

Zusatz von Benzoylcarbinol kombiniert. Statt Bleihydroxyd kann man auch, wie schon *Loew* fand¹⁴⁾, die billigere Bleiglätte verwenden. Die präparative Durcharbeitung der Katalyse mit Bleihydroxyd und Benzoylcarbinol ist noch nicht abgeschlossen. Es ist aber schon jetzt zu sagen, daß die Formaldehyd-Kondensation so bei ganz schwach alkalischer und sogar noch bei schwach saurer Reaktion unter milden Temperaturbedingungen sehr glatt verläuft.

Aus der Reaktionslösung erhielten wir ein Osazon, das ohne weitere Reinigung die ungefähre Zusammensetzung des Glycerinaldehyd-osazons hatte. Es war selbstverständlich nicht einheitlich, man ersieht aber immerhin schon, daß Benzoylcarbinol die Bildung der niedrigmolekularen Kondensationsprodukte begünstigt.

Vielleicht sind diese Versuche auch nicht ganz ohne Bedeutung

für das Assimilations-Problem. Wenn es mit einfachen katalytischen Mitteln gelingt, Formaldehyd sehr rasch in Glycerinaldehyd zu verwandeln, so gewinnt die alte *Baeyersche Assimilations-Theorie*¹⁵⁾ damit erneut an Interesse. Man kann dann erwarten, daß auch die Pflanze mit Hilfe spezifischer Fermente zur Formaldehyd-Kondensation befähigt ist.

„Bedenkt man, daß die Assimilation der Kohlensäure durch die Pflanzen die Grundbedingung für die Existenz der lebenden Wesen ist, so muß auch die kleinste Beobachtung, welche zur Aufklärung dieses geheimnisvollen Vorganges führen kann, wertvoll erscheinen“¹⁷⁾.

Eingeg. am 22. Sept. 1948. [A 145]

¹⁶⁾ A. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 66–68 [1870].

¹⁷⁾ E. Fischer, ebenda 22, 361 [1889].

Die chemotherapeutische Wirksamkeit des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons und seiner Derivate

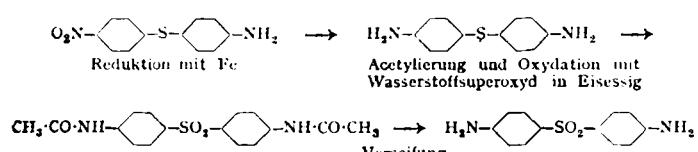
Von Dr. PAUL PÖHLS, Wuppertal-Elberfeld

Aus dem Wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld

Im Gegensatz zu der überaus stürmischen chemischen und chemotherapeutischen Entwicklung der Sulfonamide, angefangen vom 4-Aminobenzolsulfonamid (Prontalbin) selbst, über das Prontosil, die Ulirone, Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfapyrimidin, hat das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und seine Derivate in weit aus bescheidenerem Maße zu chemotherapeutisch wichtigen und brauchbaren Resultaten geführt.

Nachdem 1937 unabhängig und gleichzeitig von englischer¹⁾ und französischer²⁾ Seite auf die antibakterielle Wirksamkeit des 1908 von *Fromm* und *Wittmann*³⁾ beschriebenen 4,4'-Diaminodiphenylsulfons hingewiesen, und vergeblich versucht worden war, die Diacetyl-Verbindung⁴⁾ als „Rodilone“ in die Praxis einzuführen, habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. *Behnisch* dieses Gebiet systematisch untersucht. Die Auswertung der hergestellten Verbindungen lag in den Händen des Herrn Prof. Dr. *Domagk*⁵⁾.

