

noch feste bzw. ölige Methyl-acridinsulfonate bildeten. Die Sulfonate wurden abgetrennt, in Wasser gelöst, filtriert und mit Natronlauge zerlegt. Die festen Ausscheidungen wurden abgesaugt, getrocknet und mehrfach bis zur Konstanz des Schmelzpunktes 135° aus Benzin umkristallisiert (filzige Nadeln); Ausb. 90 g einer Base $C_{14}H_{11}N$.

$C_{14}H_{11}N$ (193.3) Ber. C 87.05 H 5.70 N 7.25 Gef. C 87.04 H 5.57 N 7.40

Die Synthese des 2-Methyl-acridins wurde nach C. Ullmann⁷⁾ durchgeführt; Schmp. 134°. Der Misch-Schmelzpunkt mit der Teerbase ergab keine Erniedrigung.

2-Methyl-9,10-dihydro-acridin: Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol entstand aus der Base IV das 2-Methyl-9,10-dihydro-acridin vom Schmp. 176°; Blättchen aus Alkohol.

$C_{14}H_{13}N$ (195.3) Ber. C 86.13 H 6.71 N 7.16 Gef. C 86.15 H 6.74 N 7.35

1-Aza-carbazol (V): Durch Destillation gut getrennte Fraktionen von Basen der Siedegrenzen 360–365° (10 kg), die anfänglich sehr zähflüssig waren, zeigten nach langerem Stehen feste Ausscheidungen, die abgesaugt und aus Toluol umgelöst wurden (700 g). Nach 2maligem weiteren Umkristallisieren aus Toluol schieden sich lange, glänzende Nadeln einer Base $C_{11}H_8N_2$ vom Schmp. 212–213° ab.

$C_{11}H_8N_2$ (168.2) Ber. C 78.54 H 4.80 N 16.66 Gef. C 78.52 H 4.80 N 16.83

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 274–275°.

1-Aza-carbazol („3-Carbolin“) wurde synthetisiert^{8,10)} und sowohl als Base wie auch als Acetyl-(Schmp. 98°), Benzoyl-(Schmp. 78–79°) und Benzolsulfonyl-(Schmp. 200°)-Derivat sowie als Methosulfat (Schmp. 203–204°) mit den entsprechenden Verbindungen aus der Teerbase verglichen und in allen Fällen Übereinstimmung festgestellt.

Durch Einwirkung von Natrium auf 1-Aza-carbazol bei 160–170° — in 1-Methyl-naphthalin gelöst — bildet sich unter Wasserstoff-Entwicklung die Natrium-Verbindung des 1-Aza-carbazols. Die Neigung zur Bildung der entsprechenden Carbonsäure durch Einleiten von Kohlendioxyd ist gering.

48. Ernst Tietze, Siegfried Petersen und Gerhard Domagk: Über einige neue Derivate der 4-Amino-2-oxy-benzoesäure

[Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen]
(Eingegangen am 22. September 1952)

Es wird eine einfache und ergiebige Darstellungsweise für das Senföl der 4-Amino-2-oxy-benzosäure (PAS) und deren Cyanamid beschrieben. Mittels dieser Zwischenprodukte werden Thioharnstoffe aufgebaut.

In einer ausführlichen Abhandlung von W. Aumüller, L. Horner, J. Kimmig und J. Mayer-Rohn¹⁾ ist die Herstellung einer größeren Anzahl von Thioharnstoffen der 4-Amino-2-oxy-benzosäure (*p*-Amino-salicylsäure = PAS) beschrieben und ihre tuberkulostatische Wirksamkeit mitgeteilt worden. Wir²⁾ haben uns unabhängig von den etwa zur gleichen Zeit laufenden Arbeiten der Farbwerke Hoechst³⁾ und der Schering A.G.⁴⁾ mit der Herstellung ähnlicher Thioharnstoffe der PAS-Reihe beschäftigt und können die in der genannten Arbeit erhaltenen Ergebnisse bestätigen.

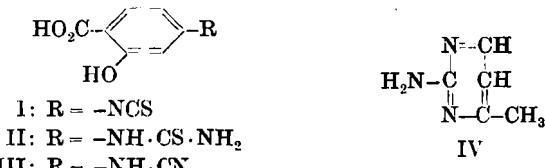
¹⁾ Chem. Ber. 85, 760 [1952].

²⁾ Farbenfabriken Bayer, Dtsch. Pat.-Anm. F 2228 IVc/12q v. 2. 8. 1950; F 2377 IVc/12q v. 8. 8. 1950; F 6840 IVc/12q v. 26. 7. 1951.

