

## 42. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

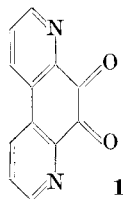
17. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### 4,7-Phenanthrolinchinon-Derivate mit amoebicider Wirkung

von P. Schmidt und J. Druey.

(19. I. 57.)

In einer früheren Mitteilung berichteten wir über die Herstellung von Phenanthrolinchinonen<sup>2)</sup>. Neben bakteriostatischen Eigenschaften sowohl gegen grampositive wie auch gegen gramnegative Keime weisen diese Chinone zum Teil eine gute Wirkung gegen Protozoen auf. So zeigt vor allem das 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon **1**



eine ausgeprägte amoebicide Wirkung *in vitro* und an der Ratte *in vivo*, welche sich auch am Menschen bestätigen liess.

Das breite Wirkungsspektrum, wie man es nach unseren Erfahrungen bei synthetischen Verbindungen nicht häufig antrifft, sowie das rein chemische Interesse für die Phenanthrolinchinone als Ausgangsprodukte, gaben uns Anreiz, diese Reihe noch weiter zu bearbeiten und die chemotherapeutischen Effekte vergleichend zu prüfen.

Über letztere wird von F. Kradolfer & L. Neipp an anderer Stelle eingehend berichtet<sup>3)</sup>. Hier seien lediglich in summarischer Weise einige hervortretende Feststellungen zur Beziehung chemische Konstitution-biologische Wirkung vermerkt<sup>4)</sup>.

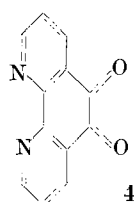
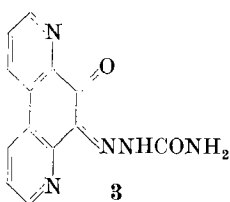
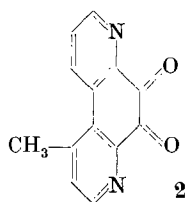
Die besten Effekte *in vivo* (Rattentest) wurden neben dem eingangs erwähnten 4,7-Phenanthrolinchinon **1** mit folgenden Verbindungen erzielt:

<sup>1)</sup> 16. Mitteilung, K. Eichenberger, R. Rometsch & J. Druey, Helv. **39**, 1755 (1956).

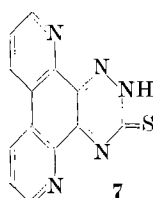
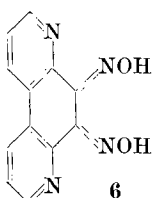
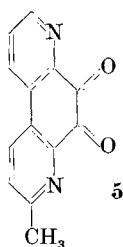
<sup>2)</sup> J. Druey & P. Schmidt, Helv. **33**, 1080 (1950).

<sup>3)</sup> F. Kradolfer & L. Neipp, erscheint im Am. J. of Trop. Med. and Hyg.

<sup>4)</sup> Wir danken den Herren Dr. Kradolfer und Dr. Neipp von unserer biologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. R. Meier) für die Durchführung der Versuche und Besprechung der Ergebnisse.

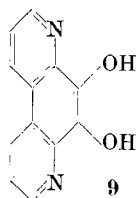
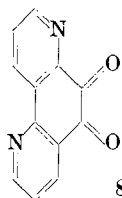


Von diesen wurde das Semicarbazon **3** auch am Menschen geprüft und als wirksam befunden. Die dem Methylderivat **2** isomere Verbindung **5** erwies sich überraschenderweise als weniger aktiv. Ebenso überraschte die relativ schwache Wirksamkeit des Monosemicarbazons des für sich allein *in vitro* wie am Tier gut wirksamen Chinons **2**. Im Vergleich mit dem Semicarbazon **3** zeigten das entsprechende Oxim und das Di-oxim **6** an der Ratte nur mässige Aktivität.



Mit Thiosemicarbazid bildet das Chinon **1** nicht das Thiosemicarbazon, sondern direkt das ringgeschlossene Derivat **7**. Es ist wenig aktiv gegen *Entamoeba histolytica*.

