

Zusatz von Benzoylcarbinol kombiniert. Statt Bleihydroxyd kann man auch, wie schon *Loew* fand¹⁴⁾, die billigere Bleiglätte verwenden. Die präparative Durcharbeitung der Katalyse mit Bleioxyd 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 Glyceraldehyd-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 Glyceraldehyd zu verwandeln, so gewinnt die alte *Baeyersche* Assimilations-Theorie¹⁵⁾ 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]

¹⁵⁾ 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

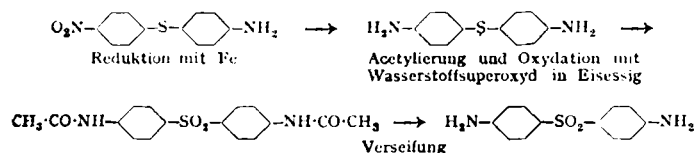
Von Dr. PAUL PÖHLS, Wuppertal-Elberfeld

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'-Diacetyl-amino-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 Chlorsulfonsäure 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:



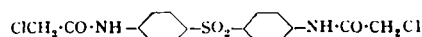
Als weiteres gutes Ausgangsmaterial erwies sich das 4,4'-Dichlordiphenylsulfon, leicht darstellbar aus p-Chlorbenzolsulfochlorid und Chlorbenzol in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln. Durch Einwirkung von konzentriertem, wäß-

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⁾.

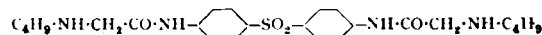
Wie bei den Sulfonamiden gilt auch hier das „Para-Prinzip“, d. h., die Amino-Gruppen müssen in Para-Stellung zur Sulfon-Gruppe stehen. Substitution in den beiden Benzol-Kernen führte zu weniger wirksamen Grundverbindungen, so daß sich unsere Untersuchungen in der Folgezeit fast ausschließlich auf das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

Beiderseits gleichartige Substitution

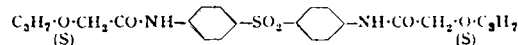
Anfängliche Acylierungsversuche mit verschiedenen Säurechloriden wie Diäthylessigsäurechlorid, Isobuttersäurechlorid, Isovaleroylchlorid, Hexahydrobenzoylchlorid, Diphenylessigsäurechlorid, höheren homologen aliphatischen Säurechloriden, führten nur in der aliphatischen Reihe zu wirksamen Verbindungen,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



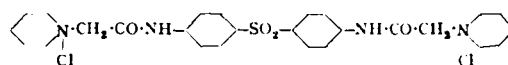
durch Austausch beider Chloratome gegen aliphatische Amine z. B.



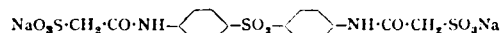
Alkoxy- und Alkylmercapto-Gruppen, z. B.



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



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



völlig wirkungslose Substanzen entstehen.

Beimerkenswert 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. hebdom. Séances Acad. Sci. 204, 1763 [1937].

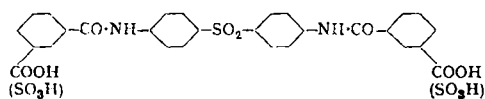
³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2264 [1908].

⁴⁾ *Fourneau* u. a., C. r. hebdom. 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. Beiheft 54 dieser Ztschr., Berlin 1945.

⁶⁾ F.P. 844220 Laboratoires Français de Chimiothérapie und André Girard; F.P. 829926 I.G. Farbenindustrie A.G.