³⁾ Farbwerke Hoechst, Dtsch. Pat.-Anm. E70/120 17/03 v. 19. 10. 1949 u. E1892/120 23/03 v. 3. 8. 1950.

⁴⁾ Schering A.G., Dtsch. Pat.-Anm. Sch. 1281/120, Sch. 1282/120, Sch. 1283/120, Sch. 1301/120, Sch. 1302/120, alle v. 20. 2. 1950.

Aus den erwähnten Untersuchungen ergibt sich, daß die Verfasser im allgemeinen ihre Thioharnstoffe so erhalten haben, daß sie entweder verschiedenartige Senföle mit 4-Amino-2-oxy-benzoësäure umsetzten oder aber, daß sie von den von ihnen in guter Ausbeute dargestellten Senfölen der 4-Amino-2-oxy-benzoësäureester ausgingen und sie auf geeignete Amine einwirken ließen. Das Senföl der freien 4-Amino-2-oxy-benzoësäure (I) dagegen wurde nur in schlechter Ausbeute erhalten; auch sind keine Umsetzungen dieser Verbindung mit Basen zu Thioharnstoffen beschrieben worden.



Wir haben nun für das Senföl der freien 4-Amino-2-oxy-benzoësäure (I) eine sehr gute Darstellungsmethode gefunden, die ergänzend mitgeteilt sei. Man kann nämlich das bei 195–197° schmelzende 3-Oxy-4-carboxy-phenylsenföl aus *p*-Amino-salicylsäure in wäßrigem Medium mit einem verhältnismäßig kleinen Überschuß an Thiophosgen schon bei Temperaturen unter 20° in nahezu quantitativer Ausbeute rein herstellen. Ebenso wie das freie Senföl, eignet sich auch das gut kristallisierende, haltbare, wasserlösliche Natriumsalz zur Herstellung von Thioharnstoffen.

Wir haben mit diesem Ausgangsmaterial zahlreiche Thioharnstoffe hergestellt, wie sie auch in der obengenannten Arbeit beschrieben worden sind. Hier sei nur auf 2 Präparate hingewiesen, die ein gewisses chemotherapeutisches Interesse besaßen, solange die überlegene Wirkung des Isonicotinsäurehydrazids⁵⁾ noch nicht bekannt war. Es handelt sich einmal um den Thioharnstoff aus I und 2-Amino-4-methyl-pyrimidin (IV). Diese heterocyclische Base läßt sich nicht wie üblich in wäßriger Lösung umsetzen; jedoch gelang die Synthese in diesem Falle, wenn Formamid als Lösungsmittel gewählt und bei erhöhter Temperatur gearbeitet wurde.

Dann haben Aumüller, Horner, Kimmig und Mayer-Rohn¹⁾ den einfachsten Thioharnstoff der *p*-Amino-salicylsäure II nicht beschrieben. Er ist aus unserem neuen Zwischenprodukt mit Ammoniak sehr leicht zugänglich und dürfte nach dem Ergebnis der klinischen Prüfungen wohl das bisher wertvollste Präparat dieser Reihe sein.

Da wir größere Mengen des Thioharnstoffs II herstellen wollten, suchten wir nach einem Verfahren, das unabhängig von dem teuren Thiophosgen arbeitet. Es zeigte sich, daß sich 4-Amino-2-oxy-benzoësäure in wäßrig-alkalischer Lösung sehr leicht mit Chloreyan zu dem 4-Cyanamino-2-oxy-benzoësäure (III) umsetzen läßt. Auch von diesem Cyanamid kann man kristallisierte Alkalosalze herstellen. Das Cyanamid lagert nun in üblicher Weise Schwefelwasserstoff an, wobei in sehr guter Ausbeute der einfache Thioharnstoff II gewonnen werden kann.

Auf die chemotherapeutischen Ergebnisse sei nicht näher eingegangen. Die besten Thioharnstoffe von PAS erreichten oder übertrafen knapp die Hemmungswirkung von PAS selbst, aber — wie bei PAS und allen seinen bisher bekannten Derivaten — es trat im lebenden Organismus infolge der Gegenwart von *p*-Amino-benzoësäure ein starker Wirkungsabfall ein.

⁵⁾ H. A. Offe, W. Siefken u. G. Domagk, Naturwissenschaften 39, 118 [1952]; G. Domagk, H. A. Offe u. W. Siefken, Dtsch. med. Wschr. 77, 573 [1952].

