

Synthese einfacher Chinon-Derivate mit fungiziden, bakteriostatischen oder cytostatischen Eigenschaften

Von Dr. SIEGFRIED PETERSEN, Dr. WALTER GAUSS und Dr. EWALD URBSCHAT

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen

Es wird über einige einfache Chinon-Derivate berichtet, die als Pflanzenschutz- bzw. Heilmittel geprüft wurden. Das Chinon-oxim-benzoylhydrazon bewährt sich als Saatbeizmittel bei Auflaufkrankheiten; das Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon besitzt gute bakteriostatische Eigenschaften, bes. gegen Streptokokken; das 2,5-Bis-äthyliminio-chinon endlich zeigt im Tierexperiment bemerkenswerte cytostatische Effekte, vor allem beim Yoshida-Sarkom der Ratte.

Einleitung

Derivate des Benzo- und Naphthochinons werden an verschiedenen Stellen im Tier- und Pflanzenreich angetroffen. Es sei auf verschiedene Pilzfarbstoffe, auf das Juglon aus Walnußschalen, auf die Vitamine der K-Reihe, das Phthiocol aus Tuberkelbazillen, das Echinochrom A aus den Eiern des Seeigels und das Adrenochrom hingewiesen. Auch einige Antibiotica haben Chinon-Struktur. Man muß annehmen, daß Verbindungen, die wie Chinone unter physiologischen Bedingungen leicht reduziert und wieder oxydiert werden können, besondere Wirkungen auf den Organismus ausüben. Trotzdem ist die Zahl der synthetisch leicht zugänglichen einfachen Chinon-Derivate, die auf ihren Wert als Pflanzenschutz- oder Heilmittel geprüft wurde, relativ klein.

Im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, wurde nun in der letzten Zeit eine Reihe bekannter und unbekannter Derivate einfacher Chinone synthetisiert, bei denen im Biologischen Institut, Leverkusen (Paul-Ernst Frohberger) und in dem Pathologischen Laboratorium, Elberfeld (Gerhard Domagk) bemerkenswerte physiologische Wirkungen beobachtet wurden.

Die Ausführungen sind in drei Abschnitte unterteilt. Sie behandeln:

- A) Chinone als Saatbeizmittel
- B) Chinone mit bakteriziden oder bakteriostatischen Eigenschaften
- C) Chinone mit cytostatischen Eigenschaften.

Es soll hauptsächlich über den chemischen Teil der Arbeit berichtet werden, nachdem in zwei vorausgegangenen Mitteilungen auf die physiologischen Wirkungen der in den Kapiteln B) und C) beschriebenen Verbindungen hingewiesen wurde^{1, 2)}.

A) Chinon-Derivate als Saatbeizen

Bearbeitet von E. Urbschat

Grundlagen

Die Wirkung von Chinonen gegen Mikroorganismen im Pflanzenschutz zu verwerten, ist wiederholt versucht worden. So wurden diese Verbindungen besonders zur Bekämpfung

kämpfung schädlicher Pilze vorgeschlagen; sie zeigten sich als Wirkstoffe von Saatbeizen brauchbar, mit denen am Saatgut haftende Dauerformen der Erreger von Getreidekrankheiten vernichtet werden konnten³⁾. Praktische Verwendung haben diese Zubereitungen nicht gefunden, weil sie den hohen Anforderungen nicht genügten.

Die wichtigsten durch Pilze verursachten und durch Beizung bekämpfbaren Getreidekrankheiten unserer Breiten sind der Weizensteinbrand, den *Tilletia tritici* hervorruft, der Haferflugbrand, durch *Ustilago avenae* bedingt, die Streifenkrankheit der Gerste, durch *Helminthosporium gramineum* erregt und der bei Befall mit *Fusarium*-Pilzen auftretende Schneeschimmel des Roggens. Die heute gebräuchlichen Handelsbeizen mit einem Gehalt von wenigen Prozenten Quecksilber als organische Verbindung dieses Metalls vernichten alle Erreger nahezu gleichmäßig gut; sie sind also universell wirksam, ohne dabei die Keimfähigkeit des Saatgutes ungünstig zu beeinflussen. Hingegen sind die Chinone nur speziell gegen den einen oder anderen Pilz brauchbar. Sie müssen dazu in hohen Konzentrationen angewandt werden, ziehen dann das Saatgut in Mitleidenschaft und werden auch durch Flüchtigkeit, Reizwirkung und Preis praktisch ungeeignet. In den letzten Jahren erst wurden in USA zwei halogenierte Chinone als Wirkstoffe für Saatbeizen nutzbar gemacht. 2,3-Dichlor-naphthochinon-1,4 ist zu 50% in dem Präparat „Phygon“ enthalten. 98% Tetrachlorchinon (Chloranil) enthält das Produkt „Sperton“.

Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen zur Bekämpfung von Saatgutkrankheiten wurde in dem 4-Oxy-phenyl-diazosulfonsauren Natrium I



eine Verbindung⁴⁾ gefunden, die sämtliche vorgenannten Erreger abzutöten im Stande ist. Wenn auch die dafür anzuwendende hohe Konzentration eine praktische Verwen-

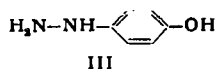
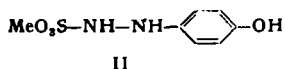
³⁾ E. P. 275539, I.G.-Farbenindustrie, Erf. K. Brodersen u. W. Ext. DRP. 514210, I.G.-Farbenindustrie, Erf. W. Bonrath, K. Marx u. C. Taube; Frdl. 17, 2204. DRP. 515958, I.G.-Farbenindustrie, Erf. K. Pfaff, M. Erlenbach u. N. Malmus; Frdl. 17, 2207. DRP. 534706, I.G.-Farbenindustrie, Erf. A. Steindorf u. K. Pfaff; Frdl. 18, 2658.

⁴⁾ Erstmals hergestellt von K. Schmitt u. L. Lutz, Ber. dtsch. chem. Ges. 2, 51 [1869].

¹⁾ S. Petersen u. G. Domagk, Naturwiss. 41, 10 [1954].

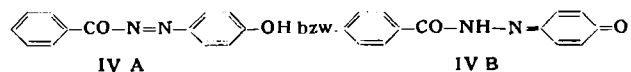
²⁾ G. Domagk, S. Petersen u. W. Gauß, Z. Krebsforsch. 59, 617 [1954].

dung ausschließt, zeigt sich doch, daß metallfreie Verbindungen jene universelle Wirkung ebenfalls besitzen können, die bisher nur von Arsen oder Quecksilber enthaltenden Substanzen bekannt war. Diese Eigenschaft ist allen Oxydazo-Verbindungen eigentümlich, wie sie auch immer stabilisiert sind⁶⁾. Bei den Reduktionsprodukten dieser Verbindungen, den 4-Oxyphenyl-hydrazosulfonaten II und auch bei den daraus erhältlichen Salzen des 4-Oxy-phenyl-hydrazins III⁶⁾



erscheint sie abgeschwächt⁷⁾. Sie geht erst dann verloren, wenn die Oxy-Gruppe z. B. durch Alkylierung verändert oder der Diazo-Rest durch Kupplung zu einer Azo-Brücke wird, der Verbindung also die Möglichkeit genommen ist, in ihrer tautomeren Form als Chinon-hydrazon (wie IB) reagieren zu können. Dieses Verhalten legte den Gedanken nahe, in den Chinon-acyl-hydrazonen (Acyl-azophenolen) von Thiele⁸⁾ und Borsche⁹⁾ Verbindungsgruppen mit gleichen Möglichkeiten der Tautomerie zu untersuchen.

Schon das erste Präparat dieser Reihe, das Benzoyl-azophenol IV¹⁰⁾



war den genannten Verbindungen mindestens gleichwertig. Es wird am einfachsten in der Weise erhalten, daß eine verdünnte, salzsaure Lösung von Benzoylhydrazin mit einer methyalkoholischen p-Benzochinon-Lösung gemischt wird. Die Abscheidung des Kondensationsproduktes beginnt schnell und ist nach einigen Stunden fast quantitativ beendet. Ähnlich, bisweilen unter Variation der Konzentration, der Lösungsmittel und der Zeitdauer, konnten alle später genannten Verbindungen erhalten werden. Sie fallen meistens in so hoher Reinheit an, daß eine weitere, oft nur schwierig und verlustreich mögliche Reinigung für die biologischen Versuche unterbleiben konnte. Die Substanzen zersetzen sich beim Erhitzen, der Zersetzungspunkt ist von der Art des Erhitzens abhängig*).

⁶⁾ DRP. 732816, I.G.-Farbenindustrie, Erf. W. Bonrath u. E. Urb-schat.

⁷⁾ J. Altschul, J. prakt. Chem. (2) 57, 201 [1898].

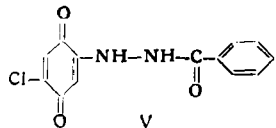
⁸⁾ DRP. 696766, I.G.-Farbenindustrie, Erf. W. Bonrath u. E. Urb-schat.

⁹⁾ J. Thiele u. W. Barlow, Liebigs Ann. Chem. 302, 311 [1898].

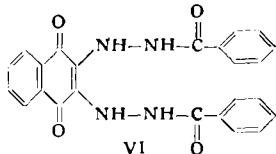
¹⁰⁾ W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 334, 175 [1904].

¹¹⁾ W. Borsche u. K. A. Ockinga, ebenda 340, 98 [1905].

¹²⁾ Während Benzo- oder Naphthochinon und ihre Monochlor-Pro- dukte mit den üblichen Säurehydraziden in bekannter Weise unter Wasserabspaltung an der CO-Gruppe leicht reagieren, fand bei der Einwirkung von Benzoylhydrazin auf 2,5-Dichlor-benzo- chinon und 2,3-Dichlor-naphthochinon keine normale Umsetzung statt. Unter verschärften Bedingungen werden Chloratome aus- getauscht. So erhält man aus 2,5-Dichlor-benzochinon in Me- thanol eine braune, sich gegen 140 °C zersetzende Substanz, die der Analyse nach das 2-Benzoylhydrazino-5-chlor-chinon

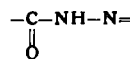


ist. 2,3-Dichlor-naphthochinon-1,4 liefert mit dem gleichen Hydrazid auf dem Wasserbade in Dimethylformamid das 2,3-Di- benzoyl-hydrazino-naphthochinon-1,4.



Es bildet nach dem Umlösen aus Dimethylformamid braune Kri- stalle, die bei 270 °C unter Gasentwicklung schmelzen.

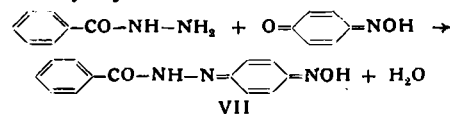
Die Chinon-acyl-hydrazone z. B. vom Typ IV zeigten sich gegen die eingangs genannten Pilze besonders wirksam, wenn sie die Gruppe



enthielten, also aus Carbonsäure-hydraziden und Chinonen hergestellt worden waren¹¹⁾. Die Wirkung des unsub- stituierten Chinon-benzoylhydrazons wurde durch Ein- führung von Halogen in den Säurerest und mehr noch in den Chinon-Rest verstärkt. So ist das Chinon-p-chlor- benzoyl-hydrazon wirksamer als die halogenfreie Verbin- dung, um selbst wieder von dem Chlorchinon-benzoyl- hydrazon übertroffen zu werden. Ebenso bewirkt die Ein- führung einer Methyl-Gruppe in den Chinon-Kern eine Verbesserung der Wirkung, die im 2-Chlor-6-methyl-chi- non-benzoylhydrazon ihr Optimum erreichte. Den organi- schen Quecksilber-Verbindungen bleiben aber auch diese Substanzen, die mit einer Konzentration von 20–30% in den Beizen angewandt werden müssen, unterlegen.

Chinonoxim-benzoylhydrazon

Ebenso wie mit Chinonen können Säurehydrazide auch mit Nitrosophenolen umgesetzt werden¹²⁾. Diese reagieren dabei als Chinon-monoxime. Aus Benzoyl- hydrazin und Nitrosophenol erhält man so Chinon- oxim-benzoylhydrazon VII



Bei der Verbindung VII und analogen Verbindungen, wie sie in Tabelle 2 zusammengestellt sind, kann man ähn- liche Tautomeriemöglichkeiten erwarten wie bei den vor- genannten Gruppen. Somit konnte auch hier eine ähnliche Wirkung erwartet werden. Die von P. E. Frohberger im Biologischen Institut der Farbenfabriken Bayer vorge- nommene Prüfung zeigte diese Substanzen praktisch wirk-ungslos gegen die genannten Getreidekrankheiten. Nur bei Weizensteinbrand bestand noch ein geringer fungizider Effekt. Hingegen fand er sie hochwirksam bei den sog. Auflaufkrankheiten wie Wurzelbrand und Schwarz- beinigkeit oder Umfallkrankheit, die durch die Pilze *Phoma betae*, *Pythium de Baryanum* und andere bei Rüben, Le- guminosen, Mais, Lein und Baumwolle hervorgerufen wer- den und ebenfalls von großer wirtschaftlicher Bedeutung sind¹³⁾.

