

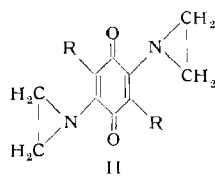
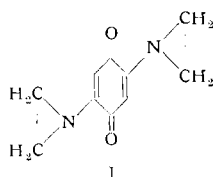
Weitere Untersuchungen über Äthylenimino-chinone und verwandte Verbindungen

Von Dr. W. GAUSS und Dr. S. PETERSEN

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen

Die Arbeiten über cytostatisch wirksame Äthylenimino-chinone¹⁾ wurden fortgesetzt, indem hydrophilere Verbindungen dieser Reihe sowie gut wirksame Derivate mit nur einer Äthylenimin-Gruppe, darunter erstmals solche der o-Chinon-Reihe, synthetisiert wurden.

Die Äthylenimino-chinone¹⁾ haben wegen ihrer von G. Domagk entdeckten cytostatischen Eigenschaften in der letzten Zeit Beachtung gefunden. Die ersten Erfahrungen wurden mit der einfachsten Grundsubstanz gesammelt, dem 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) I²⁾ sowie mit dessen besser verträglichen Alkoxy-Derivaten II, besonders dem 2,5-Bis-n-propoxy-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4)^{1, 3)} (klinische Prüfbezeichnung „Bayer E 39“). „Bayer E 39“ hat sich bei der Behandlung von chronischen Leukosen und Lymphogranulomatosen als wirksam erwiesen. Auch ließen sich Sarkome und Carcinome in einigen Fällen günstig beeinflussen⁴⁾.



E 39 R = -OCH₂-CH₂-CH₃

Bei der klinischen Prüfung hat sich ergeben, daß „Bayer E 39“, das auch peroral verabreicht werden kann, in manchen Fällen erst dann seine volle Wirksamkeit entfaltet,

- ¹⁾ S. Petersen, W. Gauß u. E. Urbschat, diese Ztschr. 67, 217 [1955].
²⁾ G. Domagk, S. Petersen u. W. Gauß, Z. Krebsforsch. 59, 617 [1954]; S. Petersen, Medizin u. Chemie Band V, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1956, S. 155.
³⁾ G. Domagk, Dtsch. med. Wschr. 81, 801, 821 [1956].
⁴⁾ H. J. Wolf u. N. Gerlich, Dtsch. med. Wschr. 81, 806 [1956]; H. Dubois-Ferrière, Méd. et hyg., Genève Nr. 337, 342 [1956].

wenn die an sich in Wasser nahezu unlösliche Verbindung mit Hilfe eines Lösungsvermittlers wenigstens für kurze Zeit homogen in Wasser verteilt und dann intravenös oder intratumoral injiziert wird. H. J. Wolf und N. Gerlich^{4, 5)} schlagen zu diesem Zweck 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Polyglykole, Monomethylacetamid oder andere verträgliche Lösungsmittel vor, deren Lösungen nach Verdünnen mit Wasser für eine kurze aber zur Injektion ausreichende Zeitspanne stabil bleiben. Auch Äthylalkohol ist nach Feststellungen von G. Domagk zu diesem Zwecke verwendbar. Gut geeignet scheint auch das sog. „Glycofurol“⁶⁾ zu sein, ein Anlagerungsprodukt von Äthylenoxyd an Tetrahydro-furfurylalkohol. Jedoch muß man beachten, daß die in festem Zustand durchaus beständigen Äthylenimino-chinone sich dank ihrer reaktionsfähigen gespannten Ringe in Hydroxylgruppen-haltigen Lösungsmitteln oft nicht über längere Zeit halten, was man spektroskopisch leicht nachweisen kann.

Hydrophile Äthylenimino-chinone

Unser Bestreben ging deswegen dahin, hydrophilere, im günstigsten Falle wasserlösliche Äthylenimino-chinone vom Typ des „Bayer E 39“ zu finden. In dieser Hinsicht befriedigt die bereits beschriebene wasserlösliche Verbindung IV (2,5-Bis-methoxyäthoxy-3,6-bis-äthylenimino-benzo-

⁵⁾ N. Gerlich, Naturwissenschaften 43, 396 [1956].

⁶⁾ H. Spiegelberg, R. Schläpfer, G. Zbinden u. A. Studer, Arzneimittelforsch. 6, 75 [1956].

