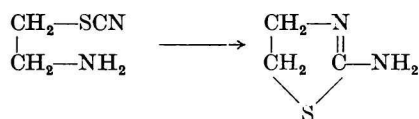


TUBERKULOSTATICKÉ LÁTKY NA BASI RHODANOVÉ SKUPINY

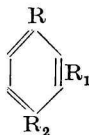
J. NOSEK, V. JANOUŠEK

Výzkumný ústav organických syntes v Pardubicích-Rybitví

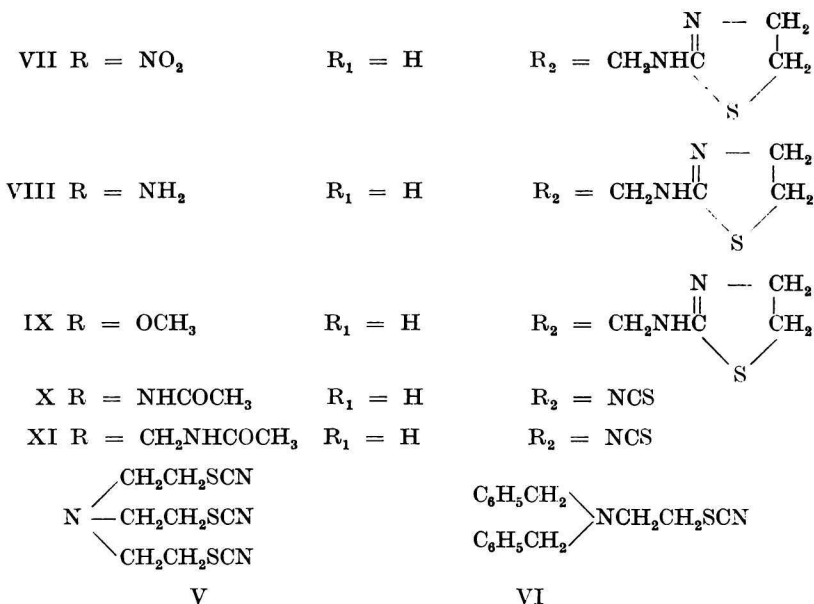
Z literatury [1] je známo, že rhodanovodík jeví i v nepatrných koncentracích in vitro význačný tuberkulostatický až tuberkulocidní účín. Podle Burgrafa [1], obsah SCN v mg % je v plicích nemocných TBC proti normálu snížen. Tyto údaje nás vedly k tomu, že jsme připravili řadu sloučenin (I—VI), kde je charakteristickou skupinou rhodanová skupina. Tyto sloučeniny jsme otestovali, budou-li mít tuberkulostatický účín. Do skupiny rhodan-sloučenin jsme zařadili i deriváty 2-aminothiazolinu (VII—IX) substituované v poloze 2, neboť zde předpokládáme určitou souvislost, protože sloučeniny, které mají rhodanovou skupinu a amino-skupinu v poloze 1, 2, se cyklisují podle schematu:



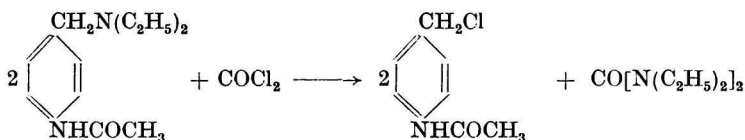
K tomuto přistupuje i sdělení Raizisse [2], že sulfathiazol, jehož thiazolový kruh je nahrazen kruhem thiazolinu, má stejný bakteriostatický účín vůči *Staph. aureus*. Sulfathiazol pak při pokusech Domaghka při objevu thiosemikarbazonů jevil zcela určitý tuberkulostatický účín [3]. Zároveň jsme připravili pro porovnání závislosti eventuálního tuberkulostatického účínu u rhodan-sloučenin i sloučeniny (X—XI), kde rhodanová skupina byla nahrazena isomerní skupinou NCS.



I R = NH ₂	R ₁ = H	R ₂ = SCN
II R = OH	R ₁ = OCH ₃	R ₂ = SCN
III R = NHCOCH ₃	R ₁ = H	R ₂ = CH ₂ SCN
IV R = OCH ₃	R ₁ = H	R ₂ = CH ₂ SCN



