

getragen wurde. Auch sind die Lösungen zu konzentriert, als daß das Massenwirkungsgesetz genaue Geltung hätte. Mit seiner Anwendung ist auch nicht die rechnerische Erfassung der Kurve beabsichtigt, sondern es soll nur gezeigt werden, daß der zweiten Formulierung der Vorzug zu geben ist.

Nachdem pharmakologische Versuche²²⁾ gezeigt hatten, daß eine durch chronische Ephedringaben am Kaninchen erzeugte Hypertonie durch das neue Komplexsalz — dessen Wasserlöslichkeit (Injizierbarkeit) einen Fortschritt darstellt — prompt gesenkt wird, erschien die klinische Erprobung gerechtfertigt.

Nach Untersuchungen von G. Rössler²³⁾ kann es bei angiospastischen Zuständen wie Angina pectoris, Arteriosklerose (besonders Hirn- und Koronarsklerose), Hemikranie u. a. empfohlen werden. Es wirkt günstig auf das subjektive Befinden und senkt merkbar den erhöhten Blutdruck, falls keine schwereren anatomischen Veränderungen vorliegen. Nach Büttner²⁴⁾ und Mörlner²⁴⁾ war der Einfluß auf die Wasserausscheidung im Organismus deutlich erkennbar. Jakobowitz²⁵⁾ hält die Verbindung für die Behandlung der Hypertonie und des angiospastischen Symptomenkomplexes sehr geeignet.

²²⁾ Ztschr. ges. exp. Medizin 78, 412 (1931).

²³⁾ Medizin. Klinik 1932, Nr. 14.

²⁴⁾ Dissertation Mörlner, Gießen, 1931. Münch. med. Wchschr. 30, 1197 (1932).

²⁵⁾ Dtsch. med. Wchschr. 1931, Nr. 33.

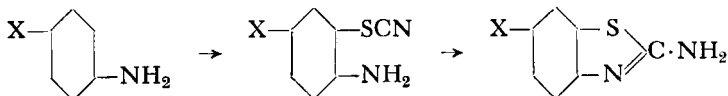
621. H. P. Kaufmann:

Arzneimittelsynthetische Studien IX: Benzthiazolylharnstoffe. Mitbearbeitet von P. Schulz¹⁾.

(Aus dem Institut für Pharmazie und chemische Technologie der Universität
Münster i. W.)

Eingegangen am 5. November 1934.

Die Einwirkung von naszierendem Rhodan, aus Alkalirhodaniden oder Ammoniumrhodanid und Brom gewonnen, auf zyklische Amine mit besetzter *p*-Stellung liefert in glatter Reaktion die entsprechenden Thiazole²⁾:

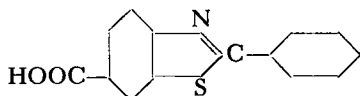


¹⁾ Einige Versuche sind der Dissertation F. Wurl, Jena 1931, entnommen und im experimentellen Teil näher bezeichnet.

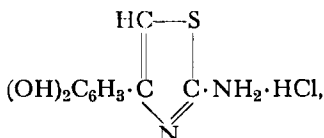
²⁾ H. P. Kaufmann und C. Clauberg, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 266, 206 (1928).

Die somit gegebene leichte Zugänglichkeit zahlreicher Thiazolabkömmlinge legt den Gedanken nahe, ihrer Verwertung größere Aufmerksamkeit zu schenken. Eine therapeutische Anwendung ist bisher noch nicht bekannt, wenn auch Beobachtungen über die physiologische Wirkung von Thiazolen schon gemacht wurden.

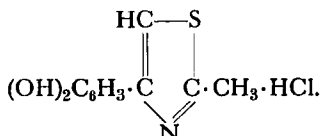
R. F. Hunter³⁾ weist auf die schädigende Wirkung von (Amino-4'-phenyl-2-methyl-6-benzothiazol und ähnlichen Stoffen auf die Haut der Hände und des Gesichts hin. Heiße Lösungen rufen unangenehme Ekzeme, besonders an den Fingern hervor. M. T. Bogert und E. M. Abrahamson⁴⁾ gelangten vom 2-Phenyl-benzthiazol über das 6-Amino-2-phenyl-benzthiazol nach Sandmeyer zur 2-Phenyl-benzthiazol-6-carbonsäure



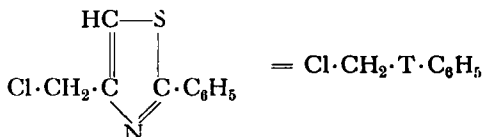
Dieser Stoff soll nach Bogert viel Ähnlichkeit mit Atophan zeigen und die gleichen physiologischen Eigenschaften besitzen. Treat B. Johnson und Elizabeth Gatewood⁵⁾ beschäftigten sich mit der Frage, welchen Einfluß die Einführung des Thiazolringes auf die Wirkung und Giftigkeit bekannter physiologisch aktiver organischer Verbindungen ausübt. Vom Chlorazetobrenzkatechin ausgehend, erhielten sie nach Behandlung mit Thioharnstoff folgende Substanz:



während Einwirkung von Azetthioamid sie zu einem Stoffe nachstehender Struktur führte:



Beide erwiesen sich als physiologisch wirksam. W. S. Hinegardner und Treat B. Johnson⁶⁾ erhielten das 2-Phenyl-4-chlormethylthiazol



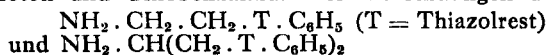
³⁾ Journ. chem. Soc. London 127, 911 (1925).

⁴⁾ Ebenda 47, 826 bis 837 (1922); Ref.: Chem. Ztrbl. 1922, III, 150.

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1815 bis 1819; Ref.: Chem. Ztrbl. 1929, II, 885.

⁶⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 52, 3724 (1930).

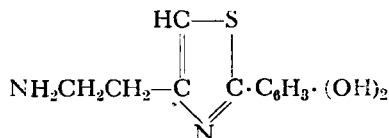
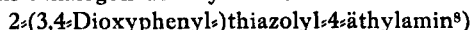
aus Dichlorazeton und Thiobenzamid. Die Verbindungen der Konstitution



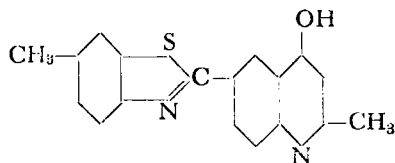
erwiesen sich als physiologisch wirksam. Das 2-*p*-Oxyphenylthiazolyl-4-äthylamin⁷⁾



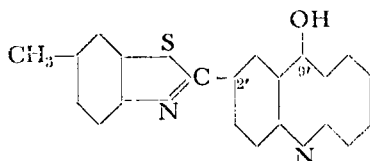
ist als Analogon des Tyramins aufzufassen.



soll in seiner physiologischen Wirksamkeit mit der des 3,4-Dioxyphenyläthylamins vergleichbar sein. In neuester Zeit meldete die I. G. Farbenindustrie⁹⁾ ein Verfahren zum Patent an, nach dem in 2-Aminophenylbenzthiazolen der Aminophenylrest mittels der Conrad-Limpachschen oder Ullmannschen Reaktion in einen Chinolon- bzw. Akridonrest übergeführt wird. Die so erhaltenen Stoffe sollen wertvoll für die Synthese von Heilmitteln sein.



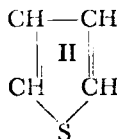
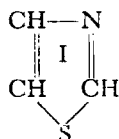
2-(2'-Methyl-4'-oxychinolyl-6'-s)-6-methylbenzthiazol.



2-(9'-Oxyacridyl-2'-s)-6-methylbenzthiazol.

Nicht ohne Interesse erscheint es, die Thiazole mit ähnlichen heterozyklischen Ringsystemen zu vergleichen, um auf diese Weise zu neuen Arbeitshypothesen zu gelangen.

Unter den schwefelhaltigen Heterozyklen interessiert außer dem Thiazol (I) das Tiophen (II)



⁷⁾ Ebenda 52, 4139 (1930).

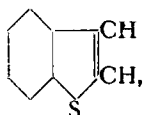
⁸⁾ Ebenda 52, 4141 (1930).

⁹⁾ Anmeldung J. 35 527 (1930).

Letzteres ist in seinem chemischen und physikalischen Verhalten dem Benzol außerordentlich ähnlich, obwohl beide in der Zusammensetzung grundverschieden sind. Diese Ähnlichkeit gilt in bezug auf den Siedepunkt für entsprechende Derivate vom Benzol und Thiophen:

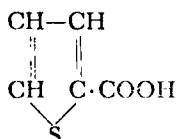
Benzol	80.4°	Thiophen	Kp. 84°
Toluol	110.3°	Methylthiophen	113°
p-Xylol	138°	1,4-Dimethylthiophen	135°
Chlorbenzol	132°	Chlorthiophen	130°
Benzonitril	191°	Thiophennitril	190°

Überträgt man die Analogie weiter auf das Thionaphthen



so findet man, daß es im Geruch dem Naphthalin (Kp. 217°) sehr ähnelt und nahezu den gleichen Siedepunkt hat (221°). Die Ähnlichkeit der genannten Stoffe erstreckt sich auch auf das physiologische Verhalten. Thiophen ist nach den Untersuchungen A. Heffters¹⁰⁾ ungiftig zu nennen. In Gaben von 1 bis 2 g subkutan oder peroral ist es auf den Hund ohne Wirkung.