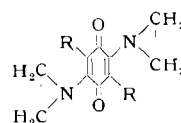

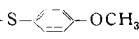



Tabelle I
2,5-Bis-äthylenimino-benzochinone-1,4 der allgemeinen Formel

Nr.	R =	umkrist. oder umgefällt aus	Fp bzw. Zers. P. °C	Aussehen	Hemm. b. Yoshida- Sarkom d. Ratte		Hemm. b. Ehrlich- Carcinom d. Maus	
					in vitro	Tierversuch Wirkg.	in vitro	Tierversuch Wirkg.
E 39	-OC ₃ H ₇ -(n)	Leichtbenzin	103,5-104	rotbraune Blättchen	1:1 Mill.	+	1:100000	Spur*)
IV	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Petroläther	78,5-79,5	braunrote Blättchen	1:1 Mill.	+	1:100000	Spur*)
V	-OCH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	Äthanol	99,5-100	rotbraune Blättchen	1:10000 < 1:100000		< 1:10000	
VI	-OCH ₂ CH ₂ SC ₂ H ₅	Petroläther	68-70	rotbraune Blättchen	< 1:10000	Spur	< 1:10000	
VII	-SCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Essigester	124-125	olivgrüne Nadeln	< 1:10000	Spur?	< 1:10000	etwas
VIII	-S(CH ₂) ₄ OH	Essigester	105-106	olivgrüne Nadeln	1:100000 < 1:1 Mill.	etwas	1:10000 < 1:100000	etwas**)
IX	-S- 	Glykolmonomethylätheracetat	175	gelbbraune Blättchen	< 1:10000			ohne
X	-S- 	Butanon	170-170,5	rotbraune Blättchen	1:1 Mill.	ohne	< 1:10000	ohne
XI	-O- 	Glykolmonomethylätheracetat	221	ziegelrote Nadeln	< 1:10000	ohne	< 1:10000	
XII	-SC ₂ H ₄ N(CH ₃)(C ₂ H ₅) ₂ hergestellt in Methanol	hergestellt in Methanol	132-133	gelbbraune Blättchen	< 1:10000	ohne	< 1:10000	
XIII	-NHCO-CH ₃	Dimethylformamid	219-221	rotbraunes Pulver	1:100000 < 1:1 Mill.		< 1:10000	

*) Walker-Carcinom (Ratte) 1:1 Mill.; Crocker-Sarkom (Maus) 1:100000.

**) Crocker-Sarkom (Maus) 1:100000; Brown-Pearce-Tumor (Kan.) Spürwirkung (?).

chinon-(1,4))¹⁾ die gestellten Anforderungen. Sie unterscheidet sich von „Bayer E 39“ formal nur durch das Einschleiben zweier Sauerstoff-Atome in die Seitenketten und zeigt im Tierexperiment gute cytostatische Wirkungen.

Diese und die nachfolgenden Verbindungen werden wie üblich so hergestellt, daß man im Chloranil oder Bromanil zwei Halogenatome gegen Äthylenimin austauscht (III) und dann mit Alkalimetall-alkoholaten oder -mercaptiden die Seitenketten einführt.

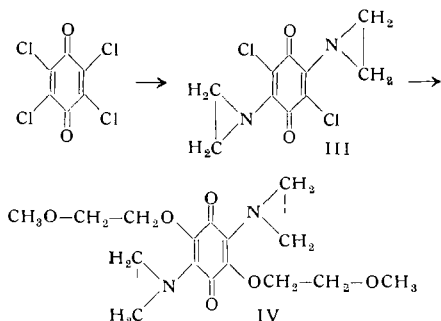
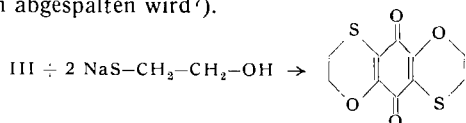
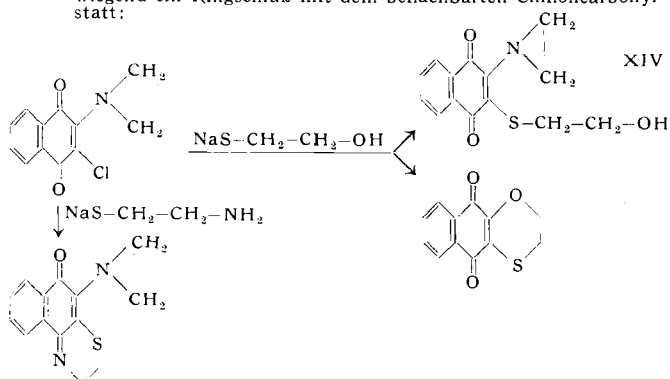


Tabelle 1 zeigt entsprechende Versuchsergebnisse mit anderen niedermolekularen Thioäther-alkoholen und einem Mercapto-äther (V–VII). Die Löslichkeit und Wirkung von IV werden nicht erreicht.

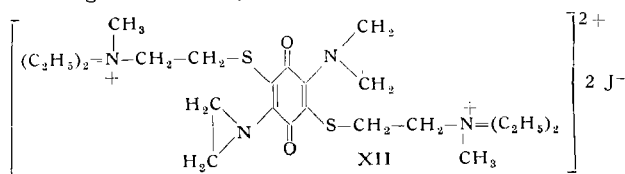
Sodann versuchten wir, die Wasserlöslichkeit unserer Äthylenimino-chinone dadurch zu steigern, daß wir das Zwischenprodukt III mit Alkalimetall-mercaptiden von Mercapto-alkoholen so umsetzten, daß die Seitenkette über das Schwefel-Atom mit dem Chinon-Ring verknüpft ist. Das gelingt bei Anwendung von Natrium- ω -oxybutylmercaptid (II, R = $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) sowohl in der Benzo- wie in der Naphthochinon-Reihe, und man erhält erstmals Äthylenimino-chinone mit freien OH-Gruppen in den Seitenketten (VIII bzw. XV in Tabelle 2, s. S. 254), von denen das Benzochinon-Derivat VIII einigermaßen löslich und wirksam ist. Schwierigkeiten treten dagegen auf, wenn man statt dessen Natrium-oxyäthyl-mercaptid wählt. So liefert III als einziges isolierbares Produkt nur ein Stickstoff-freies heterocyclisches Chinon, wobei Äthylenimin abgespalten wird²⁾.



