

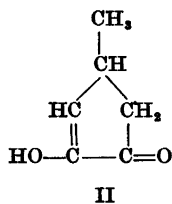
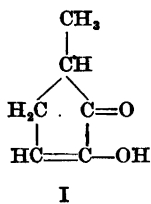
## Über isomere Dithiosemicarbazone von Methylcyclopentenolenen

G. R. GUMMERUS und TERJE ENKVIST

*Chemisches Institut der Universität Helsinki, Helsinki, Finland*

Es wurden je zwei isomere Dithiosemicarbazone der beiden Methylcyclopentenolone I bzw. II dargestellt. Die Art der Isomerie dieser Dithiosemicarbazone sowie ein Fall der Überführung einer Form in eine andere über die Bleiverbindung (Fig. 2) werden diskutiert. Eines der Isomeren hat starke tuberkulostatische Wirkung, ist aber nicht weniger toxisch als das Conteben.

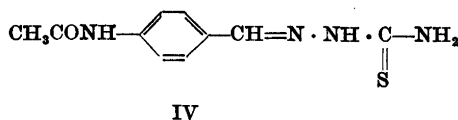
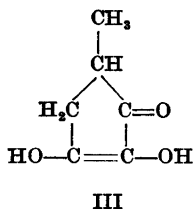
Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Darstellung isomerer Thiosemicarbazone von zwei strukturisomeren Methylcyclopentenolenen, nämlich 1-Methyl-cyclopenten-(3)-ol-(3)-on-(2) (Formel I)<sup>1-3</sup> und 1-Methyl-cyclopenten-(2)-ol-(3)-on-(4) (Formel II), sowie die Prüfung der tuberkulostatischen Eigenschaften dieser Thiosemicarbazone.



Die genannten Methylcyclopentenolone reduzieren wie Aldehyde ammoniakalische Silberlösung und bilden mit Carbonylreagenzien wie Hydroxylamin, Semicarbazid und 2,4-Dinitrophenylhydrazin keine Monoderivate, sondern ausschliesslich Derivate der entsprechenden Diketone. Die Verbindungen I und II sind also in gewisser Hinsicht eigenartige Ketone, die in ihrer Struktur sogar Ähnlichkeit mit solchen physiologisch stark wirksamen Verbindungen wie die Methylreduktinsäure (III) aufweisen, die ein Hauptbestandteil des nordafrikanischen Pfeilgiftes ist<sup>4</sup>.

Es wurden die Thiosemicarbazone der Methylcyclopentenolone I und II dargestellt, zunächst in der Hoffnung, hierdurch vielleicht zu tuberkulosta-

tisch wirkenden Verbindungen zu kommen, die weniger toxisch wären als das bekannte Conteben (IV).



Diese Hoffnung wurde nicht erfüllt. Die erhaltenen Thiosemicarbazone, die in der Arzneifabrik Medica in Helsinki untersucht wurden, hatten zwar tuberkulostatische Wirkung, und der Effekt eines von ihnen gegen einige Stämme von *Mycobacterium tuberculosis* war sogar etwa ebenso stark wie der des Contebens oder des Isoniazids (Tab. 3), seine Toxizität war jedoch nicht geringer als die des Contebens\*. Die Verbindungen erboten ein stereochemisch interessantes Problem, da sie in mehreren isomeren Formen auftreten. Bisher sind von den Thiosemicarbazonen der Methylcyclopentenolone I und II je zwei isomere Formen isoliert worden, die sich von einander in Bezug auf Schmelzpunkt, Lage des Absorptionsmaximums in ultraviolettem Licht und vor allem in der Löslichkeit unterscheiden, wie Tabelle 1 näher zeigt.

Tabelle 1.

	I a	I b	II a	II b	
Schmelzpunkt	225—227°	242—244°	222—223°	231—232°	(Zers.)
U. V. Absorpt. max. mμ	340	355	354	349	
<i>Löslichkeit</i>					
Wasser	—	+	—	+	
Äthylalkohol	—	+	+	+	
Chloroform	—	—	+	+	
Dioxan	+	+	+	+	

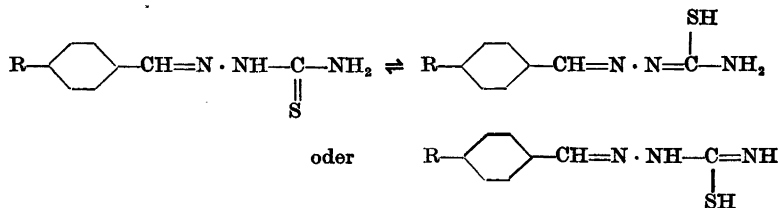
Ia und Ib: Die Thiosemicarbazone der Verbindung I.