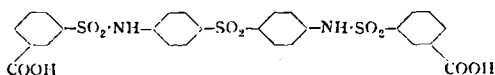
oder Sulfosäure-Gruppe substituiert, tritt eine Wirkungsverbesserung ein, wobei die Sulfosäure-Gruppe stärker verbessernd wirkt als die Carboxyl-Gruppe. Die Darstellung dieser Verbindungen



geschieht durch Umsetzung des Diaminodiphenylsulfons mit Benzoylchlorid-3-sulfofluorid bzw. Benzoylchlorid-3-carbonsäuremethylester

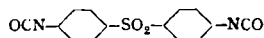


Durch gelinde Verseifung wird die Sulfofluorid- bzw. Carbonsäuremethylester-Gruppe in die entsprechende Säure übergeführt. Die Säurechloride entstehen aus der Benzolsulfochlorid-3-carbonsäure durch Überführung des Sulfochlorids in das Sulfofluorid mit Natriumfluorid in Wasser und anschließender Behandlung 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:

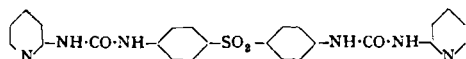


hergestellt aus dem Diaminodiphenylsulfon mit Benzolsulfochlorid-3-carbonsäure in Pyridin, fast wirkungslos.

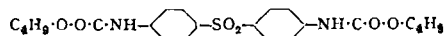
Wird das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon in einem inerten Lösungsmittel mit Phosgen behandelt, so entsteht zunächst das Bis-carbaminsäurechlorid, das bei höherer Temperatur Salzsäure abspaltet unter Bildung des Diphenylsulfon-4,4'-di-isocyanats



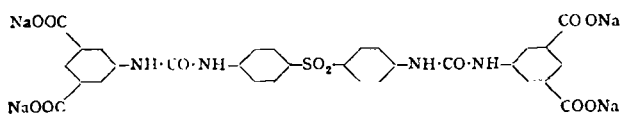
das als Ausgangsprodukt für die Darstellung der verschiedensten Verbindungen Verwendung fand. So wurden mit aliphatischen und heterocyclischen Aminen wie Aminopyridin, Aminochinolin die entsprechenden Harnstoffe, z. B.



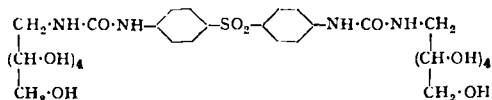
mit Alkoholen die entsprechenden Urethane gewonnen, z. B.



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.

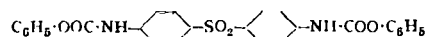


oder



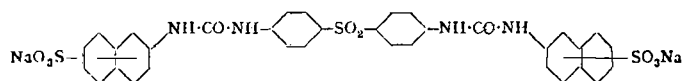
die jedoch in der Wirksamkeit erheblich hinter der des Diacetyl-Produktes stehen.

Das Diphenylurethan des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons,



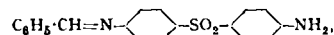
das wir in Analogie zu anderen, in Leverkusen von Herrn Dr. Rohm durchgeführten Arbeiten herstellten, spaltet in wässriger Lösung beim Kochen mit wasserlöslichen Amino-Verbindungen, so z. B. Aminosulfosäuren der verschiedensten Art, Phenol ab,

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:

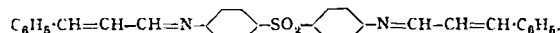


Eine große Variationsmöglichkeit erlaubt es, die verschiedensten Sulfosäuren herzustellen, wobei die 2-Naphthylamin-sulfosäuren, unter ihnen die 2-Naphthylamin-3,6-disulfosäure sich besonders bewährten. Diese wasserlöslichen Harnstoffe reichen jedoch in ihrer Wirksamkeit nicht an die folgenden, in die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

In den Kreis der Untersuchungen wurden auch die Schiff-schen 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

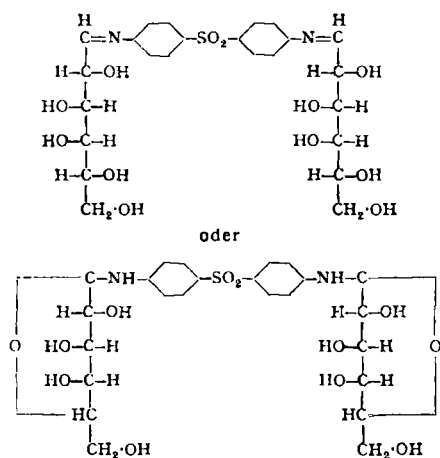


Zimtaldehyd unter den gleichen Versuchsbedingungen die D-cinnamyliden-Verbindung



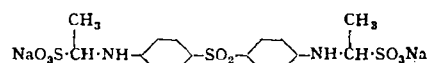
Benzaldehyd gibt erst bei höheren Temperaturen in der Schmelze das Dibenzal-Produkt.

