

86. Emil Buchta: *N*⁴-[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamide.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Erlangen.]

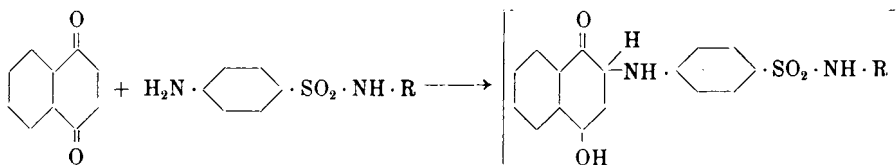
(Eingegangen am 5. April 1944.)

Eine der bekanntesten Reaktionen des *p*-Benzochinons ist die Umsetzung mit Anilin, wobei als Endprodukt 2.5-Dianilino-*p*-benzochinon entsteht.

Th. Zincke und Plimpton¹⁾ haben diese Reaktion auf das Naphthochinon-(1.4) übertragen und daraus durch kurzes Erwärmen mit überschüssigem Anilin in alkoholischer Lösung 2-Anilino-naphthochinon-(1.4) dargestellt. Auch kernsubstituierte Anilinabkömmlinge, wie die drei isomeren Aminophenole²⁾ und *o*-, *m*- und *p*-Amino-benzoessäure³⁾ addieren sich an Naphthochinon-(1.4). *p*-Phenylendiamin, Benzidin, *p*-Amino-diphenyl usw. als Vertreter einfach gebauter Diamine konnten ebenfalls mit Naphthochinon-(1.4) umgesetzt werden, wie R. Pummerer und K. Braß⁴⁾, in einer Arbeit über Küpenfarbstoffe berichten.

Überblickt man die Arbeiten über die Reaktion der verschiedensten Amine mit Naphthochinon-(1.4), so führen sie alle zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß immer Monoanilinoverbindungen entstehen, da der Aminrest nur in die 2- oder 3-Stellung des Chinons eintreten kann. Eine zweifache Substitution in der *o*-Stellung wurde niemals beobachtet, was auch mit den Erfahrungen in der *p*-Benzochinonreihe in Einklang steht, wo zwei Aminreste nur dann eintreten, wenn die *p*-Stellung des Chinons unbesetzt ist. Anile oder Anilinoanile, wie sie vereinzelt in der Naphthochinon-(1.2)-Reihe bekannt sind, kennt man beim Naphthochinon-(1.4) nicht.

Der Gedanke lag nahe, das sehr reaktionsfähige Naphthochinon-(1.4) auch auf *p*-Sulfanilamid und dessen in der Säureamid-Gruppe *N*-monosubstituierte Derivate einwirken zu lassen und die neugewonnenen Verbindungen pharmakologisch zu prüfen. Erhitzt man derartige Sulfonamide mit Naphthochinon-(1.4) im molekularen Verhältnis 1 : 2 in alkoholischer Lösung unter Zusatz von etwas Eisessig, so addiert sich nach einem allgemein gültigen Schema in der ersten Phase das Sulfonamid in 1.4-Stellung an Sauerstoff und Kohlenstoff zum Reaktionsprodukt I, das sich sogleich in das Naphthohydrochinon-(1.4)-2-Derivat II umlagert. Die Umsetzung kommt jedoch hier nicht zum Stillstand, sondern der Anlagerung folgt eine Oxydation zum *N*⁴-Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)-sulfanilamid III, die durch das zweite Naphthochinonmolekül bewirkt wird.



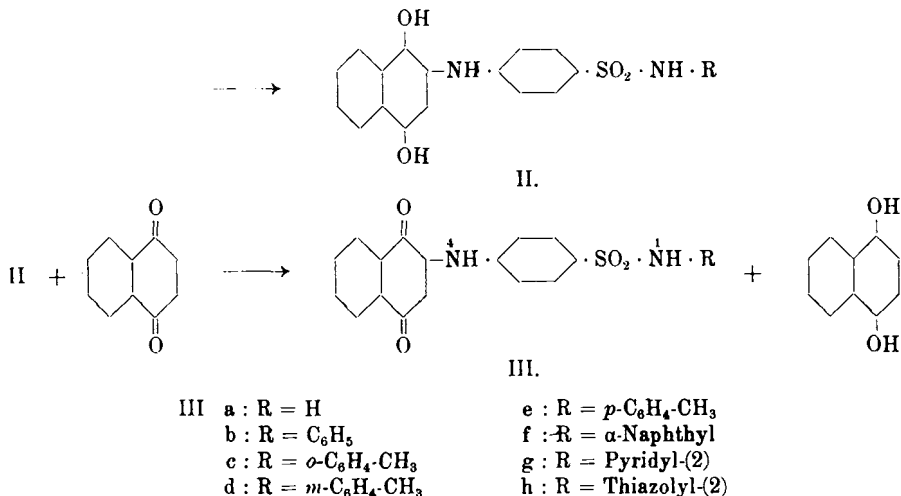
I.

1) B. 12, 1645 [1879].

2) E. Großmann, Journ. prakt. Chem. [2] 92, 370 [1915].