IIa und IIb: Die Thiosemicarbazone der Verbindung II.

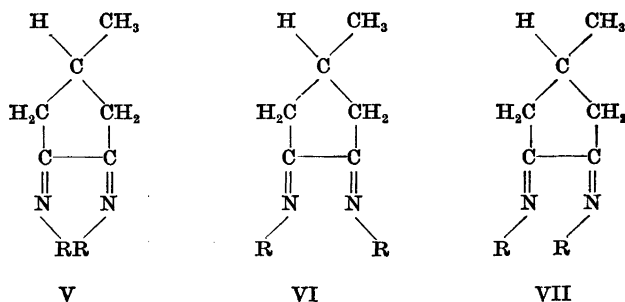
Die Verhältnisse sind sowohl experimentell als auch theoretisch recht kompliziert und die Untersuchung ist noch nicht abgeschlossen. Der im Folgenden gemachte Versuch, den verschiedenen Isomeren eine gewisse Konfiguration zuzuerteilen ist daher teilweise noch als Arbeitshypothese zu betrachten.

Nach Spinks<sup>6</sup> bilden einige Thiosemicarbazone von substituierten Benzaldehyden in Lösungen Strukturisomere, wenn die Lösungen mit ultraviolettem Licht bestrahlt werden:

\* Toxizitätsbestimmungen von Dr. G. Östling.



Die von uns hergestellten Isomeren konnten durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht nicht ineinander übergeführt werden (Fig. 3). Man hat darum an andere Arten der Isomerie zu denken. Die vorliegenden Dithiosemicarbazone sind Derivate von Diketonen und daher besteht hier Analogie mit den Verhältnissen bei den bekannten geometrischen Isomeren des Benzildioxims. Danach wären z. B. von der Verbindung II die folgenden Isomeren in Betracht zu ziehen: eine Synform (V), eine Antiform (VI) und eine Amphiform (VII).



Ein Studium an Stuartschen Molekülmodellen (Fig. 1) zeigt jedoch, dass die Synform hier nicht möglich ist, weil die Atome in einer solchen Form nicht Raum genug finden. Es sind nur die Anti- und die Amphiform denkbar.

Bei Zusatz einer methylalkoholischen Bleiacetat-Lösung zu Lösungen der isomeren Dithiosemicarbazone des Methylcyclopentenolons II in organischen Lösungsmitteln wird eine rote, kristallinische Bleiverbindung gefällt, die unter Zersetzung bei 245—246° schmilzt. Sie ist in Wasser löslich und zeigt im Ultraviolet ein Absorptionsmaximum bei denselben Wellenlängen (340  $m\mu$ ) wie die höherschmelzende Form des Dithiosemicarbazons. Beide isomere Formen scheinen dieselbe Bleiverbindung zu liefern und zwar so, dass die höherschmelzende Form momentan die Bleiverbindung bildet, während die niedrigschmelzende Form erst nach einiger Zeit ausfällt. Bei der Zersetzung des Bleiniederschlags mit Schwefelwasserstoff wird die höherschmelzende Form erhalten. Dieses Verhalten könnte vorläufig mit folgendem Schema erklärt werden (Fig. 2):

Die Bleiverbindung wäre also ein Komplexsalz der Antiform, und die Amphiform liesse sich über dieses in die Antiform umlagern.

Von dem Thiosemicarbazone des Methylcyclopentenolons I sollten zwei Amphiformen möglich sein (VIII und IX). Sie sind noch nicht isoliert worden,

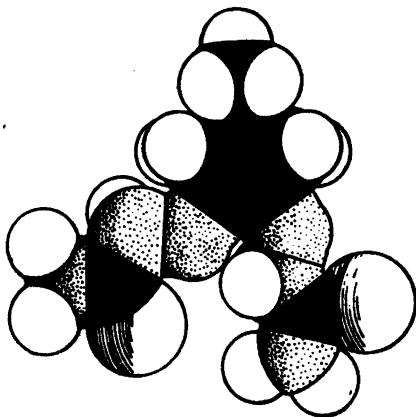
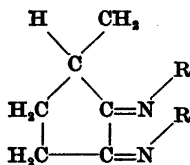
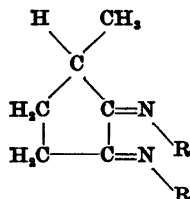


Fig. 1. Modell der Amphi form VII.

aber das Verhalten der bei der Reaktion entstehenden, niedrig schmelzenden Substanz deutet die Möglichkeit an, dass diese noch in zwei Formen aufgespaltet werden könnte.