Die Darstellung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons nach *Fromm* und *Wittmann* aus p-Nitrochlorbenzol und Natriumsulfid, mit anschließender Oxydation des 4,4'-Dinitrodiphenylsulfids zum Sulfon und Reduktion der Nitro-Gruppen ist unbefriedigend in der Ausbeute und für die Herstellung größerer Mengen nicht brauchbar. Zunächst stand uns das bei der fabrikatorischen Herstellung des 4-Aminobenzolsulfonamids als Nebenprodukt anfallende 4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfon zur Verfügung, aus dem durch Verseifung die freie Base leicht gewonnen werden kann. Versuche, dieses Nebenprodukt, das in kleinen Mengen bei der Behandlung von Acetanilid mit Chlor-sulfinsäure anfällt, zu einem Hauptprodukt zu machen, blieben ohne praktischen Erfolg. Dagegen bewährte sich als Ausgangsmaterial das 4-Nitro-4'-amino-diphenylsulfid, das mit guter Ausbeute aus p-Nitrochlorbenzol und Natriumsulfid in Wasser bei 100° gewonnen werden kann. Die Herstellung geschah nach folgendem Reaktionsschema:



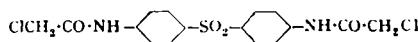
Als weiteres gutes Ausgangsmaterial erwies sich das 4,4'-Dichlordiphenylsulfon, leicht darstellbar aus p-Chlorbenzolsulfochlorid und Chlorbenzol in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln. Durch Einwirkung von konzentriertem, wäß-

rigem Ammoniak bei 220°, unter Druck, in Gegenwart von Kupferpulver entsteht unter Austausch der Chlor-Atome gegen die Amino-Gruppen das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon fast quantitativ⁶⁾.

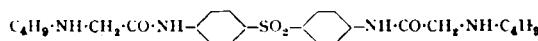
Wie bei den Sulfonamiden gilt auch hier das „Para-Prinzip“, d. h., die Amino-Gruppen müssen in Para-Stellung zur Sulfon-Gruppe stehen. Substitution in den beiden Benzolkernen führt zu weniger wirksamen Grundverbindungen, so daß sich unsere Untersuchungen in der Folgezeit fast ausschließlich auf das 4,4'-Diamino-diphenylsulfon beschränkten.

Belderseits gleichartige Substitution

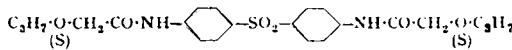
Anfängliche Acylierungsversuche mit verschiedenen Säurechloriden wie Diäthylessigsäurechlorid, Isobuttersäurechlorid, Isovaleroylchlorid, Hexahydrobenzoylchlorid, Diphenylessigsäurechlorid, höheren homologen aliphatischen Säurechloriden, führten nur in der aliphatischen Reihe zu wirksamen Verbindungen, zeigten jedoch keinen Vorteil gegenüber der einfachsten Verbindung dieser Reihe, der Diacetyl-Verbindung. Das Gleiche gilt für Substanzen, die aus dem Umsetzungsprodukt von Chlor-acetylchlorid mit Diaminodiphenylsulfon, der Bis-chlor-acetylarnino-Verbindung:



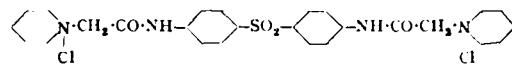
durch Austausch beider Chloratome gegen aliphatische Amine z.B.



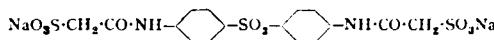
Alkoxy- und Alkylmercapto-Gruppen, z. B.



entstanden. Interessant ist, daß durch Anlagerung der Bis-chlor-acetylarnino-Verbindung an Pyridin zur wasserlöslichen Bis-pyridinium-Verbindung



oder durch Austausch der beiden Chloratome gegen die Sulfosäure-Gruppe mit Natriumsulfit



völlig wirkungslose Substanzen entstehen.

Beinerkenswert ist ferner, daß die Di-benzoyl-Verbindung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons nur wenig Wirkung besitzt. Ist der Benzol-Kern der Benzoyl-Gruppe durch eine Carboxyl-

¹⁾ *Buttle* u. a., *Lancet* 1937, I, 1331.

²⁾ *Fourneau* u. a., *C. r. hebdo. Séances Acad. Sci.* 204, 1763 [1937].

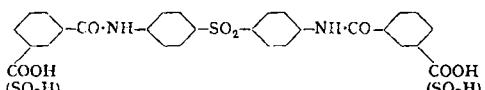
³⁾ *Ber. dtsch. chem. Ges.* 41, 2264 [1908].

⁴⁾ *Fourneau* u. a., *C. r. hebdo. Séances Acad. Sci.* 205, 299 [1937].

