

Beim Trocknen in der Trockenpistole über Phosphorpentoxyd bei der Temperatur von siedendem Alkohol verliert es etwa ein Zehntel seines Gewichtes unter Gelbfärbung und nimmt an der Luft sofort wieder Wasser auf. Schon nach 20 Minuten ist das ursprüngliche Gewicht wieder erreicht, wobei sich die gelbe Farbe wieder aufhellt, jedoch nicht ganz verschwindet.

Von dem kristallwasserhaltigen, luftbeständigen und gewichtskonstanten Chlorid wurden folgende Werte ermittelt: C = 59,5%, H = 6,4%, N = 3,6%, Cl = 9,15%, O = 21,35% aus Differenz.

Das aus einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung des Phaeantharinchlorids durch Platinchloridlösung erhaltliche kristalline Chloroplatinat zersetzt sich ohne zu schmelzen etwas über 300°.

Die Konstitutionsermittlung soll nach Gewinnung größerer Mengen in Angriff genommen werden.

Otto Dann und Wilhelm Haagner

2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') *

Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen und dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie

(Eingegangen im Juli 1951)

Die Strukturformeln einer Reihe von synthetischen Wirkstoffen zeigen symmetrischen Bau. Die Hälften, durch deren „Verdoppelung“ man sich diese Wirkstoffe zusammengesetzt denken kann, sind häufig sehr viel geringer wirksam als die verdoppelten Moleküle: Diäthylstilböstrol¹⁾ gegenüber p-Propenyl-phenol²⁾; p,p'-Diamino-diphenyl-sulfon³⁾ gegenüber p-Amino-benzolsulfonsäure; p,p'-Diamino-benzil⁴⁾ gegenüber p-Amino-benzoesäure; o,o'-Dioxy-benzil⁵⁾ gegenüber o-Oxy-benzoesäure; α,ω -Bis-trimethylammoniumjodid des Decamethylens⁶⁾ gegenüber Amyl-trimethylammoniumjodid⁷⁾.

Offenbar läßt sich manchmal durch „Verdoppelung“ die biologische Wirksamkeit eines Moleküls vervielfachen. Im Hinblick darauf untersuchten wir, wie eine „Verdoppelung“ sich auswirkt beim 2-Amino-thiazol (I), dem einen Baustein des Sulfathiazols (II). Gleich anderen Verbindungen mit der Gruppierung $\text{S}-\dot{\text{C}}-\dot{\text{N}}$ ⁸⁾ vermag auch 2-Amino-thiazol die Thyroxinbildung in der Schilddrüse zu hemmen.

*) Herrn Prof. Dr. F. v. Bruchhausen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ E. C. Dodds, L. Golberg, W. Lawson und R. Robinson, *Nature*, London, 141, 247 (1938).

²⁾ E. C. Dodds und W. Lawson, *Proc. Roy. Soc.*, London, Ser. B 125, 222 (1938).

³⁾ E. Fournneau, J. Tréfouël, Frau J. Tréfouël, F. Nitii und D. Bovet, *Bull. Acad. Méd.* 118 ([3] 101), 210 (1937).

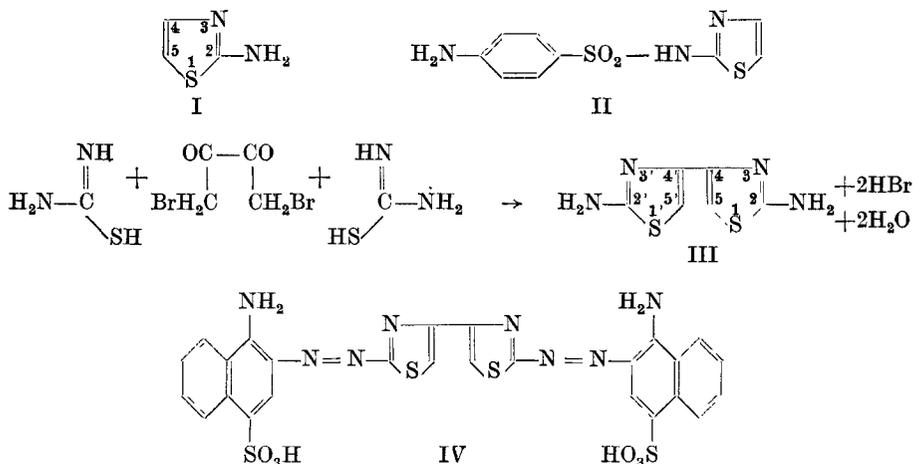
⁴⁾ R. Kuhn, E. F. Möller und G. Wendt, *B.* 76, 405 (1943).