Všechny uvedené sloučeniny jsme připravili běžnými způsoby, uvedenými v literatuře. Tak 4-rhodananilin (I) a 5-rhodanguajakol (II) způsobem vypracovaným Brewsterem [4]. Výtěžek u 5-rhodanguajakolu byl 60–65% proti výtěžku 36,0%, udávaným Fichterem [5], který tuto sloučeninu připravil elektrolyticky. p-Acetaminobenzylrhodan (III), p-methoxybenzylrhodan (IV), tris-(2-rhodanethyl)amin (V) a dibenzylamino-2-ethylrhodan [6] (VI) jsme připravili konversí příslušné halogensloučeniny zahříváním s roztokem rhodaninu draselného v ethanolu. Deriváty 2-aminothiazolinu (VII, VIII, IX) jsme připravili kondensací příslušného substituovaného benzylechloridu s 2-aminothiazolinem v methanolu. p-Acetaminofenylisothiokyanát (X) a N(4-isothiokyanobenzyl)acetamid (XI) jsme připravili klasickou metodou podle Rathkeho [7]. Při přípravě p-acetaminobenzylechloridu jsme modifikovali způsob popsaný Kühnem [8] podle tohoto reakčního schématu:



Výtěžek však nepřesáhl 30,0% a nadto výsledný p-acetaminobenzylechlorid je sloučeninou nestabilní, neboť již za 24 hodin v lednici se značně rozkládá na polymery typu (C₇H₇N)_x. Ostatní meziprodukty jsme připravili způsoby uvedenými v literatuře.

Všechny sloučeniny (I—XI) byly zkoušeny in vitro, mají-li tuberkulo-
statický účín vůči *Myc. tuberc.* (H 37 R/V). Výsledky jsou uvedeny v tab. 1.

Tabulka 1

sloučenina	množství γ /1 ml	účinnost c)
I _a	62,5	100
II _b	62,5	98,0
III _b	125	80,0
IV _b	125	72,0
V _a	62,5	93,0
VI _a	62,5	98,0
VII _a	40	100
VIII _a	62,5	50,0
IX _a	62,5	25,0
X _b	500	—
XI _b	500	—
streptomycin	5	100

a) Jako hydrochloridy.

b) Sloučenina rozpuštěna v min. množství ethanolu. Kontrola ve stejném množ-
ství ethanolu.

c) Proti kontrole vyjádřeno v procentech.

Pokusná část

Všechny uvedené body tání nejsou korigovány

5-Rhodanguajakol (II)

62,0 g guajakolu a 80,0 g rhodanidu amonného bylo rozpuštěno v 200 ml ledové kyseliny octové a ochlazeno na 10° C. Za míchání bylo přikapáno 80,0 g bromu rozpuštěného v 100 ml ledové kyseliny octové během 1 hod. Teplota byla udržována mezi 10—20° C. Poté byl reakční roztok nalit za míchání do 6 l vody ochlazené ledem. Po zalkalisování 30%-ním NaOH vyloučený 5-rhodanguajakol byl vytřepán do benzenu. Po oddestilování benzenu surový produkt byl překrystalován z 50%-ního ethanolu. Získáno 51,3 g (56,6%). B. t. 105 až 106° C.

p-Acetaminobenzylrhodan (III)

18,3 g p-acetaminobenzylchloridu bylo rozpuštěno v 200 ml ethylalkoholu a ihned přikapán roztok 14,5 g rhodanidu draselného v 30 ml vody. Po slití obou roztoků bylo dále zahříváno pod zpětným chladičem 6 hod. Poté reakční roztok byl zahuštěn na polovinu objemu a přilito 500 ml vody. Po 48 hod. stání v lednici vyloučené krystaly byly odssáty a překrystalovány z 50%-ního ethanolu. Získáno 14,4 g (69,8%). B. t. 148° C.

Analysa: Pro $C_{10}H_{10}ON_2S$ (206,2)

vypočteno	13,58% N	15,54% S
nalezeno	13,90% N	14,96% S

p-Methoxybenzylrhodan (IV)

15,6 g p-methoxybenzylchloridu [9] bylo rozpuštěno v 200 ml ethylalkoholu a po přilítí 14,5 g rhodanidu draselného ve formě 50%-ního vodného roztoku bylo zahříváno na vodní lázni 6 hod. Reakční směs byla zředěna 500 ml vody, a ethanol za sníženého tlaku byl oddestilován. Poté surový p-methoxybenzylrhodan byl vytřepán do benzenu a zdestilován. Získáno 10 g (56,8%). B. v. 109° C/0,5 mm. p-Methoxybenzylrhodan tvoří slabě nažloutlý olej, nerozpustný ve vodě.

Analysa: Pro C_9H_9ONS (179,2)

vypočteno	7,81% N	17,88% S
nalezeno	7,91% N	17,37% S

Tris-(2-rhodanethyl)amin (V)

20,5 g tris-(2-chlorethyl)aminu¹ bylo rozpuštěno v 300 ml ethanolu a po přilítí 44,0 g rhodanidu draselného ve formě 50,0%-ního vodného roztoku bylo zahříváno na vodní lázni po 6 hod. Reakční směs byla zředěna 500 ml vody a vyloučený tris-(2-rhodanethyl)amin byl vytřepán do chloroformu. Chloroformový roztok byl vysušen chloridem vápenatým a po sfiltrování byl k roztoku přikapán alkoholický chlorovodík. Po 24 hod. stání v lednici vyloučený hydrochlorid byl odssát a překrystalován z ethanolu. Získáno 12,4 g (40,1%). B. t. 147° C.