3) R. Hauschka, Journ. prakt. Chem. [2] 90, 447 [1914].

4) B. 44, 1647 [1911].



In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung einiger neuer, auf diese Weise entstehender Sulfonamidverbindungen beschrieben.

Die Anfänge der Untersuchungen gehen auf das Jahr 1942 zurück, als mir vom Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie A.-G. Sulfapyridin und Sulfathiazol freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden⁵⁾. Der chemische Teil der Arbeit war bereits abgeschlossen, als im Chem. Zentralblatt das Referat einer Veröffentlichung von Bertil Sjögren und Evert Berlin⁶⁾ über „Sulfanilamide mit N¹-Substituenten aus der Naphthalinreihe“ erschien, in welcher auch das von mir erhaltene N⁴-[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamid (IIIa) beschrieben wird. Zur Darstellung der Verbindungen werden von den genannten Autoren Methylamino- oder Methoxyamino-naphthaline durch Kochen mit Acetylsulfanylchlorid in Pyridin oder in Aceton unter Zusatz von Natriumbicarbonat umgesetzt; anschließend werden die Acetylverbindungen zu den freien Aminen verseift. Die Stoffe waren in vitro gegen Pneumokokken und E.coli wirksam. Über die Wirksamkeit des N⁴-Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)-sulfanilamids werden jedoch keine Angaben gemacht.

Das Werk Elberfeld der I. G. Farbenindustrie A.-G. hat sich auf meine Bitte entgegenkommenderweise bereit erklärt, die pharmakologische Prüfung meiner neuen Sulfonamidpräparate durchzuführen⁷⁾.

Von den acht Präparaten der vorliegenden Arbeit wurden vier im Tierversuch geprüft. Das Ergebnis war folgendes: Das N⁴-[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamid (IIIa) und das N⁴-[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamid (IIIb) waren bei der Streptokokken- und Pneumokokkeninfektion der Maus wirkungslos. N⁴-[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfapyridin (IIIg) und -sulfathiazol (IIIh) zeigten, im Vergleichsversuch mit Sulfapyridin und Sulfathiazol eingesetzt, bei der Streptokokkeninfektion der Maus keine Wirkung. Die beiden letzten Präparate waren auch bei der Pneumokokkeninfektion (Typ I) und der Paratyphusinfektion der Maus sowie bei der Tuberkuloseinfektion des Meerschweinchens wirkungslos.

⁵⁾ Schreiben vom 29. Juli 1942.

⁶⁾ C. 1943 I, 1774 (Heft Nr. 17 vom 28. April 1943).

⁷⁾ Briefliche Mittel. durch Hrn. Dr. Mietzsch vom 8. Juni 1943.

Für die Durchführung der Tierversuche und für Überlassung von Präparaten spreche ich auch an dieser Stelle der Leitung des Werkes Elberfeld der I. G. Farbenindustrie A.-G., insbesondere Herrn Dr. Mietzsch, meinen besten Dank aus.

Beschreibung der Versuche.

N^4 - [Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)] - sulfanilamid (IIIa): Zu 1.75 g Sulfanilsäureamid in 50 ccm heißem Alkohol werden 3.20 g Naphthochinon-(1.4) gegeben, wobei sich die Lösung rot färbt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird die unter Rückfluß erhitzte Lösung mit 5 ccm Eisessig versetzt und noch weiter $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Die Farbe der Lösung wird immer tiefer rot und gegen Versuchsende scheiden sich die ersten Kristalle ab. Nach dem Erkalten wird filtriert, zuerst mit Alkohol, dann mit Äther nachgewaschen. Rohausb. 1.70 g (= 51% d. Th.). Rotorange-farbene Blättchen aus Alkohol. Schmp. 293—294° (Zers.)⁸⁾.

$C_{16}H_{12}O_4N_2S$. Ber. C 58.53, H 3.68, N 8.53, S 9.76.
Gef. C 58.79, H 3.89, N 8.73 (Mikro-Dumas), S 9.81.

N^4 - [Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)] - sulfanilanilid (III b): 3.20 g Naphthochinon-(1.4) werden zu einer heißen Lösung von 2.50 g Sulfanilsäureanilid in 50 ccm Alkohol gegeben. Die rote Lösung erhitzt man unter Rückfluß und versetzt nach 30 Min. mit 5 ccm Eisessig. Nach weiteren 30 Min. Kochen ist der Versuch beendet, Lösungs-farbe am Schluß dunkelrot. Das mit Alkohol und Äther gewaschene Rohprodukt wiegt 2.20 g (= 54% d. Th.). Unter dem Mikroskop orange-farbene Stäbchen. Schmp. aus Alkohol 249—250°.

$C_{22}H_{16}O_4N_2S$. Ber. C 65.33, H 3.99, N 6.93, S 7.93.
Gef. C 65.49, H 4.09, N 6.73 (Mikro-Dumas), S 7.86.

