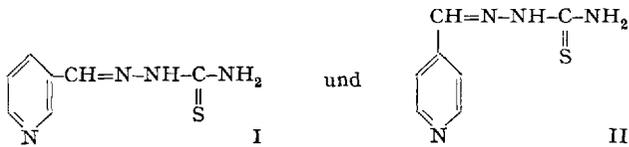


menge des Serums ab. Wird diese Serumpolarographie zum Beispiel zur Krebsfrühbestimmung verwendet, so besteht die Gefahr, dass die hohen Normalwerte fälschlicherweise als pathologische Zustände diagnostiziert werden.

### Über einige heterozyklische Thiosemicarbazone

DOMAGK, BEHNISCH, MIETZSCH und SCHMIDT berichteten in den *Naturwissenschaften*<sup>1</sup> «Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen *in vitro* wirksame Verbindungs-kategorie», die Thiosemicarbazone. Die gleichen Autoren bezeichnen<sup>2</sup> aus einer grossen Zahl untersuchter Benzaldehydthiosemicarbazone das p-Acetylamino-benzaldehydthiosemicarbazone als die beste Verbindung, die in der Folge als Conteben<sup>3</sup> (Tb I/698) in die Therapie der Tuberkulose eingeführt wurde. Angespornt durch diese Arbeiten sind von verschiedenen Forschungsgruppen Versuche unternommen worden, besser wirksame oder ungiftigere Thiosemicarbazone zu synthetisieren.

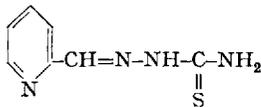
Wir haben seit 1948 unter anderm Thiosemicarbazone *heterozyklischer* Aldehyde bearbeitet<sup>4</sup>. Wenn wir uns nun entschliessen, unsere bisherigen Befunde über diese Verbindungen bekanntzugeben, bevor eine endgültige Abklärung über die tuberkulostatische Wirkung aller ausgeführten Präparate erzielt worden ist, so erfolgt dies, weil in der Zwischenzeit unabhängig von uns von anderer Seite<sup>5</sup> über die Herstellung und Wirkung einzelner Verbindungen dieser Körperklasse publiziert worden ist. Die Ergebnisse der zitierten Autoren stimmen mit unsern eigenen Befunden überein. Nach Untersuchungen von HIRSCH<sup>6</sup> in unsern chemotherapeutischen Laboratorien erwiesen sich sowohl Pyridin-(3)-aldehyd- und Pyridin-(4)-aldehyd-thiosemicarbazone



im Tierversuch (experimentelle Mäusetuberkulose) als hochwirksam und dem p-Acetylamino-benzaldehydthiosemicarbazone überlegen.

Währenddem bei den Sulfonamiden die p-Aminobenzolsulfonderivate vieler heterozyklischer Amine sich gegen die verschiedensten Kokkenarten als wirksam erwiesen haben, so kann die Wirkung bei den genannten Thiosemicarbazonen gegen *Mycobacterium tuberculosis* durch kleine Änderungen im Molekül verlorengehen.

So ist das isomere Pyridin-(2)-aldehydthiosemicarbazone



<sup>1</sup> G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, *Naturwissenschaften* 33, 315 (1946).

<sup>2</sup> G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, *Angew. Chemie* 60, 113 (1948).

<sup>3</sup> Geschützter Handelsname.

<sup>4</sup> Die Ergebnisse sind in Patentanmeldungen niedergelegt.

<sup>5</sup> C. LEVADITI, A. GIRARD, A. VAISMAN und A. RAY, *Presse méd.* 53, 1326 (1950); *C. r. Acad. Sci.* 231, 1174 (1950); *Presse méd.* 59, 213 (1951); *C. r. Acad. Sci. Soc. biol.* 145, 60, 861, 864 (1951); *C. r. Acad. Sci.* 232, 770 (1951); *Presse méd.* 59, 1606 (1951). – E. GRUNBERG und B. LEIWANT, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 77, 47 (1951). – TH. S. GARDNER, F. A. SMITH, E. WENIS und J. LEE, *J. org. Chem.* 16, 1121 (1951).

<sup>6</sup> Würüber an anderer Stelle berichtet wird.

in gleichen Dosen appliziert, wesentlich toxischer als I und II (vgl. auch GRUNBERG und LEIWANT<sup>1</sup>).

Substituiert man in Verbindung I den Thiosemicarbazone-Rest in 4-Stellung, so geht auch dadurch die Wirkung verloren (zum Beispiel Verbindungen Nr. 4 und 5), wie dies in der aromatischen Reihe bereits früher gezeigt worden ist<sup>2</sup>.

Es schien uns richtig, unsere Untersuchungen nicht auf die Abkömmlinge der Pyridinreihe zu beschränken, sondern auch auf Thiosemicarbazone verschiedenster heterozyklischer Aldehyde auszudehnen. Dabei zeigt sich, dass beim Ersetzen des Pyridinkerns in den obigen Formeln durch Furan-<sup>3</sup>, Thiophen-<sup>3</sup>, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol-, Imidazol-Reste (Verbindungen Nr. 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 25, 26, 27) die tuberkulostatische Wirkung gleichfalls verlorengeht. In der folgenden Tabelle sind einige im Rahmen dieser Arbeiten synthetisierte Substanzen aufgezählt. (Früher publizierte Verbindungen sind nur genannt, sofern wir andere Schmelzpunkte gefunden haben.)