Während die Überträger der eingangs genannten Ge- treidekrankheiten am Korn haften und hier durch Beizung vernichtet werden, lebt ein großer Teil der Erreger von Auflaufkrankheiten im Ackerboden. Ihre Bekämpfung mit Quecksilber-Beizen ist unbefriedigend, da diese Ver- bindungen zwar die am Saatgut haftenden Erreger ver- nichten, aber nur das Samenkorn, nicht aber den wach- senden Keimling im Boden schützen. Hingegen bewirken die Chinonoxim-acylhydrazone VII, als Saatbeizen angewandt, nicht allein Saatgutdesinfektion, sondern be- wahren darüber hinaus die Jungpflanzen vor im Boden le- benden Pilzen. Ein näheres Eingehen auf diese Eigenschaf- ten bleibt einer späteren Veröffentlichung an anderer Stelle vorbehalten.

Diese Wirkung wird nicht mit der sonst bei metallfreien Beizmitteln üblichen Einstellung von 30 und mehr % Wirkstoff in der Beize erreicht, sondern tritt bereits mit

¹¹⁾ DBP. 831785, Farbenfabriken Bayer, Erf. W. Bonrath u. E. Urb-schat.

¹²⁾ W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 343, 186 [1905].

¹³⁾ Die von G. Domagk gegen Streptokokken und andere Infektions- erreger geprüften Verbindungen dieser Reihe waren ohne beson- dere Wirkung.

Konzentrationen ein, die unter denen der organischen Quecksilber-Verbindungen in den Handelsbeizen liegen.

Die Prüfung von Verbindungen gegen Auflaufkrankheiten ist schwierig. Als Testobjekt finden die wirtschaftlich wichtigsten Saatgutarten Verwendung, die erfahrungsgemäß unter Auflaufkrankheiten leiden. Sie werden in der üblichen Weise mit einer Trockenbeize behandelt, die aus einer bestimmten Menge des zu prüfenden Stoffes, der mit Talkum verdünnt wird, besteht und von der einige Gramm auf 1 kg Saatgut aufgewandt werden. Mindestens 100 so behandelte Samen werden in guter Komposterde ausgesät und unter Bedingungen, die in der Praxis starke Ausfälle durch Auflaufkrankheiten bewirken, der Entwicklung überlassen. Nach 5 Wochen werden die vorhandenen gesunden Pflanzen zahlenmäßig mit denen verglichen, die aus unbeiztem Saatgut und aus mit einer Quecksilber-Beize behandeltem unter gleichen Bedingungen entstanden sind. Durch zahlreiche Wiederholungen mit Samen anderer Herkunft und anderer Erde werden Fehlerquellen möglichst ausgeschaltet.

Tabelle 1 enthält die so mit den verschiedenen Wirkstoffen an Rüben erhaltenen Ergebnisse. Sie geben das Mittel aus 5 Versuchen, von denen jeder doppelt ausgeführt wurde. Die Anzahl der mit einer Handelsbeize auf Basis von Phenyl-Hg-acetat erhaltenen gesunden Pflanzen ist gleich 100 gesetzt.

Wirkstoff	Konz. i. d. Beize	gesunde Pflanzen nach 5 Wochen
Unbehandelt		11
Phenyl-Hg-acetat	3,7 % = 2,2 % Hg	100
Chinonoxim-benzoylhydrazon VII	0,1 %	70
"	0,5 %	116
"	1,0 %	107
"	2,5 %	142
"	5,0 %	140

Tabelle 1. Kontrolle der Auflaufkrankheit von Rüben

Das Chinonoxim-benzoylhydrazon VII, von *Borsche* erstmalig dargestellt¹²⁾, ist technisch leicht zugänglich. Es wird durch Verrühren von festem, am besten frisch dargestelltem Nitrosophenol mit einer salzsauren wäßrigen Lösung von Benzoylhydrazin als braunes Kristallpulver erhalten, das sich gegen 195 °C zersetzt und ohne weitere Reinigung Verwendung finden kann.

Die Verbindung VII bildet Metallkomplexe. Beim Verreiben mit Kupferacetat erhält man eine braune Kupfer-Verbindung, die am besten derart hergestellt wird, daß einer wäßrigen Lösung des Kupfersalzes eine Lösung des Oxims in Dimethylformamid zugesetzt wird. Sie ist ein braunes Pulver, das sich gegen 180 °C zersetzt und unter Hinterlassung eines braunen Rückstandes lebhaft verbrennt und enthält 1 Atom Kupfer auf 2 Mol. des Oxims.

Wird Phenyl-quecksilberacetat zu dem Oxim in Dimethylformamid gegeben, so entsteht eine dunkelrote Lösung aus der Methanol ein rotes Kristallpulver fällt. Es kristallisiert aus Methanol-Dimethylformamid 1 : 1 in rotbraunen Nadelchen, die sich bei 174 °C zersetzen und eine Molekel des Oxims mit einer Molekel der Quecksilber-Verbindung vereinigt enthalten.

Die beiden Metallverbindungen sind unwirksam gegen Auflaufkrankheiten und zeigen nur noch den der Metallkomponente zukommenden fungiziden Effekt.

Chinonoxim-benzoylhydrazon-Analoga

Ähnlich wie das Chinon-oxim-benzoylhydrazon VII lassen sich nun viele analoge Verbindungen herstellen. Tabelle 2 enthält eine größere Anzahl von Produkten, bei denen andere Säurehydrazide und in einigen Fällen auch substituierte Nitrosophenole verwendet wurden. Man arbeitet meist wieder in salzsaurer wäßrig-methanolischer Lösung. Die Reaktionszeit muß manchmal verlängert werden, wenn man zu befriedigenden Ausbeuten gelangen will.
















Konstitution R ist  -NOH	Zer- setzungs- punkt (°C)	Eigenschaften
$\text{HC}-\text{NH}-\text{N}=\text{R}$ 	204°	braune Krist. aus Dimethylformamid + Methanol
$\text{NCCH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	190°	braune Krist. aus Dimethylformamid + Methanol
$\text{HOCH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	188°	gelbe Krist. aus viel H_2O
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{R}$	174°	gelbe Krist. aus Methanol
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	188°	hellbraune Krist. aus Methanol + H_2O
$\text{H}_3\text{CS}-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	178°	gelbe Krist. aus Dimethylformamid/Methanol 1 : 2
$\text{H}_3\text{CCH}=\text{CHCONH}-\text{N}=\text{R}$	197°	gelbe Krist. aus Methanol
$\text{H}_3\text{CNH}-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{N}=\text{R} + \text{HCl}$	203°	gelbe Krist.
$\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{R})_2$ 	223°	gelbe Krist.
$\text{NH}-\text{N}=\text{R}$ 	Braunfärbg. ohne Zers. bis 240°	gelbe Krist. aus Dimethylformamid + Äther
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{R})_2$	langs. Zers. ab 90°	braune Krist. aus Methanol
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{N}=\text{R}$	184°	gelbe Krist. aus H_2O
$\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{C}(=\text{S})-\text{CH}_2\text{CONH}-\text{N}=\text{R})_2$	166° Verpuffen	graugelbe Krist. aus Alkohol
$\text{H}_3\text{CS}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{N}=\text{R}$	139°	braune Krist. aus Tetrahydrofuran + Leichtbenzol
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	189°	braune Krist. aus Methanol
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	201°	braune Krist. aus Methanol
 -CO-NH-N=R	215°	braune Krist. aus Dimethylformamid/Methanol
$\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	185°	braune Kristalle
 -O-CO-NH-N=R	182°	gelbe Krist. aus Alkohol + H_2O
 -CH(COCH ₃)-CO-NH-N=R	120°	gelbgrün
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{N}=\text{R}$	147°	braune Krist. aus Methanol
 -CH ₂ -CO-NH-N=R	199°	gelbe Krist. aus Dimethylformamid + H_2O
 -SO ₂ -NH-N=R	135°	braunes Pulver
$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{N}=\text{R}$	203°	gelbe Krist. aus H_2O (mit 1 H_2O), rote Krist. aus Tetrahydrofuran (wasserfrei)
 -CO-NH-N=R	173°	rote Krist. aus H_2O
 -CO-NH-N=  -NOH	190°	fast farblose Krist. aus Methanol
 -CONH-N=  -N-O-  -NO ₂	165°	braune Krist. aus Dimethylformamid + Methanol

Tabelle 2

An Hand der in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen wurde untersucht, welche Molekelgruppen in dem Chinonoxim-benzoylhydrazon für seine Wirkung bedeutungsvoll

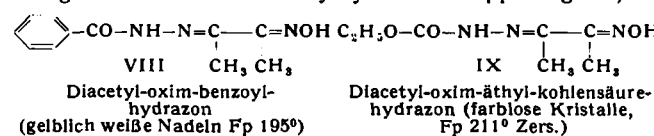
sind. Der Ersatz des Benzoyl-Restes durch andere Carbon-säure-Reste führt zu positiven Ergebnissen. Viele der Verbindungen sind gegen Auflaufkrankheiten wirksam.

Dagegen wirkt sich die Einführung von Substituenten in den Chinon-Kern, die, wie erwähnt, die fungizide Wirkung des Chinon-benzoylhydrazons IV steigert, kaum günstig aus. Sie verbessert nur die an sich schwache Steinbrandwirkung. Dieses Resultat läßt vermuten, daß die Oxime anders als die eigentlichen Fungizide auf die Erreger einwirken. Biologische Ergebnisse, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, bestätigen diese Annahme.

Eine Veränderung der Oxim-Gruppe durch Veresterung oder Verätherung derselben bewirkt völligen Wirkungsverlust. Der Ersatz der $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe im Säurerest

der Chinon-oxim-acylhydrazone durch $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}=\text{NH}$ oder $-\text{C}=\text{S}$ bringt starken Wirkungsrückgang mit sich; er ist vollständig, wenn sie wie im bekannten Chinon-oxim-nitrophenyl-hydraton oder -dinitrophenylhydraton¹⁴⁾ völlig eliminiert wird.

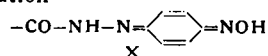
Verbindungen ohne chinoiden Kern sind im allgemeinen unbrauchbar, auch wenn sie wie VIII und IX gleichzeitig eine Oxim- und eine Acylhydrazone-Gruppe tragen¹⁵⁾.



Konstitution $\text{R} = -\text{NH}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	reduziert mit	umgelöst aus	Fp	Eigenschaften
$\text{H}-\text{CO}-\text{R}$	NH_4SH	Alkohol	136–137°	farbl. Krist.
$\text{NC}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}$	NH_4SH	Methanol	111°	farbl. Krist.
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-\text{R} + \text{HCl}$	SnCl_2/HCl	Wasser + Salzsäure	164°	farbl. Krist.
$\text{H}_3\text{CSCH}_2\text{CO}-\text{R}$	NH_4SH	Methanol	116°	gelbl. Blättchen
$\text{H}_3\text{N}-\text{CS}-\text{R}$	NH_4SH	Dimethylformamid + Methanol	189°; Zers.	farbl. Krist.
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})=\text{R} + 2 \text{HCl}$	SnCl_2/HCl	Wasser + Salzsäure	205°; Zers.	Monohydrochlorid Fp 190 °C; Zers.; Dihydrochlorid Fp 220 °C; Zers. Monohydrochlorid (aus Dihydrochlorid + Ammoniak) Fp 170 °C; Zers.
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}$	NH_4SH	50proz. Alkohol	134°; Zers.	hellbraune Krist.
$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$	NH_4SH	Methanol	172°; Zers.	farbl. Krist.
$\text{N}=\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{R}$	NH_4SH	Wasser	172–173°	gelbe Blättchen

Tabelle 3. N-4-Amino-phenyl-N'-acylhydrazine

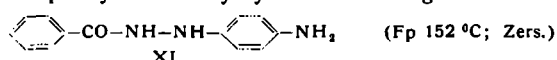
Die Konfiguration



ist also für Wirkstoffe dieser Art von wesentlicher Bedeutung. Jedoch lassen sich gewisse Abwandlungen vornehmen, die zu weiteren interessanten Verbindungen führen.

N-4-Aminophenyl-N'-acylhydrazine

Durch Reduktionsmittel, am besten Ammoniumsulfid, wird das Chinon-oxim-benzoylhydraton VII in das N-p-Amino-phenyl-N'-benzoylhydrazin XI umgewandelt.



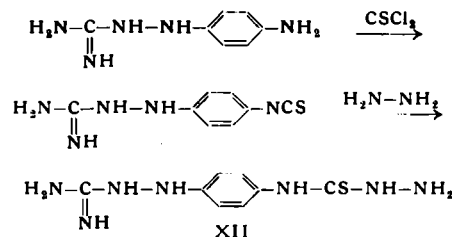
¹⁴⁾ W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 357, 188 [1907].

¹⁵⁾ H. v. Pechmann u. W. Bauer, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 673 [1909].

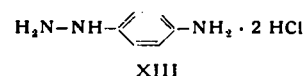
Diese Reaktion läßt sich auf andere Chinon-oxim-acylhydrazone, wie sie in Tabelle 2 aufgeführt sind, übertragen.