VIII



IX

Es ist vielleicht von gewissem, allgemeinem Interesse, dass die Isomerenpräparate der Thiosemicarbazone Unterschiede in der tuberkulostatischen Wirkung zu haben scheinen (Tabelle 3). Ein physiologischer Unterschied geometrisch isomerer Formen von Thiosemicarbazonen ist unseren Wissens bisher noch nicht bekannt, gibt aber Anlass zu fortgesetzten Studien.

#### VERSUCHSTEIL

#### Thiosemicarbazone der Verbindung I

0,448 g 1-Methyl-cyclopenten-(3)-ol-(3)-on-(2) (aus Blasenteer nach Hellström isoliert<sup>5</sup>) wurden in 20 ml 50 %igem Äthylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,730 g Thiosemicarbazid in 40 ml Wasser versetzt. Nach einstündigem Sieden auf dem Wasserbad war die anfangs farblose Lösung schwach gelblich und nach 7 Stunden stark gelb. Es wurde in allem 20 Stunden lang erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurden die gebildeten, gelben Kristalle abfiltriert. Schmp. ca. 220° (Zers). Die Kristalle lösten sich in Dioxan und Eisessig völlig, in heissem Wasser und Alkohol teilweise, waren aber unlöslich in Benzol, Aceton und Chloroform. Beim Behandeln der Kristalle mit viel kochendem Wasser löste sich ein Teil. Die ungelöst verbliebenen, gelben Kristalle wurden so gleich aus der Lösung abfiltriert und mit viel heissem Wasser gewaschen. Schmp. 225—

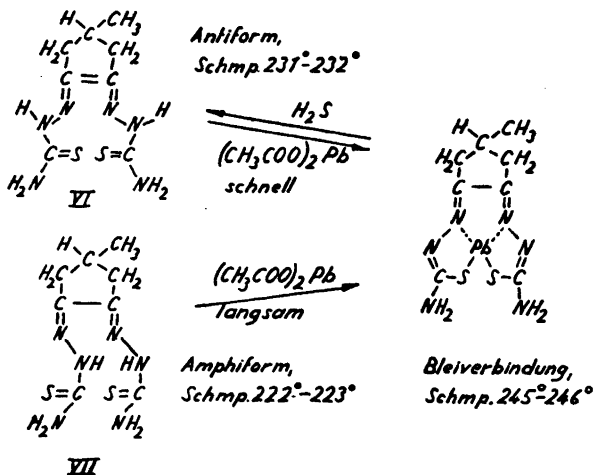


Fig. 2.

227° (Zers.) (Substanz Ia). Versuche, die Substanz umzukristallisieren, waren vergeblich. Über Löslichkeit siehe Tab. 1. — Aus dem warmen Filtrat begannen bald bräunliche Kristalle auszufallen (Substanz Ib), die abfiltriert wurden. Das Filtrat war jetzt farblos. Schmp. 237–238° (Zers.), nach Umkristallisation aus Äthylalkohol 242–244° (Zers.). Über Löslichkeit siehe Tab. 1. — Der Mischschmelzpunkt der Substanzen Ia und Ib betrug ca. 220° (Zers.), zeigte also Depression. Analysen, siehe Tab. 2.

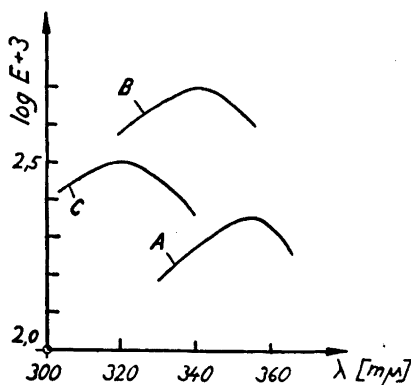


Fig. 3. Einige U.V.-Absorptionsspektren.

A: Verbindung IIa 10 mg/l in Dioxan, Absorpt. Max. bei  $\lambda = 340 \mu\text{m}$   
 B: Verbindung IIb 10 » » » » »  $\lambda = 354 \mu\text{m}$   
 C: Verbindung IIa wurde in Chloroform gelöst 15 Stunden mit U.V.-Licht bestrahlt. Es wurde eine Substanz erhalten, die jetzt wasserlöslich war. C stellt das Absorpt. spektrum dieser neuen Substanz in Dioxan dar. Absorpt. Max. bei  $\lambda = 320 \mu\text{m}$ . Als Verbindung IIb auf dieselben Weise belichtet wurde, wurde ihr Spektrum nicht verändert.

Tabelle 2. Analysen.