²⁾ In der Naphthalin-Reihe reagiert 2-Äthylenimino-3-chlor-naphthochinon-(1,4) mit $\text{NaS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, indem neben-einander (hauptsächlich) das „normale“ Austauschprodukt XIV, daneben aber auch das heterocyclische Chinon gefaßt wird. Bei Anwendung von $\text{NaS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ findet dagegen vor-wiegend ein Ringschluß mit dem benachbarten Chinoncarbonyl statt:

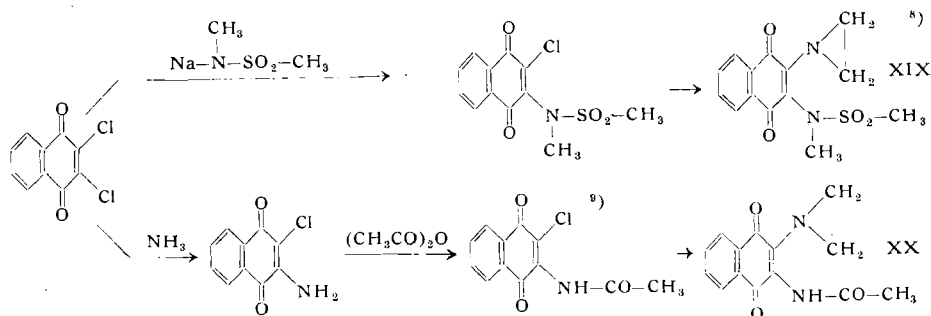


Eine weitere Möglichkeit, unsere Äthylenimino-chinone wasserlöslich zu machen, besteht darin, daß man tert. Amino-Gruppen in der Seitenkette einbaut¹⁾ und diese nachträglich mit Alkylhalogeniden, z. B. mit Methyljodid, zu entspr. bisquartären Verbindungen umsetzt. Die Verbindung XII ist ein typischer Vertreter dieser Reihe.



Weitere „Bayer E 39“-Analoge mit Acylamino-Gruppen

Abgesehen von der Löslichkeit interessierte die Synthese von Äthylenimino-chinonen mit anderen therapeutisch wertvollen Substituenten, z. B. Sulfonamid- oder Acylamino-Gruppen. Die Substitution gelingt in diesem Falle aber am besten in umgekehrter Reihenfolge: Die Äthylenimino-halogen-chinone (z. B. III) setzten sich nämlich mit den Natrium-Verbindungen mehrerer untersuchter Sulfonamide überhaupt nicht um. Wenn man aber in ein Polyhalogenchinon erst eine geeignete Sulfonamid- oder Carbonamid-Gruppe einführt, wird hierdurch das benachbarte Halogen so beweglich, daß es gegen einen Äthylenimin-Rest ausgetauscht werden kann, wie dies das folgende Formelschema zeigt:



Entsprechend stellten wir die Verbindungen XIII, XXI und XXII her.

Äthylenimino-chinone mit Carbonamid-Gruppen wurden inzwischen auch von A. Marxer¹⁰⁾ untersucht. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung, die G. Domagk an den von uns synthetisierten Verbindungen dieser Körperklasse vornahm, sind aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlich.

Weitere Herstellungsmöglichkeiten für Äthylenimino-chinone

Äthylenimino-chinone werden gewöhnlich durch Umsetzung von unsubstituierten Chinonen oder von Halogenchinonen mit Äthylenimin hergestellt. Wir haben aber bereits beschrieben, daß man auch Alkoxy-Gruppen am Chinon-Kern gegen Äthylenimin austauschen kann. So liefern 2,5-Dialkoxy-p-benzoquinone mit Äthylenimin das 2,5-Bis-äthylenimino-chinon I¹¹⁾. Es interessierte nun das Verhalten des Äthylenimins gegenüber Tetraalkoxy- und

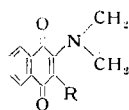
⁹⁾ Die Synthese von entspr. Verbindungen mit Sulfonamid-Resten prim. Amine bereitet Schwierigkeiten. Die sauren H-Atome am Sulfonamid-Stickstoff stören die normale Umsetzung mit Äthylenimin.

¹⁰⁾ J. R. E. Hoover u. A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. 76, 4148 [1954].

¹¹⁾ A. Marxer, Vortrag vor der Schweizer. Chem. Ges. in Basel am 22./23. Sept. 1956; vgl. Helv. chim. Acta, im Druck.

¹²⁾ 2,5-Diphenoxy-p-benzoquinon und 2-Phenoxy-p-benzoquinon verhalten sich genau wie die entspr. Alkoxy-Derivate und ergeben bei der Umsetzung mit Äthylenimin die Verbindung I.