Die so erhältlichen N-4-Aminophenyl-N'-acylhydrazine (s. Tabelle 3) sind ebenfalls gegen Auflaufkrankheiten wirksam. Die unten aufgeführten Verbindungen sind als Ausgangsmaterial zur Herstellung anderer wertvoller Produkte geeignet.

Durch Einwirkung von Thiophosgen auf die N-4-Amino-phenyl-N'-acylhydrazine stellte E. Tietze in unserem Laboratorium die entspr. Isothiocyanate her. Er gelangte auf dem unten skizzierten Wege zu einer Verbindung XII, die den in Abschnitt B) besprochenen Verbindungen nahesteht und auch eine gewisse Wirkung gegen Streptokokken zeigt, jedoch die Spitzenprodukte jener Gruppe nicht erreicht.



Endlich können die N-4-Amino-phenyl-N'-acylhydrazine, besonders die in Tabelle 3 zuerst aufgeführte Formyl-Verbindung, mit verd. Salzsäure zum 4-Amino-phenylhydrazin-dihydrochlorid XIII verseift werden. Diese erstmalig von Franzen¹⁶⁾ dargestellte Verbindung wird so leichter zugänglich.

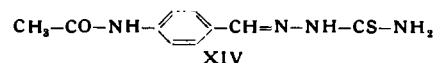


Von den in diesem Abschnitt genannten Verbindungen ist das Chinon-oxim-benzoylhydrazon VII eine der wirksamsten gegen die beschriebenen Auflaufkrankheiten. Da es ferner für das Saatgut völlig unschädlich ist, technisch leicht hergestellt werden kann und auf Warmblüter wenig giftig wirkt, kommt es als Wirkstoff der Spezialbeize „Cerenox“ (Warenzeichen der Farbenfabriken Bayer) seit Frühjahr 1954 in den Handel.

B) Chinone mit bakteriziden und bakteriostatischen Eigenschaften

Bearbeitet von S. Petersen

Die Umsetzungsprodukte von aromatischen Aldehyden bzw. Ketonen mit Thiosemicarbazid stellen bekanntlich die ersten hochwirksamen Verbindungen zur Bekämpfung der Tuberkulose dar. Als Typ dieser Gruppe sei das p-Acetyl-amino-benzaldehyd-thiosemicarbazon (Conteben) XIV angeführt¹⁷⁾.



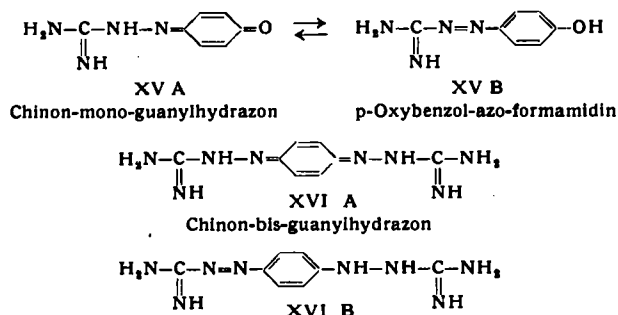
¹⁶⁾ H. Franzen u. P. Steinführer, ebenda 54, 865 [1921].

¹⁷⁾ R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, diese Ztschr. 60, 113 [1948]. F. Mietzsch, ebenda 63, 250 [1951]. G. Domagk, R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Naturwiss. 33, 315 [1946].

Während die entsprechenden Semicarbazone¹⁷⁾ unwirksam sind, zeigte sich durch die Arbeiten von *F. Mietzsch* in den Elberfelder Laboratorien der Farbenfabriken Bayer, daß auch die Umsetzungsprodukte von Aminoguanidin $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ mit Aldehyden, die sog. Aldehyd-guanylhidrazone Wirkungen gegen bestimmte bakterielle Infektionen, z. B. gegenüber *Enterokokken* besitzen¹⁸⁾. Aus diesen Befunden läßt sich ableiten, daß Oxo-Verbindungen, welche mit Hydrazin-Derivaten der Kohlensäure umgesetzt werden, oftmals chemotherapeutisch wertvolle Verbindungen liefern.

Chinon-guanyl-hydrazone

Als Oxo-Verbindungen im weiteren Sinne sind nun auch die Chinone aufzufassen. Während Phenylhydrazin oft reduzierend auf Chinone wirkt, können nach *J. Thiele* und *W. Barlow* Chinone — im einfachsten Falle das p-Benzochinon — sehr leicht mit Semicarbazid und Aminoguanidin umgesetzt werden⁹⁾. Mit Aminoguanidin, welches meist in Form seines Nitrates benutzt wird, entstehen dabei je nach den Versuchsbedingungen das Chinon-mono- bzw. das Chinon-bis-guanylhidrazon (XV und XVI).



Auch für Verbindungen dieser Art sind tautomere Formeln vorgeschlagen worden¹⁹⁾, welche ihre Verwandtschaft zu den p-Oxy-azofarbstoffen zum Ausdruck bringen sollen. Nach ihrem chemischen und optischen Verhalten dürften jedenfalls Verbindungen des Typs XV (also Chinon-mono-guanylhidrazone und Chinon-mono-semicarbazone, wie sie auch im Abschnitt A untersucht wurden), weitgehend in der Azo-Form vorliegen.

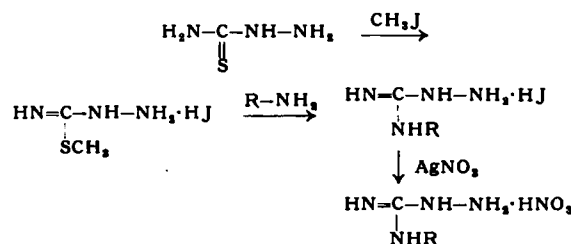
Von den genannten Verbindungen ist das Chinon-mono-guanylhidrazon XV ziemlich unwirksam. Jedoch zeigt das Chinon-bis-guanyl-hidrazon XVI nach Untersuchungen von *G. Domagk*¹⁾ eine bemerkenswert gute Hemmwirkung gegenüber den Erregern von Infektionskrankheiten. Das Wachstum von *Streptokokken* wird beispielsweise in vitro noch in einer Verdünnung von 1:1 Mill. gehemmt; auch bei der infizierten Maus ist diese Verbindung wirksam.

Dieser Befund war der Ausgangspunkt für eine längere Versuchsreihe, um zu noch wirksameren Verbindungen zu gelangen. Es zeigte sich bald, daß das schon von *Thiele* und *Barlow*⁸⁾ hergestellte Reduktionsprodukt des Chinon-bis-guanylhidrazons XVI, das p-Phenyl-bis-aminoguanidin, etwa die gleiche Wirkung wie das Chinon-Derivat besitzt (s. Tabelle 4).

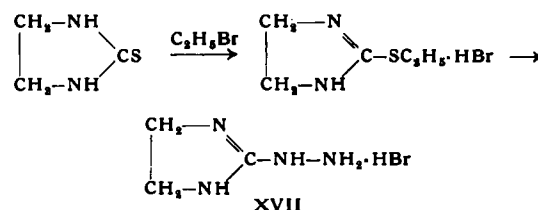
Weiterhin wurde das Chinon variiert. An Stelle des p-Benzochinons verwendeten wir Toluchinon-1,4, 2,5-Dimethoxy-benzochinon-1,4 und Naphthochinon-1,4. Die Umsetzungsprodukte mit 2 Mol Aminoguanidin-nitrat, die zunächst als Nitrate anfallen und dann mit Ammoniak in die

freien Basen überführt werden, sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Sie stellen, was die Hemmwirkung bei Streptokokken angeht, keinen Fortschritt gegenüber der Verbindung XVI dar, zeigen aber z. T. andere interessante Wirkungen. Bemerkenswert ist der starke Wirkungsabfall, sobald man von der Benzol-Reihe zur Naphthalin-Reihe übergeht. Diese Beobachtung bestätigte sich bei dieser Arbeit immer wieder.

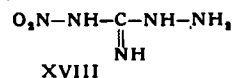
Eine weitere Möglichkeit zur Abwandlung des ursprünglichen Chinon-bis-guanylhidrazons besteht in der Verwendung substituierter Aminoguanidine. Verbindungen dieser Art kann man nach zwei Methoden herstellen. Man geht entweder von Thiosemicarbazid aus, welches man mit Methyljodid in das Iso-thiuroniumsalz²⁰⁾ überführt und dann mit Aminen umsetzt²¹⁾.



Oder man kann auch substituierte Thioharnstoffe als Ausgangsmaterial verwenden, die ihrerseits in Iso-thiuroniumsalze überführt und dann in wäßriger Lösung mit Hydrazin umgesetzt werden. Auf diese Weise sind auch ringförmige Derivate des Aminoguanidins z. B. das Äthylen-aminoguanidin (XVII) zugänglich²²⁾.



Übrigens wurden auch substituierte Aminoguanidine im weiteren Sinne herangezogen, wie z. B. das Nitro-aminoguanidin XVIII²³⁾.



Alle diese Verbindungen wurden mit p-Benzochinon oder seinen einfachen Derivaten umgesetzt. Dabei stellte sich bald heraus, daß viele substituierte Aminoguanidine wie z. B. Methyl-, Äthyl- und tert.-Butyl-aminoguanidin unter den gewählten Reaktionsbedingungen nur halbseitig mit Chinonen reagieren (s. auch Abschnitt A). Auch mit einem Überschuß des Aminoguanidins konnten die Umsetzungsprodukte aus 1 Mol Chinon und 2 Mol des substituierten Aminoguanidins nicht gefaßt werden. Nur mit zwei Aminoguanidin-Derivaten war das bisher möglich, mit dem Äthylen-aminoguanidin XVII und dem Nitro-aminoguanidin XVIII. Zur Erklärung dieser Beobachtung muß man annehmen, daß die halbseitigen Kondensationsprodukte je nach der Art der Substitution des verwendeten Aminoguanidins oft so weitgehend in der Form des p-Oxy-benzol-azo-Derivates (im Sinne der Formel XV B)

¹⁸⁾ S. A. A. P. 2416233, Eaton Laboratories, Erf. W. B. Stillmann u. A. B. Scott.

¹⁹⁾ W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 334, 143 [1904]; 472, 108 [1929]. J. M. Heilbron u. J. A. Russell, J. chem. Soc. [London] 103, 1404 [1913].

²⁰⁾ M. Freund u. Th. Paradies, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 3114 [1901].

²¹⁾ G. W. Kersten u. G. B. L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 58, 800 [1936].

²²⁾ Diese Verbindung wurde erstmalig von W. Meiser, Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, hergestellt.

²³⁾ R. Phillips u. J. W. Williams, J. Amer. chem. Soc. 50, 2465 [1928].

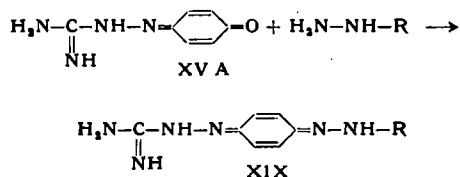
vorliegen, daß der Chinon-Charakter des Monoguanylhydrazons XV A ganz verloren gegangen ist²⁴⁾. Mit weiteren Hydrazin-Derivaten können sie also nicht mehr reagieren.

Die halbseitigen Kondensate sind gegen bakterielle Infektionen genau wie das Chinon-mono-guanylhydrazon XV so wenig wirksam, daß sie hier nicht aufgeführt seien. Aber auch die wenigen symmetrisch substituierten Chinon-bis-guanylhydrazone, die wir fassen konnten, sind, wie man aus Tabelle 4 entnehmen kann, nicht besonders wirksam gegenüber Streptokokken.

	Fp Konden- sationsprodukt	Streptokokken ²⁵⁾ Hemmung	Tierversuch Maus, Wirkung
	~ 250 °C; Zers.	1 : 1000000	+
	230–240 °C; Zers.	1 : 100000 –1 : 200000	+ (bes. bei schwefligsau- rem Salz)
	198–200 °C; Zers.	1 : 400000	etwas
	langs. Zers. über 250 °C	1 : 400000	etwas
	266 °C; Zers.	1 : 25000	ohne
	Spontane Zers. bei schnellem Erhitzen	1 : 25000	etwas
	288–290 °C; Zers.	1 : 1000000	?
	verkohlt > 250 °C	1 : 1000	ohne
Zum Vergleich:			
	250–251 °C	1 : 1000	ohne (Ratte Spur)
	nicht bestimmbar	1 : 100000	etwas

Tabelle 4

Für die Fortführung der Arbeit war nun die Beobachtung wichtig, daß das unsubstituierte Chinon-mono-guanylhydrazon XV im Gegensatz zu vielen seiner Substitutionsprodukte sehr leicht in saurer Lösung mit weiteren Hydrazin-Derivaten der Kohlensäure und auch, wie sich im folgenden ergeben wird, mit anderen Hydrazin-Abkömmlingen reagiert. Hier steht also die Chinon-Struktur XV A für weitere Reaktionen durchaus zur Verfügung.



²⁴⁾ In ähnlichem Sinne schreibt W. Borsche bei der Betrachtung von Chinon-mono-semicarbazonen: „Die Fähigkeit der Oxyazokörper, Tautomerie (zur Chinon-Struktur) zu zeigen, scheint also vor allem von dem Radikal, das mit der Gruppe HO-C₆H₄-N=N- verbunden ist, abhängig zu sein“. Liebig's Ann. Chem. 334, 166 (1904).