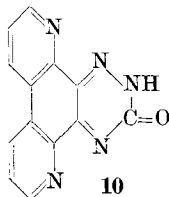
Die besten Effekte wurden in der 4,7-Phenanthrolin-Reihe beobachtet. Am ungünstigsten waren die Erfahrungen, soweit sie bis heute vorliegen, in der 1,7-Phenanthrolin-Reihe, wo die amoebicide Wirkung auch des Chinons **8** selbst unter den isomeren Verbindungen **1** und **4** liegt.



Das dem Chinon **1** entsprechende Hydrochinon **9**<sup>2)</sup> ist amoebicid *in vitro* gleich wirksam, fällt im Tierversuch gegenüber dem Chinon aber ab.

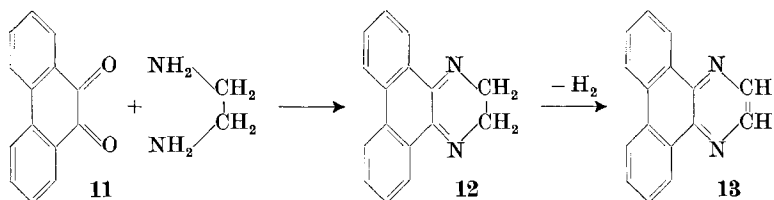
Von weiteren Derivaten des Chinons **1** sei hier noch auf Reaktionsprodukte mit Äthylendiamin hingewiesen, welche auch vom chemischen Standpunkte aus Interesse beanspruchen (s. unten) und biologisch neben amoebiciden auch antimitotische und Antivirus-Wirkungen zeigten, so vor allem das Tetrahydro-pyrazinderivat **16**.

Die Umsetzung des Chinons **1** mit Semicarbazid-hydrochlorid wurde wegen der praktischen Bedeutung des Semicarbazons **3** etwas eingehender untersucht. Es bildet sich, gleich wie dies in der Phenanthrenchinonreihe schon beschrieben wurde<sup>5)</sup>, nur ein Monosemicarbazon. Dieses enthält Kristallwasser, das erst bei höherer Temperatur abgegeben und beim Stehen an der Luft wieder aufgenommen wird. Das Semicarbazon **3** konnte durch Erhitzen nahe an seinen Zersetzungspunkt in schlechter Ausbeute zum entsprechenden Phenanthrolinotriazin **10** ringgeschlossen werden.



Das Chinon **1** ergibt mit Semicarbazidhydrochlorid in Gegenwart von Natriumacetat das Semicarbazon **3** und Phenanthrolinotriazin **10** zu etwa gleichen Teilen. Ein Di-semicarbazon war nicht zu erhalten.

Bei der Reaktion von Phenanthrolinchinon **1** mit Äthylendiamin (in Alkohol) entstanden zwei Produkte, ein hellgelbes, hoch schmelzendes und ein rötliches, tiefer schmelzendes. In der Literatur ist die Kondensation von Phenanthrenchinon **11** mit Äthylendiamin in Alkohol beschrieben<sup>6)</sup>, wobei Phenanthreno-dihydro-pyrazin **12** und Phenanthrenopyrazin **13** entstehen. Das Dihydroprodukt geht schon beim Stehen an der Luft in **13** über.