α -Thiophenkarbonsäure



erwies sich im Versuch an der Katze als völlig ungiftig¹¹⁾.

Geht man nach diesen Betrachtungen zum Vergleich von Thiazol (Kp. 117°) und Pyridin (Kp. 115°) über, so findet man eine teilweise noch auffallendere Analogie. Der konstitutionelle Unterschied entspricht dem von Benzol und Thiophen (Ersatz von $-\text{CH}=\text{CH}-$ durch $-\text{S}-$). Hantzsch¹²⁾ selbst sah sich nach seiner Synthese von Pyridinderivaten durch die kurz vorher erfolgte Entdeckung des Thiophens durch V. Meyer veranlaßt, die Synthese eines Stoffes in Angriff zu nehmen, der „der Prognose nach sich zum Pyridin ebenso verhalten sollte wie das Thiophen zum Benzol. Wie das Thiophen dem Benzol, so ist das Thiazol dem Pyridin zum Verwechseln ähnlich.“ Dem Thiazol und Pyridin entsprechen das Benzothiazol und das Chinolin, deren Ähnlichkeit schon bei oberflächlicher Beobachtung auffällt. Hunter¹³⁾ weist darauf hin, daß über Kupferspäne destil-

¹⁰⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 39, 420.

¹¹⁾ Jaffé und Levy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 3458 (1888).

¹²⁾ Ebenda 60, 2537 (1927).

¹³⁾ Journ. chem. Soc. London 1930, 125.

liertes Benzthiazol im Geruch von Chinolin nicht zu unterscheiden sei. Der Siedepunkt ist für Chinolin 238° , für Benzthiazol 228° . Unter den Derivaten des Chinolins fällt die Ähnlichkeit des β -Aminochinolins (I) mit 2-Aminobenzthiazol (II) auf. Beide schmelzen bei 129° , lösen sich schwer in kaltem, leicht in heißem Wasser und kristallisieren daraus in glänzenden Blättchen.



Im Hinblick auf die später beschriebenen Synthesen von Thiazolabkömmlingen interessiert es besonders, wie sich ein Vergleich der physiologischen Eigenschaften von Thiazolpyridin und Benzthiazol-Chinolin gestaltet. Im folgenden soll an Hand der Literatur das physiologische Verhalten des Pyridins und des Chinolins kurz zusammengestellt werden, um daraus Rückschlüsse auf entsprechende Wirkungen bei Thiazol und Benzthiazol ziehen zu können. Im Verlaufe dieser Arbeit soll gezeigt werden, daß diese Rückschlüsse bei einigen Derivaten des Benzthiazols — zunächst bezüglich ihrer lokalanästhesierenden Eigenschaft — eine Bestätigung finden.

Pyridin ist als Base nahezu ungiftig. Bei Warmblütern läßt sich nach L. Brunton und Tunicliffe¹⁴⁾ hauptsächlich eine lähmende Wirkung auf die sensorischen Apparate, totale Anästhesie und Aufhebung der Reflexe feststellen. Der Angriffspunkt ist zentral und peripher. Es löst in kleinen Gaben schwache Narkose aus und lähmt die Endigungen der sensiblen Nerven. Dadurch setzt es das Empfindungsvermögen in der Haut und den Schleimhäuten herab. Auch lokal appliziert, wirkt es anästhesierend. Weiterhin beeinflusst Pyridin die Blutzirkulation. Größere Dosen bewirken Er-lähmung der Herz-tätigkeit und schließlich Stillstand in Diastole. Jedoch kommen diese Wirkungen dem Pyridin nur in großen Dosen zu. Mittelgroßen Hunden kann man es wochenlang in täglichen Gaben von 1 g geben. 2 g peroral beim Menschen hatten keine toxischen Erscheinungen zur Folge. Die Derivate des Pyridins wirken qualitativ wie Pyridin, doch steigt die Wirksamkeit vor allem durch Zutritt von Alkylen mit der Höhe des Siedepunktes. Der Ort der Substitution ist ohne Einfluß. Die drei Picoline verhalten sich gleich.

Chinolin wirkt wie Pyridin, aber intensiver. Nach A. Donath¹⁵⁾ hat es antiseptische und antipyretische Eigenschaften. Es erzeugt zentrale Erregung und Erhöhung der Reflexerregbarkeit, danach zentrale¹⁶⁾ und anschließend periphere¹⁷⁾ Lähmung. Atemtätigkeit und Blutdruck werden zunächst gehoben, dann herabgesetzt, die Herz-tätigkeit wird vermindert und bei genügender Einwirkung zum Stillstand gebracht. Chinolinsalze wurden früher als Fiebermittel gegeben, später aber aufgegeben, da sie in größeren Dosen zuweilen Kollaps verursachten. Nach Stockmann ist es gleichgültig, an welcher Stelle im Molekül sich der Stickstoff befindet, d. h. ob Chinolin

¹⁴⁾ Journ. Physiol. 17, 272 (1894).

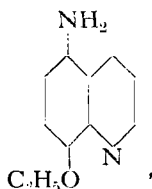
¹⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 14, 178 und 1769 (1881).

¹⁶⁾ Stockmann, Journ. Physiol. 15, 245.

¹⁷⁾ Santesson und Koraen, Skand. Arch. Physiol. 10, 201 (1900).

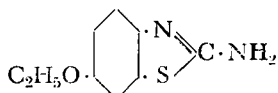
oder Isochinolin vorliegt; ebensowenig soll die Stellung der Methylgruppe eine Rolle spielen. Während die niederen Glieder der Chinolinreihe hauptsächlich auf die sensorischen Zentren des Gehirns zu wirken scheinen, rufen die höheren durch Wirkung auf die motorischen Zentren schließlich komplette Paralyse hervor. Die starke antiseptische Kraft des Chinolins wird durch Methylgruppen noch erhöht¹⁸⁾.

Während wir beim Benzol über die physiologische Bedeutung des Eintritts einer Aminogruppe genau unterrichtet sind — sie erhöht die Wirkung als Blutgift, die lähmende Wirkung auf Herz- und Atemtätigkeit verstärkt aber auch die antithermischen und antineuralgischen Eigenschaften —, sind analoge Beobachtungen über Aminopyridin und Aminochinolin selbst nicht vorhanden, wohl aber bei Derivaten. Bekannt ist das Äthoxyamidochinolin



das schon in Dosen von 0.05 bis 0.1 g auf 50 bis 60 g Körpergewicht beim Frosch Herz- und Atemtätigkeit, außerdem auch die peripheren Nerven lähmt. Das Äzetyl- und Benzoylderivat dieses Stoffes wurde unter dem Namen Analgen lange als Analgetikum und Antipyretikum benutzt. Die abschwächende Wirkung durch Alkylierung oder Azylierung von NH_2 beruht wahrscheinlich darauf, daß die Iminogruppe nach Loew¹⁹⁾ schwieriger mit den labilen Aldehydgruppen des Protoplasmas reagiert.

Das nach dem eingangs beschriebenen Verfahren dargestellte 6-Äthoxy-2-aminobenzthiazol



erwies sich nach Versuchen, die von Herrn Prof. Riessner, Breslau, freundlichsterweise durchgeführt wurden, als starkes Lokalanästhetikum. Es ist ein typisches terminales Anästhetikum, das in seinem Wirkungsgrad zwischen Kokain und Novokain steht.

Das zunächst verwendete salzsaure Salz dieser Verbindung erlaubt infolge unzureichender Wasserlöslichkeit die Anwendung sehr hochprozentiger Lösungen (z. B. 20%iger) nicht, wie sie z. B. in der Laryngologie benötigt werden. Es wurden deshalb das schwefelsaure, phosphorsaure, essigsäure, weinsäure und sulfosalizylsaure Salz dargestellt. Deren genaueres Studium lehrte, daß in wässriger Lösung nur die Salze starker Säuren beständig sind.

¹⁸⁾ Kendrick und Dewar, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7, 1458 (1874); A. Donath, l. c.

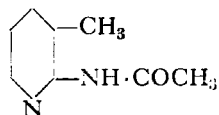
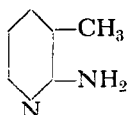
¹⁹⁾ Loew, Natürliches System der Giftwirkung, München 1893.