Analysa: Pro $C_9H_{12}N_4S_3 \cdot HCl$ (308,8)

vypočteno	18,14% N	31,14% S
nalezeno	17,92% N	31,10% S

2-(p-Nitrobenzyl)aminothiazolin (VII)

Do roztoku 20,4 g 2-aminothiazolinu [2] ve 150 ml methanolu bylo přikapáno za míchání roztoku 21,6 g p-nitrobenzylbromidu [10] ve 100 ml methanolu. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 6 hod. na vodní lázni. Poté byla reakční směs zahuštěna na polovinu objemu a přilito 250 ml vody. Po zalkalisování n/l roztokem Na_2CO_3 base byla vytřepána do chloro-

¹ Obdrženo od VCHZ — Rybitví.

formu, chloroformový roztok zahuštěn a surový 2-(p-nitrobenzyl)aminothiazolin byl rozpuštěn ve 100 ml acetonu. Poté bylo přikapáno ekvivalentní množství alkoholického chlorovodíku a roztok ponechán 24 hod. v lednici. Vyloučený hydrochlorid byl odssát a překrystalován z vody. Získáno 17,5 g (32,0%) hydrochloridu. B. t. 254° C. B. t. base 142—143° C, která tvoří slabě nažloutlé jehličky.

Analysa: Pro $C_{10}H_{11}O_2N_3S \cdot HCl$ (273,7)

vypočteno	15,35% N	11,71% S
nalezeno	15,39% N	11,54% S

2-(p-Aminobenzylamino)thiazolin (VIII)

V železném kotlíku bylo naleptáno 30,0 g železných pilin, 100 ml 5%-ní kyselinou octovou. Po naleptání bylo přidáno 2,0 g chloridu amonného a při teplotě 60° C bylo vneseno 29,2 g hydrochloridu 2-(p-nitrobenzyl)aminothiazolinu ve 3 dávkách. Po 8 hod. když je redukce ukončena, reakční směs byla sfiltrována a zbytky železa na filtru promyty 2×50 ml ethanolu. Filtrát byl zahuštěn na polovinu objemu a zneutralisován $NaHCO_3$ do brillant alkalické reakce. Po sfiltrování bylo přikapáno 5 ml acetanhydridu. Surový 2-(p-acetaminobenzyl)aminothiazolin byl vysolen 20 ml 50%-ního NaOH a vytřepán do chloroformu. Po oddestilování chloroformu získaný acetylderivát ihned zmýdelněn povážením (15') s 10%-ní kyselinou solnou. Po zmýdelnění reakční roztok byl zneutralisován 20%-ním NaOH a ponechán krystalisaci 48 hod. v lednici. Vyloučený 2-(p-aminobenzyl)aminothiazolin překrystalován z vody. Výtěžek 4,2 g (19,1%). B. t. 99—100° C. Produkt tvoří bílé jehličky rozpustné dobře za horka ve vodě.

Analysa: Pro $C_{10}H_{13}N_3S$ (207,2)

vypočteno	20,27% N
nalezeno	20,23% N

2-(p-Methoxybenzyl)aminothiazolin (IX)

20,4 g 2-aminothiazolinu bylo rozpuštěno v 150 ml methanolu a k tomuto roztoku bylo přikapáno 15,6 g p-methoxybenzylchloridu [9]. Reakční směs byla zahřívána 6 hod. na vodní lázni a potom zředěna 500 ml vody. Po oddestilování methanolu reakční směs byla zalkalisována n/l roztokem Na_2CO_3 a vyloučená base vytřepána do chloroformu. Chloroformový roztok base byl vysušen chloridem vápenatým a chloroform oddestilován. Surová base byla rozpuštěna v 50 ml acetonu a po přidání alkoholického chlorovodíku ponecháno 48 hod.

v lednici. Vyloučený hydrochlorid byl odssát a překrystalován z ethanolu. Získáno 15,6 g (30,2%). B. t. 231° C.