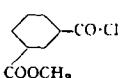
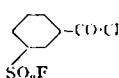
⁵⁾ In vorliegender Arbeit haben wir uns bewußt auf eigene Untersuchungen beschränkt, die seit 1937 durchgeführt wurden. Eine umfassende Zusammenstellung über Sulfone, die auch Arbeiten anderer Forscher einbezieht, findet sich bei *Mietzsch*: *Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen*. Beilage 54 dieser Ztschr., Berlin 1945.

⁶⁾ F.P. 844220 *Laboratoires Francais de Chimiothérapie* und André Girard; F.P. 829926 *O. Farbenindustrie A.G.*

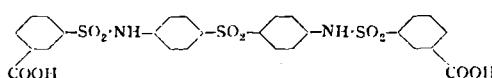
oder Sulfosäure-Gruppe substituiert, tritt eine Wirkungsverbesserung ein, wobei die Sulfosäure-Gruppe stärker verbesernd wirkt als die Carboxyl-Gruppe. Die Darstellung dieser Verbindungen



geschieht durch Umsetzung des Diaminodiphenylsulfons mit Benzoylchlorid-3-sulfofluorid bzw. Benzoyl-chlorid-3-carbonsäure-methylester

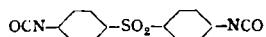


Durch gelinde Verseifung wird die Sulfofluorid- bzw. Carbonsäure-methylester-Gruppe in die entsprechende Säure übergeführt. Die Säurechloride entstehen aus der Benzolsulfochlorid-3-carbonsäure durch Überführung des Sulfochlorids in das Sulfofluorid mit Natriumfluorid in Wasser und anschließender Behandlung der Carbonsäure mit Thionylchlorid oder Überführung des Isophtalsäure-dimethylesters in den Monoester und anschließender Behandlung mit Thionylchlorid. Im Gegensatz zu diesen löslichen Bis-carbonamid-Verbindungen ist die entsprechende Bis-sulfonamid-Verbindung:

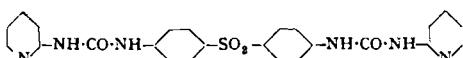


hergestellt aus dem Diaminodiphenylsulfon mit Benzolsulfochlorid-3-carbonsäure in Pyridin, fast wirkungslos.

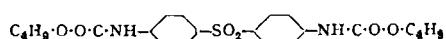
Wird das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon in einem inerten Lösungsmittel mit Phosgen behandelt, so entsteht zunächst das Bis-carbaminsäurechlorid, das bei höherer Temperatur Salzsäure abspaltet unter Bildung des Diphenylsulfon-4,4'-di-isocyanats



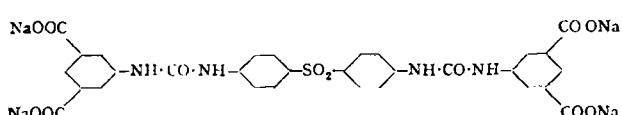
das als Ausgangsprodukt für die Darstellung der verschiedensten Verbindungen Verwendung fand. So wurden mit aliphatischen und heterocyclischen Aminen wie Aminopyridin, Aminochinolin die entsprechenden Harnstoffe, z. B.



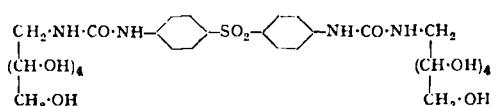
mit Alkoholen die entsprechenden Urethane gewonnen, z. B.



Amino-Verbindungen mit löslich machenden Gruppen, wie Glykokoll, 1-Aminobenzol-3,5-dicarbonsäure, Glucamin, wurden ebenfalls mit dem Di-isocyanat umgesetzt und wasserlösliche Verbindungen erhalten, z. B.

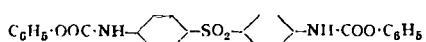


oder



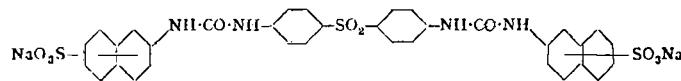
die jedoch in der Wirksamkeit erheblich hinter dem Diacetyl-Produktes stehen.