²⁵⁾ Hier und in den folgenden Tabellen handelt es sich um β -hämolytische Streptokokken der Gruppe A.

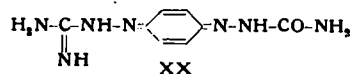
Dadurch ist die Möglichkeit zum Aufbau unsymmetrischer Chinon-hydrazone gegeben. Die Reaktion des Chinon-mono-guanylhydrazons XV mit der 2. Hydrazin-Komponente wird im allgemeinen in saurer wäßriger Lösung ausgeführt. Die anfallenden Salze lassen sich mit Ammoniak leicht in die entsprechenden Basen überführen. Diese sind orangerote, braunrote oder dunkle Pulver und kristallisieren z. T. sehr schön. Tabelle 5 zeigt eine Reihe derartiger Produkte und ihre Wirkungen. Im ersten Teil

der Tabelle sind verschiedene substituierte Aminoguanidine verwendet worden.

An sich müßte es möglich sein, derartige unsymmetrische Bis-guanylhydrazone auf zwei Wegen herzustellen, je nach der Reihenfolge, in der man die beiden verschiedenen Aminoguanidine mit Chinonen reagieren läßt. Aus den genannten Gründen ist es aber vorteilhaft, in jedem Falle mit dem unsubstituierten Aminoguanidin anzufangen, d. h. also das Chinon-mono-guanylhydrazon XV als Ausgangsmaterial zu benutzen.

Tabelle 5 A gibt Auskunft über die Wirkungen dieser Verbindungen.

Nun lassen sich aber auch Semicarbazide in der gleichen Weise mit Chinon-mono-guanylhydrazon XV umsetzen, und in diesem Falle kann man zum mindesten den einfachsten Körper, das Chinon-guanylhydrazon-semicarbazon XX



in beliebiger Reihenfolge aufbauen. Die Verbindung XX ist, wie sich aus Tabelle 5 B ergibt, gut wirksam und stellt schon

einen gewissen Fortschritt gegenüber dem Chinon-bis-guanylhydrazon XVI dar. Übrigens wirkt diese Verbindung auch wesentlich besser als das von Thiele und Barlow²⁶⁾ schon hergestellte Chinon-bis-semicarbazon. Bei Substitution des eingesetzten Semicarbazons nimmt die Wirkung wieder ab (s. Tabelle 5 B).

Als weitere Hydrazin-Komponenten, die sich für die Umsetzung mit Chinon-mono-guanylhydrazon eignen, seien die Carbonsäurehydrazide genannt. Auch hier ist es nicht vorteilhaft, meistens sogar unmöglich, die Reihenfolge bei der Synthese des unsymmetrischen Chinon-Derivates umzukehren, da die Chinon-mono-acylhydrazone¹⁰⁾ (s. IV A und B) wohl überwiegend in der Oxyazo-Form vorliegen.

Zahlreiche solcher Verbindungen wurden synthetisiert. Ihre Wirkungen gegenüber Streptokokken sind aus Tabelle 5 C zu entnehmen. Viele von ihnen hemmen in vitro bei Verdünnungen von 1:100000; sie werden aber von den später beschriebenen Typen übertroffen.

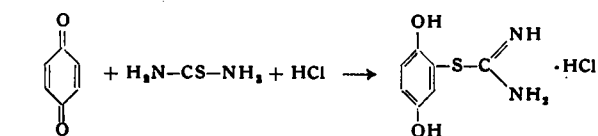
Übrigens kann Chinon-mono-guanylhydrazon auch mit einigen Arylhydrazinen, z. B. o-, m- und p-Nitrophenylhydrazin¹⁴⁾ oder Phenylhydrazin-4-sulfamid umge-

setzt werden. Das ist insofern bemerkenswert, als Phenylhydrazin selbst auf Chinon-mono-guanyl-hydrazon zersetzend einwirkt. Die Produkte sind aber chemotherapeutisch so wertlos, daß sie in den Tabellen nicht aufgeführt sind

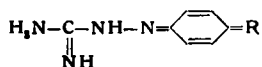
Chinon-mono-guanylh-drazon-thiosemicarbazon

Einen wesentlichen Schritt weiter gelangt man erst dann, wenn man für die Synthese das Thiosemicarbazid benutzt, welches, wie erwähnt, auch in der Tuberkuloseforschung große Bedeutung erlangt hat. Nun kann Thiosemicarbazid nicht so wie das einfache Semicarbazid oder das

Aminoguanidin mit Chinon selbst umgesetzt werden. Die Ansätze entfärben sich und es tritt oft Stickstoff-Entwicklung auf. In Anlehnung an die leichte Reaktion von Thioharnstoff mit Chinon in salzsaurer Lösung, die zu 2,5-Dioxyphenyl-iso-thiuroniumchlorid²⁸⁾ führt,



²⁸⁾ M. Schubert, J. Amer. chem. Soc. 69, 712 [1947].

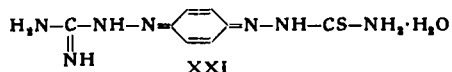


R =	Fp des Kondensationsproduktes (oft mit Kristall-Lösungsmittel) °C	umkrist. aus	Streptokokken Hemmung	Tierversuch Maus Wirkung	Bemerkungen
A) Aminoguanidine					
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH}_2$	~250° Zers.	H ₂ O	1:1000000	+	Pneumokokken Maus Wirkg.
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH-NO}_2$		schwer lösl. in Dimethylformamid, ist nicht basisch	1: 400000	subcutan +	Enterokokken etw. Wirkung
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	98–100°	H ₂ O	1: 25000	ohne	Fraenkel 1:1000000
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH-(CH}_2\text{)}_6$	118–120° (Kofler-Bank höher)	Nitrat in H ₂ O + NH ₃	1:1000000	Spur	Staphylokokken 1:100000
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH-C}_6\text{H}_5$	~190° Zers.	aus Aceton nach Toluol-Zusatz	1: 200000	etwas	
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$	226° Zers.	Nitrat in H ₂ O + NH ₃	1: 600000	etwas	
$\text{= N-NH-C(=NH)-NH-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$	208–210° Zers.	aus CH ₃ OH nach Zusatz von H ₂ O	1: 200000	ohne	
B) Semicarbazide					
= N-NH-CO-NH_2	235–240° Zers.	Nitrat in H ₂ O + NH ₃	1:10000000	+	Viridans-Streptokokken, Enterokokken etw. Wirkg.
$\text{= N-NH-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	195° Zers.	C ₂ H ₅ OH nach H ₂ O-Zusatz	1: 200000	+	Enterokokken etw. Wirkg.
$\text{= N-NH-CO-NH-C}_6\text{H}_5$	184–186° Zers.	Nitrat in Dimethylformamid mit Ammoniak	1: 200000	etwas	
C) Säurehydrazide					
$\text{= N-NH-CO-OC}_2\text{H}_5$	181° Zers.	C ₂ H ₅ OH	1: 25000	ohne	
$\text{= N-NH-CO-CH}_2\text{-CN}$	nicht erkennbar		1: 100000	Spur	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_5$	~130°, kein klarer Zersetzungspunkt	Dimethylformamid mit H ₂ O	1: 100000	ohne	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	~160–170° Zers.		1: 100000	ohne	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	189° Zers.	in überschuss. wäbr. Ammoniak lösl.	1: 100000	Spur ?	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$	195–196° Zers.		1: 25000	etwas subcutan	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_3\text{(NO}_2\text{)-H}$	222–223° Zers.	Dimethylformamid mit H ₂ O	1: 200000	etwas subcutan	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	208–210° Zers.		1: 100000	etwas subcutan	
$\text{= N-NH-CO-C}_6\text{H}_3\text{(N)-H}$	168–172° Zers.		1: 100000	Spur	keine Wirkg. geg. Tbc.

Tabelle 5

ist anzunehmen, daß auch Thiosemicarbazid zunächst in seiner Isoform sich als SH-Verbindung an das Chinon anlagert*). Mit der Hydrazin-Gruppe treten Folgereaktionen ein.

Es ist daher überraschend, daß das Chinon-mono-guanylhydrazon XV relativ glatt mit Thiosemicarbazid reagiert, wobei das Chinon-mono-guanylhydrazon-thiosemicarbazon XXI entsteht.



Diese Verbindung, welche als Abkömmling des Amino-guanidins basische Eigenschaften besitzt, wird aus ihren Salzen mit Ammoniak in Freiheit gesetzt. Sie fällt in kupferbraunen Kristallen an, welche 1 Mol Kristallwasser enthalten. In Wasser ist sie schwer löslich, sie löst sich mäßig in Alkoholen oder Aceton, leicht dagegen in Dimethylformamid. Der Schmelzpunkt liegt bei 192–194° (unter Zersetzung) und ist nicht sehr charakteristisch. Die Verbindung bildet mit CuCl_2 einen Kupferkomplex, welcher 1 Mol CuCl_2 auf 1 Mol Base enthält.

Dieses Präparat XXI stellt nun einen wesentlichen Fortschritt gegenüber allen bisher beschriebenen dar. Es zeigt sehr hohe Hemmwerte gegenüber den verschiedenen Streptokokken-, Pneumokokken- und Enterokokkenstämmen. Auch gegenüber Anaerobiern ergibt sich eine starke Hemmwirkung. Die in vitro beobachteten Zahlen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

β -hämolytische Streptokokken der serol. Gruppe A	1:10 Mill.
β -hämolytische Streptokokken der serol. Gruppe B	1:100000
Enterokokken Stamm XIII	1:1 Mill.
Enterokokken Stamm XIV	1:1 Mill.
Enterokokken Stamm 238	1:1 Mill.
Streptococcus Viridans	1:8 Mill.
Pneumokokken Typ I	1:1 Mill.
Pneumokokken Typ II	1:1 Mill.
Pneumokokken Typ III	1:1 Mill.
Druse-Streptokokken	1:50 Mill.
Parasäurebrandbazillen	1:100000
Fraenkelscher Gasbrandbacillus	1:100000

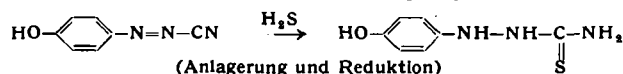
Tabelle 6
Hemmwerte von Chinon-mono-guanylhydrazon-thiosemicarbazon in vitro

Diese Hemmwerte übertreffen die der üblichen Sulfonamide bei weitem.

Auch bei infizierten Mäusen und Ratten können mit der Verbindung XXI sehr gute Heilerfolge erzielt werden. Zur näheren Erläuterung seien Versuche von G. Domagk angeführt, die schon an anderer Stelle veröffentlicht wurden¹⁾. Zum Vergleich wurden Sulfonamide und Penicillin herangezogen.

Mäuse infiziert mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A. (Versuch vom 6. 1. 1953) Behandlung 3mal: 1, 24 und 48 h nach der Infektion. Dosierung je 2 Tiere 1 %, 0,2; 0,3; 0,5; 0,8; 1,0 cm^3 s. c. bzw. per os.

*) Übrigens reagieren substituierte Chlone, wie z. B. 1,4-Naphthochinon, 2-Methyl-naphthochinon-1,4 oder 2-Methyl-5-methoxybenzochinon als Carbonyl-Verbindungen mit Thiosemicarbazid. Diese Produkte, die z. T. schon früher von R. Behnisch und H. Schmidt hergestellt wurden, sind chemotherapeutisch wirkungslos. Eine dem gesuchten Chinon-mono-thiosemicarbazon nahestehende Verbindung konnte von E. Urbach durch Einwirkung von Ammoniumsulfid auf p-Oxyphenyl-diazocyanid (A. Hantzsch, W. B. Davidson, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 1532 [1896]) erhalten werden.



Dieses Produkt läßt sich oxydieren und liefert dabei nach der Analyse Chinon-mono-thiosemicarbazon, das aber nicht weiter mit Hydrazin-Derivaten kondensiert werden konnte. Die genannten Verbindungen sind ohne Wirkung.

	Anzahl der Tiere	Es leben	
		24 h	48 h
		nach der Infektion	
Kontrollen	20	0	0
Penicillin 1 cm ³ = 100 E s. c. . .	10	3	1
1 cm ³ = 1000 E s. c. . .	10	10	8
Debenal = Sulfapyrimidin s. c. .	10	9	6
per os	10	10	7
Debenal M = Sulfamethyl- pyrimidin s. c.	10	10	8
per os	10	10	7
Präparat XXI s. c.	10	10	10
per os	10	10	10

Mäuse i. p. mit Enterokokken Stamm XIII infiziert. Behandlung einmalig 1 h nach der Infektion. Dosierung je 2 Tiere 1 % 0,2; 0,3; 0,5; 0,8; 1,0 cm^3 s. c. und per os.