⁵⁾ R. Kuhn, L. Birkofer und E. F. Möller, *B.* 76, 900 (1943).

⁶⁾ D. M. Paton und E. J. Zaimis, *Nature* 161, 718 (1948); *Lancet* 256, 21 (1949).

⁷⁾ C. A. G. Wiersma u. W. Schollek, *J. Neurophysiol.* 11, 491 (1948).

⁸⁾ Siehe z. B. Zusammenstellung von W. Kunz, *Arch. Pharmaz.* 284, 85 (1951).



Eines der drei möglichen „verdoppelten“ 2-Amino-thiazole mit freier Aminogruppe haben *H. Beyer* und *A. Kreuzberger*⁹⁾ durch Benzidinumlagerung von Hydrazothiazol-(2,2') dargestellt. Aus Analogiegründen schreiben sie dem Umsetzungsprodukt die Formel eines 2,2'-Diamino-dithiazolyl-(5,5') zu.

Wir wählten bei unseren 1944 begonnenen Versuchen als präparativ einfachste „Verdoppelung“ das 2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') (III), dessen Dihydrobromid nach der *Hantzsch*en Thiazolsynthese in einer Menge von 99,4% d. Th. anfällt, wenn man 1,4-Dibrom-diacetyl mit 2,2 Molen Thioharnstoff in absol. Alkohol umsetzt. Die wäßrige Lösung des Dihydrobromids liefert mit Sodalösung das schwerlösliche, freie Diamin III^{9a)}.

Dieses kristallisiert aus Wasser oder Pyridin in farblos glänzende Blättchen, welche gegen 237–240° unter vorheriger Braunfärbung und Zersetzung schmelzen. Im Gegensatz zu 2-Amino-thiazol (I) löst sich das 2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') (III) nicht in 2 n Natronlauge, während das durch kurzes Kochen mit Essigsäureanhydrid diacetylierte Diamin leicht darin löslich ist.

Auf die naheliegende Umsetzung des Diamins III mit p-Acetamino-benzol-sulfonsäurechlorid wurde verzichtet wegen der zu erwartenden Schwerlöslichkeit eines „verdoppelten Sulfthiazols“.

Dagegen haben wir das Dihydrobromid des Diamins III in verd. Phosphorsäure beiderseitig diazotiert und die sehr kupplungsfreudige Diazoniumsalzlösung u. a. mit 2 Molen 4-Amino-naphthalin-sulfosäure-(1) gekuppelt. Die blauschwarze, feinpulverige Farbstoffsäure IV erinnert an ähnlichgebaute Benzidinfarbstoffe. In 2 n Natronlauge löst sich IV mit tiefvioletter Farbe; mit Mineralsäuren schlägt die Farbe nach rot um.

Im Tierversuch wurde 2,2-Diamino-dithiazolyl-(4,4') (III) von Ratten wesentlich besser vertragen als von Meerschweinchen bei täglicher Verfütterung mit der Schlundsonde über 18 Tage hinweg: Mit Tagesgaben von 10 mg/kg zeigten Meer-

⁹⁾ B. 84, 518 (1951).