Analysa: Pro $C_{11}H_{14}ON_2S \cdot HCl$ (258,7)

vypočteno	10,82%	N 12,39%	S 11,99%
nalezeno	10,75%	N 13,01%	S 12,44%

N-(4-Isothiokyanobenzyl)acetamid (XI)

16,4 g p-aminobenzylacetamidu [11] bylo suspendováno v 200 ml vody. Po okyselení koncentrovanou kyselinou solnou base přešla do roztoku jako hydrochlorid. Při teplotě 20° C bylo vkapáno 11,5 g thiofosgenu [12]. Po ½ hod. vyloučený produkt byl odssát a překrystalován z ethanolu. Získáno 8,0 g (38,8%). N-(4-isothiokyanobenzyl)acetamid tvoří nažloutlé jehličky nerozpustné vo vodě a dobře rozpustné v ethanolu. B. t. 164° C.

Analysa: Pro $C_{10}H_{10}ON_2S$ (206,2)

vypočteno	13,58% N	15,54% S
nalezeno	13,57% N	15,96% S

p-Acetaminobenzylehlorid

22,0 g p-acetaminobenzyl-diethylaminu [13] bylo rozpuštěno v 150 ml benzenu (vysušeném sodíkem) a za chlazení vodou (15° C) byl přikapán roztok 19,8 g fosgenu ve 100 ml benzenu. Poté bylo ponecháno v klidu při teplotě místnosti 3 dny. Po této době byl benzen opatrně slit a zbytek byl vyvařen 2 × 50 ml benzenu. Benzenové extrakty byly spojeny a při mírném vakuu byly zahuštěny na objem 30 ml. Po 48 hod. stání v lednici vyloučený produkt byl odssát a překrystalován z absolutního ethanolu. Získáno 5,5 g (30,0%). B. t. 153° C. p-Acetaminobenzylehlorid tvoří bílé jehličky, které po 24 hod. se znatelně rozkládají.

Všecké analýsy provedlo odd. A-Fy-La VÚOS Rybitví. Mikrobiologické otestování bylo provedeno VÚFB (Dr. Šimek).

Souhrn

Byla připravena řada sloučenin, kde je charakteristickou skupinou — SCN, respektive — NCS skupina. Zároveň byly připraveny i deriváty 2-amino-thiazolinu, substituované v poloze 2. Všechny tyto sloučeniny byly testovány vůči *Myc. tuberc.* (H 37 RV). Žádná z těchto sloučenin nevykázala význačný tuberkulostatický účín in vitro.

ТУБЕРКУЛЕСТАТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ОСНОВАННЫЕ НА РОДАНОВОЙ ГРУППЕ

И. НОСЕК, В. ЯНОУШЕК

Научно-исследовательский институт органического синтеза, Пардубице-Рибитви

Выводы

Получен ряд соединений, где характеристической группой является -SCN или -NCS. Одновременно получены тоже производные 2-аминотиазолина замещенные в положении 2. Все эти соединения испытаны по отношению к *Myc. Tuberc.* (H 37 RV). Никакое из этих соединений не оказало значительное туберкулостатическое действие.

Получено в редакции 4-го июля 1953 г.

TUBERKULOSTATISCHE STOFFE AUF BASIS DER RHODANGRUPPE

J. NOSEK, V. JANOUŠEK

Forschungsinstitut für organische Synthesen in Pardubice-Rybitví

Zusammenfassung

Es wurde eine Reihe Verbindungen bereitet, in welcher die charakteristische Gruppe die —SCN, respektive die —NCS-Gruppe ist. Ausserdem wurden auch Derivate von 2-Aminothiazolin in der Lage 2 substituiert, bereitet. Alle diese Verbindungen wurden gegen *Myc. tuberc.* (H-37 RV) testiert. Keine von diesen Verbindungen hat eine bedeutende tuberkulostatische Wirkung in vitro ergeben.

In die Redaktion eingelangt den 4. VII. 1953

LITERATURA

1. Christiansen W., Pharmazie 3, 148 (1948).
2. Raiziss G. W., LeRoy W. C., J. Amer. Chem. Soc. 63, 3124 (1941).
3. Fiat Review of German Science 1939—1945 „Chemotherapie“.
4. Brewster R. Q., Schroeder W., Organic Synthesis 19, 79 (1939).
5. Fichter F., Schönmann P., Helv. Chim. Acta 19, 144 (1936).
6. Nosek J. a spolupracovníci, Chem. listy 46, 672 (1952).
7. Rathke B., Ann. 167, 218 (1873).
8. Kühn B., Ber. 33, 2902 (1900).
9. Quelet R., Allard J., Bull. Soc. chim. France 1513, 1794 (1936).
10. Coleman G. H., Honeywell G. E., Organic Synthesis 16, 54 (1936).
11. Fox Herbert H., J. Org. Chem. 13, 438 (1948).
12. Dyson G. M., Organic Synthesis, 6, 86 (1926).
13. Chem. Centr., 1934-I-3804— E. P. 406, 686.

Došlo do redakcie 4. VII. 1953