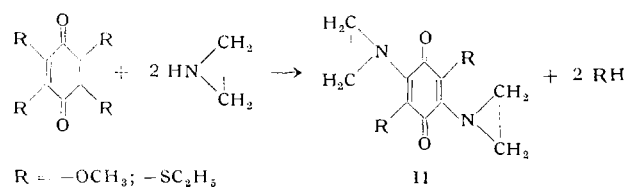
Tabelle 2
Mono-äthylenimino-p-quinone
allgem. Formeltyp



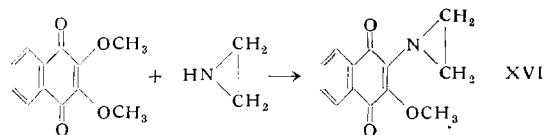
Nr.	R	umkrist. oder umgefällt aus	Fp bzw. Zers. P. °C	Aussehen	Hemmg. b. Yoshida- Sarkom d. Ratte in vitro	Tierversuch Wirkg.	Hemmg. b. Ehrlich- Carcinom d. Maus in vitro	Tierversuch Wirkg.
XIV	-SCH ₂ CH ₂ OH	Methanol	101-102	rotes Pulver	1:10000	ohne	< 1:10000	ohne
XV	-S(CH ₂) ₄ OH	Petroläther	82	rote Nadeln	< 1:100000			
XVI	-OCH ₃	Cyclohexan	110-111	rote Nadeln	< 1:10000	ohne	1:10000	
XVII	-O-	Methanol-Wasser	134-135	gelbe Nadeln	< 1:10000	ohne	< 1:100000	
XVIII	-O--CH ₃	Methanol-Wasser	122-123	goldgelbe Nadeln	1:10000	ohne	< 1:10000	
XIX	-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	Äthanol	158-160	braungelbe Oktaeder	< 1:100000		< 1:10000	
XX	-NHCOCH ₃	Äthanol	195-196	braungelbe Kristalle	< 1:10000		< 1:10000	etwas?
XXI	-N(CH ₃)COCH ₃	Butanon	186-189	braungelbe Blättchen	< 1:10000	ohne	< 1:10000	
XXII	-N(C ₂ H ₅)COCH ₃	Äthanol	152-153	orangefarbenes Pulver	< 1:10000	ohne	< 1:10000	
XXIII		Methanol	82-83	orange Nadeln	< 1:10000		< 1:10000	
XXIV		Äthanol	101-102	orange Blättchen	1:10000 teilweise 1:1 Mill.	etwas	1:1 Mill.	etwas*)

*) Crocker-Sarkom (Maus) 1:1 Mill. Walker-Carcinom (Ratte) 1:1 Mill.

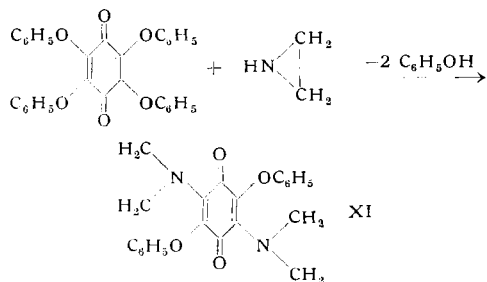
Tetraalkylmercapto-p-benzochinonen^{12, 13}). Unter verhältnismäßig milden Bedingungen tauschen sich hierbei ziemlich glatt zwei p-ständige Substituenten gegen Äthylenimin-Reste aus:



Man erhält bekannte Verbindungen vom Typ II; selbst bei Anwendung eines großen Basenüberschusses bleibt die Umsetzung auf dieser Stufe stehen. In der Naphthalin-Reihe beobachtet man ganz analoge Vorgänge, etwa:

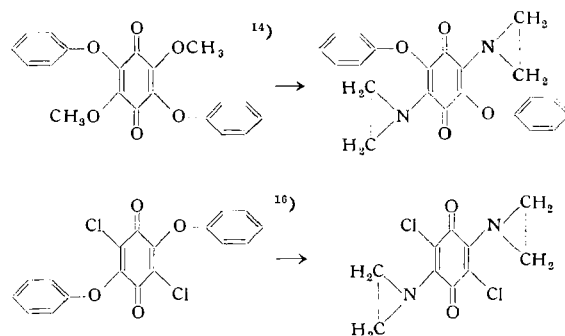


Man kann diese Reaktion auch auf Aryloxy-chinone übertragen. So entsteht ausTetraphenoxy-p-benzochinon¹⁴) das 2,5-Diphenoxy-3,6-bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) XI:



Ebenso wurden die Naphthochinon-Derivate XVII und XVIII hergestellt; alle diese bisher unbekannten und anders schwer zugänglichen Aryloxy-chinone zeigten aber kaum noch cytostatische Effekte¹⁵).

Reaktionskinetisch ist interessant, welche austauschbaren Substituenten am Chinon zuerst vom Äthylenimin angegriffen werden, wenn man Ausgangsmaterialien verwendet, die verschiedene derartige Gruppen (Alkoxy-, Aryloxy-, Halogen-) enthalten. In zwei Fällen wurde dieses Problem untersucht. Die Ergebnisse lassen sich am einfachsten formelmäßig wiedergeben:



Danach tauscht in den beschriebenen Systemen die Alkoxy-Gruppe am leichtesten aus; es folgt die Aryloxy-Gruppe, während das Halogen hier gar nicht substituiert wird.