	Anzahl der Tiere	Es leben		
		24 h	48 h	1 Woche
		nach der Infektion		
Kontrollen	20	0	0	0
Penicillin 1 cm ³ = 100 E	10	3	0	0
1 cm ³ = 1000 E	10	9	0	0
Debenal M = Sulfamethyl- pyrimidin 1 % s. c.	10	1	0	0
1 % per os	10	1	1	1
Supronal = Sulfonamid-Kombi- nationspräparat 1 % s. c.	10	0	0	0
1 % per os	10	3	1	1
Präparat XXI 1 % s. c.	10	9	3	3
1 % per os	10	10	10	5

Mäuse i. p. infiziert mit *Streptococcus Viridans* Stamm Nr. V. Versuch vom 1. 7. 1953 Behandlung einmalig 1 h nach der Infektion. Dosierung je 2 Tiere 0,2; 0,3; 0,5; 0,8; 1,0 cm^3 der angegebenen Konzentrationen.

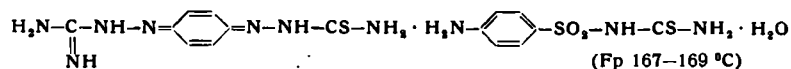
	Anzahl der Tiere	Es leben	
		24 h	48 h
		nach der Infektion	
Kontrollen	20	0	0
Penicillin in H ₂ O gelöst			
1 cm ³ = 1000 E	10	7	4
Debenal = Sulfapyrimidin 1 % s. c. .	10	1	0
1 % per os	10	1	1
Supronal = Sulfonamid-Kombi- nationspräparat 1 % s. c.	10	2	2
1 % per os ...	10	1	1
Präparat XXI 1 % s. c.	10	8	6
1 % per os	10	8	8

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Pneumokokken-Infektionen erzielt.

Zur Herstellung des Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazons XXI muß man nicht unbedingt von dem fertig vorgebildeten Chinon-mono-guanylhydrazon ausgehen. Man kann vielmehr nach einem „Eintopf-Verfahren“ 1 Mol p-Benzochinon zunächst in salpetersaurer Lösung mit 1 Mol Aminoguanidin-nitrat und kurze Zeit darauf mit 1 Mol Thiosemicarbazid bei 40–60 °C umsetzen. Das Nitrat der Verbindung XXI fällt als gelbes Pulver aus und wird abgesaugt. Man löst es in einer Mischung von Wasser und Dimethylformamid bei etwa 100 °C und fällt die Base mit Ammoniak aus.

Da das Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon XXI eine Base ist, lassen sich von dieser Verbindung leicht Salze mit anorganischen oder organischen Säuren herstellen. Zu diesem Zweck suspendiert man XXI in Wasser oder Methanol und gibt die Säure zu. Dabei tritt kurzzeitig Lösung ein; dann fällt das Salz kristallin aus. Hergestellt wurden das Acetat, Propionat (Fp 169–171 °C), Glykolat, das weinsäure und apfelsäure Salz, Salze der Salicylsäure (Fp 168 °C), p-Aminosalicylsäure (Fp 166 °C) und

Isonicotinsäure (Fp 145 °C). Auch das Chlorhydrat und das Phosphat [XXI + H₃PO₄] (Fp 204 °C) wurden untersucht*). Besonders interessant erschien das Salz unserer Base mit dem seinerseits bakteriostatisch wirkenden und sauer reagierenden Sulfathioharnstoff, das ebenfalls in methanolischer Lösung hergestellt werden kann. Es hat die Zusammensetzung:

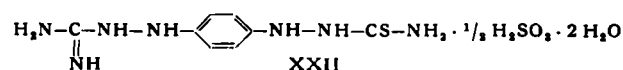


Alle diese Salze sind von hellerer Farbe als die Base. Sie lösen sich nicht gut in Wasser, außerdem hydrolysieren die Salze der schwachen Säuren. Ihre chemotherapeutische Wirkung entspricht etwa der der Base, auch ist ihre Verträglichkeit kaum besser, so daß die Salze keine besonderen Vorteile zu bieten scheinen.

Eine Sonderstellung nimmt das Salz von XXI mit Ascorbinsäure ein. Eine trockene Verreibung beider Verbindungen im Verhältnis 1:2 löst sich spielend in lauwarmem Wasser — zunächst mit gelbbrauner Farbe. Es hat sich also das ascorbinsaure Salz gebildet, das infolge seiner Leichtlöslichkeit nicht auskristallisiert. Beim Erwärmen entfärbt sich die Lösung fast vollkommen. Die Ascorbinsäure hat reduzierend auf das Chinon-Derivat XXI eingewirkt.

Da diese reduzierten Lösungen gleichfalls eine hohe Wirkung gegenüber Infektionskeimen zeigen, wurden Versuche unternommen, das Reduktionsprodukt der Verbindung XXI auch in Substanz zu fassen. Als geeignetes Reduktionsmittel kann man Natriumthionit verwenden. Eine wäßrige Lösung dieses Salzes löst das Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon XXI leicht auf. Nach einiger

Zeit kristallisiert das schweflige saure Salz des Phenyl-1-aminoguanidin-4-thiosemicarbazids XXII aus.

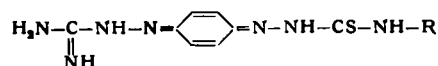


Diese an sich weiße Verbindung oxydiert sich sehr leicht zu dem Chinon-Derivat XXI zurück. Wenn man sie aber vorsichtig getrocknet hat, ist sie einigermaßen beständig. Ihre Prüfung ergab eine mindestens dem Chinon XXI gleichwertige Hemmwirkung bei besserer Verträglichkeit. Ob die neue Verbindungsklasse im Körper in der reduzierten oder oxydierten Form wirkt, ist bisher nicht geklärt worden. Man kann jedenfalls ganz allgemein nach der beschriebenen Methode von den verschiedenen symmetrisch oder unsymmetrisch substituierten Chinon-bis-hydrazonen Reduktionsprodukte herstellen, die immer etwa die gleiche Wirkung wie das Ausgangsmaterial zeigen.

Nachdem die Wirkung des Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazons XXI festgestellt war, lag es nahe, durch Substitution des benutzten Thiosemicarbazids verwandte Verbindungen aufzubauen. Die dazu hergestellten (meist in 4-Stellung) substituierten Thiosemicarbazide wurden im allgemeinen aus den entspr. Senfölen mit Hydrazin gewonnen. Die Umsetzung mit dem Chinon-mono-guanylhydrazon gelingt in üblicher Weise. Die neuen Verbindungen sowie die damit erreichten Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt. Man ersieht daraus, daß einfache Substitution möglich ist, ohne daß ein allzu großer Wirkungsverlust beobachtet wird. Je weiter man sich aber von dem ursprünglichen Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon XXI entfernt, umso geringer sind die beobachteten Hemmwerte.

Durch die oben geschilderten Schwierigkeiten, die sich bei Verwendung substituierter Aminoguanidine ergeben,

*) Bei der Herstellung mineralaurer Salze wurde mehrfach beobachtet, daß das Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon selbst verändert wird. Wahrscheinlich tritt eine Verseifung ein, wobei der Aminoguanidin-Rest unter Abspaltung von NH₃ in den des Semicarbazids verwandelt wird. Gleichzeitig sinkt die chemotherapeutische Wirkung ab.



R =	Fp des Thiosemicarbazids °C	Fp Kondensationsprodukt °C	umkrist. aus	Streptokokken Hemmung	Tierversuch Maus Wirkung	Strept. faecalis	Enterokokken Maus. Wirkung	Staphylokokken
-H	181–183°	195° Zers. *)	Dimethylformamid + H ₂ O	1:1000000	gut	1:100000	+	1:25000
-CH ₃	138–140°	198° Zers.	H ₂ O	1:800000	+	1:200000	+	1:25000
-CH ₂ -CH ₃	82–84°	202° Zers.	Dimethylformamid + H ₂ O	1:600000	+	1:400000	+	1:25000
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	60–63°	202° Zers.	C ₆ H ₅ OH	1:600000	+	1:400000	+	1:25000
-CH ₂ -CH=CH ₂	97°	198° Zers.	C ₆ H ₅ OH	1:200000	+	1:200000	etwas	1:20000
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	74–75°	192–194° Zers. wird dunkel ab 183°	C ₆ H ₅ OH	1:1000000	+	1:800000	Spur	1:600000
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	74°	202–204° Zers.	C ₆ H ₅ OH	1:1000000	+	1:400000	Spur	1:10000
¹ / ₂ Mol -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	176–178°	182° Zers. *)	mit CH ₃ OH verrieben	1:100000	ohne			1:1000
-C ₆ H ₅	146–148°	220° Zers.	Dimethylformamid + H ₂ O	1:10000	etwas		ohne	1:1000
-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	128°	149–150° Zers. *)	Dimethylformamid	1:800000	etwas	1:400000	ohne	1:25000
-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₄ -	115–116°	204° Zers. wird vorher dunkler	Nitrat in C ₆ H ₅ OH + wäßr. NH ₃	1:400000	ohne		ohne	1:25000
-CH ₂ -C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -	165°	147–149° Zers. *)	Glykolmonomethyläther + H ₂ O	1:600000	ohne			1:1000
-CH ₂ -C ₆ H ₃ (OH) ₂ -	118–119°	als salzsaures Salz isoliert		1:2000000	etwas			1:25000

*) kristallisiert mit Lösungsmittel.

Tabelle 7

konnten bisher nur wenige Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazone aufgebaut werden, die auf der Amino-guanidin-Seite Substituenten tragen.

Tabelle 7a zeigt einige dieser Produkte. Auch hier läßt sich die gleiche Regel ableiten, daß Substitution im allgemeinen zu einer Wirkungsminderung führt.

	Fp Kondensationsprodukt °C	Streptokokken	
		Hemmung	Tierversuch Maus Wirkung
	192–194° Zers.	1:600000	gut
	126–130°	?	+
	180–183° Zers. *)	<1: 1000	ohne
		<1: 1000	ohne

Tabelle 7a

*) kristallisiert mit Lösungsmittel.

Somit sind also das einfache Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon XXI bzw. seine Salze und sein Reduktionsprodukt XXII die Spitzenprodukte dieser Reihe. Ihre Verwendung in der Klinik, die sich noch im Versuchsstadium befindet, läßt bisher erkennen, daß sich am Krankbett vor allem die Streptokokken- und Enterokokken-Wirksamkeit verifizieren läßt. Da die Verträglichkeit der Präparate jedoch nur relativ begrenzte Tagesdosen zuläßt, gelingt es klinisch nicht, das Wirkungsspektrum dieser Verbindungen völlig auszunutzen. Nach G. Domagk erscheint daher eine Kombination mit Sulfonamiden oder Antibiotica angezeigt²⁷⁾, um deren Wirkungsspektrum zumindest auf die bisher so schlecht beeinflussbaren Enterokokken auszudehnen.

C) Chinone mit cytostatischen Eigenschaften²⁾

Bearbeitet von W. Gauß und S. Petersen

Derivate des von Gabriel und Stelzner²⁸⁾ erstmalig hergestellten und später in seiner richtigen Struktur aufklärten²⁹⁾ Äthylenimins sind in neuerer Zeit als cytostatisch wirksame Verbindungen, d. h. Stoffe mit zellwachstumshemmenden Eigenschaften erkannt worden. Beispielsweise berichten Hendry, Homer, Rose und Walpole³⁰⁾ über Versuche an Tieren mit etwa 100 solcher Äthylenimin-Abkömmlinge. Darunter finden sich Acyl-äthylenimide, Sulfonsäure-äthylenimide, N,N-Äthylenharnstoffe, N,N-Äthylenurethane, N-alkylierte und N-arylierte Äthylenimine sowie Derivate des Pyrimidins und

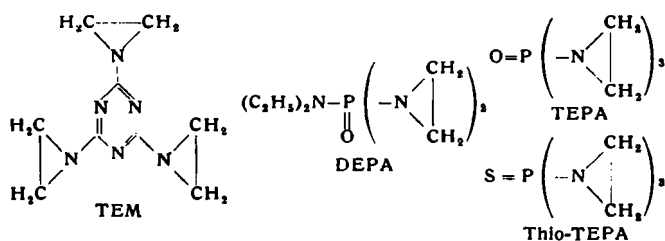
des Triazins, wie sie in den letzten Jahren hauptsächlich von H. Bestian³¹⁾ hergestellt wurden. Als ein Stoff mit hoher cytostatischer Wirkung wird in der zitierten und in einer Vielzahl anderer Veröffentlichungen das 2,4,6-Tri-äthylenimino-1,3,5-triazin hervorgehoben, das kurz als TEM bezeichnet wird und sich nach Patentschriften der

Farbwerke Hoechst³²⁾ und der American Cyanamid Company³³⁾ aus Cyanurchlorid und Äthylenimin in Gegenwart von säurebindenden Mitteln gewinnen läßt. In der Humanmedizin hat die Anwendung von TEM bei Hodgkinscher Krankheit und chronischer Leukämie gute Erfolge gezeigt, jedoch sind solide Tumoren durch dieses Mittel kaum oder gar nicht beeinflussbar. Ähnliche Ergebnisse wurden mit N-Diäthylaminophosphorsäure-N',N''-bis-äthylen-

imid(DEPA)³⁴⁾, Phosphorsäure-N,N',N''-tris-äthylenimid (TEPA)^{34, 35)} und Thiophosphorsäure-N,N',N''-tris-äthylenimid (Thio-TEPA)³⁶⁾ erzielt.