Das Diphenylurethan des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons,



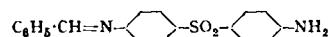
das wir in Analogie zu anderen, in Leverkusen von Herrn Dr. Rohm durchgeführten Arbeiten herstellten, spaltet in wäßriger Lösung beim Kochen mit wasserlöslichen Amino-Verbindungen, so z. B. Aminosulfosäuren der verschiedensten Art, Phenol ab,

unter Bildung von wasserlöslichen Harnstoffen. Auf diese Weise gelingt es, Harnstoffe des Diamino-diphenylsulfons mit Sulfosäure-Gruppen aufzubauen, und z. B. Verbindungen folgender Konstitution zu erhalten:

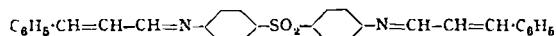


Eine große Variationsmöglichkeit erlaubt es, die verschiedensten Sulfosäuren herzustellen, wobei die 2-Naphthylaminsulfosäuren, unter ihnen die 2-Naphthylamin-3,6-disulfosäure sich besonders bewährten. Diese wasserlöslichen Harnstoffe reichen jedoch in ihrer Wirksamkeit nicht an die folgenden, in die Praxis eingeführten Verbindungen heran.

In den Kreis der Untersuchungen wurden auch die Schiffischen Basen einbezogen, wobei je nach der Art des eingesetzten Aldehyds und der Reaktionsbedingungen mono- oder disubstituierte Diamino-diphenylsulfone entstehen. So gibt Benzaldehyd beim Kochen in alkoholischer Lösung mit dem Diaminodiphenylsulfon die Monobenzal-Verbindung

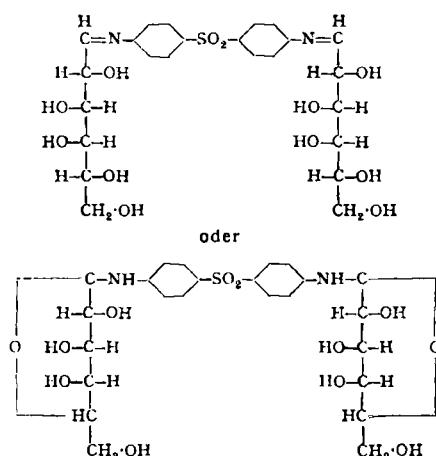


Zimtaldehyd unter den gleichen Versuchsbedingungen die Dicinnamyliden-Verbindung



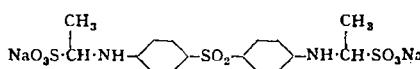
Benzaldehyd gibt erst bei höheren Temperaturen in der Schmelze das Dibenzal-Produkt.

Praktisch wertvolle Substanzen wurden aber erst bei der Anwendung von Zuckern erhalten. Glucose, Galaktose, Mannose, Arabinose, Maltose und andere geben mit Diaminodiphenylsulfon in methanolischer Lösung in Gegenwart von Katalysatoren hochwirksame, wasserlösliche Verbindungen, wovon das Di-galaktosid von uns in reinem, krystallinischem Zustand erhalten und 1941 unter dem Namen „Tibatin“ in den Handel gebracht wurde.



Intramuskulär und intravenös, ist es in Tagesdosen bis zu 10 g gut verträglich und wird besonders bei schwerer Puerperal-Sepsis und otogener Sepsis angewandt. Hochprozentige wäßrige Lösungen sind für die Sterilisierung genügend stabil, verdünntere Lösungen können durch entsprechenden Zusatz von Zucker stabil gemacht werden⁷⁾.

Das Kondensationsprodukt aus 4,4'-Diaminodiphenylsulfon mit 2 Mol Formaldehyd-bisulfit ist überraschenderweise völlig wirkungslos, während die entsprechende Verbindung mit Acetaldehyd-bisulfitanatrium



in der Wirksamkeit dem Tibatin gleichkommt und als „Baludon“ erfolgreich in der Veterinärmedizin angewandt wird. Auch hier ist die 60%ige wäßrige Lösung sterilisierbar.

⁷⁾ Es sei erwähnt, daß auch andere Arbeitskreise sich mit dem Problem beschäftigt haben, das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon durch Umsetzung mit Zuckern wasserlöslich und verträglich zu machen, z. B. die Wellcome Foundation und die Firma Schering.