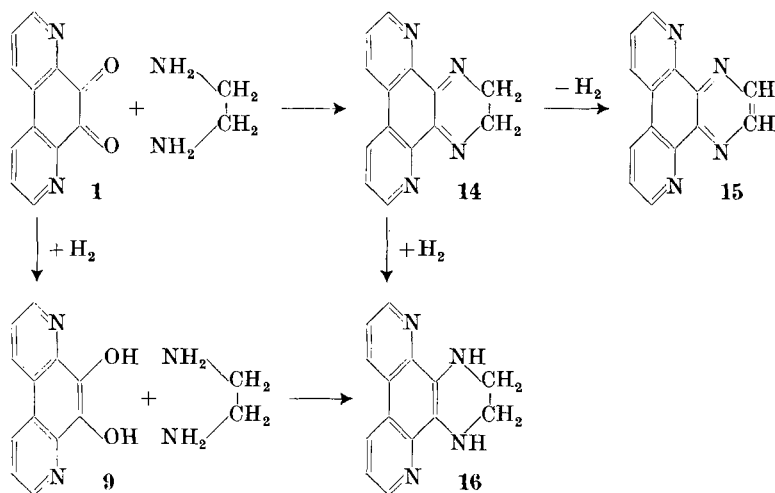


Es war naheliegend, unseren beiden in der Phenanthrolin-Reihe erhaltenen Verbindungen analoge Konstitutionen zuzuweisen. Bei der gelblichen Verbindung handelt es sich gemäss Mikroanalyse tatsächlich um das 4,7-Phenanthrolinopyrazin **15**, hingegen liegt im rötlichen Produkt offenbar das 4,7-Phenanthrolino-tetrahydro-pyrazin **16** und nicht das Dihydro-pyrazin-Derivat **14** vor. Das rötliche Produkt ist beständig an der Luft und wird auch durch leichte Oxydationsmittel nicht zur gelblichen, höher schmelzenden Verbindung dehydriert, was mit einer Dihydrostruktur **14** kaum zu vereinbaren ist. Man könnte

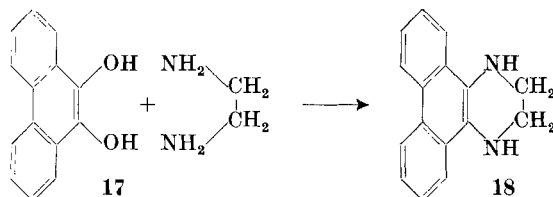
<sup>5)</sup> J. Schmidt, O. Schairer & E. Glatz, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 279 (1911).

<sup>6)</sup> Mason, Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, 112 (1886).

also annehmen, dass sich die vollständig dehydrierte und die tetrahydro-Verbindung unter Disproportionierung aus dem unbeständigen Phenanthrolino-dihydro-pyrazin **14** bilden. Letztere Verbindung konnte aber bis jetzt trotz vorsichtiger Aufarbeitung nicht aus der Reaktionslösung isoliert werden. Wir neigen deshalb zu der Ansicht, dass die Dihydro-Verbindung den Wasserstoff an das noch vorhandene Chinon **1** abgibt, und dass so aus dem gebildeten Hydrochinon **9** mit Äthylendiamin das Phenanthrolino-tetrahydro-pyrazin **16** entsteht. Für den letzteren Reaktionsverlauf spricht auch die Umsetzung des durch Hydrierung des Chinons **1** sehr leicht zu gewinnenden Hydrochinons **9**<sup>2)</sup> mit Äthylendiamin in Alkohol. Auf diesem Wege wurde eine nach Schmelzpunkt und UV.-Spektrum mit dem erstgenannten, rötlichen Tetrahydroprodukt übereinstimmende Verbindung in quantitativer Ausbeute erhalten.



Durch analoge Umsetzung des Phenanthrenhydrochinons **17** mit Äthylendiamin wurde ein Produkt erhalten, welches orange gefärbt ist und sich nach UV.-Spektrum und Smp. von dem gelb gefärbten Phenanthreno-pyrazin **12** und -dihydro-pyrazin **13** unterscheidet. Die Wasserstoffbestimmung stimmt auf das erwartete Phenanthreno-tetrahydro-pyrazin **18**, welches bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben war.



Parallel der Zunahme der Farbigkeit von der aromatischen zu den Tetrahydro-phenanthreno- bzw. Tetrahydro-phenanthrolinopyrazinen weisen die Spektren eine deutliche Verschiebung der Absorption nach längeren Wellen auf, was nach den üblichen Erfahrungen nicht zu erwarten war.

### Experimenteller Teil<sup>7)</sup>.

3-Methyl-4,7-phenanthrolin-5,6-chinon (5): 22,4 g (0,1 Mol) 3-Methyl-6-methoxy-4,7-phenanthrolin wurden mit 80 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure und dann unter Kühlung mit 60 cm<sup>3</sup> rauchender Salpetersäure ( $d = 1,51$ ) versetzt. Man erhitzte 3 Std. auf 120°, brachte die Reaktionslösung auf Eis, stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH = 6—7 und nutschte von dem ausgefallenen gelben Niederschlag ab. Durch Umkristallisation aus siedendem Methanol wurden 25 g (76%) 3-Methyl-4,7-phenanthrolin-5,6-chinon in weissen Kristallen erhalten, die im Vakuum bei 100° unter Gelbfärbung und Methanolabgabe verwitterten und bei 230° schmolzen.