Übrigens beobachtet man bei den Amino- und Imino-chinonen auch typische Umamidierungen. Mit ihnen können je nach den Versuchsbedingungen Äthylenimino-

¹²⁾ R. Robinson u. C. Vasey, J. chem. Soc. [London] 1941, 660.

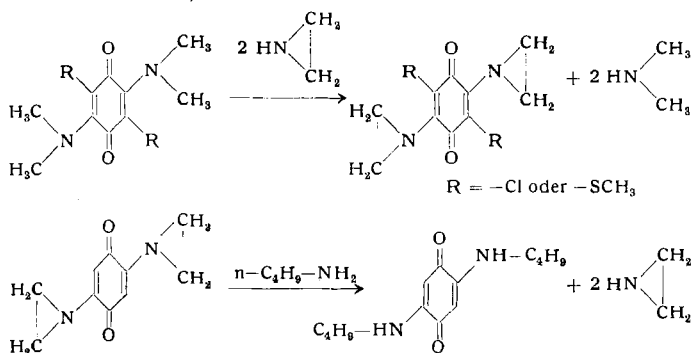
¹³⁾ J. L. Sammis, J. Amer. chem. Soc. 27, 1120 [1905].

¹⁴⁾ C. L. Jackson u. H. S. Grindley, Amer. Chem. J. 17, 633 [1895].

¹⁵⁾ Die Einführung von Aryloxy-Gruppen in Äthylenimino-benzochinone gelingt so am besten, während Arylmercapto-Gruppen nach dem üblichen Verfahren, also über das Zwischenprodukt III eingebaut werden. Auf diese Weise ließen sich IX und X gewinnen.

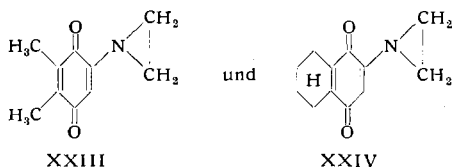
¹⁶⁾ C. L. Jackson u. H. S. Grindley, Amer. Chem. J. 17, 579 [1895].

Gruppen in den Chinon-Kern eingeführt und auch eliminiert werden, z. B.:



Mono-äthylenimino-p-chinone

Es ist mehrfach die Ansicht vertreten worden, daß tumorwachstumshemmende Verbindungen der Stickstofflost- und Äthylenimin-Reihe besonders dann eine gute Wirksamkeit besitzen, wenn sie mehrere solcher reaktiver Gruppen enthalten¹⁷⁾. Dieses Bauprinzip soll sich infolge von Vernetzungsreaktionen in der Zelle oder bei Enzymblockierungen günstig auswirken. In der Tat tragen „Bayer E 39“ und seine gut wirksamen Analoge zwei Äthylenimin-Gruppen. Es würde auch zu dieser Theorie passen, daß die meisten der bisher bekannten 1,4-Naphthochinon-Derivate mit nur einer Äthylenimin-Gruppe im Tierexperiment weniger wirksam sind. Wir haben aber schon in unserer ersten Arbeit¹⁾ darauf hingewiesen, daß es auch Mono-äthylenimino-chinone mit guter Hemmwirkung gibt, z. B. das 6-Äthylenimino-chinolinchinon (5,8). Hierdurch wurden wir angeregt, auch in der Reihe des p-Benzochinons weiter nach Mono-äthylenimin-Derivaten zu suchen, wenngleich das Mono-äthylenimino-tolu-chinon¹⁾ kaum wirksam ist. Uns gelang die Herstellung der beiden Verbindungen



auf dem üblichen Wege, d. h. aus der Chinon-Komponente^{18, 19)} und Äthylenimin. XXIV weist gute cytostatische Wirkungen bei einer Reihe von Tiertumoren auf (Tabelle 2); Carcinome scheinen besser anzusprechen als Sarkome, während es bei den „Bayer E 39“-Typen eher umgekehrt ist.

Mono-äthylenimino-o-chinone

In die Reihe der Mono-äthylenimino-chinone fallen auch einige Präparate der o-Chinon-Reihe, die wir hergestellt haben. Äthylenimino-o-chinone sind unseres Wissens noch nicht beschrieben worden*). Sie sind in der Naphthalin-Reihe leichter herstellbar als in der Benzol-Reihe, so daß wir uns zunächst mit diesen Verbindungen beschäftigt haben.

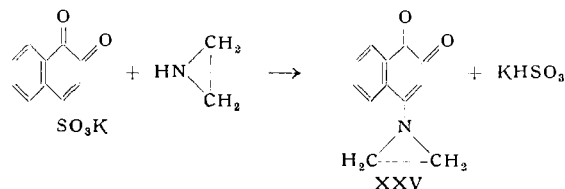
¹⁷⁾ F. L. Rose, J. A. Hendry u. A. L. Walpole, Nature [London] 165, 993 [1950]; J. A. Hendry, R. F. Homer, F. L. Rose u. A. L. Walpole, Brit. J. Pharmacol. 6, 357 [1951].