^{9a)} Bei der Korrektur stellen wir fest, daß *H. Erlenmeyer* und *K. Menzi*, *Helv. Chim. Acta* 31, 2072 (1948), dieselbe Darstellungsweise des Diamins III mit ganz anderer Zielsetzung beschrieben haben. Unsere Veröffentlichung dieser bereits 1944 vorliegenden Verbindung verzögerte sich in den Nachkriegsjahren durch die mehrfache pharmakologische Prüfung, auf welche wir besonderen Wert legten.

schweinchen keinerlei Schäden. während mit 50 mg/kg bereits eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet wurde; dagegen vertrugen Ratten anstandslos 100 mg/kg.

In sehr dankenswerter Weise hat Herr Dr. R. Kopf im Pharmakologischen Institut der Universität Münster in Westfalen an Ratten den Einfluß von Diamin III auf Sauerstoffverbrauch, Körpergewicht und Schilddrüse feststellen können. Dabei hat sich gezeigt, daß verglichen mit 4-Methyl-2-thiourazil das 2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') (III) nur eine sehr geringe antithyreoidale Wirksamkeit besitzt¹⁰). Somit führt die „Verdoppelung“ des 2-Amino-thiazols (I), welches selbst etwa $\frac{1}{10}$ der Wirksamkeit von 4-Methyl-2-thiourazil besitzt¹¹), im 2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') zu keiner Potenzierung der antithyreoidalen Eigenschaft.

Beschreibung der Versuche

2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') (III):

Zu der lauwarmen Lösung von 8,3 g Thioharnstoff (0,11 Mol) in 200 ccm absol. Äthanol gab man unter Umschwenken 12,2 g 1,4-Dibrom-diacetyl¹²) (0,05 Mol), welche sich mit starker Erwärmung auflösten. Der Ansatz blieb über Nacht stehen. Das kristallin ausgefallene, schwach gelbstichige Dihydrobromid wog nach zweimaligem Waschen mit Alkohol getrocknet 17,9 g (99,4% d. Th.).

Ähnlich verlief der Versuch mit 1,4-Dichlor-diacetyl¹²), welches aus Diacetyl und Sulfurylchlorid ohne Kühlung dargestellt wurde in Anlehnung an eine Bereitungsweise des Chlor-diacetyls von Y. Garreau¹³).

1,4-Dibrom-diacetyl¹²) entstand beim Bromieren von Diacetyl in Schwefelkohlenstoff unter Rühren und Belichtung mit einer 500 Watt-Lampe, wobei der Schwefelkohlenstoff siedete. Aus Chloroform kristallisierte das reine 1,4-Dibrom-diacetyl in Mengen von 60–65% d. Th.

30 g des oben beschriebenen Dihydrobromids von III ($\frac{1}{12}$ Mol) wurden in 400 ccm heißem Wasser gelöst und sofort mit 85 ccm 2 n Sodalösung versetzt. Aus der abgekühlten Mischung schieden sich 14,0 g (85% d. Th.) glänzende Nadeln mit rötlichem Anflug ab. Umgelöst aus der etwa 15fachen Menge Pyridin fiel das 2,2'-Diamino-dithiazolyl-(4,4') (III) in farblosen, glitzernden Blättchen an, welche beim Waschen mit Methanol zerfielen. Das Diamin III löste sich gut in Eisessig, wenig in heißem Wasser, Äthanol und Dioxan. Beim Erhitzen färbte es sich ab etwa 210° braun und schmolz bei 237–240° unter Zersetzung.

$C_6H_6N_4S_2$ (198,2)	Ber. C 36,33	H 3,05	N 28,27	S 32,35
	Gef. » 36,20	» 3,12	» 28,07	» 32,19

Wenige mg des Diamins gelöst in 0,5 ccm Eisessig ergaben mit 3 Tropfen einer gesätt. Lösung von p-Dimethylamino-benzaldehyd eine sich im Laufe eines Tages außerordentlich vertiefende Grünfärbung. Die Vergleichsprobe mit I blieb farblos.

Die gesätt. Lösung des Diamins III in 1 n HCl veränderte sich nicht bei Zugabe der Ionen Fe^{++} , Mn^{++} , Co^{++} , Ni^{++} , SO_4^{--} und die Lösung in 2 n HNO_3 nicht durch Ag^+ .