$C_{13}H_8O_2N_2$  Ber. C 69,64 H 3,60% Gef. C 69,77 H 3,69%

1-Methyl-4,7-phenanthrolin-5,6-chinon (2): Ausgehend von 1-Methyl-5-methoxy-4,7-phenanthrolin wurde analog der obigen Vorschrift 1-Methyl-4,7-phenanthrolin-5,6-chinon vom Smp. 214—215° unter Zers. erhalten.

$C_{13}H_8O_2N_2$  Ber. O 14,27% Gef. O 14,40%

Dioxim des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons (6): 10,5 g (0,05 Mol) 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon, 7,7 g (0,11 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 8,2 g (0,1 Mol) wasserfreies Natriumacetat wurden in 200 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gebracht, und es wurde während 40 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten nutschte man von dem ausgefallenen grünen Niederschlag ab, wusch mit warmem Wasser gut aus und kristallisierte aus viel siedendem Methanol. So wurden 7 g (58%) Dioxim des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons in grünen Kristallen, welche durch Erhitzen auf 300° geschmolzen waren, erhalten.

$C_{12}H_8O_2N_4$  Ber. C 60,00 H 3,36% Gef. C 59,75 H 3,30%

Mono-semicarbazon des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons (3): 10,5 g (0,05 Mol) 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon und 5,5 g (0,05 Mol) Semicarbazid-hydrochlorid wurden in 500 cm<sup>3</sup> Methanol gebracht, und die entstandene Suspension wurde 5 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten nutschte man von dem gelb ausgefallenen Niederschlag ab, brachte letzteren in 200 cm<sup>3</sup> Wasser und stellte die saure Lösung mit 1-n. Natronlauge auf pH = 6—7, wonach ein gelbes Produkt ausfiel, das aus viel siedendem Methanol umkristallisiert wurde. So wurden 10 g (73%) Mono-semicarbazon des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons in gelben Kristallen vom Smp. 195° (Zers.) erhalten. Die Verbindung enthält 1 Mol Kristallwasser, das durch Umkristallisation aus Pyridin und Trocknung bei 130°/0,1 Torr entfernt werden konnte.

$C_{13}H_9O_2N_5 + H_2O$  Ber. C 54,73 H 3,89 N 24,55% Gef. C 54,66 H 4,07 N 24,39%

$C_{13}H_9O_2N_5$  Ber. C 58,42 H 3,39% Gef. C 58,49 H 3,62%

3-Hydroxy-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-triazin] (10): a) 2,8 g (0,01 Mol) Monosemicarbazon des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons wurden 15 Min. in einem Bade von 170° erhitzt. Es trat teilweise Zersetzung unter Gasentwicklung ein. Der braune Rückstand wurde mit 50 cm<sup>3</sup> 1-n. Natronlauge ausgezogen. Man filtrierte vom Ungelösten ab, stellte das Filtrat mit 2-n. Salzsäure auf pH = 6—7, nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab und wusch ihn mit warmem Wasser und Methanol nach. Es wurden so 0,3 g 3-Hydroxy-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-triazin] in gelben Kristallen vom Smp. 303–305° unter Zersetzung erhalten.

$C_{13}H_7ON_5$  Ber. C 62,64 H 2,83 N 28,10% Gef. C 62,81 H 2,79 N 28,08%

<sup>7)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert.

b) 11,1 g (0,1 Mol) Semicarbazid-hydrochlorid und 13,6 g (0,1 Mol) Natriumacetat wurden in einer Reibschale gut verrieben. Es wurde dann mit 300 cm<sup>3</sup> Methanol überschichtet und von dem gebildeten Kochsalz abfiltriert. Man brachte in das Filtrat 21 g (0,1 Mol) 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon, kochte 4 Std. unter Rückfluss, liess erkalten, filtrierte von dem ausgefallenen Niederschlag ab und wusch ihn mit 800 cm<sup>3</sup> warmem Wasser gut aus. Der Rückstand wurde nochmals mit viel heissem Methanol ausgekocht und von Ungelöstem abfiltriert. Aus den vereinigten Methanollösungen schieden sich beim Abkühlen 8 g (39%) Monosemicarbazon des 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinons vom Smp. 195° unter Zersetzung aus.