¹⁸⁾ Moriaki Yokoyama, Helv. chim. Acta 12, 756 [1929]. Wesentlich besser arbeitet man entsprechend dem von R. T. Arnold u. H. E. Zaugg (Fußnote 19) für das 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthochinon-(1,4) angegebenen Verfahren.

¹⁹⁾ A. Skita u. W. Rohrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1473 [1930]; R. T. Arnold u. H. E. Zaugg, J. Amer. chem. Soc. 63, 1317 [1941].

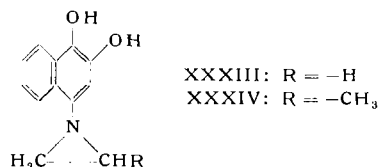
*) Anm. bei der Korrektur: Inzwischen erschien eine interessante Mitteilung von L. Horner u. H. Lang, die das 4,5-Bis-äthylenimino-o-chinon aus Brenzcatechin und Äthylenimin durch Oxydation mit Ag₂O hergestellt haben, Chem. Ber. 89, 2773 [1956].

Wir bedienen uns dazu der 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsäure²⁰⁾, die sich in Form ihrer Alkalisalze (das K-Salz ist am leichtesten zugänglich) sehr leicht in wäßriger Lösung mit Aminen umsetzt²¹⁾. Diese Reaktion läßt sich auf das Äthylenimin sowie seine C-Alkyl-Derivate übertragen (XXV–XXVII, Tabelle 3, s. S. 256). Es liegt hier eine weitere, bisher nicht benutzte Austauschreaktion zur Herstellung von Äthylenimino-chinonen vor.



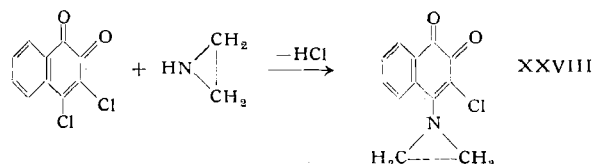
Die Ausbeuten können als gut bezeichnet werden. XXV läßt sich auch direkt aus o-Naphthochinon gewinnen.

Das so dargestellte 4-Äthylenimino-naphthochinon-(1,2) zeigt im Tierexperiment einen guten cytostatischen Effekt, der größer ist als bei dem früher hergestellten isomeren 2-Äthylenimino-naphthochinon-(1,4). Diese Wirkung bleibt auch dann erhalten, wenn man XXV zum farblosen, aber etwas zur Rückoxydation neigenden 4-Äthylenimino-1,2-dioxy-naphthalin XXXIII reduziert.

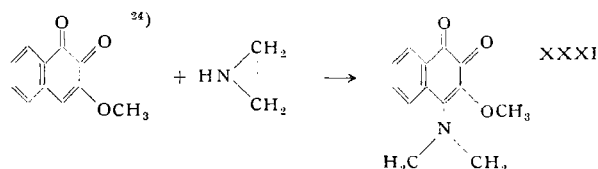


Das deckt sich mit unseren Erfahrungen, die wir früher bei Äthylenimino-chinonen im Vergleich mit entspr. Hydrochinonen gesammelt haben²²⁾.

Natürlich versuchten wir auch, die in der p-Chinon-Reihe verwendeten Verfahren zur Synthese von Äthylenimino-o-chinonen heranzuziehen. So ist das 3,4-Dichlor-naphthochinon-(1,2)²³⁾ als Ausgangsmaterial verwendbar. Es setzt sich mit α,β-Alkylenimininen in indifferenten Verdünnungsmitteln und in Gegenwart von Chlorwasserstoff-Acceptoren zu stabilen Derivaten (XXVIII–XXX) um, die noch ein Chlor-Atom enthalten. Aus Analogiegründen darf man schließen, daß das in 4-Stellung befindliche Cl-Atom substituiert wird:



Versuche, mit Hilfe von Alkalimetall-alkoholaten oder -mercaptiden das verbliebene Halogen gegen Alkoxy- oder Alkylmercapto-Reste auszutauschen, wie dies bei III unter Bildung von II oder IV möglich ist, schlugen fehl. Dagegen gelang die Herstellung der Methoxy-Verbindung XXXI leicht wie folgt:



²⁰⁾ E. L. Martin u. L. F. Fieser, Org. Syntheses, Coll. Vol. 111, 633.

²¹⁾ M. Böniger, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 23 [1894]; P. Ehrlich u. C. A. Herter, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 41, 379 [1904].

²²⁾ W. Gauß, M. Pestemer u. S. Petersen, Helv. chim. Acta 39, 330 [1956].

²³⁾ Th. Zincke u. M. Engelhardt, Liebigs Ann. Chem. 283, 341 [1894].

²⁴⁾ H.-J. Teuber u. N. Götz, Chem. Ber. 87, 1236 [1954].