R. E. HAGENBACH und H. GYSIN

Wissenschaftliche Laboratorien der J.R. Geigy AG., Basel, den 18. Februar 1952.

### Summary

Description of 30 thiosemicarbazones of heterocyclic Aldehydes. Some of these compounds show tuberculostatic activity *in vivo* superior to p-Acetylamino-benzaldehyde-thiosemicarbazone which statement was already made independently by French and American research groups. In the series of heterocyclic thiosemicarbazones very small changes in the molecular structure may cause a total loss of the tuberculostatic properties.

<sup>1</sup> C. LEVADITI, A. GIRARD, A. VAISMAN und A. RAY, *Presse méd.* 53, 1326 (1950); *C. r. Acad. Sci.* 231, 1174 (1950); *Presse méd.* 59, 213 (1951); *C. r. Acad. Sci. Soc. biol.* 145, 60, 861, 864 (1951); *C. r. Acad. Sci.* 232, 770 (1951); *Presse méd.* 59, 1606 (1951). – E. GRUNBERG und B. LEIWANT, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 77, 47 (1951). – TH. S. GARDNER, F. A. SMITH, E. WENIS und J. LEE, *J. org. Chem.* 16, 1121 (1951).

<sup>2</sup> G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, *Angew. Chemie* 60, 113 (1948). – Zum Beispiel E. HOGGARTH, A. R. MARTIN, N. E. STOREY und E. H. P. YOUNG, *Brit. J. Pharmacol.* 4, 248 (1949). – R. HIRT und H. HURNI, *Schweiz. Z. Path. Bakt.* 13, 469 (1950). – R. DONOVICK und J. BERNSTEIN *et al.*, *J. Bact.* 59, 667 und 675 (1950).

<sup>3</sup> Zum Beispiel E. HOGGARTH, A. R. MARTIN, N. E. STOREY und E. H. P. YOUNG, *Brit. J. Pharmacol.* 4, 248 (1949). – R. HIRT und H. HURNI, *Schweiz. Z. Path. Bakt.* 13, 469 (1950). – R. DONOVICK und J. BERNSTEIN *et al.*, *J. Bact.* 59, 667, 675 (1950).

### NOTEN ZUR TABELLE S. 185

<sup>1</sup> C. LEVADITI *et al.*, *C. r. Acad. Sci.* 231, 1174 (1950); *Smp.* 227–230°. – TH. S. GARDNER *et al.*, *J. org. Chem.* 16, 1121 (1951); *Smp.* 222–223°.

<sup>2</sup> E. GRUNBERG und B. LEIWANT, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 77, 47 (1951), keine Smp.-Angabe.

<sup>3</sup> E. GRUNBERG *et al.*, l. c.: keine Smp.-Angabe.

<sup>4</sup> J. BERNSTEIN *et al.*, *Amer. Soc.* 73, 906 (1951); *Smp.* 149–150°. – FL. E. ANDERSON *et al.*, *Amer. Soc.* 73, 4967 (1951); *Smp.* 152–154°.

<sup>5</sup> O. DANN *et al.*, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* 82, 76 (1949); *Smp.* 229°. – P. P. T. SAH *et al.*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* 69, 1545 (1950); *Smp.* 236–237°. – US. 2416239; allmähliche Zersetzung. – EP. 620888; keine Smp.-Angabe.

<sup>6</sup> J. BERNSTEIN *et al.*, l. c.; *Smp.* 186–187°. – FL. E. ANDERSON *et al.*, l. c.; *Smp.* 185–186°.

<sup>7</sup> TH. S. GARDNER *et al.*, l. c.; *Smp.* 226–227°.

<sup>8</sup> FL. E. ANDERSON *et al.*, l. c.; *Smp.* 195–197°.

## Thiosemicarbazone heterozyklischer Aldehyde

Nr.	$\text{th} = \text{N}-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$	Schmelzpunkt (unkorrig., auf Kolleblock bestimmt, alle Substanzen schmelzen unter Zersetzung)	Nr.	$\text{th} = \text{N}-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}_2$	Schmelzpunkt (unkorrig., auf Kolleblock bestimmt, alle Substanzen schmelzen unter Zersetzung)
1		222–223° <sup>1)</sup>	16		153–154°
2		220–222°	17		191–192° <sup>4)</sup>
3		224–226°	18		240–241° <sup>7)</sup>
4		181–182°	19		233–234°
5		219–220°	20		228–230°
6		233–234°	21		189–190°
7		224–225°	22		140–142°
8		244–246°	23		kein Smp. bis 380°
9		261–263°	24		260–262°
10		219–221°	25		202–204° <sup>8)</sup>
11		232–234° <sup>2)</sup>	26		162–163°
12		210–211° <sup>3)</sup>	27		207–208°
13		203–204°	28		214–216°
14		162–163° <sup>4)</sup>	29		225–226°
15		kein Smp., <sup>5)</sup> zersetzt sich allmählich	30		239–241°