Beschreibung der Versuche

3-Oxy-4-carboxy-phenylsenföl (I): 76.5 g (0.5 Mol) 4-Amino-2-oxy-benzoësäure werden in 600 ccm Wasser mit etwa 30 ccm konz. Natronlauge gelöst. Die schwach alkalisch reagierende, klare Lösung läßt man in etwa 45 Min. unter kräftigem Rühren bei 10–15° in einen Dreihalskolben einfließen, der 600 ccm Wasser, 10 ccm rohe Salzsäure, 80 g Thiophosgen (ber. 57.5 g) und 30 ccm Äthylchlorid enthält. Hierbei verwandelt sich das Natriumsalz der 4-Amino-2-oxy-benzoësäure in deren in Wasser schwer lösliches Hydrochlorid, das sich allmählich vollständig mit dem fein emulgierten Thiophosgen zu dem in wäßr. Salzsäure völlig unlöslichen Senföl I umsetzt. Das Fortschreiten der Reaktion ist daran zu erkennen, daß die Diazotierbarkeit einer Probe der ausgeschiedenen weißen Masse mit Salpetriger Säure während der Umsetzung immer schwächer wird und ein Ende erreicht, wenn kein Hydrochlorid der 4-Amino-2-oxy-benzoësäure mehr vorhanden ist. Nach 6 Stdn. saugt man ab und wäscht das rohe Senföl I mit Wasser kongenutral. Das abgepreßte feuchte Rohprodukt kann i. Vak. bei 40° über Kaliumhydroxyd getrocknet werden. Das Senföl läßt sich aus 40 Tln. Chlorbenzol in großen, glänzenden Blättchen kristallisieren, die sich bei 195–197°, ohne zu schmelzen, zersetzen. Leicht löslich in verd. Soda-Lösung oder Natriumhydrogencarbonat-Lösung; Ausb. 92–94 g.

$C_8H_5O_2NS$ (195.2) Ber. C 49.2 H 2.6 N 7.2 S 16.4 O 24.6

Gef. C 48.8 H 2.6 N 7.2 S 16.7 O 24.7

Für die Weiterverarbeitung wird im allgemeinen die gut haltbare, feuchte Paste verwendet.

Natriumsalz des 3-Oxy-4-carboxy-phenylsenföls: Zur Herstellung des Natriumsalzes von I werden 200 g des feuchten Rohproduktes von 3-Oxy-4-carboxy-phenylsenföl (I) in 2 l Wasser von 30° angeschlämmt. Man bringt den Hauptteil des Senföles durch vorsichtige Zugabe eines Unterschusses von 20-proz. Natronlauge in Lösung und macht schließlich durch Zusatz von Natriumhydrogencarbonat im Überschuß deutlich alkalisch. Die mit Kohle geklärte Lösung salzt man mit 15–20% Natriumchlorid aus, wobei das Natriumsalz reichlich in feinen, weißen Nadeln auskristallisiert. Nach Abkühlen auf 5° wird es abgesaugt, mit 20-proz. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und i. Vak. bei 40° über Kaliumhydroxyd getrocknet; Ausb. 200–220 g trockenes Natriumsalz, dem etwas Natriumchlorid anhaftet. Das Natriumsalz ist in Wasser sehr leicht löslich.

Für die Herstellung der Thioharnstoffe dient zumeist dieses Natriumsalz des Senföles als Ausgangsmaterial.

N-[3-Oxy-4-carboxy-phenyl]-N'-[4-methyl-pyrimidyl-(2)]-thioharnstoff: 110 g (0.5 Mol) trockenes, feingepulvertes Natriumsalz von 3-Oxy-4-carboxy-phenylsenföl (I) und 55 g 4-Methyl-2-amino-pyrimidin (IV) werden in 400 ccm Formamid unter Rühren erst 3 Stdn. bei 30° gehalten, dann binnen 8 Stdn. allmählich auf 80° erwärmt. Der auf 0° gekühlte Kristallbrei wird scharf abgesaugt. Das Rohprodukt wird in 2 l warmem, dest. Wasser gelöst und die mit Kohle geklärte, filtrierte Lösung warm mit 100 ccm 30-proz. Natriumchlorid-Lösung ausgesalzen. Man erhält 91 g (56% d.Th.) des Natriumsalzes des Thioharnstoffs. Dieses ist in warmem Wasser mäßig leicht, das Calciumsalz überaus schwer löslich. Die freie Säure kristallisiert gut aus Dimethylformamid mit 1 Mol. C_3H_7ON ; Zersp., nachdem das Kristall-Dimethylformamid durch Erhitzen auf 150° entfernt ist, etwa 245°.