N^4 - [Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)] - sulfanil-*o*-toluidid (IIIc): Zu 2.70 g Sulfanilsäure-*o*-toluidid in 50 ccm heißem Alkohol gibt man 3.20 g Naphthochinon-(1.4). Nach $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen der roten Lösung unter Rückfluß versetzt man mit 5 ccm Eisessig und kocht noch $\frac{1}{2}$ Stde. Die aus der dunkelroten Lösung ausgeschiedenen Kristalle werden mit Alkohol, dann mit Äther gewaschen. Rohausb. 1.80 g (= 43% d. Th.). Rote Tafeln aus Alkohol. Schmp. 271—272° (Zers.).

$C_{23}H_{16}O_4N_2S$. Ber. C 66.01, H 4.34, N 6.70, S 7.66.
Gef. C 66.30, H 4.65, N 6.95 (Halbmikro-Dumas), S 7.75.

N^4 - [Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)] - sulfanil-*m*-toluidid (III d): Darstellung analog IIIc. Ausb. an Rohprodukt 1.40 g (= 33% d. Th.). Rote Prismen aus Alkohol. Schmp. 249—250°.

$C_{23}H_{18}O_4N_2S$. Ber. C 66.01, H 4.34, N 6.70, S 7.66.
Gef. C 66.05, H 4.50, N 6.76 (Mikro-Dumas), S 7.58.

⁸⁾ Alle Schmelzpunkte wurden im Kupferblock mit abgekürztem Thermometer bestimmt und sind unkorrigiert.

N^4 -[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanil-*p*-toluidid (IIIe): Darstellung analog IIIc. Ausb. an Rohprodukt 2.50 g (= 60% d. Th.). Dunkelrote Tafeln aus Alkohol. Schmp. 253—254°.

$C_{23}H_{18}O_4N_2S$. Ber. C 66.01, H 4.34, N 6.70, S 7.66.
Gef. C 66.67, H 4.57, N 6.18 (Halbmikro-Dumas), S 7.34.

N^1 -Naphthyl-(1)- N^4 -[naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamid (III f): 3.00 g Sulfanilsäure- α -naphthylamid werden heiß in 50 ccm Alkohol gelöst. Dazu gibt man 3.20 g Naphthochinon-(1.4). Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird die unter Rückfluß erhitze rote Lösung mit 5 ccm Eisessig versetzt und noch $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Lösungsfarbe am Schluß tiefrot. Die abgeschiedenen Krystalle werden mit Alkohol und Äther gewaschen. Rohausb. 2.40 g (= 52% d. Th.). Rote Blättchen aus Alkohol. Schmp. 236—237°.

$C_{26}H_{18}O_4N_2S$. Ber. C 68.71, H 3.99, N 6.17, S 7.05.
Gef. C 68.86; H 4.22, N 6.34 (Halbmikro-Dumas), S 7.12.

N^1 -Pyridyl-(2)- N^4 -[naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamid, N^4 -[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfapyridin (IIIg): 3.20 g Naphthochinon-(1.4) werden heiß in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 2.50 g Sulfapyridin und 10 ccm Eisessig 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich rot, und nach etwa 15 Min. scheiden sich die ersten Krystalle ab. Das mit Alkohol und Äther gewaschene Rohprodukt wiegt 2.20 g (= 54% d. Th.). Rote Blättchen aus Alkohol + Pyridin (1:1). Schmp. 278—279°.

$C_{21}H_{15}O_4N_3S$. Ber. C 62.21, H 3.73, N 10.37, S 7.91.
Gef. C 62.35, H 3.89, N 10.43 (Halbmikro-Dumas), S 7.77.

N^1 -Thiazolyl-(2)- N^4 -[naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfanilamid, N^4 -[Naphthochinon-(1.4)-yl-(2)]-sulfathiazol (IIIh): Zu 3.20 g Naphthochinon-(1.4) in 50 ccm heißem Alkohol gibt man 2.60 g Sulfathiazol und 10 ccm Eisessig und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Aus der roten Lösung beginnen sich nach etwa 20 Min. Krystalle abzuschneiden. Man filtriert ab und wäscht mit Alkohol und Äther nach. Ausb. an Rohprodukt 2.10 g (= 51% d. Th.). Braune Tafeln aus Alkohol + Pyridin (1:1). Schmp. 271—272° (Zers.).

$C_{19}H_{13}O_4N_3S_2$. Ber. C 55.46, H 3.18, N 10.21, S 15.58.
Gef. C 55.63, H 3.42, N 10.20 (Halbmikro-Dumas), S 15.55.

87. Theodor Wagner-Jauregg und Anneliese Wildermuth: Übersaure Salze von Phosphorsäureestern.

[Aus d. Chem. Abteilung des Forschungsinstituts f. Chemotherapie, Frankfurt a. Main.]
(Eingegangen am 17. April 1944.)

Vor einiger Zeit konnten wir zeigen, daß der durch Einwirkung von 1 Mol. $POCl_3$ auf 1 Mol. Cholesterin in Pyridin erhältliche Cholesterinphosphorsäureester¹⁾ übersaure Alkalisalze liefert, in denen auf

¹⁾ H. v. Euler u. Mitarb., B.62, 2451 1720 [1929].