Der Wirkungsmechanismus dieser Cytostatica dürfte dem der anderen bekannten teilungshemmenden Zellgifte wie Myleran (CH₃-SO₂-O-(CH₂)₄-O-SO₂-CH₃) und Stickstofflos oder seiner Derivate (z. B. CH₃N(CH₂CHCl)₂) ähnlich sein. Bei allen genannten Stoffen handelt es sich um Verbindungen mit 2 oder 3 reaktionsfähigen, meist alkylierend wirkenden Gruppen, über die infolge einer Verknüpfung von Zelleiweißkörpern der Eingriff in den Teilungsvorgang erfolgt. Im Einklang damit besitzen monofunktionelle Äthylenimin-Derivate eine viel geringere cytostatische Wirkung, an deren Stelle sogar ein cancerogener Effekt treten kann³⁷⁾.

Über die Beobachtung, daß auch Chinone eine Mitosegiftwirkung ausüben können, haben bereits mehrere Autoren berichtet. Meier und Allgöwer³⁸⁾ stellten durch solche Körper Mitose-Störungen an Fibroblasten fest; auch Lehmann³⁹⁾ erkannte die Chinone des Benzols, Naphthalins und Phenanthrens als stark teilungshemmend. Ebenso üben nach Untersuchungen von v. Euler⁴⁰⁾ die Chinone bei der Krebsbildung verschiedenartige Einflüsse aus⁴¹⁾. Auch das in Abschnitt B beschriebene Chinon-guanylhydrazon-thiosemicarbazon XXI zeigt nach Untersuchungen von G. Domagk eine gewisse, wenn auch geringe Hemmwirkung an Ratten, bei denen durch Behandlung mit Benzpyren Tu-



²⁷⁾ G. Domagk, diese Ztschr. 66, 685 [1954].

²⁸⁾ S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 1049 [1888]. S. Gabriel u. R. Stelzner, ebenda 28, 2929 [1895].

²⁹⁾ C. C. Howard u. W. Marckwald, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 2036 [1899]. W. Marckwald, ebenda 33, 764 [1900]. W. Marckwald u. O. Frobenius, ebenda 34, 3544 [1901].

³⁰⁾ J. A. Hendry, R. F. Homer, F. L. Rose u. A. L. Walpole, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 6, 357 [1951].

³¹⁾ H. Bestian, Liebigs Ann. Chem. 566, 210 [1950].

³²⁾ DBP. 889748, Farbwerke Hoechst, Erf. H. Heyna u. W. Schumacher.

³³⁾ A. P. 2520619, American Cyanamid Company, New York, Erf. V. P. Wystrach u. D. W. Kaiser.

³⁴⁾ M. P. Sykes, D. A. Karnofsky, F. S. Phillips u. J. H. Burchenal, Cancer 6, 142 [1953].

³⁵⁾ S. Farber, R. Appleton, V. Downing, F. Heald, J. King u. R. Toch, Cancer 6, 135 [1953].

³⁶⁾ H. Shay, Ch. Zafaronitis, N. Smith, I. Woldow u. D. C. H. Shun, A. M. A. Arch. intern. Med. 92, 628 [1953].

³⁷⁾ A. L. Walpole, D. C. Roberts, F. L. Rose, J. A. Hendry u. R. F. Homer, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 9, 306 [1954].

³⁸⁾ R. Meier u. M. Allgöwer, Experientia 7, 57 [1951].

³⁹⁾ F. E. Lehmann, Experientia 3, 223 [1947].

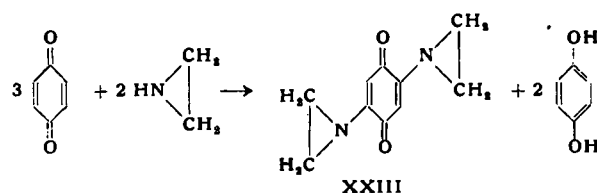
⁴⁰⁾ H. v. Euler, Ark. Kemi 6, 231 [1954].

⁴¹⁾ Es sei darauf hingewiesen, daß das Antibiotikum Actinomycin C, das unter dem Namen Sanamycin als wirksames Mittel gegen die Krebsart Lymphogranulomatose verwendet wird, (Ch. Hackmann, Z. Krebsforsch. 58, 607 [1952]) nach neueren Untersuchungen ebenfalls Chinon-Struktur besitzt (H. Brockmann, B. Franck, Naturwiss. 41, 451 [1954]). Übrigens sind, gemäß einer privaten Mitteilung von Herrn Prof. Ehrhart, schon im Jahre 1936 von der I.G.-Farbenindustrie A.G., Werk Hoechst, Acenaphthenchinon und einige seiner Derivate als Cytostatica untersucht worden.

moren erzeugt wurden. Wir versuchten daher die beiden Wirkprinzipien, d. h. Chinon und Äthylenimin miteinander zu kombinieren. Ziel der Arbeit war es, dadurch Verbindungen zu erhalten, mit denen das Tumorstadium noch stärker aufgehalten werden kann.

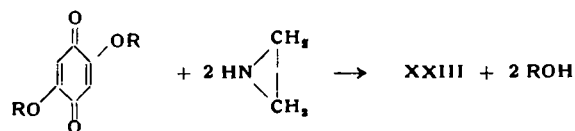
Alkylenimino-benzochinone

Benzochinon-(1,4) reagiert in alkoholischer Lösung oder Suspension mit Äthylenimin außerordentlich lebhaft unter Bildung des schwer löslichen und daher sich alsbald abscheidenden 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) XXIII. Der Mechanismus dieser Umsetzung dürfte dem der Einwirkung anderer primärer oder sekundärer Amine auf Chinon analog sein, wobei sich zunächst ein Mol der Base in einer 1,4-Addition an das Chinon begibt und in einer nachfolgenden Umlagerung ein einfach basisch substituiertes Hydrochinon gebildet wird, das darauf durch überschüssiges Chinon dehydriert wird. Der Vorgang wiederholt sich dann noch einmal unter Eintritt eines zweiten Amin-Restes in para-Stellung zu dem bereits vorhandenen. Übertragen auf das Äthylenimin lautet die Brutto-Reaktionsgleichung folgendermaßen:



Bei der Herstellung von XXIII ist dessen baldige Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch erforderlich, da sonst — offenbar durch das Hydrochinon oder vielleicht auch durch andere phenolische Stoffe — eine weitgehende Umwandlung zu polymeren Substanzen stattfindet. Aber auch das in etwa 64proz. Ausbeute anfallende Rohprodukt ist noch nicht unbegrenzt haltbar; ein völlig stabiles Präparat gewinnt man erst durch Umfällen oder Umkristallisieren.

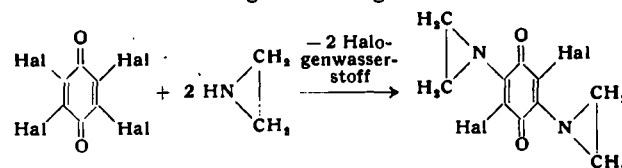
Zu derselben Verbindung gelangt man auch durch Einwirkung von Äthylenimin auf 2,5-Dimethoxy- oder 2,5-Diäthoxy-benzochinon-(1,4). Hier werden wie bei der Umwandlung von Estern in Säureamide unter verhältnismäßig milden Bedingungen die Alkoxy-Gruppen durch je einen Äthylenimin-Rest entsprechend nachstehendem Formelschema ersetzt⁴¹⁾:



Die am Kohlenstoff substituierten Äthylenimine lassen sich ebenfalls mit Chinon verknüpfen, wie am Beispiel des 2-Methyl-äthylenimins gezeigt werden konnte. Hierbei entsteht, wenn auch in weniger guter Ausbeute, als einziges faßbares Reaktionsprodukt das 2,5-Bis-(2-methyl-äthylenimino)-benzochinon-(1,4) (Tab. 9, XXXVII).

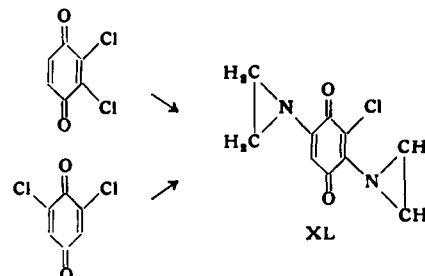
Toluchinon liefert mit Äthylenimin in geringer Menge eine Verbindung, die nur einen Basenrest in der Molekel enthält. Aus den Ergebnissen der verschiedenen Arbeiten, die die Einwirkung anderer Amine auf Toluchinon zum Gegenstand haben, darf man schließen, daß sich die Methyl-Gruppe und der Äthylenimin-Rest in para-Stellung zueinander befinden (XXXVIII).

Halogenierte Chinone reagieren ebenfalls lebhaft mit Äthylenimin. Am glattesten verläuft die Umsetzung mit Chloranil und Bromanil, wobei wie im Falle anderer primärer oder sekundärer Amine jeweils zwei para-ständige Halogenatome durch Äthylenimin-Gruppen substituiert werden und 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (Tab. 8, XXIV) bzw. 2,5-Dibrom-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXV) entstehen. Um den frei werdenden Halogenwasserstoff, der die gewünschten Reaktionsprodukte verändern könnte, zu binden, gibt man eine tertiäre Base wie etwa Triäthylamin hinzu; als Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel hat sich Benzol gut bewährt. Die Umsetzung ist wie folgt zu formulieren:



Die C-Substitutionsprodukte des Äthylenimins reagieren analog; mit 2-Methyl-äthylenimin wurde z. B. die Verbindung XXXIX erhalten. Wie zu erwarten, tritt in keinem Fall durch überschüssiges Äthylenimin Substitution der verbleibenden Halogenatome ein.

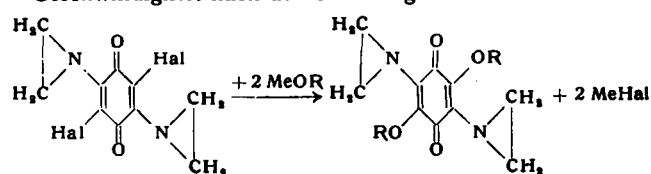
2,3- und 2,6-Dichlor-benzochinon-(1,4) liefern mit Äthylenimin unter den bei der Einwirkung auf die Tetrahalogenchinone gewählten Versuchsbedingungen ein- und dasselbe Reaktionsprodukt, nämlich ein Chinon, das ein Chloratom und zwei Basenreste enthält und dem die Formel XL zugeschrieben wird:



Daß die beiden Äthylenimino-Gruppen in para-Stellung zueinander stehen, wird aus analogen Vorgängen geschlossen⁴²⁾.

2,5-Dichlor-benzochinon-(1,4) reagiert mit Äthylenimin nicht einheitlich. Man erhält neben anscheinend polymerem Material sowohl 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIII) als auch 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIV). Trichlor-toluchinon liefert mit Äthylenimin sogar unter schonendsten Versuchsbedingungen nur harzige Produkte.

Die 2,5-Dihalogen-3,6-bis-alkylenimino-benzochinone-(1,4) z. B. XXIV, stellen interessante Ausgangsstoffe für weitere Synthesen dar. Obwohl sich die beiden Halogenatome in solchen Verbindungstypen gegenüber primären und sekundären Aminen völlig inert verhalten, lassen sie sich durch Alkalimetallalkoholate gegen Alkoxy-Gruppen austauschen, und zwar verläuft die Reaktion bereits bei Raumtemperatur mit wechselnder aber stets ausreichender Geschwindigkeit nach der Gleichung:



⁴¹⁾ Vgl. W. K. Anslow u. H. Raistrick, J. chem. Soc. [London] 1939, 1446.

⁴²⁾ Vgl. I. S. Ioffe u. Z. Ja. Chavin, Z. obšč. Chim. (Ztschr. f. Allg. Chem., russ.) 24, 527 [1954].

Zur praktischen Ausführung trägt man die festen Halogen-äthylenimino-chinone einfach in die Alkalimetallalkoholat-Lösung ein; obwohl erste in den gebräuchlichen Alkoholen fast unlöslich sind, werden sie durch die Alkoholate leicht angegriffen. Voraussetzung ist jedoch ein weitgehender Feuchtigkeitsausschluß, da sonst eine Abspaltung der Äthylenimin-Reste in den Vordergrund tritt. Hergestellt wurden die Verbindungen XXVI bis XXXII, wobei die Wasserlöslichkeit von XXX, XXXI und XXXII hervorzuheben wäre. Die Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte fallen mit der Länge der Alkoxy-Reste ab. Stets wurde ein Ersatz beider Halogenatome durch Alkoxy-Gruppen beobachtet und niemals die Substitution nur eines einzigen.

Im 2-Chlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XL) schien eine Substanz vorzuliegen, die die Einführung nur einer einzigen Alkoxy-Gruppe durch Substitution des Halogenatoms gestatten könnte. Wider Erwarten bildete sich aber mit Natriumäthylat in Alkohol nur ein tiefgrünes festes Addukt, das mit Wasser spontan das Ausgangschinon zurücklieferte.