Substanz	C %	H %	N %	S %
C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , ber.	37,18	5,46	32,53	24,84
Substanz Ia, gef.	37,62	5,32	32,60	25,42
» Ib, »	37,68	5,22	32,95	24,48
» IIa, »	37,33	5,16	32,30	25,31
» IIb, »	37,18	5,01	32,10	24,61

## Thiosemicarbazone der Verbindung II

0,700 g 1-Methyl-cyclopenten-(2)-ol-(3)-on-(4) (durch Verseifung von 1-Methyl-cyclopentandion-3,4-dicarbon säure-2,5-diäthylester bereitet) wurden in 40 ml 50 %igem Äthylalkohol mit einer Lösung von 1,140 g Thiosemicarbazid in 50 ml Wasser versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt. Die Farbe der Lösung schlug bald nach gelb um und gelbe Kristalle begannen sich abzuscheiden. Nach einstündigem Sieden wurden die hellgelben Kristalle abfiltriert. Schmp. ca. 215° (Zers.) Löslichkeit siehe Tab. 1. — Beim Behandeln der Kristalle mit viel siedendem Wasser löste sich nur ein kleiner Teil. Die heiss abfiltrierten Kristalle wurden mit viel heissem Wasser gewaschen. Schmp. 220—222° (Zers.), nach Umkristallisation aus Methylalkohol 222—223° (Substanz IIa). Löslichkeit, siehe Tab. 1. — Das gelbbraunliche Filtrat wurde konzentriert. Aus der erkalteten Lösung kristallisierten hellbräunliche Kristalle, die bei 231—232° unter Zersetzung schmolzen (Substanz IIb). Das Filtrat war noch deutlich gelblich. Eine Umkristallisation wurde nicht unternommen, da die Ausbeute so gering war. Der Mischschmelzpunkt der Substanzen IIa und IIb betrug 212—215° (Zers.), zeigte also Depression. Analysen, siehe Tab. 2.

Tabelle 3. Tuberkulostatische Wirkung der Thiosemicarbazone Ia, Ib, IIa und IIb.\*

+++ Schneller, ++ guter, + schwacher, — kein Zuwachs.

Konzentration, µg/ml	0	0,05	0,5	5	50	500
Bakterienkultur		<i>Mycobact.</i>	<i>tuberculosis</i>	106		
Substanz Ia	+++	+++	+++	++	—	—
Substanz Ib	+++	+++	++	++	—	—
Substanz IIa	+++	+++	++	+	—	—
Substanz IIb	+++	++	+	—	—	—
Bakterienkultur		<i>Mycobact.</i>	<i>tuberculosis Parv.</i>			
Substanz Ia	+++	+++	++	+	—	—
Substanz Ib	+++	+++	+++	+++	—	—
Substanz IIa	+++	+++	+++	++	—	—
Substanz IIb	+++	++	—	—	—	—

## Bleiverbindungen

0,8 g der Verbindung IIa wurden in 100 ml Methylalkohol und 50 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 1,1 g Bleiacetat in 50 ml Methylalkohol hinzugefügt. Nach einiger Zeit fiel ein roter, kristallinischer Niederschlag aus, der abfiltriert und bei 70° getrocknet wurde. Schmp. 245—246° (Zers.). Die Substanz war löslich in Wasser und Methylalkohol, spärlich löslich in Chloroform, praktisch unlöslich in Benzol.

\* Versuche von Dr. N. Oker-Blom mit aus Patienten des Sanatoriums Nummela isolierten Stämmen.

*Analyse:* Aus 72,4 mg Substanz wurde das Blei als Chromat gefällt und jodometrisch titriert. 46 ml 0,100 N Natriumthiosulfat wurden verbraucht. 1 ml 0,100 N Natriumthiosulfat entspricht 0,6907 mg Pb. Gefunden 31,8 mg Pb oder 43,9 %. Ber. für  $C_8H_{12}N_6S_2Pb$  44,7 % Pb.

Aus der Verbindung IIb (Schmp. 231–232°) wurde mit Bleiacetat in derselben Weise wie oben sofort ein bei 245–246° (Zers.) schmelzender Niederschlag erhalten, der in Bezug auf Farbe, Aussehen und Löslichkeit in Wasser, Methylalkohol, Chloroform und Benzol der oben analysierten Bleiverbindung (aus Verbindung IIa erhalten) völlig ähnlich war.

## LITERATUR

1. Meyerfeld, J. *Chem. Ztg.* **36** (1912) 549.
2. Rojahn, C. A. und Rühl, F. *Arch. Pharm.* **264** (1926) 211.
3. Enkvist, T. *Acta Chem. Scand.* **8** (1954) 51.
4. Hesse, G. und Böckmann, K. *Ann.* **563** (1949) 53.
5. Hellström, N. *Kgl. Tek. Högskol. Handl.* **1947** No. 4.
6. Spinks, A. *Brit. J. Pharmacol.* **6** (1951) 35.

Eingegangen am 14. Dezember, 1955.