Schwache Säuren lösen wohl in der Wärme die Base auf, doch fällt diese beim Abkühlen wieder aus. Das essigsäure Salz ist in konzentrierter Lösung beständig, zerfällt aber bei Zugabe von viel Wasser wieder in die Komponenten. Schließlich wurden in Glykol und Glycerin Lösungsmittel gefunden, die erhebliche Vorteile bieten. Einmal lösen sie die Salze starker Säuren besser als Wasser, zum anderen sind darin auch die Salze schwacher Säuren unzersetzt löslich.

Die anästhesierende Wirkung dieses Stoffes überraschte zunächst, da die Thiazole aus dem Rahmen der allgemein als Lokalanästhetika benutzten Substanzen herauszufallen scheinen. Richtunggebend für die Synthese der letzteren war die Struktur des Kokains. Nach dessen Vorbild wurden einfachere Stoffe synthetisiert, diejenigen Gruppen enthaltend, die man für den lokalanästhesierenden Effekt glaubte verantwortlich machen zu können. Daher sind die meisten Lokalanästhetika Verbindungen mit mindestens einer Amino- und einer Hydroxylgruppe, insbesondere aliphatische Aminoalkohole verschiedener Struktur. Fournéau²⁰⁾ hält weiterhin die Veresterung der alkoholischen Hydroxylgruppe mit geeigneten Säuren für wichtig, z. B. Benzoesäure oder Aminobenzoesäure.

Lokalanästhetika und Hypnotika haben vielfach die gleichen Wirkungen und Eigenschaften²¹⁾. Gemeinsam ist beiden Gattungen die Grundlage der narkotischen Wirkung, die typische Plasmawirkung, die elektive Wirkung auf das Nervensystem, besonders das zentrale. Während aber den Lokalanästhetika gegenüber die sensiblen Nervenendigungen empfindlicher sind als die motorischen, ist bei den Narkotika das zentrale Nervensystem empfindlicher als das periphere sensible. Narkotika, die keine intensive Schädigung der Nerven bewirken, rufen in der gleichen Konzentration Anästhesie hervor, in der sie die Reizbarkeit der motorischen Nerven gerade aufheben. Das sensible Nervengewebe ist gegen derartige Narkotika ebenso empfindlich wie das motorische.

Unter diesen Gesichtspunkten wird die Tatsache verständlich, daß man im Laufe der Zeit lokalanästhesierende Wirkungen bei Substanzen der verschiedensten Körperklassen fand, z. B. beim Benzylalkohol²¹⁾, einigen Terpenen, Phenoläthern, den Alkaloiden des Opiums, Antipyrin und nicht zuletzt bei Derivaten des Pyridins und Chinolins. O. Seide²²⁾ berichtet über kokainähnliche Wirkung bei Salzen des α -Amino- β -pikolins und seines Azetylderivates:



In den DRP. 97 334 und 97 335 werden u. a. Ester von Chinolinkarbonsäuren beschrieben, denen erhebliche lokalanästhesierende Wirkung zukommt, z. B. *o*-Oxychinolinkarbonsäureäthylester und *p*-Chinolinkarbonsäureäthylester. Das in jüngster Zeit eingeführte

²⁰⁾ Fournéau, Heilmittel d. organ. Chem., Braunschweig 1927, S. 66.

²¹⁾ O. Groß, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 62, 380 (1910).

²²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1802 (1924).

Perkain, das von Laubender²³⁾ auf seine pharmakologische Wirkung untersucht wurde, ist ein 2-Butyloxy-4-chinolinkarbonsäure-diäthylaminoäthylamid.

So hat im Hinblick auf die eingangs erwähnte Analogie im Verhalten von Pyridin-, Chinolin- und Thiazolderivaten die lokalanästhesierende Wirkung bei letzteren nichts Überraschendes, sondern erscheint als notwendige Folge einer Reihe von Tatsachen, die diese Parallelität auch für das physiologische Verhalten bestätigen. Diese Beziehungen drängen aber auch zu der Annahme, daß in den Benzthiazolen außer lokalanästhesierenden und, wie von Bogert²⁴⁾ angegeben, antineuralgischen Wirkungen noch andere wertvolle Eigenschaften, z. B. antiseptische verborgen sind, zu deren Entdeckung ein Vergleich mit Chinolinderivaten führen könnte. Hier eröffnet sich für die Zusammenarbeit von Chemiker und Pharmakologen ein weites Arbeitsfeld. Nur ausnahmsweise wird ersterer in der Lage sein, durch einfache Tastversuche Anhaltspunkte für arzneiliche Verwendungsmöglichkeiten zu finden, wie dies bei den Lokalanästhetika möglich ist.

Bei der Darstellung der bisher unbekannten Körperklasse der Benzthiazolylharnstoffe gingen wir von 2-Aminobenzthiazolen aus. Die Beschreibung einiger neuer Stoffe letztgenannter Struktur sei vorangestellt²⁵⁾.

2,6-Diaminobenzthiazol.

Diamino-benzthiazole sind in der Literatur bereits erwähnt. H. A. Müller²⁶⁾ berichtet, daß sich das 2,5-Diamino-benzthiazol nur in der 5-Aminogruppe diazotieren läßt. Skraup²⁷⁾ bezeichnet diesen Stoff in einem Zitat irrtümlich als 2,6-Diamino-benzthiazol. Letzteres ist noch nicht bekannt. Zu seiner Darstellung erschienen drei Wege gangbar:

1. Die Rhodanierung von *p*-Phenylendiamin,
2. Die Rhodanierung des monoazetylierten *p*-Phenylendiamins und darauf folgende Entazetylierung,
3. Die Reduktion des 2-Amino-6-nitro-benzthiazols.

Während nach 1. ein Erfolg nicht zu erzielen war, führten die unter 2. und 3. genannten Wege zum Ziel.

²³⁾ Dtsch. med. Wchschr. 1930, S. 1658.

²⁴⁾ l. c.

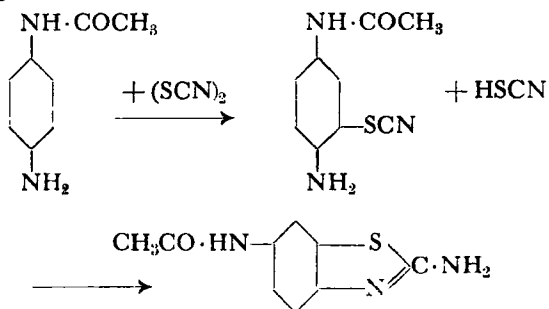
²⁵⁾ Literatur über Aminothiazole, siehe besonders: Hantzsch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 3118 (1887); Traumann, Liebigs Ann. 249, 31 (1888); Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 1140, 2985 (1889); Hegershoff, ebenda 34, 3130 (1901), 36, 3121 (1903); H. A. Müller, Ztschr. f. Farb- u. Text.-Ind. 5, 357 (1906); Fichter und Beck, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 44, 3636 (1911); Levy, Atti Congr. Nag. Chim. Ind. 400 (1924); Chem. Ztrbl. 1925, I, 2307; Hunter und Mitarbeiter, Journ. Chem. Soc. London 1926, 1385, 2951, 1927, 1209, 1930, 125, 941; Bogert und Abrahamson, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 1815 (1929).

²⁶⁾ l. c.

²⁷⁾ Liebigs Ann. 419, 65 (1919).

Monoazetyl-*p*-phenyldiamin oder *p*-Azetamidoanilin wird von Nietzki²⁸⁾ beschrieben und findet in der Farbenindustrie Anwendung. Es kristallisiert aus viel heißem Wasser mit dem Schmp. 162.5°.

Die Rhodanierung wurde in 95%iger Essigsäure in bekannter Weise durchgeführt. Nach zwölfstündigem Stehen, Verdünnen mit Wasser und Absaugen von polymerem Rhodan versetzte man die klare Lösung allmählich mit Soda bis zur alkalischen Reaktion. Durch Lösen des gesammelten Niederschlages in siedendem Wasser und Kochen mit Tierkohle erhielt man ein Filtrat, das beim Erkalten das 6-Azetylamino-2-amino-benzthiazol in feinen weißen Kristallen vom Schmp. 239° ausschied. Sie nehmen beim Aufbewahren eine dunklere Farbe an, eine Eigenschaft, die sie mit dem *p*-Phenyldiamin und seinen Derivaten teilen. Die aus Alkohol umkristallisierten weißen glänzenden Plättchen zeigten schon nach einigen Stunden matt-weiße stumpfe Oberflächen. Die Reaktion über das Rhodanamin verläuft wie folgt:



Um festzustellen, ob in der Tat das Thiazol vorlag, wurde die Substanz zunächst nach Söderbäck²⁹⁾ mit Bleinitrat behandelt. Eine Gelbfärbung, die auf Rhodanide schließen läßt, blieb aus. Auch beim Kochen mit alkoholischem Alkali trat keine Färbung ein, wie sie Rhodanide infolge der Bildung von Disulfiden meist geben.