$C_{13}H_{12}O_3N_4S \cdot C_3H_7ON$ (377.3) Ber. C 51.0 H 5.0 N 18.6 S 8.5

Gef. C 50.9 H 4.9 N 18.1 S 8.5

3-Oxy-4-carboxy-phenyl-thioharnstoff (II): a) In 600 ccm 25-proz. wäßr. Ammoniak-Lösung werden unter Rühren bei etwa 20° die 0.5 Mol 3-Oxy-4-carboxy-phenylsenföl entsprechende Menge der Paste von I eingetragen. Die klare Lösung wird 10 Stdn. bei 20° gerührt, dann wird der Hauptteil des Ammoniak-Überschusses durch Vak.-Destillation entfernt und aus der filtrierten Lösung (400 ccm) das Natriumsalz des Thioharnstoffs durch Zugabe von 60 g Natriumchlorid ausgesalzen. Das Natriumsalz scheidet sich bei 10° erst langsam, dann sehr reichlich in feinen, farblosen Kristallen ab.

Um das Absaugen zu erleichtern, setzt man 150 ccm 25-proz. Natriumchlorid-Lösung zu und kühlt auf 5°. Man saugt ab, preßt und trocknet i. Vak. über Calciumchlorid. Es werden etwa 120 g Natriumsalz erhalten. 5 g dieses Natriumsalzes liefern beim Ansäuern 3.9 g der freien Thioharnstoffcarbonsäure II, die bei 194—196° (Kofler-Bank) unter Gas-Entwicklung schmilzt.

Man kann die freie Säure auch direkt durch Ansäuern der vom Ammoniak befreiten Lösung mit Essigsäure oder Ameisensäure in gut krist. Form gewinnen und diese gegebenenfalls anschließend in das Natriumsalz verwandeln. Das Natriumsalz ist in Wasser bei 10° zu etwa 10% und bei 50° zu 40% löslich.

$C_8H_8O_3N_2S$ (212.1) Ber. C 44.9 H 3.7 N 13.2 S 15.0

Gef. C 44.5 H 4.1 N 12.7 S 15.1

b) 89 g (0.5 Mol) 4-Cyanamino-2-oxy-benzoësäure (III) werden in 350 ccm Wasser mit der ber. Menge Natronlauge in das Natriumsalz verwandelt, das sich bald als Kristallbrei abscheidet. Bei 10—12° gibt man auf einmal 110 g einer Natriumsulfhydrat-Lösung zu, die in 100 g 19 g Schwefelwasserstoff enthält und leitet bei 15° unter Röhren 6 Stdn. Kohlendioxyd ein (50—100 Blasen/Min.); der Kristallbrei geht binnen 1 Stde. klar in Lösung. Bald darauf scheidet sich das Natriumsalz des Thioharnstoffes II kristallin ab. Man erwärmt dann 4 Stdn. auf 40—45°; die mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnte Lösung wird mit Ameisensäure ansäuert. Man löst das abgesaugte Rohprodukt mittels Natriumcarbonats, entfernt etwas elementaren Schwefel und salzt das Natriumsalz des Thioharnstoff-Derivats II mit Natriumchlorid aus.

Die Ausbeute an freier Säure II vom Zersp. 194—196° beträgt 92 g. Die Verbindung ist identisch mit der unter a) beschriebenen, aus dem Senföl mit Ammoniak erhaltenen Thioharnstoffäure.

4-Cyanamino-2-oxy-benzoësäure (III): 229.5 g (1.5 Mol) 4-Amino-2-oxy-benzoësäure werden mit der nötigen Menge Natronlauge in 1800 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird unter Röhren mit 150 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und in Eiswasser auf 3° gekühlt. Innerhalb 30 Min. läßt man unter sehr gutem Röhren bei 3—5° 1800 ccm einer frisch bereiteten 6-proz. währ. Chloryan-Lösung zulaufen. Nachdem etwa $\frac{2}{3}$ der Lösung zugelaufen sind, scheidet sich das Natriumsalz von III als feines, weißes Kristallpulver unter lobhafter Kohlensäure-Entwicklung in reichlicher Menge aus. Zur Beendigung röhrt man 2 Stdn. nach und vervollständigt die Abscheidung des Natriumsalzes durch Zugabe von 200 g Natriumchlorid. Nach einer weiteren Stunde saugt man scharf ab und wäscht mit 20-proz. Natriumchlorid-Lösung aus. Das feuchte, rohe Natriumsalz ist zur Anlagerung von Schwefelwasserstoff hinreichend rein (s. die vorstehende Verbindung II unter b)).

Die freie Carbonsäure III vom Zersp. 230° kristallisiert in feinen Nadeln aus, wenn man das rohe Natriumsalz in Wasser von 50° löst und das warme, mit Kohle geklärte Filtrat mit Essigsäure stark ansäuert.

$C_8H_6O_3N_2$ (178.1) Ber. C 53.9 H 3.4 N 15.7 Gef. C 53.7 H 3.4 N 15.5