Noch leichter als mit Alkalimetallalkoholaten reagiert 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIV) unter den oben genannten Versuchsbedingungen, nämlich bei Raumtemperatur und in alkoholischem Medium, mit Alkalimetall-mercaptiden unter Austausch des Halogens gegen Alkylmercapto-Gruppen und Bildung von 2,5-Dialkylmercapto-3,6-bis-äthylenimino-benzochinonen-(1,4). Aus den Natrium-Verbindungen des Methyl-, Äthyl-, Benzyl-, und β -Diäthylaminoäthyl-mercaptans ließen sich auf diese Weise die Substanzen XXXIII bis XXXVI (s. Tab. 8) gewinnen. Eine Substitution nur eines einzigen Chloratoms wurde auch hier nie bemerkt. Bei dem Versuch, im 2-Chlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XL) das Halogen mittels Natrium-benzylmercaptid durch die Benzylmercapto-Gruppe zu substituieren, entstand neben polymerem Material nur die schon erwähnte Bis-benzylmercapto-Verbindung (XXXV).

Es war bisher lediglich von Stoffen die Rede, in denen die Äthylenimino-Gruppen direkt am Chinon-Kern haften.

Eine Verbindung, bei der dies nicht der Fall ist, erhielten wir aus 2,5-Dimethoxy-benzochinon-(1,4) und N-(γ -aminopropyl)-äthylenimin (XLI).

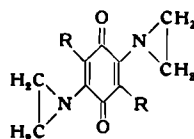
Alle genannten Äthylenimino-chinone sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengestellt, wo sich auch Angaben über Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte, Aussehen und das zur Reinigung verwendete Lösungsmittel oder Lösungsmittel-Gemisch finden.

Die cytostatische Prüfung der Präparate wurde von G. Domagk im Elberfelder Werk der Farbenfabriken Bayer vorgenommen. Über das Vermögen von 2,5-Bis-äthylenimino-chinon-(1,4) (XXIII), das Wachstum des Yoshida-Sarkoms der Ratte und des Ehrlich-Carcinoms der Maus in vitro und im Tierversuch zu hemmen, wurde bereits ausführlich berichtet²⁾. Die übrigen Verbindungen wurden in ähnlicher Weise getestet und die erhaltenen Ergebnisse ebenfalls in den Tabellen 8 und 9 zusammengefaßt. Während der Grundkörper in vitro und im Tierversuch — besonders beim Yoshida-Sarkom — eine hohe Wirkung aufweist, verschwindet diese bei der Einführung von Halogenatomen in den Chinon-Kern (XXIV und XXV) vollständig. Erst bei der Substitution des Halogens durch Alkoxy-Gruppen werden die Hemmwerte des Stammkörpers XXIII in einigen Fällen wieder erreicht (XXVI bis XXXII). Während XXIII gewisse Unverträglichkeitserscheinungen (z. B. Reizungen der Schleimhäute) hervorruft, sind die Verträglichkeiten der Alkoxy-Derivate erheblich besser. Die durch Einführung von Alkylmercapto-Gruppen erhaltenen Verbindungen XXXIII—XXXVI zeigen im Tierversuch, soweit sie kleine Gruppen am Schwefel-Atom tragen, gleichfalls Wirkung. Auffallend ist die hohe in-vitro-Hemmung des Ehrlich-Carcinoms durch XL, während das Wachstum des Yoshida-Sarkoms hierdurch nicht beeinflusst wird.

Äthylenimino-naphthochinone

Die prinzipiellen Reaktionen, die p-Benzochinon und seine Derivate mit Äthylenimin eingehen, lassen sich ohne weiteres auf die Naphthalin-Reihe übertragen. Aus Naphthochinon-(1,4) sowie 2-Methyl-naphthochinon-(1,4) ent-

Äthylenimino-benzochinone der Formel




Nummer	R =	Umkrist. oder umgefällt aus	Pp od. Zers.-Punkt °C	Kristallfarbe	Hemmung beim Yoshida-Sarkom der Ratte		Hemmung beim Ehrlich-Ca der Maus	
					in vitro	Tierversuch Wirkung	in vitro	Tierversuch Wirkung
XXIII	-H	Chloroform-Methanol	202°	orange	1:1000000	+		
XXIV	-Cl	Dimethylformamid	189,5°	rotbraun		ohne		
XXV	-Br	Dioxan	179°	violettbraun		ohne		
XXVI	-OCH ₃	Glykolmonomethyl-äther-acetat	194,5°	rotbraun	1:1000000	etwas	<1:10000	
XXVII	-OC ₂ H ₅	Äthanol	138—139°	rotbraun	1:1000000	+		
XXVIII	-OC ₃ H ₇ -(n)	Leichtbenzin	103,5—104°	braunrot	1:1000000	+	1:100000	etwas
XXIX	-OC ₄ H ₉ -(n)	Petroläther Kp 80—100 °C	85,5—86,5°	bräunlichgrau	1:1000000	etwas	<1:10000	
XXX	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Petroläther Kp 60—80 °C	78,5—79,5°	rotbraun	<1:1000000 1:1000000	+	1:1000000?	ohne
XXXI	-OCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	Cyclohexan	78,5°	braunviolett	<1:1000000	etwas		
XXXII	-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Petroläther Kp 40—60 °C	60,5—61,5°	braunviolett	1:1000000 auch noch 1:10000000	gut	1:100000	Spur?
XXXIII	-SCH ₃	Äthanol	164—164,5°	olivgrün	1:1000000	+	1:1000000	+
XXXIV	-SC ₂ H ₅	Essigester	133—133,5°	olivgrün	1:1000000	+		etwas
XXXV	-SCH ₂ - 	Essigester	155,5°	rotbraun	1:100000 <1:1000000	etwas	1:1000000?	ohne
XXXVI	-SCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Petroläther Kp 60—80 °C	75—76°	dunkelgelb	1:1000000	Spur	<1:100000	ohne

Tabelle 8

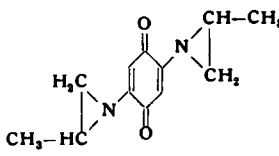
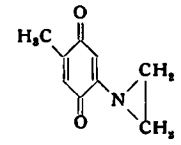
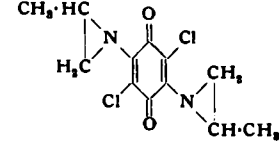
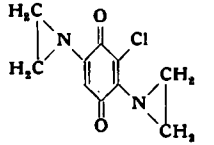
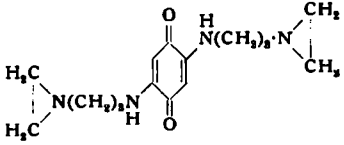
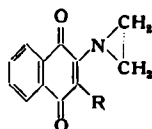
Nummer	Konstitution	Umkrist. oder umgefällt aus	Fp oder Zers.-Punkt °C	Kristall- farbe	Hemmung beim Yoshida-Sarkom der Ratte		Hemmung beim Ehrlich-Ca der Maus	
					in vitro	Tier- versuch Wirkung	in vitro	Tier- versuch Wirkung
XXXVII		Chloroform-Methanol	166–167°	orange	1:100000			
XXXVIII		Methanol	119,5–120°	ziegelrot	<1:10000	ohne		
XXXIX		Äthanol	186,5–188°	rotbraun	1:1000000?	ohne		
XL		Dioxan-Methanol	194°	ziegelrot		ohne	1:10000000	+
XLI		Methyl-äthylketon	120,5–121,5	karminrot				+

Tabelle 9. Sonstige Alkylenimino-benzochinone

stehen die Verbindungen XLII und XLIII (s. Tab. 10). 2,3-Dichlor-naphthochinon-(1,4) tauscht nur eines der beiden Halogenatome gegen den Äthylenimin-Rest unter Bildung des 2-Chlor-3-äthylenimino-naphthochinons-(1,4) (XLIV) aus. Das verbleibende Chloratom läßt sich nun wie in der Benzochinon-Reihe unter den dort genannten Bedingungen mit Alkalimetallalkoholaten und -mercaptiden durch Alkoxy- und Alkylmercapto-Gruppen substituieren. Auf diese Weise wurden z. B.



die Verbindungen XLV bis XLVIII hergestellt. Mit Dinatrium-dithioglykolat ließen sich zwei Äthylenimino-naphthochinon-Reste zu IL verknüpfen. Chinolinchinon-(5,8) reagiert mit Äthylenimin unter Bildung eines völlig einheitlichen Produktes, in welchem sich der Äthylenimin-Rest in 6-Stellung befinden dürfte (L).

Die chemischen und physiologischen Daten der Äthylenimino-naphthochinone sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.


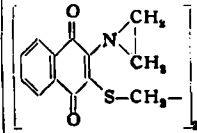
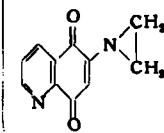
Nummer	R =	Umgefällt oder umkristall. aus	Fp- oder Zers.-Punkt °C	Kristall- farbe	Hemmung beim Yoshida-Sarkom der Ratte		Hemmung beim Ehrlich-Ca der Maus	
					in vitro	Tier- versuch Wirkung	in vitro	Tier- versuch Wirkung
XLII	–H	Chloroform-Methanol	173,5–178,5°	gelb			1:100000	
XLIII	–CH ₃	Chloroform-Methanol	131–132°	gelb	1:10000	Spur	<1:10000	ohne
XLIV	–Cl	Essigester-Petroläther	132–133°	gelb		ohne		
XLV	–OC ₂ H ₅	Essigester-Petroläther	66–66,5°	hellorange		ohne		ohne
XLVI	–SCH ₃	Methanol	90,5–91,5°	rot	1:100000		1:1000000	
					<1:1000000			
XLVII	–SC ₂ H ₅	Methanol	85,5–86,5°	gelbrot	1:10000000	ohne	1:100000	etwas
XLVIII	–SCH ₂ – 	Methanol	67–67,5°	karminrot		ohne	<1:1000000	ohne
IL		Glykolmonomethyl-äther-acetat	189,5–191,5°	karminrot	1:10000	ohne		
L		Essigester	161,5–162°	gelb	1:10000000	+	1:10000000	+

Tabelle 10. Äthylenimino-naphthochinone

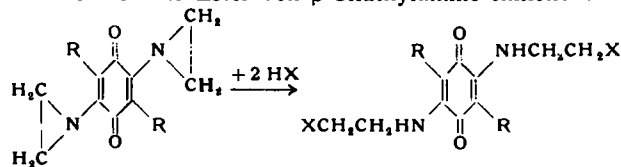
Wie zu erwarten, sind die cytostatischen Effekte nur geringfügig, da die Verbindungen (ausgenommen IL) nur eine Äthylenimino-Gruppe tragen. Die Verbindung IL ist zwar bifunktionell gebaut, aber ihrer erheblichen Molekülgröße ist es wohl zuzuschreiben, daß sie das Tumorstadium nicht zu hemmen vermag. Eine Ausnahme in der Reihe der Äthylenimino-naphthochinone macht die Verbindung XLVII wegen ihrer hohen in-vitro-Hemmung beim Yoshida-Sarkom. Noch wertvoller scheint L, also ein Abkömmling des Chinolin-chinons, zu sein, das als Mono-äthylenimin-Verbindung beachtliche Hemmwirkungen zeigt.

Eigenschaften und Reaktionen der Äthylenimino-chinone

Alle bisher genannten Verbindungen stellen feste Substanzen mit großer Kristallisationstendenz dar und zeichnen sich als Chinon-Derivate durch tiefe Farbigkeit aus. Bemerkenswert ist ihre vorzügliche Haltbarkeit, die nicht ohne weiteres voraussehen war. Eine Polymerisation der reinen Substanzen wurde niemals beobachtet. Sämtliche hergestellten Verbindungen besitzen scharfe Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte. Basische Eigenschaften sind nicht mehr erkennbar; die Alkylenimino-chinone stehen also den Säure-äthylenimiden nahe.

Eine Reduktion zu den entspr. Hydrochinonen in wäßrigem Medium mittels Natriumdithionit ist in vielen Fällen möglich. Die Hydrierungsprodukte sind aber oft nur wenig beständig, da allmählich eine Rückoxydation zum Chinon eintritt. Diese Erscheinung wird ferner von einer wahrscheinlich durch die Hydroxyl-Gruppen ausgelösten Polymerisation begleitet.

Unter den Reaktionen, die die Alkylenimino-chinone eingehen können, ist die Umsetzung mit Säuren hervorzuheben. Hierbei wird der Äthylenimin-Ring an einer C-N-Bindung geöffnet, wobei sich das Proton der Säure HX an den Stickstoff und das Anion an den Kohlenstoff begibt. Es entstehen die Ester von β -Oxäthylamino-chinonen:

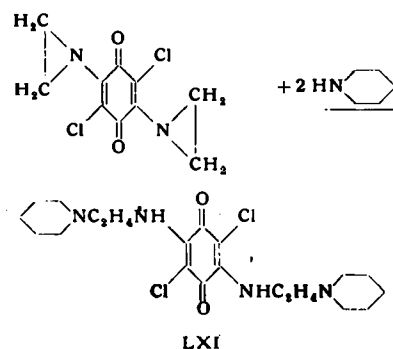


Ähnliche Aufspaltungen sind bereits bekannt; z. B. haben Gabriel und Stelzner⁴³⁾ Benzoyl-äthylenimid durch Be-

⁴³⁾ S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2929 [1895].

handlung mit Chlorwasserstoff in Benzoyl- β -chloräthylamid überführen können. 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIII) und dessen in 3,6-Stellung mit Chloratomen, Alkoxy- oder Alkylmercapto-Gruppen besetzten Derivate lassen sich ebenfalls mit Chlorwasserstoffsäure in die entsprechenden β -Chloräthylamino-chinone umwandeln (LI bis LVI). Die Aufspaltungen verlaufen unter starker Wärmetönung, aber niemals ist die Bildung von Polymerisationsprodukten beobachtet worden. Auch Carbonsäuren sind zur Öffnung des Äthylenimin-Ringes befähigt. Z. B. ließ sich durch Behandlung von 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIV) mit heißem Eisessig der Bis-essigsäure-ester LVII gewinnen. Außerordentlich glatt wirken Thiocarbonsäuren auf Alkylenimino-chinone ein, wobei aus 2,5-Diäthoxy-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXVII) und Thioessigsäure bzw. Thiobenzoessäure die Verbindungen LVIII und LIX erhalten wurden. Mit Methansulfonsäure entstand, wenn auch in mäßiger Ausbeute, der Bis-methansulfonsäure-ester LX.