Versuche, das neue Aminothiazol in salz- oder schwefelsaurer Lösung zu diazotieren, blieben bisher erfolglos. Auch die von Knövenagel³⁰⁾ angegebene Methode, Amylnitrit in alkoholischer Lösung einwirken zu lassen, führte nicht zum Ziele. Bei Ersatz des Alkohols durch Methylglykol entstand nach Zusatz von R-Salz eine schwache rotviolette Färbung; auf Zusatz von Alkali aber schieden sich nadelförmige Kristalle des Ausgangsmaterials in großen Mengen ab. Eine ähnliche von Hantzsch³¹⁾ vorgeschlagene Methode hatte ebenfalls keinen Erfolg.

Zur Darstellung der freien Base wurde durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure entazetyliert. Aus der Lösung schied sich nach

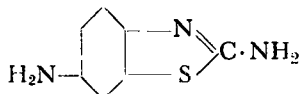
²⁸⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 343 (1884).

²⁹⁾ LIEBIGS Ann. 443, 156 (1925).

³⁰⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 2995 (1890).

³¹⁾ Ebenda 34, 3338 (1901).

Behandlung mit Tierkohle und Zusatz von Ammoniak das 2,6-Diaminobenzthiazol



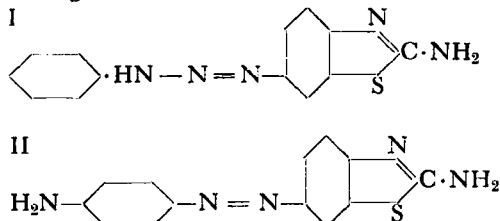
in weißen Blättchen aus, die nach dem Waschen und Trocknen gleichfalls erheblich nachdunkelten. Aus Wasser umkristallisiert, schmolzen sie bei 207°. Im Gegensatz zu dem Azetylderivat ließ sich diese Substanz in bekannter Weise in salzsaurer Lösung diazotieren. Die Reaktion schien beendet zu sein, als die für die Diazotierung einer Aminogruppe berechnete Menge salpetriger Säure verbraucht war. Die Lösung kuppelte mit R-Salz unter Bildung eines roten Farbstoffes. Da sich beim 6-Azetylamino-2-amino-benzthiazol die 2-Aminogruppe als nicht diazotierbar erwiesen hatte, war anzunehmen, daß in diesem Falle die 6-Aminogruppe angegriffen würde. Der Beweis dafür wurde durch die Überführung der Diazoverbindung in das 6-Chlor-2-amino-benzthiazol erbracht:

6-Chlor-2-amino-benzthiazol

Die Diazolösung ließ man in siedende Kupferchlorürlösung eintropfen. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten mit viel Natronlauge versetzt und nach dem Kochen mit Tierkohle siedend heiß filtriert. Aus der Lösung schieden sich beim Erkalten weiße verfilzte Nadeln ab, die sich auf Grund des Schmelzpunktes und der Form der Kristalle mit dem von Kaufmann und Clauberg auf anderem Wege³²⁾ erhaltenen 6-Chlor-2-amino-benzthiazol identisch erwiesen. Wäre die Diazotierung an der 2-Aminogruppe erfolgt, so hätte das 2-Chlor-6-amino-benzthiazol entstehen müssen.

Beim Versetzen der Diazolösung mit gelöstem salzsaurem Anilin und Natriumazetatlösung entstand ein gelbbrauner Niederschlag, der sich aus Alkohol umkristallisieren ließ. Beim Liegen an saurehaltiger Luft nahmen die Kristalle dunkelrote Farbe an. In Salzsäure lösten sie sich mit violettroter Farbe.

Es ist möglich, daß die Substanz in einem Gleichgewicht der beiden Formen I und II vorliegt



das sich in saurem Medium zugunsten von II verschiebt.

³²⁾ l. c.

H. A. Müllers³²⁾ Feststellung, daß beim 2,5-Diamino-benzthiazol nur die 5-Aminogruppe diazotierbar sei, gilt also auch für die 2,6-Diaminoverbindung. Dagegen ist die von Skraup³²⁾ vertretene Ansicht, daß alle Amino-thiazole, wenn auch langsam, diazotierbar seien, als nicht haltbar zu bezeichnen. Voraussetzung für die Diazotierbarkeit ist, daß die Verbindung wenigstens zum Teil in der Aminform vorliegt. Für das Gleichgewicht der beiden Formen aber ist, wie aus der eingangs zitierten Literatur hervorgeht, die Natur des Substituenten im Kern von Bedeutung. Es wird m. E. weiterhin von der Natur des Lösungsmittels stark beeinflusst. Nach Kaufmann und Clauberger³²⁾ ließen sich diazotiertes 2-Amino-6-methyl-benzthiazol und diazotiertes 2-Amino-4-rhodan-6-methyl-benzthiazol mit R-Salz zu braunen bis rotbraunen Farbstoffen kuppeln. Dagegen gelang es nicht, das später beschriebene 6-Nitro-2-amino-benzthiazol zu diazotieren. Auch einige in den Patenten der I. G. Farbenindustrie³³⁾ beschriebene Aminothiazole sind nicht diazotierbar.

Das 2,6-Diazetyl-amino-benzthiazol erhielt man aus der 6-Azetylverbindung durch Kochen mit Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler. Das Reaktionsprodukt wurde mit etwas Wasser erwärmt, aus dem sich die Substanz als leicht gefärbtes Kristallpulver abschied, das sich getrocknet oberhalb 300° zersetzte. Die vollkommene Unlöslichkeit in den gebräuchlichen Solvenzien machte ein Umkristallisieren unmöglich.

Ein Versuch, die dem obenerwähnten 6-Chlor-2-amino-benzthiazol analoge Jodverbindung zu synthetisieren, führte noch nicht zu einwandfreien Ergebnissen. Der mit Naturkupfer C als Katalysator und wenig verdünnter Schwefelsäure versetzten Jodkalilösung wurde unter Turbinieren die Diazolösung zugesetzt. Die isolierte Substanz ließ sich nicht analysenrein gewinnen und lieferte nur annähernde Werte für Jod und Schwefel.

6-Nitro-2-amino-benzthiazol.

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung des 2,6-Diamino-benzthiazols ist die Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung. R. F. Hunter³⁴⁾ beschreibt das 4-Nitro-2-amino-benzthiazol, ferner mit J. W. T. Jones³⁵⁾ das 6-Nitro-2-amino-benzthiazol, aus *p*-Nitrophenyl-thioharnstoff durch Einwirkung von Brom und Reduktion mit Schwefeldioxyd oder aus 2-Aminobenzthiazol und Salpetersäure erhalten, H. A. Müller das 5-Nitro-2-amino-benzthiazol³⁶⁾. Jan Tepšema und L. B. Sebrell erhalten 6-Nitro-2-amino-benzthiazol durch Erhitzen der 2-Meraptoverbindung mit konzentriertem wässrigem Ammoniak unter Druck³⁷⁾. Wir gelangten zur 6-Nitroverbindung durch Rhodanierung von *p*-Nitrilanilin in 95%iger Essigsäure. Nach zwölfstündigem Stehen, Verdünnen und Neutralisieren fiel die Base als mikrokristallines gelbes Pulver aus. Aus Alkohol erhielt man sie in goldgelben langen Nadeln, aus Eisessig nach Zusatz von wenig Wasser in Form feiner Kristalle von kanariengelber Farbe, Schmp. 245°. Durch Reduktion dieses Stoffes mit Zinn und Salzsäure gelang es in der Tat, das 2,6-Diamino-benzthiazol zu gewinnen. Auf Zusatz von viel Natronlauge zum Reaktionsgemisch und starkes Ver-

³²⁾ F. P. 620 799; Chem. Ztrbl. 1929, I, 2697.

³⁴⁾ Journ. chem. Soc. London 1927, 1186.

³⁵⁾ l. c. 1930, 2190.

³⁶⁾ l. c.

³⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 49, 1779 (1927).

dünnen fiel ein Niederschlag aus, der mit heißem Alkohol aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung schied sich beim Erkalten die bereits beschriebene 2,6-Diaminoverbindung ab.

Vergleich der anästhesierenden Wirkung.

Das 2-Aminobenzthiazol³⁸⁾ wirkt auch in seinen Salzen schwächer als die 6-Äthoxy-Verbindung. Beim 6-Methyl-2-aminobenzthiazol findet man die lokalanästhesierende Wirkung recht ausgeprägt, noch stärker bei dessen Hydrochlorid. Dagegen ist sie beim 6-Nitro-2-aminobenzthiazol weniger entwickelt, tritt aber bei seinem Hydrochlorid stärker hervor; das 6-Chlor-Derivat verhält sich ähnlich. Das 2,6-Diaminobenzthiazol und seine Azetylierungsprodukte erwiesen sich als wirkungslos.