Bei dem in Methanol nicht gelösten Anteil handelte es sich um 10 g (47%) 3-Hydroxy-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-triazin] vom Smp. 303–305° (Zers.).

3-Mercapto-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-triazin] (7): Eine Suspension von 21 g (0,1 Mol) 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon und 9,1 g (0,1 Mol) Thiosemicarbazid in 600 cm<sup>3</sup> Methanol wurde 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Man nutschte heiss ab und erhielt so 20 g (78%) 3-Mercapto-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-triazin] als braune Kristalle vom Smp. 266–267° (Zers.).

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S Ber. C 58,41 H 3,39 N 26,20% Gef. C 58,42 H 3,54 N 25,61%

1,2,3,4-Tetrahydro-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-pyrazin] (16): Eine Suspension von 21,2 g (0,1 Mol) 5,6-Dihydroxy-4,7-phenanthrolin in 1,5 l Methanol wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt und langsam mit einer Lösung von 6 g (0,1 Mol) Äthylendiamin in 50 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt. Sobald die Dihydroxy-Verbindung vollständig gelöst war, dampfte man im Vakuum auf 50 cm<sup>3</sup> ein, liess erkalten und nutschte vom ausgefallenen Niederschlag ab. Durch Umkristallisation aus wenig Benzol wurden 23 g (97%) 1,2,3,4-Tetrahydro-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-pyrazin] in rötlichen Kristallen vom Smp. 187° erhalten.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 71,16 H 5,12 N 23,72% Gef. C 71,25 H 5,18 N 23,80%

[4',7'-Phenanthrolino-5',6':5,6-pyrazin] (15) und Tetrahydro-Verbindung 16: Eine Lösung von 21 g (0,1 Mol) 4,7-Phenanthrolin-5,6-chinon in 1 l Methanol wurde mit 6 g (0,1 Mol) Äthylendiamin versetzt. Die Reaktion trat sofort unter Dunkelfärbung der Lösung ein. Man dampfte im Vakuum das Methanol ab und erhielt durch fraktionierte Kristallisation des Rückstandes aus Benzol zuerst 8 g [4',7'-Phenanthrolino-5',6':5,6-pyrazin] vom Smp. 268–270°. Die Verbindung ist sehr stark hygroskopisch.

C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 72,40 H 3,42 N 23,92% Gef. C 71,11 H 4,06 N 23,68%

Als weiteres Produkt wurden aus dem Benzol 7 g 1,2,3,4-Tetrahydro-[4',7'-phenanthrolino-5',6':5,6-pyrazin] isoliert. Diese Verbindung stimmt nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum mit der oben beschriebenen Verbindung überein.

1,2,3,4-Tetrahydro-[phenanthreno-9',10':5,6-pyrazin] (18): 9,8 g (0,05 Mol) 1,10-Phenanthrenchinon wurden in 300 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und unter Zusatz von 4 g Raney-Nickel-Katalysator hydriert. Es wurden 1,12 l, das entspricht einem Mol Wasserstoff, aufgenommen. Man nutschte vom Katalysator ab, versetzte die methanolische Hydrochinon-Lösung mit 3 g (0,05 Mol) Äthylendiamin, erhitzte ½ Std. zum Sieden und dampfte dann im Vakuum auf 100 cm<sup>3</sup> ein, wonach ein orange gefärbter Niederschlag ausfiel. Durch Umkristallisation aus Methanol wurden 5 g 1,2,3,4-Tetrahydro-[phenanthreno-9',10':5,6-pyrazin] vom Smp. 194–195° erhalten.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 82,02 H 6,02 N 11,96% Gef. C 82,00 H 5,99 N 12,12%

#### SUMMARY.

The amebicidal activity of the phenanthroline quinones published earlier<sup>2)</sup> and of their derivatives described in this paper is discussed. The highest activity was found with 4,7-phenanthrolino-5,6-quinone **1** and its monosemicarbazone **3**, which are also active in man. Further derivatives of **1** are described.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.