Tabelle 3
Monoäthylenimino-o-naphthochinone und Umwandlungsprodukte
Grundformel XXV bis XXXII



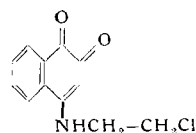
Nr.	R =	R' =	umkrist. oder umgefällt aus	Fp bzw. Zers. P. °C	Aussehen	Hemmung des Tumorwachstums im in vitro-Versuch beim			
						Yoshida-Sarkom (Ratte)	Ehrlich-Carcinom (Maus)	Crocker-Sarkom (Maus)	Walker-Carcinom (Ratte)
XXV		-H	Chloroform-Methanol	173-175	orange Nadeln	1:100000*)	1:100000*)	1:100000*)	1:10000 teilweise 1:100000
XXVI		-H	Essigester	143-144	orange Blättchen	< 1:10000	< 1:10000	*)	
XXVII		-H	Essigester	147-148	orangerotes Pulver	< 1:10000	< 1:10000	*)	
XXVIII		-Cl	Glykolmonomethylätheracetat	195-200	kupferrote Nadeln	< 1:10000	< 1:10000	< 1:10000	1:10000
XXIX		-Cl	Essigester	159-160	rotes Krist.-Pulver	< 1:10000**)	< 1:10000	< 1:10000	1:10000
XXX		-Cl	Äthanol	135-136	rote Stäbchen	1:10000**)	< 1:10000	< 1:10000	1:10000 < 1:100000
XXXI		-OCH3	Essigester	187-190	braune Nadeln grün glänzend	1:10000 < 1:100000	< 1:10000		
XXXII	-NHCH2CH2Cl	-H	(nicht umkrist.)	198	blutrotes Krist.-Pulver	1:100000*)	1:100000		
XXXIII	Hydrochinon von XXV		(nicht umgefällt)	170-175	farblose Nadelchen	1:1 Mill.	1:100000 < 1:1 Mill.	1:10000	1:10000 < 1:100000
XXXIV	Hydrochinon von XXVI		(nicht umgefällt)	Zers. ab 140	farblose Nadelchen	1:10000 < 1:100000	< 1:10000		
	Phenazin aus Diamin: Chinon:								
XXXV	o-Phenylendiamin	XXV	Waschbenzin	167-168	strohgelbe Nadeln	< 1:10000	< 1:10000	< 1:10000	1:100000?
XXXVI	2,3-Diaminotoluol	XXV	Essigester	193	dunkelgelbe Nadeln	< 1:10000**)	< 1:10000	< 1:10000	< 1:10000
XXXVII	o-Phenylendiamin	XXVIII	Chlorbenzol	188-189	gelbe Nadeln	< 1:10000**)	< 1:10000	< 1:10000	< 1:10000
XXXVIII	Äthylendiamin	XXV	Essigester	151-153	gelbe Blättchen	< 1:10000**)	< 1:10000	< 1:10000	< 1:10000

*) Im Tierversuch etwas Wirkung.

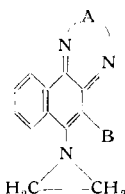
**) Im Tierversuch ohne Wirkung.

Stickstofflost-chinone

Die 4-Äthylenimino-naphthochinone-(1,2) lassen sich wie die Äthylenimino-p-chinone des Benzols und Naphthalins mit Chlorwasserstoff unter Ringöffnung in 4-(β-Chloräthylamino)-naphthochinone-(1,2) (z. B. XXXII) verwandeln.



XXXII

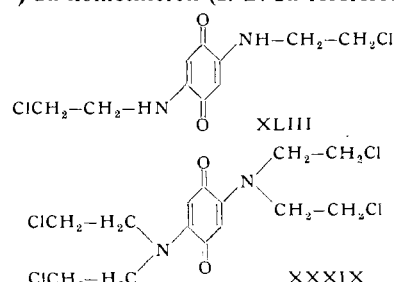


XXXV-XXXVIII

A = 2-wert. Rest
B = H oder Hg.

Als o-Chinone sind die erwähnten Äthylenimin-Derivate befähigt, sich mit 1,2-di-primären aliphatischen und aromatischen Aminen zu Phenazinen zu vereinigen. Durch kurzes Erwärmen der Komponenten in alkoholischem Medium wurden in wechselnden Ausbeuten die sehr beständigen Kondensationsprodukte XXXV-XXXVIII erhalten.

Da das mit Salzsäure erhältliche Aufspaltungsprodukt des 2,5-Bis-äthylenimino-chinons I, also das 2,5-Bis-β-chlor-äthylamino-benzochinon¹⁾ XLIII eine gewisse Wirkung beim Yoshida-Sarkom der Ratte sowohl in vitro als auch am Tier gezeigt hatte, versuchten wir, die an sich schon zellteilungshemmende Chinon-Komponente²⁵⁾ auch mit Di-β-chloräthylamin, also dem Wirkprinzip des Stickstofflostes²⁶⁾ zu kombinieren (z. B. zu XXXIX).



²⁵⁾ F. E. Lehmann, Verhandl. des Vereins d. Schweizer Physiologen, Juni 1942.

²⁶⁾ A. Gilman u. F. S. Philips, Science [Washington] 103, 409 [1946].