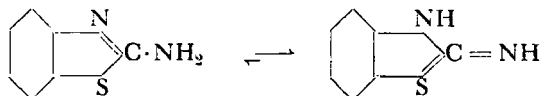
Harnstoffe.

Der Harnstoff selbst ist in geringeren Dosen gegenüber dem normalen Organismus pharmakologisch indifferent. Bei den einfach substituierten Harnstoffen zeigt sich ein starker Einfluß der Substituenten. N-Methyl- und N-Äthyl- wirken nicht³⁹⁾; n-Allyl- hat schwach narkotischen Effekt. N-Isoamylharnstoff ist ein gutes Hypnotikum⁴⁰⁾. Das Lokalanästhetikum Dipropaezin⁴¹⁾ ist der N,N'-bis-(p-Propylkarboxyphenyl)-harnstoff $\text{CO}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_3\text{H}_7)_2$.

Der Eintritt eines aromatischen Restes macht den Harnstoff Mikroorganismen gegenüber stark wirksam, während Diphenylharnstoff unwirksam ist. Dieses Verhalten findet eine Analogie bei den alkylsubstituierten Harnstoffen, wo bei Substitution beider Aminogruppen die hypnotische Wirkung schwinden kann. In nachstehend beschriebenen Versuchen wird die Umwandlung von Aminobenzthiazolen in mono- und disubstituierte Harnstoffe beschrieben.

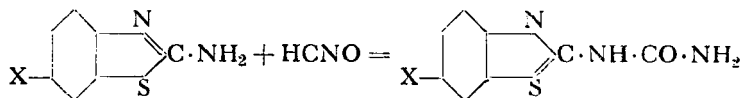
Monosubstituierte Harnstoffe.

Für das Gelingen der nachstehenden Versuche war es von Bedeutung, daß — ähnlich wie bei der Diazotierung — in dem Gleichgewicht der desmotropen Formen



die Aminoform zur Umsetzung gebracht werden konnte.

Zyansäure, in Chloroform gelöst, setzte sich mit 6-Äthoxy-2-aminobenzthiazol und der entsprechenden 6-Chlor-Verbindung ohne Schwierigkeiten in bekannter Weise zu Harnstoffen um:



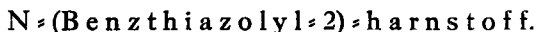
³⁸⁾ Dargestellt nach H u g e r s h o f f, l. c.

³⁹⁾ O v e r t o n, Studien über Narkose, Jena 1901.

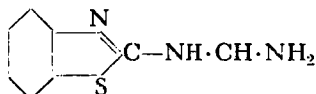
⁴⁰⁾ F r ä n k e l, Arzneimittelsynthese, 6. Auflage, Berlin 1927, S. 53.

⁴¹⁾ D. R. P. 213 459.

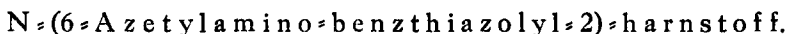
Weiter erwies sich die Methode des Verschmelzens mit Harnstoff als gangbar:



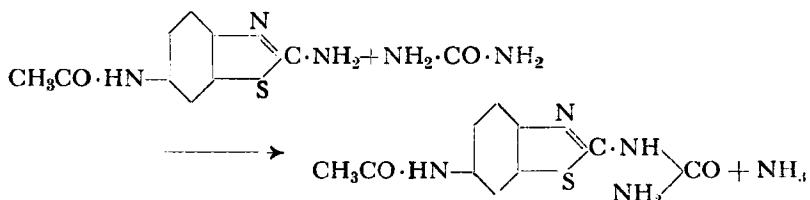
Aus 2-Amino-benzthiazol und Harnstoff wurde durch Zusammenschmelzen bei 155° Benzthiazolyl·2·harnstoff



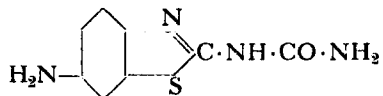
erhalten, der aus Alkohol in feinen weißen Nadeln kristallisierte und oberhalb 300° schmolz. Zu dem gleichen Stoff gelangte man auch durch Einwirkung von Zyansäure nach dem eingangs erwähnten Verfahren.



Schmolz man das 6-Azetylaminobenzthiazol mit einem Überschuß von Harnstoff zusammen und kochte das Reaktionsprodukt nach dem Aufhören der Ammoniak-Entwicklung mit Wasser und verdünntem Alkohol aus, so erhielt man den N-(6-Azetylaminobenzthiazolyl·2)·harnstoff fast analysenrein.



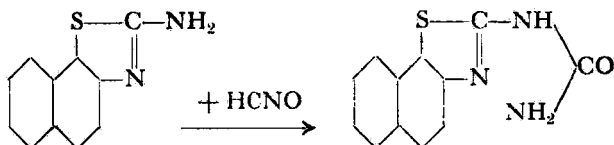
Um die Azetylgruppe abzuspalten, wurde die Substanz mit verdünnter Schwefelsäure gekocht und die Lösung mit Tierkohle entfärbt. Beim Erkalten schieden sich aus dieser Kristalle aus, die das schwefelsaure Salz des (6-Aminobenzthiazolyl·2)·harnstoffes darstellten. Die in heißem Wasser leichtlöslichen Kristalle sind zunächst rein weiß und nehmen beim Liegen an der Luft, wie fast alle Derivate des 2,6-Diaminobenzthiazols, dunklere Farbe an. Durch Anreiben der Kristalle mit Sodalösung und sorgfältiges Waschen erhält man die freie Harnstoffbase



die sich oberhalb 300° ohne klaren Schmelzpunkt zersetzt.

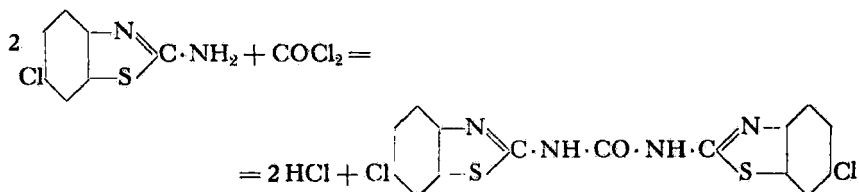
N-(α -Naphthothiazolyl-2-)harnstoff.

Diese Substanz wurde aus 2-Amino- α -naphthothiazol und Zyan-säure erhalten. Das Ausgangsprodukt ist von Kaufmann und Clauberg⁴²⁾ beschrieben und aus β -Naphthylamin leicht zugänglich. Der Harnstoff läßt sich aus heißem Alkohol umkristallisieren und schmilzt oberhalb 300°.



Symmetrisch disubstituierte Harnstoffe mit gleichen Substituenten.

Stoffe dieser Art erhält man zunächst aus primären Aminen durch Einwirkung von Phosgen. So verlief die Bildung des N.N'-(6-Chlor-benzthiazolyl-2-)harnstoffs glatt:

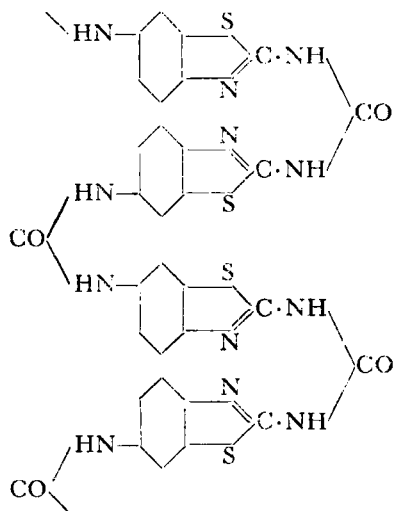


Da bei dieser Reaktion ein Teil des Ausgangsproduktes durch Bildung des salzsauren Salzes der Reaktion entzogen wird, fügte man Pyridin hinzu, um die Umsetzung vollständig zu machen. So wurde z. B. der N.N'-(Benzthiazolyl-2-)harnstoff gewonnen, der sich aus salzsäurehaltigem Alkohol umkristallisieren läßt und bei 325° schmilzt.

Bei Versuchen, das 6-Azetyl-amino-2-aminobenzthiazol oder das 6-Nitro-2-aminobenzthiazol in dieser Weise mit Phosgen umzusetzen, wurde das Ausgangsprodukt zurückgewonnen. Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, daß das Ausgangsprodukt in der Iminform vorliegt. Behandelte man die 2,6-Diamino-Verbindung mit Phosgen, so wurde ein Produkt erhalten, das in siedendem Wasser schwer löslich war. Seine heiß filtrierte Lösung bildete beim Erkalten eine gallertartige Masse, die bei anhaltendem heftigen Schütteln dünnflüssiger wurde und auch auf Zusatz von Salzsäure ihre gallertartige Konsistenz unter Flockenbildung verlor. Einen Schmelzpunkt hat der anscheinend sehr hochmolekulare Stoff nicht. Von einem Ablauf anderer Reaktionen abgesehen, reagiert Phosgen mit einem Teil der Diaminoverbindung wahrscheinlich in der

⁴²⁾ l. c.