2,2'-Diacetamino-dithiazolyl-(4,4'):

Die warme Lösung von 500 mg Diamin in 10 ccm Eisessig wurde mit 4 ccm Eisessigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und kurz aufgeköcht. Der nach dem Stehen über Nacht erschöpfend mit Eisessig, Methanol, Wasser gewaschene

¹⁰) R. Kopf, Unveröffentlichte Versuche.

¹¹) Siehe Zusammenstellung bei R. Kopf, A. Loeser, G. Meyer mit H. J. Bielig, Arch. exper. Path. u. Pharmakologie 207, 257 (1949).

¹²) R. Fittig, C. Daimler und H. Keller, A. 249, 207 (1888).

¹³) Compt. Rend. hebd. Séances Acad. Sci. 224, 841 (1947).

Niederschlag wog 650 mg. Er löste sich nicht merklich in 2 n H_2SO_4 , Wasser, Pyridin, Äthanol, wohl aber leicht in 2 n NaOH.

$C_{10}H_{10}O_2N_4S_2$ (282,2)	Ber. C 42,53	H 3,57	N 19,86
	Gef. » 41,93	» 3,87	» 19,36

Dithiazolyl-(4,4')-2,2'-bis-[<azo 2>-naphthyl-amin-(1)-sulfonsäure-(4)] (IV):

Da die wäßrige Lösung des Dihydrobromids von III mit starken Mineralsäuren Niederschläge ergab, wurden 3,6 g Dihydrobromid (0,01 Mol) in einer Mischung von 125 ccm sirup. Phosphorsäure (d 1,7) und 125 ccm Wasser bei 0° unter kräftigem Rühren mit 1,4 g Natriumnitrit gelöst in 15 ccm Wasser diazotiert. Die tiefgelbe Reaktionslösung tropfte man sofort anschließend rasch bei +1° zu einer gerührten Lösung von 6,3 g 1-Amino-naphthalin-4-sulfonsaurem Natrium und 250 g krist. Natriumazetat in 1 Liter Wasser. Der nach zweitägigem Stehen erhaltene, feinverteilte blauschwarze Niederschlag wurde so oft in heißem Wasser suspendiert und zentrifugiert, bis die überstehende Lösung mit Ammoniummolybdatlösung keine Phosphat-Ionen mehr erkennen ließ.

$C_{26}H_{18}O_6N_8S_4$ (666,4)	Ber. N 16,82	S 19,24
	Gef. » 16,41	» 18,87

Eugen Bamann, Ernst Link, Elsa Ullmann und Hans Eschenlohr

Über ein eigenartiges Phänomen bei Verwendung von Naphthylamin-(1)-sulfonsäure-(4) (Naphthionsäure) als Reduktionsmittel¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 31. Juli 1951)

Theoretischer Teil

Wenn man Naphthylamin-(1)-sulfonsäure-(4), gelöst in einem Sulfit-Bisulfitgemisch, auf Phosphormolybdänsäure in schwefelsaurem Milieu einwirken läßt, so beobachtet man, ebenso wie im Falle der Einwirkung von Amino-naphthol-sulfonsäuren²⁾, das Auftreten zunehmender Blaufärbung. Diese Blaufärbung ist auf die Reduktion der Phosphormolybdänsäure zu „Molybdänblau“ zurückzuführen.

Bei Anwendung der Naphthionsäure als Reduktionsmittel zeigt sich nun ein eigenartiges Phänomen: Schickt man durch die Lösung der Säure in einem Gemisch von Natrium-sulfit-bisulfit einen kräftigen Luftstrom, so nimmt das Reduktionsvermögen zu und erreicht einen Höchstwert, der sich über Monate hinaus praktisch konstant erhält. Diese Erscheinung erfährt eine Bestätigung in dem Umstand, daß Lösungen der

¹⁾ II. Mitteilung der in B. 81, 438 (1948) begonnenen Untersuchungsreihe.

²⁾ Literaturangaben darüber siehe I. Mitteilung dieser Untersuchungsreihe (I. c. I.).