So wie in Sulfonsäure-äthylenimiden oder anderen Acyl-äthylenimiden die Äthylenimin-Ringe durch primäre und sekundäre Amine leicht zu Äthylendiamin-Derivaten aufgespalten werden können⁴⁴⁾, lassen sich in der Reihe der Äthylenimino-chinone ähnliche Reaktionen vornehmen. Auf 2,5-Dichlor-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIV) z. B. wirkt siedendes Piperidin sehr energisch nach der Gleichung



ein.

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Verbindungen, die aus verschiedenen Äthylenimino-benzochinonen durch Aufspaltung der Äthylenimin-Ringe erhalten wurden.

⁴⁴⁾ DRP. 695331, I.G.-Farbenindustrie, Erf. J. Nelles, E. Tietze u. O. Bayer.

Nummer	R =	R' =	Umkrist. oder umgefällt aus	Fp- oder Zers.-Punkt °C	Kristallfarbe	Hemmung beim Yoshida-Sarkom der Ratte		Hemmung beim Ehrlich-Ca d. Maus	
						in vitro	Tier-versuch: Wirkung	in vitro	Tier-versuch: Wirkung
LI	-NHC ₂ H ₄ Cl	-H	Dimethylformamid	um 210°	rot	1:1000000	+		
LII	-NHC ₂ H ₄ Cl	-Cl	Dimethylformamid	210-210,5°	rotbraun	<1:10000	ohne		
LIII	-NHC ₂ H ₄ Cl	-OCH ₃	Glykolmonomethyl-äther-acetat	181-181,5°	violett	<1:1000000	etwas		
LIV	-NHC ₂ H ₄ Cl	-OC ₂ H ₅	Glykolmonomethyl-äther-acetat	174,5-175,5°	tiefviolett	<1:1000000	etwas		
LV	-NHC ₂ H ₄ Cl	-OC ₂ H ₅	Essigester	130,5-131°	violett		ohne		
LVI	-NHC ₂ H ₄ Cl	-SC ₂ H ₅	Essigester		braunrot		ohne	<1:10000	Spur
LVII	-NHC ₂ H ₄ ·O·CO·CH ₃	-Cl	Essigester	153-154°	rotbraun		etwas		
LVIII	-NHC ₂ H ₄ ·S·CO·CH ₃	-OC ₂ H ₅	Essigester	145-145,5°	tiefbraun		ohne	<1:10000	ohne
LIX	-NHC ₂ H ₄ ·S·CO-	-OC ₂ H ₅	Glykolmonomethyl-äther-acetat	167-167,5°	violettgrün		ohne	<1:10000	ohne
LX	-NHC ₂ H ₄ ·O·SO ₃ ·CH ₃	-OC ₂ H ₅	Essigester	129°	blauviolett		ohne		
LXI	-NHC ₂ H ₄ N	-Cl	Glykolmonomethyl-äther-acetat	189,5°	dunkelbraun				

Tabelle 11. Umsetzungsprodukte von Äthylenimino-benzochinonen mit Säuren und Basen

Einige der Chlorwasserstoff-Umsetzungsprodukte, die wie das Stickstofflost β -Chloräthylamino-Gruppen tragen, zeigen eine gewisse Wirkung, die jedoch in keinem Fall an die der Ausgangs-Verbindungen heranreicht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das einfache 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (XXIII) und seine etwas besser verträglichen, im Chinon-Kern alkoxylierten Derivate die bisher wirksamsten Präparate dieser Reihe bei Tiertumoren sind. Die Frage, ob diese oder eine dieser Verbindungen in der Humanmedizin Be-

deutung erlangen werden, läßt sich noch nicht beantworten. Um zu entscheiden, ob eine Substanz in der Chemotherapie menschlicher Tumoren oder anderer Krebserkrankungen wertvoll ist, bedarf es langdauernder Untersuchungen auf breiter Grundlage.

Wir danken dem Leiter des Wissenschaftlichen Hauptlaboratoriums Leverkusen, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Otto Bayer, für seine allzeit gewährte Unterstützung und sein Interesse an dieser Arbeit.

Eingeg. am 10. Januar 1955 [A 639]

Zuschriften

Darstellung höherer Pseudohalogen-Sulfane

Von Prof. Dr. F. FEHÉR und HELMUT WEBER

Chemisches Institut der Universität Köln
Abteilung für anorganische und analytische Chemie

Im Rahmen der Arbeiten über die Chemie des Schwefels wurden die bisher bekannten Eigenschaften, die Struktur und Bildungsweisen der Schwefel-Cyan-Verbindungen, nämlich:

des Schwefel-dicyanids $S(CN)_2$,
des Dirhodans $(SCN)_2$,
des Schwefel-dirhodanids $S(SCN)_2$ und
des Dischwefel-dirhodanids $S_2(SCN)_2$,

untersucht. Vor allem unsere ramanpektroskopischen Untersuchungen legen nahe, daß man diese Verbindungen als die niederen Glieder einer homologen Reihe, der Reihe der Cyan- oder auch Rhodansulfane¹⁾ mit der allgemeinen Formel $S_n(CN)_2$ auffassen kann. Außerdem zeigte es sich, daß die Methode zu ihrer Darstellung aus Quecksilber(II)-rhodanid und SCl_2 , S_2Cl_2 oder S_2Br_2 sich noch weiter verallgemeinern läßt. Über Halogensulfane mit $n > 2$ kann man zu höheren Cyansulfanen mit mehr als vier Schwefel-Atomen in der Kette gelangen. Setzt man annähernd formelreine Produkte S_2Cl_2 und S_4Cl_2 in einem indifferenten organischen Lösungsmittel mit Quecksilber-rhodanid um, so erhält man nach Abdampfen des Lösungsmittels im Hochvakuum gelbe, hoch viskose und in ihrem Verhalten gegenüber Lösungsmitteln sulfan-ähnliche Öle. Die Ramanpektren dieser Produkte sind voneinander und von denen der niederen Cyansulfane in wesentlichen Punkten verschieden, frei von den Linien des gelösten Schwefels, jedoch charakteristisch für die Cyansulfane und lassen keine andere Deutung zu als die, daß es sich hier um höhere Cyansulfane $S_6(CN)_2$ und $S_8(CN)_2$ handelt.

Weitere Untersuchungen über die Natur dieser und noch schwefel-reicherer Verbindungen sind im Gange.

Eingeg. am 21. März 1955 [Z 171]

Die thermische Stabilität des Chlorylfluorids ($FClO_2$)

Von Prof. Dr. H. J. SCHUMACHER
und W. H. BASUALDO

Instituto de Investigaciones, Facultad de Química y Farmacia,
Universidad de Eva Perón, Rep. Argentina

In einer kürzlich erschienenen Notiz²⁾ über die Einwirkung von Fluor auf Chlorate teilen Bode und Klesper mit, daß sie neben dem Perochlorylfluorid, $FClO_3$, etwa im Mengenverhältnis 3 bis 4:1, eine weitere Substanz erhielten. Dampfdichte- und Siedepunktbestimmungen sprechen dafür, daß es sich um das erstmals von Schmitz und Schumacher hergestellte Chlorylfluorid, $FClO_2$, handelt. Bode und Klesper geben weiter an, daß dies Produkt schwer zu reinigen ist und daß bei Destillationsversuchen heftige Explosionen auftraten, die zur Zerstörung der Kolonne führten.

Es liegt nahe anzunehmen, daß Chlorylfluorid thermisch wenig beständig ist und zu explosivem Zerfall neigt. Dies ist jedoch keineswegs der Fall.

Chlorylfluorid kann man sehr einfach bei Einhaltung bestimmter Konzentrations- und Temperaturbedingungen durch direkte Reaktion von Fluor mit Chlordioxyd erhalten³⁾. Sind die Ausgangsstoffe frei von Verunreinigungen und arbeitet man in einer Quarzapparatur, die keine gefetteten Hähne enthält und möglichst

frei von auch den geringsten Wassermengen ist, so erhält man das farblose $FClO_2$ direkt in reiner Form.

Wir haben die Kinetik des thermischen Zerfalls dieser Verbindung sehr eingehend untersucht⁴⁾. Das reine Produkt zerfällt hiernach in Quarzgefäßen erst bei rund 300 °C mit meßbarer Geschwindigkeit. In Glasgefäßen setzt der Zerfall in Folge des katalytischen Einflusses der Gefäßwände etwas früher ein. Bereits kleine Mengen Wasserdampf beschleunigen den Zerfall stark. Einen explosiven Zerfall konnten wir jedoch nicht beobachten.

Es ist jedoch zu beachten, daß das $FClO_2$ mit bestimmten organischen Substanzen unter Bildung von freiem Chlordioxyd mit großer Geschwindigkeit reagiert. Läßt man z. B. gasförmiges $FClO_2$ einen stark gefetteten Hahn passieren, so erhält man ein stark gefärbtes Produkt, das erhebliche Mengen an Chloroxyden, im wesentlichen ClO_2 , enthält. Solche Mischungen können zu heftigen Explosionen Anlaß geben.

Eingeg. am 21. März 1955 [Z 170]

Bei thermischem Abbau von Kobalt(III)-amid entstehende Kobaltnitride

Von Prof. Dr. O. SCHMITZ-DUMONT
und Dr. NORBERT KRON

Anorganische Abteilung des Chemischen Instituts
der Universität Bonn

Beim thermischen Abbau von Kobalt(III)-amid kann unter passenden Bedingungen Kobalt(III)-nitrid⁵⁾ erhalten werden:



Beim Erhitzen im Vakuum spaltet dieses weiter Stickstoff ab und geht in Stickstoff-ärmere Reaktionsprodukte über. In unserer 1. Mitteilung über den thermischen Abbau von Kobalt(III)-amid⁶⁾ wurde berichtet, daß sämtliche erhaltene Kobaltnitride röntgenamorph seien. Wir haben den Abbau des Kobalt(III)-amids und die Abbauprodukte erneut eingehend untersucht. Hierbei stellten wir fest, daß die entstandenen Kobaltnitride doch kristallin sind. Der Abbau im Vakuum zwischen 50 und 70 °C ergab eine kubische im NaCl-Gitter kristallisierende Phase von der Idealzusammensetzung CoN (Gitterkonstante $a = 4,27$ kX). Allerdings wurde die genaue stöchiometrische Zusammensetzung nie erreicht, da der Ammoniak-Abspaltung gleichzeitig eine geringe Stickstoff-Abgabe parallel ging. Meist hatten die Abbauprodukte die Zusammensetzung $Co_{0,9}N_{0,8}$ bis $Co_{0,9}N_{0,9}$. Der Stickstoff-Gehalt der Abbauprodukte sank mit steigender Temperatur. Verschiedene Proben Kobalt(III)-amids wurden auf bestimmte Temperatur jeweils 5 h erhitzt. Das Ergebnis der Abbauprodukte zeigt Bild 1. Das Gitter der kubischen CoN -Phase blieb bis zur

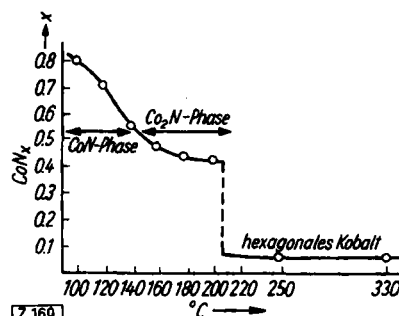


Bild 1

Abbaun von Kobalt(III)-amid im Vakuum (jeweils 5 h erhitzt)

¹⁾ Bezüglich Nomenklatur siehe F. Fehér, W. Laue u. J. Kraemer, Z. Naturforsch. 7b, 574 [1952], sowie F. Fehér, Vortrag auf dem IUPAC-Kongreß Münster „Schwefel und Schwefelverbindungen“, erscheint demnächst in dieser Ztschr.

²⁾ H. Bode u. E. Klesper, diese Ztschr. 66, 605 [1954].

³⁾ H. Schmitz u. H. J. Schumacher, Z. anorg. allgem. Chemie 249, 238 [1942].

⁴⁾ Erscheint an anderer Stelle.

⁵⁾ O. Schmitz-Dumont u. Mitarb., Z. anorg. Chem. 253, 118 [1947].