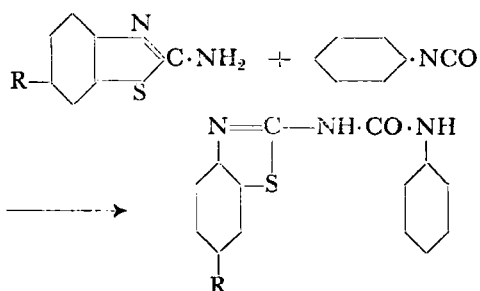
Weise, daß es abwechselnd an je zwei 2-Amino- und zwei 6-Amino-
gruppen benachbarter Moleküle angreift, wobei eine Substanz fol-
gender Konstitution entsteht:



Diese Struktur macht das obengenannte Verhalten verständlich.

Symmetrisch disubstituierte Harnstoffe mit ungleichen Substituenten.

Bei Einwirkung von Phenylisocyanat auf in indifferenten Medien,
z. B. Chloroform, gelöste 2-Aminobenzthiazole erhält man thiazolyl-
substituierte Phenylharnstoffe nach folgender Reaktion:

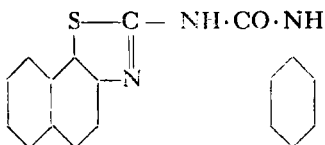


In dieser Weise wurde aus 2-Aminobenzthiazol und Phenyliso-
cyanat der

N-Phenyl-N'-(benzthiazolyl-2-)harnstoff

gewonnen. Nach Erwärmen des Reaktionsgemisches auf dem Wasserbade schieden sich weiße verfilzte Nadeln aus, die nach sorgfältigem Waschen mit trockenem Äther aus Alkohol umkristallisiert wurden. Sie sublimierten ohne zu schmelzen oberhalb 200°.

In gleicher Weise ließen sich der N-Phenyl-N'-(6-chlorbenzthiazolyl-2-)harnstoff, der N-Phenyl-N'-(6-äthoxybenzthiazolyl-2-)harnstoff und der N-Phenyl-N'-(6-nitrobenzthiazolyl-2-)harnstoff gewinnen. Vom 2-Amino- α -naphthothiazol leitet sich der N-Phenyl-N'-(α -naphthothiazolyl-2-)harnstoff ab, der oberhalb 325° schmilzt.



Versuche, den N-(p-Äthoxyphenyl)-N'-(benzthiazolyl-2-)harnstoff aus Dulcin (p-Äthoxyphenylharnstoff) und 2-Amino-benzthiazol durch Zusammenschmelzen zu erhalten, hatten keinen Erfolg. Beim Ausziehen des Rohproduktes mit Alkohol kristallisierte der Di-p-Äthoxydiphenylharnstoff $\text{CO}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5)_2$ mit dem Schmp. 225° in schönen langen Nadeln aus. Er ist ein Kondensationsprodukt des Dulzins⁴³⁾. Als zweites Produkt erhielt man aus der Schmelze einen Stoff, der sich nach Analyse und Schmelzpunkt mit dem oben beschriebenen Bis-(benzthiazolyl-2-)harnstoff identisch erwies. In gleicher Weise gelangten wir vom 6-Äthoxy-2-aminobenzthiazol ausgehend mit geringer Ausbeute zum Bis-(6-äthoxybenzthiazolyl-2-)harnstoff, der bei etwa 290° schmolz.

Thioharnstoffe.

Auch gegenüber Allylsenföhl und Phenylsenföhl erwies sich die Aminogruppe des vorher beschriebenen Amino-benzthiazole als reaktionsfähig. Eine erhebliche Erleichterung der Reaktion ermöglicht die Anwendung des DRP. 457 526, indem man das Amin in Pyridin, besser Chinolin, löst und kurze Zeit im Ölbad erwärmt. Nach Eingießen in verdünnter Salzsäure fällt der neue Thioharnstoff aus. Auf diese Weise wurden gewonnen:

N-Allyl-N'-(6-äthoxybenzthiazolyl-2-)thioharnstoff, Schmp. 185°.

N-Phenyl-N'-(benzthiazolyl-2-)thioharnstoff, Schmp. 207°.

N-Phenyl-N'-(6-chlorbenzthiazolyl-2-)thioharnstoff, Schmp. 174°.

Die pharmakologische Prüfung der neuen Thiazolyl-harnstoffe wurde bisher nur in bezug auf die anästhesierende Wirkung durchgeführt. Es war klar zu erkennen, daß die ursprünglich kräftige Wirkung der Aminobenzthiazole nach Überführung in Harnstoffe stark ab-

⁴³⁾ Gattermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 1090 (1892).

geschwächt oder ganz verschwunden ist. Damit wird bestätigt, daß zum anästhesierenden Effekt in der Regel freie Aminogruppen (oder Alkylaminoreste) oder freie Hydroxyle nötig sind (Fournéau). Ob auch andere therapeutisch wertvolle Eigenschaften der Aminobenzthiazole durch die beschriebenen Umwandlungen eine Abschwächung erfahren, bedarf der Untersuchung. Es wäre z. B. nicht ohne Interesse, die Wirkung der monothiazolierten Harnstoffe auf Mikroorganismen oder ihre Eignung als Narkotika zu prüfen.

Experimenteller Teil.

2-Amino-6-azetyl-amino-benzthiazol.

60 g *p*-Aminoazetanilid und 75 g Ammoniumrhodanid löst man in 400 ccm 95%iger Essigsäure und setzt unter Kühlung und Turbinieren eine Mischung von 80 g Brom und 100 ccm Eisessig tropfenweise zu. Nach beendetem Bromzusatz läßt man das Reaktionsgemisch bis zum nächsten Morgen stehen, erwärmt und gießt in 1 Liter heißes Wasser ein. Die Lösung wird vom polymeren Rhodan abgesaugt, mit Soda alkalisch gemacht und der Niederschlag mit kaltem Wasser gründlich ausgewaschen. Nach Lösen in viel Wasser wird mit Tierkohle gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle schmelzen bei 239°. Ausbeute 78% der Theorie. Aus Alkohol erhält man das 2-Amino-6-azetyl-amino-benzthiazol in weißen Plättchen, die beim Liegen an der Luft ihren Glanz verlieren. Sehr schwer löslich in Chloroform, Benzol, Toluol, etwas leichter in Essigester, löslich in Alkohol, leicht löslich in Methylalkohol, Eisessig, Dioxan und 50 Teilen heißem Wasser.

0.1690 g Sbst.: 0.3214 g CO₂, 0.0678 g H₂O. — 0.1684 g Sbst.: 29.9 ccm N (22°, 738 mm). — 0.2377 g Sbst.: 0.2616 g BaSO₄.

C₉H₉N₃SO. Ber.: C 52.15, H 4.38, N 20.25, S 15.49.

Gef.: C 51.88, H 4.49, N 19.95, S 15.12.

2,6-Diamino-benzthiazol.

6-Azetyl-amino-2-amino-benzthiazol kocht man mit verdünnter Schwefelsäure am Rückflußkühler, setzt nach vollständiger Lösung etwas Tierkohle zu und erhitzt weitere 15 Minuten. Nach dem Filtrieren fällt auf Zusatz von Natronlauge oder Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion das 2,6-Diamino-benzthiazol in Form weißer Kristallblättchen vom Schmp. 207° aus. Beim Liegen an der Luft nehmen diese graubraune Farbe an. Ausbeute 87%. Löslich in heißem Wasser und Alkohol, schwer in Chloroform und Essigester.

0.2136 g Sbst.: 48.4 ccm N (22°, 728 mm). — 0.2168 g Sbst.: 0.3078 g BaSO₄.

C₇H₇N₃S. Ber.: N 25.45, S 19.42.

Gef.: N 25.46, S 19.51.

6-Chlor-2-amino-benzthiazol.

3.3 g 2,6-Diamino-benzthiazol werden in 7 ccm 38%iger Salzsäure und 50 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1.6 g Natriumnitrit in 12 ccm Wasser diazotiert. Das Diazotiergemisch läßt man nach Sandmeyer in 10 ccm einer 10%igen Kupferchlorürlösung, die nahe bis zum Siedepunkt erhitzt wird, eintropfen. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsflüssigkeit mit Natronlauge im Überschuß versetzt, mit Tierkohle bis zur Entfärbung gekocht und heiß filtriert. In der Kälte scheidet sich das 6-Chlor-2-amino-benzthiazol in weißen verfilzten Nadeln vom Schmp. 198° aus. Ausbeute 55% der Theorie.

2-Amino-benzthiazolyl-6-azo-4'-aminobenzol.

