber. C 55,51 H 5,34 N 4,98%
 Gef. „ 55,93 „ 5,42 „ 5,00%

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium „Sandoz“
 (Prof. Dr. A. Stoll), Basel.

¹⁾ S. 134.