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-bisulfitnatrium



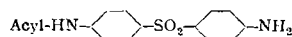
in der Wirksamkeit dem Tibatin gleichkommt und als „Baludon“ erfolgreich in der Veterinärmedizin angewandt wird. Auch hier ist die 60%ige wässrige Lösung sterilisierbar.

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.

Halbseitig substituierte 4,4'-Diaminodiphenylsulfone

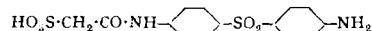
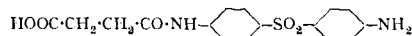
Im Laufe der Arbeiten stellte sich heraus, daß die halbseitig substituierten 4,4'-Diaminodiphenylsulfone in der Regel eine größere Wirkung entfalten, als die di-substituierten. Ausgangsverbindung war wiederum das 4-Amino-4'-nitro-diphenylsulfid, das in der Amino-Gruppe in gewünschter Weise substituiert wurde. Nach anschließender Oxydation des Sulfids zum Sulfon wurde die Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduziert. Auf diese Weise wurden dargestellt:

Monoacyl-Verbindungen

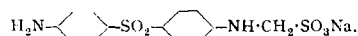


bei denen die Iso-valeroylamino-Verbindung die beste Wirksamkeit entfaltet,

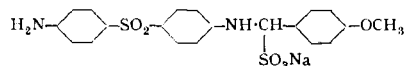
lösliche monosubstituierte Verbindungen



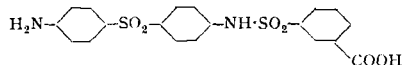
von denen die letztgenannte in der Wirksamkeit dem Tibatin nicht nachsteht. In diesen Fällen wurde das 4-Amino-4'-nitro-diphenylsulfid mit Bernsteinsäureanhydrid bzw. mit Chloracetylchlorid umgesetzt, oxydiert, die Chlor-Verbindung mit Natriumsulfit in die Sulfosäure übergeführt und anschließend die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert. Im Falle der Sulfosäure ist die Steigerung der Wirksamkeit besonders bemerkenswert, da die Bis-sulfosäure, wie bereits erwähnt, völlig wirkungslos ist. Das selbe gilt von der Mono-formaldehyd-bisulfit-Verbindung



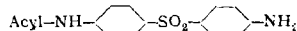
Eine wesentliche Wirkungssteigerung gegenüber dem disubstituierten Produkt wurde auch bei dem Anlagerungsprodukt von Natriumbisulfit an das Kondensationsprodukt von 1 Mol Anisaldehyd an 4,4'-Diamino-diphenylsulfon



beobachtet, ebenso wie bei der Monosulfonamid-Verbindung

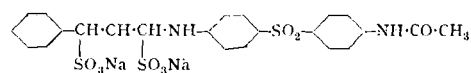


Die Monoacyl-Verbindungen der allgemeinen Formel

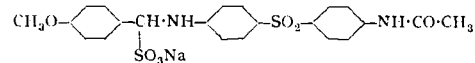


z. B. die Acetyl-Verbindung, wurden in der zweiten Amino-Gruppe in verschiedener Weise substituiert.