3.3 g 2,6-Diamino-benzthiazol werden in 7 ccm konzentrierter Salzsäure und 50 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1.6 g Natriumnitrit in 10 g Wasser diazotiert. Man fügt 2.7 g in Wasser gelöstes Anilinchlorhydrat und eine Lösung von 10 g Natriumazetat in möglichst wenig Wasser hinzu. Nach einstündigem mäßigem Erwärmen wird der Niederschlag gesammelt, gut gewaschen und sorgfältig getrocknet. Ausbeute 70%. Das 2-Amino-benzthiazolyl-6-azo-4'-aminobenzol läßt sich aus Alkohol umkristallisieren und löst sich in Benzol, Toluol, Alkohol, in Säuren mit roter Farbe.

0.1054 g Sbst.: 23.3 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{15}H_{11}N_5S$. Ber.: N 26.02. Gef.: N 25.42.

6-Nitro-2-amino-benzthiazol.

In eine Lösung von 15 g p-Nitranilin und 20 g Ammoniumrhodanid in 100 ccm 95%iger Essigsäure läßt man eine Mischung von 20 g Brom und 30 ccm Essigsäure langsam unter Turbinieren eintropfen. Nach 12stündigem Stehen, darauffolgendem Erwärmen auf dem Wasserbade und Zusatz von 200 ccm heißem Wasser wird die Lösung vom Niederschlag getrennt und das Filtrat mit kalzinierter Soda alkalisch gemacht. Der kristalline Niederschlag läßt sich nach sorgfältigem Waschen aus Alkohol umkristallisieren. Auf diese Weise wird das 6-Nitro-2-amino-benzthiazol in Form goldgelber Nadeln vom Schmp. 245° in einer Ausbeute von 82% der Theorie gewonnen. In Alkohol und Eisessig leicht, in heißem Wasser schwerer, in Chloroform und Benzol wenig löslich.

0.1298 g Sbst.: 0.2026 g CO_2 , 0.0305 g H_2O . — 0.1638 g Sbst.: 31.2 ccm N (23°, 743 mm). — 0.2376 g Sbst.: 0.2838 g $BaSO_4$.

$C_7H_5N_3O_2S$. Ber.: C 43.05, H 2.58, N 21.54, S 16.44.

Gef.: C 42.58, H 2.63, N 21.43, S 16.41.

Reduktion von 6-Nitro-2-amino-benzthiazol zu 2,6-Diamino-benzthiazol.

1 g 6-Nitro-2-amino-benzthiazol wird mit 1 g granuliertem Zinn und 10 ccm konzentrierter Salzsäure etwa 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten macht man mit 15%iger Natronlauge stark alkalisch, verdünnt mit Wasser und zieht den gesammelten und getrockneten Niederschlag mit 25 ccm siedendem Alkohol aus. Das stark eingeeengte Filtrat erstarrt in der Kälte zu einem Kristallbrei, den man mit verdünnter Salzsäure aufnimmt und mit Tierkohle kocht. Aus dem klaren Filtrat scheidet sich das 2,6-Diamino-benzthiazol auf Zusatz von Alkali ab. Aus Wasser umkristallisiert, zeigt es den bekannten Schmp. von 207°.

N-(6-Äthoxy-benzthiazolyl-2-)harnstoff (Diss. Wurl).

1 g 6-Äthoxy-2-aminobenzthiazol wird in Chloroform gelöst und in die gut gekühlte Lösung Zyansäure eingeleitet. Man erwärmt zweckmäßig 15 bis 20 Minuten auf dem Wasserbad, läßt dann erkalten und über Nacht verschlossen stehen. Am nächsten Tag hat sich ein feiner weißer Niederschlag abgeschieden, der abfiltriert und getrocknet wird. Die Ausbeute ist quantitativ. Der Niederschlag wird aus heißem Alkohol umkristallisiert und schmilzt dann bei 289°. Der N-(6-Äthoxy-benzthiazolyl-2-)harnstoff ist in Wasser, Äther oder Chloroform sehr schwer, leichter in heißem Alkohol löslich.

0.2354 g Sbst.: 0.230 g $BaSO_4$.

$C_{10}H_{11}O_2N_3S$. Ber.: S 13.5. Gef.: S 13.42.

N-(6-Chlor-benzthiazolyl-2-)harnstoff
(Diss. Wur l).

1 g 2-Amino-6-chlor-benzthiazol wird in Chloroform gelöst und in die gekühlte Lösung Zyansäure eingeleitet. Die Lösung wird sich selbst überlassen. Nach 12 Stunden hat sich am Boden ein feiner kristalliner Niederschlag abgesetzt, der abfiltriert und aus 96%igem Alkohol umkristallisiert wird. Der N-(6-Chlor-benzthiazolyl-2-)harnstoff ist fast unlöslich in Wasser, Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform, leichter in Alkohol. Schmelzpunkt 325°.

0.2566 g Sbst.: 0.2594 g BaSO₄.

C₆H₄ON₂SCl. Ber.: S 14.09. Gef.: S 13.88.

N-(Benzthiazolyl-2-)harnstoff.

2 g 2-Amino-benzthiazol werden mit 3 g Harnstoff innig gemischt und zunächst auf 130°, dann allmählich steigend auf 155° erhitzt, bis keine Ammoniakentwicklung mehr wahrzunehmen ist. Das Reaktionsprodukt erhitzt man einige Male mit siedendem Wasser und kristallisiert den getrockneten Rückstand aus Alkohol um. Der N-Benzthiazolyl-harnstoff stellt feine weiße Nadeln dar, die oberhalb 300° schmelzen und in siedendem Wasser in geringem Maße, in Alkohol leichter löslich sind. Ausbeute 80%.

0.1302 g Sbst.: 24.7 ccm N (23°, 743 mm). — 0.0966 g Sbst.: 0.1148 g BaSO₄.

C₆H₇N₃OS. Ber.: N 21.76, S 16.61.

Gef.: N 21.34, S 16.32.

N-(6-Azetyl-amino-benzthiazolyl-2-)harnstoff.

In 3 g geschmolzenen Harnstoff trägt man allmählich 2 g 6-Azetyl-amino-2-aminobenzthiazol ein, wobei man die Temperatur langsam bis auf 170° erhöht. Nach Beendigung der Ammoniakentwicklung (etwa 4 bis 5 Stunden) wird das erhaltene Reaktionsprodukt fein zerrieben und mit 100 ccm Wasser ½ Stunde lang im Sieden erhalten. Den Rückstand erwärmt man nochmals mit 25%igem Alkohol, saugt ab und trocknet ihn nach sorgfältigem Waschen. Der so erhaltene N-(6-Azetyl-amino-benzthiazolyl-2-)harnstoff läßt sich schwer umkristallisieren. Ausbeute 80%. Zersetzungspunkt oberhalb 300°.

0.1478 g Sbst.: 28.8 ccm N. — 0.1756 g Sbst.: 0.1589 g BaSO₄.

C₁₀H₁₀N₄O₂S. Ber.: N 22.39, S 12.82.

Gef.: N 21.90, S 12.43.

N-(6-Amino-benzthiazolyl-2-)harnstoff.

2 g der vorstehend beschriebenen Substanz erhitzt man mit verdünnter Schwefelsäure bis zur Lösung, fügt Tierkohle hinzu und filtriert nach 10 Minuten ab. Die in der Kälte sich ausscheidenden Kristalle des schwefelsauren Salzes werden mit 20%iger Sodalösung verrieben, auf dem Wasserbad 10 Minuten lang erwärmt, abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen. Der getrocknete Rückstand stellt den N-(6-Amino-benzthiazolyl-2-)harnstoff dar. Er hat mikrokristalline Struktur und zersetzt sich ohne vorher zu schmelzen bei etwa 315°. Ausbeute 55%.

a) Sulfat. 0.2108 g Sbst.: 35.0 ccm N (22°, 738 mm).

Ber.: N 18.29. Gef.: N 18.66.

b) Harnstoffbase. 0.1354 g Sbst.: 32.4 ccm N (23°, 753 mm). — 0.1486 g Sbst.: 0.1688 g BaSO₄.

C₆H₈N₄SO. Ber.: N 26.89, S 15.40.

Gef.: N 26.80, S 15.52.

N-(α -naphthothiazolyl-2-)harnstoff.

1 g 2-Amino- α -naphthothiazol wird in Chloroform gelöst und mit einer eiskalten Lösung von Zyansäure in Chloroform versetzt. Die Mischung trübt sich nach kurzer Zeit. Nach etwa 12stündigem Stehen hat der voluminöse Niederschlag kristalline Struktur angenommen. Er wird abfiltriert und aus 96%igem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ. N-(α -Naphthothiazolyl-2-)harnstoff schmilzt oberhalb 300°. Er löst sich in heißem, absolutem Alkohol, sehr schwer in Chloroform.

0.1182 g Sbst.: 18.4 ccm N (21°, 746 mm). — 0.0843 g Sbst.: 0.0823 g BaSO₄.
 C₁₂H₉N₃OS. Ber.: N 17.28, S 13.19.
 Gef.: N 17.71, S 13.41.