Tabelle 4. Stickstofflost-Chinone

Nr.	R = -N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	umkrist. oder umgefällt aus	Fp bzw. Zers. Punkt °C	Aussehen	Hemmung des Tumorwachstums beim		
					Yoshida-Sarkom (Ratte)	Ehrlich-Carcinom (Maus)	Crocker-Sarkom (Maus)
XXXIX		Chloroform- Methanol	132–133	karminrote Stäbchen	< 1:10000; Tierversuch etwas Wirkg.	< 1:10000	
XL		Essigester	133–135	dunkelrote Blättchen	< 1:10000; Tierversuch Wirkung?	< 1:10000	etwas Wirkg.
XLI		Methanol	121–122	dunkelrotes Krist.-Pulver	< 1:10000; Tierversuch Wirkung?	< 1:10000	Spur- Wirkg.
XLII		Essigester	143–144	ziegelrotes Krist.-Pulver	< 1:10000 Tierversuch etwas Wirkg.	< 1:10000	

Unter Berücksichtigung der ausgeprägten Neigung zur Selbstkondensation des freien Di- β -chloräthylamins gelang unter vorsichtigen Bedingungen die Synthese der in Tabelle 4 aufgezählten Verbindungen durch Reaktion der Base mit entspr. Chinonen. Das Stickstofflost-o-naphthochinon XLII wurde aus der betreffenden Sulfonsäure (s. oben) hergestellt. Alle diese Verbindungen bleiben in ihren cytostatischen Hemmwerten hinter den vergleichbaren Äthylenimino-chinonen zurück.

Zur biologischen Wirkung von Äthylenimino-chinonen

Die oben angeführten Tabellen zeigen die Wirksamkeit von Äthylenimino-chinonen bei verschiedenen experimentellen Tiertumoren. Inzwischen wurde auch die Einwirkung von „Bayer E 39“ und ähnlichen Äthylenimino-chinonen auf andere biologische Objekte geprüft. Interessant sind die Beobachtungen von N. Gerlich²⁷⁾ an menschlichen Tumorzellen, insbesondere bei tumorzellreichen Exsudaten von Patienten mit Pleura- oder Peritonealcarcinosen. Es konnte hier bis zu Verdünnungen von 1:1000000 deutliche Veränderungen und Degenerationserscheinungen der Zellen beobachten. Dem entsprechen Untersuchungen von R. Bierling im Elberfelder Pathologischen Laboratorium mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops: Bereits 6–8 Stunden nach der Einwirkung von „Bayer E 39“ in millionenfacher Verdünnung treten am Nucleolus von in vitro gezüchteten menschlichen Tumorzellen Veränderungen auf, denen ein Untergang der Kerne und schließlich ein Zusammenschrumpfen der Zellen folgen. Im gleichen Laboratorium sah G. Fink ein völliges Sistieren von Kernteilungen in Gewebekulturen von Hühnerfibroblasten, nachdem diese

²⁷⁾ N. Gerlich, Naturwissenschaften 43, 526 [1956].

mit „Bayer E 39“ in Berührung gebracht worden waren. Nach einer Dissertation von D. Steinhoff²⁸⁾ aus dem Laboratorium von S. Strugger erreicht man mit 2,5-Bis-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (I) eine teilweise oder völlige Unterdrückung im Mycelwachstum des Pilzes *Mucedo Bref.* Ferner beobachtete H. Lüers²⁹⁾ tiefgreifende Mutationen an der Taufliege (*Drosophila melanogaster*), wenn diese mit der gleichen Verbindung I gefüttert wurde.

Wie wirkt nun ein Äthylenimino-chinon auf die Zelle ein? L. Jühling³⁰⁾ sowie H. Holzer und Mitarbeiter³¹⁾ berichteten über in vitro-Hemmung von Atmung und Glykolyse der Tumorzellen. Holzer nimmt auf Grund seiner Versuchsergebnisse an, daß die Äthylenimin-Verbindungen Reaktionen mit der SH-Gruppe des Enzyms Triosephosphat-Dehydrase eingehen und daß diese Schädigung den ersten Schritt in der Zellwachstumshemmung bedeutet. Die Hypothese einer Enzymbeeinflussung und die andere über eine mögliche Vernetzungsreaktion¹⁷⁾ zellwichtiger Bestandteile (s. o.) sind die ersten Deutungsversuche für die cytostatische Wirkung von Stickstofflost- und Äthylenimin-Verbindungen, insbes. von Äthylenimino-chinonen.

Wir danken Prof. G. Domagk für die Erlaubnis, die im Pathologischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, unter seiner Leitung erarbeiteten Prüfwerte unserer Verbindungen veröffentlichen zu dürfen, sowie Prof. O. Bayer für seine allzeit gewährte Förderung dieser Arbeit.

Eingegangen am 10. Dezember 1956 [A 791]

²⁸⁾ D. Steinhoff, Dissertation, Münster 1955.

²⁹⁾ H. Lüers, Naturwissenschaften 43, 206 [1956].

³⁰⁾ L. Jühling: Verhandl. d. Dtsch. Ges. für Pathologie, 38. Tagung 1954, 349–361.

³¹⁾ H. Holzer, Die Medizinische 1956, 576–578; H. Holzer, G. Sedlmayr u. A. Kemnitz, Biochem. Z. 328, 163 [1956].