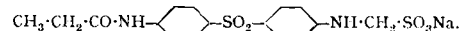
Die Umsetzung der Mono-acetyl-Verbindung mit verschiedenen Aldehyden, wie Zimtaldehyd, Anisaldehyd, o-Oxybenzaldehyd, Piperonal, p-Chlor-, p-Methyl-benzaldehyd, Propion- und Crotonaldehyd führte zu sehr gut wirksamen Verbindungen, von denen die durch Anlagerung von Natriumbisulfit löslich gemachten



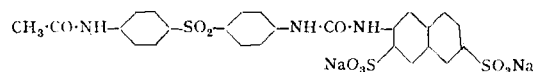
und



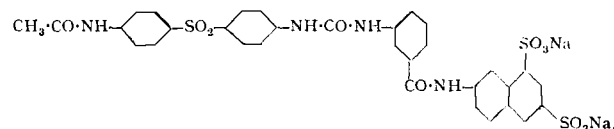
fast so gut wie Tibatin wirken, ebenso wie die durch Formaldehyd-bisulfitnatrium löslich gemachten Monopropionyl- und Mono-methoxyacetyl-amino-Verbindungen, z. B.



Weiter konnten über die Phenylurethane mit Amino-naphthalinsulfosäuren lösliche Harnstoffe hergestellt werden, z. B.:



die in ihrer Wirksamkeit weit besser waren, als die entsprechenden disubstituierten Harnstoffe, so daß auch hier trotz einer Acetyl-amino-Gruppe eine Wirkungssteigerung erzielt werden konnte. Als Bindeglied zwischen der Sulfon-Molekel des Diamino-diphenylsulfons und der Naphthalinsulfosäure wurde auch eine aromatische Carbonamid-Gruppe eingeschaltet und z. B. eine Verbindung folgender Konstitution aufgebaut:



ohne daß eine Wirkungsverminderung eintrat.

Zusammenfassung

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, daß unsere Bestrebungen, durch Substitutionen die Allgemeinverträglichkeit des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons zu steigern und im Gegensatz zum bekannten 4,4'-Diacetylaminodiphenylsulfon leicht wasserlösliche und reizlos injizierbare Sulfonabkömmlinge zu erhalten, nicht ohne Erfolg geblieben sind. Dieses Ziel wurde nicht nur bei dem Handelsprodukt Tibatin selbst, sondern auch bei einer Reihe anderer Substitutionsprodukte erreicht.

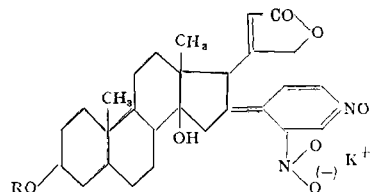
Eingeg. am 18. Oktober 1948 [A 166]

Über eine quantitative Bestimmung der wirksamen Bestandteile von Uzara

Von Prof. Dr. THEODOR BERSIN. Aus dem Uzara-Werk, Melsungen

Es bestand die begründete Vermutung, daß der Nachweis reaktionsfähiger Wasserstoffatome im Ring D der Sexualhormone mittels m-Dinitrobenzol durch Zimmermann¹⁾ sich auf die Steroidglykoside der Uzara-Droge²⁾ übertragen läßt, nachdem durch die Arbeiten von Gürber, Windaus und Tschesche³⁾ die Konstitution des Uzarigenins im wesentlichen aufgeklärt worden war. In der Tat ergab das aus besonderen Gründen an Stelle des m-Dinitrobenzols verwandte analoge 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol in alkalischer Lösung unter Zusatz von Alkohol mit den wesentlichen Bestandteilen der Uzara-Droge, nämlich Uzarin, Uzaren und Uzaridin, eine genügend beständige Blaufärbung, deren Auswertung z. B. im Becherglas-Kolorimeter von B. Lange sich zur quantitativen

Bestimmung eignet. Im angegebenen Bereich gilt das Beersche Gesetz. Das entstehende unbeständige Reaktionsprodukt aus Uzarin dürfte folgende Konstitution besitzen⁴⁾:



Auch herzwirksame Glykoside, wie etwa das Digilanid, geben mit dem obigen Reagens farbige Reaktionsprodukte, die zur

⁴⁾ B. Eistert: Tautomerie und Mesomerie, Stuttgart, 1938, S. 94.

¹⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 245, 47 [1936].

²⁾ Geßner, Fortschr. Therapie 7, H. 15 [1931].

³⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 222, 58 [1933]; Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 2252 [1935]; 69, 244 [1936].