Bis-(6-Chlorbenzthiazolyl-2-)harnstoff
 (Diss. Wurl).

1 g des 2-Amino-6-chlorbenzthiazols wird in reinem Benzol gelöst und mit der äquimolekularen Menge 20%iger Phosgenlösung versetzt. Die Lösung fängt schnell an sich zu trüben, und nach 12 Stunden wird der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Harnstoff ist löslich in viel Wasser und Alkohol, sehr schwer in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff. Er wird aus wenig 96%igem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0.5 g. Schmp. 241°.

0.188 g Sbst.: 0.2216 g BaSO₄.
 C₁₅H₈ON₄Cl₂S. Ber.: S 16.24. Gef.: S 16.19.

N.N'-(Benzthiazolyl-2,2')harnstoff.

In eine Mischung von 2.5 ccm 20%iger Phosgen-Toluol-Lösung und 20 ccm Toluol läßt man eine Lösung von 1 g 2-Aminobenzthiazol in 0.8 g Pyridin und 10 ccm Toluol langsam unter guter Kühlung eintröpfeln. Nach einiger Zeit wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad mäßig erwärmt, das überschüssige Phosgen unter vermindertem Druck abgesaugt und das Lösungsmittel abfiltriert. Der mit Äther gewaschene Rückstand wird getrocknet und darauf mit verdünnter Schwefelsäure 10 Minuten erwärmt. Man sammelt nun den Rückstand, reinigt ihn durch Auskochen mit Wasser und trocknet den so erhaltenen N.N'-(benzthiazolyl-2,2')harnstoff. Ausbeute etwa 80%. Er kristallisiert aus absolutem Alkohol, dem man wenig konzentrierte Salzsäure zusetzt, mit dem Schmp. 325°.

0.1508 g Sbst.: 22.5 ccm N (20°, 735 mm). — 0.1382 g Sbst.: 0.1922 g BaSO₄.
 C₁₅H₁₀N₄OS₂. Ber.: N 17.18, S 19.67.
 Gef.: N 16.81, S 19.11.

N-Phenyl-N'-(benzthiazolyl-2-)harnstoff.

1.5 g 2-Aminobenzthiazol löst man in trockenem Chloroform und versetzt mit 1.5 g Phenylisocyanat. Das Reaktionsgemisch wird hierauf auf dem Wasserbade erwärmt und über Nacht aufbewahrt. Den ausgeschiedenen Kristallbrei wäscht man mit wenig Chloroform, dann mit trockenem Äther und kristallisiert ihn aus Alkohol um. Ausbeute

fast quantitativ. Der $N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(benzthiazolyl\text{-}2\text{-})$ harnstoff bildet weiße verfilzte Nadeln, die oberhalb 200° anfangen zu sublimieren. Sie lösen sich in Alkohol, Essigester, Eisessig und Chloroform.

0.2100 g Sbst.: 29.8 ccm N (24° , 735 mm). — 0.2210 g Sbst.: 0.1884 g $BaSO_4$.

$C_{14}H_{11}N_3OS$. Ber.: N 15.61, S 11.92.

Gef.: N 15.77, S 11.71.

$N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}äthoxy\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})$
harnstoff. (Wurl.)

1 g des 6-Äthoxy-2-aminobenzthiazols löst man in wenig Chloroform und gibt 0.7 g Phenylisozyanat hinzu. Dann wird über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag der feine kristalline Niederschlag abgesaugt, mit wenig Chloroform ausgewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Der $N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}äthoxy\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})$ harnstoff ist unlöslich in Wasser, Chloroform oder Äther, schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Alkohol. Schmp. 243° (unscharf).

0.153 g Sbst.: 0.1155 g $BaSO_4$.

$C_{16}H_{15}O_2N_3S$. Ber.: S 10.22. Gef.: S 10.43.

$N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}chlor\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})$
harnstoff. (Wurl.)

1 g des 6-Chlor-2-aminobenzthiazols wird in 25 ccm Chloroform gelöst und 0.5 g Phenylisozyanat hinzugegeben. Beim Stehen über Nacht hat sich ein feiner Kristallsand abgeschieden, der abgesaugt und mit Chloroform ausgewaschen wird. Der entstandene Harnstoff ist in Alkohol recht schwer löslich und wird daraus umkristallisiert. Schmp. über 325° , unlöslich in Wasser und Chloroform.

0.188 g Sbst.: 0.148 g $BaSO_4$.

$C_{14}H_9ON_3S$. Ber.: S 10.57. Gef.: S 10.81.

$N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}nitro\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})$
harnstoff.

0.5 g 6-Nitrobenzthiazol löst man heiß in alkoholfreiem Chloroform und gibt 0.75 g Phenylisozyanat zu. Die Mischung wird 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt und dann sich selbst überlassen. Am nächsten Tage hat sich der $N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}nitrobenz\text{-}thiazolyl\text{-}2\text{-})$ harnstoff in feinen gelblichen Nadeln abgeschieden, die, nach dem Waschen mit Äther getrocknet, analysenrein vorliegen. Sie schmelzen oberhalb 300° und lösen sich in heißem Alkohol, schwer in Chloroform.

0.1098 g Sbst.: 17.5 ccm N (20° , 735 mm). — 0.0708 g Sbst.: 0.0518 g $BaSO_4$.

$C_{14}H_9N_4O_3S$. Ber.: N 17.84, S 10.21.

Gef.: N 17.96, S 10.05.

$N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(\alpha\text{-}naphthothiazolyl\text{-}2\text{-})harnstoff.$

1 g 2-Amino- α -naphthothiazol wird in Chloroform gelöst und nach Zusatz von 0.75 g Phenylisocyanat auf dem Wasserbade erwärmt. Nach mehrstündigem Stehen saugt man ab, wäscht sorgfältig mit trockenem Äther und kristallisiert aus Alkohol um. Ausbeute fast quantitativ. $N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(\alpha\text{-}naphthothiazolyl\text{-}2\text{-})harnstoff$ schmilzt oberhalb 325°, löslich in heißem Alkohol, schwer in Essigester und Chloroform.

0.1664 g Sbst.: 19.1 ccm N (22°, 740 mm). — 0.2318 g Sbst.: 0.1682 g BaSO₄.
 $C_{18}H_{13}N_2OS$. Ber.: N 13.17, S 10.04.
 Gef.: N 12.96, S 9.97.

$N\text{-}Allyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}äthoxy\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})thioharnstoff.$

1 g 2-Amino-6-äthoxybenzthiazol wird in 20 ccm Pyridin gelöst und 0.5 g Allylsenföhl hinzugegeben. Alsdann wird 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wird in verdünnte Salzsäure gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit etwas Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 185°. Der $N\text{-}Allyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}äthoxy\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})thioharnstoff$ ist löslich in Alkohol, fast unlöslich in Chloroform oder Wasser.

0.1596 g Sbst.: 0.2584 g BaSO₄.
 $C_{13}H_{15}ON_3S$. Ber.: S 21.85. Gef.: S 22.23.

$N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(benzthiazolyl\text{-}2\text{-})thioharnstoff.$

1.5 g 2-Aminobenzthiazol und 1.35 g Phenylsenföhl werden im Ölbad 45 Minuten lang auf 140° erhitzt, wobei die Schmelze erstarrt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit wenig Essigester digeriert und der Rückstand aus Azeton umkristallisiert. Die reinweißen Kristalle von $N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(benzthiazolyl\text{-}2\text{-})thioharnstoff$ zeigen einen Schmp. von 207° und lösen sich in heißem Azeton, schwer in Alkohol, Essigester und Chloroform.

0.1488 g Sbst.: 19.1 ccm N (21°, 746 mm). — 0.1563 g Sbst.: 0.2541 g BaSO₄.
 $C_{14}H_{11}N_3S_2$. Ber.: N 14.74, S 22.49.
 Gef.: N 15.03, S 22.33.

$N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}chlor\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})thioharnstoff.$

1 g 2-Amino-6-chlorbenzthiazol wird in 10 ccm Chinolin gelöst und 0.75 g Phenylsenföhl hinzugegeben und 45 Min. im Ölbad auf 145° erwärmt, wobei alles Thiazol in Lösung geht. Nach dem Erkalten wird in 5%ige Salzsäure gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der $N\text{-}Phenyl\text{-}N' \text{-}(6\text{-}chlor\text{-}benzthiazolyl\text{-}2\text{-})thioharnstoff$ ist sehr schwer löslich in Wasser, Chloroform oder Äther, leichter in 96%igem und 70%igem Alkohol. Schmp. 174°.

0.1754 g Sbst.: 0.2500 g BaSO₄.
 $C_{14}H_{10}N_3S_2Cl$. Ber.: S 20.06. Gef.: S 19.6.
