

erneute Diasolyse durchgeführt. Die nun wieder diasolysefähig gewordenen basischen Verbindungen gehen jetzt in die neue Diasolysefraktion.

Selbstverständlich kann man auch die basischen Verbindungen zuerst als Salze zurückhalten und dann das die neutralen und sauren Verbindungen enthaltende Diasolysat weiter zu einem neutrale Verbindungen enthaltenden Diasolysat und einer die in Salze übergeführten sauren Verbindungen enthaltenden Innenlösung aufarbeiten.

Die Aufarbeitung richtet sich natürlich nach den besonderen Verhältnissen. Oft werden nur zwei Stoff-Typen, also nur saure neben neutralen, oder nur basische neben neutralen, oder basische neben sauren Verbindungen vorhanden sein. Dann vereinfacht sich die Aufarbeitung entsprechend.

#### 49. Robert Behnisch: Sulfonamide mit zusätzlicher Antimalaria-wirkung.

[Aus dem Wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 10. November 1947.)

Es wurde gefunden, daß Sulfanilsäureanilide, die in 3- und 5-Stellung des Anilidrests Halogenatome oder halogenähnliche Gruppen tragen, Wirkung bei Malaria im Roehlschen Versuch und bemerkenswerterweise auch im Kikuthschen Prophylaxe-Test zeigen. Durch systematische Variation der Substituenten wurde als wirksamste Verbindung dieser Reihe das 4-Amino-benzolsulfonsäure-3'.5'-dibrom-anilid ermittelt. Dieses wurde unter dem Namen Bemural einer eingehenden pharmakologischen und chemotherapeutischen Prüfung unterzogen.

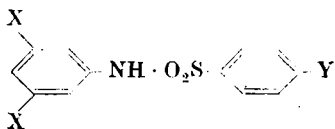
Für die Behandlung der Malaria stehen neben dem Naturprodukt Chinin die synthetischen Chemotherapeutika Plasmochin, Atebrin und Certuna zur Verfügung, die alle dem Verbindungstyp der basisch substituierten Chinolin- oder Acridin-Abkömmlinge angehören. Von Verbindungen mit gänzlich abweichender Konstitution hat bisher nur das in neuester Zeit aufgefundene Paludrin größeres Interesse gefunden.

Seitdem die Herstellung der bei bakteriellen Infektionen therapeutisch wirksamen Sulfonamide durch J. Klarer und F. Mietzsch geglückt und ihre Einführung in den Arzneischatz durch G. Domagk erfolgt ist, hat es nicht an Versuchen gefehlt, auch in dieser Stoffklasse Verbindungen zu finden, die eine zusätzliche Wirksamkeit bei Protozoenerkrankungen aufweisen. So zeigten bereits die ersten Standardpräparate<sup>1)</sup> der Sulfonamid-Reihe, Prontosil rubrum, Prontosil album sowie Prontosil solubile eine deutliche Wirkung bei der Malaria des Menschen, die sich im Fieberabfall und Verschwinden der Parasiten aus dem Blut äußert. Obgleich an dieser Wirksamkeit nicht zu zweifeln ist, ist

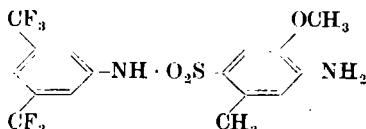
<sup>1)</sup> Diaz de León, A. Bol. Ofic. Sanitaria Panamericana 1937, 1039; Med. Rev. (mex.) 18, 471 [1938]; Van den Wielen, Nederl. Tijdschr. Geneeskunde 81, 2905; W. Menk u. W. Mohr, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 43, 117 [1939]; R. A. Hill u. M. H. Goodwin, Southern. Med. Journ. 30, 1170 [1937]; W. E. B. Hall, Journ. Pharmacol. exp. Therapeut. 63, 353 [1938]; B. M. Das Gupta u. R. N. Chopra, Indian. med. Gaz. 73, 665 [1938]; K. Motzfeld, Norsk Mag. Laegevidensk. 99, 872 [1938]; J. C. Niven, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 37, 413 [1938]; R. Pakenham-Walsch u. A. T. Rennia, Lancet 1938, 79; J. Rodhain, Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 18, 255 [1938]; E. R. Sorley u. J. G. Currie, Journ. Royal. Naval. Med. Scr. 24, 322 [1938]; G. H. Faget, M. R. Palmer u. R. O. Sherwood, Publ. Health Rep. 53, 1364 [1938]; R. N. Chopra, B. Das Gupta u. R. T. M. Hayter, Indian Med. Gaz. 74, 321 [1939]; C. M. Africa, F. J. Dy u. L. J. Soriano, Acta Med. Philippina 2, 239 [1940].

sie derjenigen des Chinins und der synthetischen Malariamittel stark unterlegen, so daß diese Präparate in der Praxis keine Bedeutung besitzen, ebensowenig wie die später in gleicher Richtung untersuchten Präparate Rubiazol<sup>2)</sup>, Septazin<sup>2,3)</sup>, Soluseptazin<sup>2,3)</sup>, Rhodilone<sup>2)</sup>, Septoplix<sup>2)</sup>, Sulfapyridin<sup>4)</sup>, Promin<sup>5)</sup>, Sulfanilysulfanilat<sup>6)</sup>, Sulfathiazol<sup>7)</sup> und Sulfadiazine<sup>5,7)</sup>.

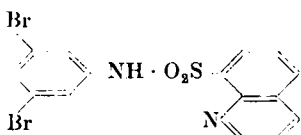
Eigenen Versuchen lag die Arbeitshypothese zu Grunde, daß man zur Erzielung einer Protozoen-Wirksamkeit Stoffe mit wesentlich größerem Molekulargewicht herstellen müsse, als dem 4-Amino-benzolsulfonamid entspricht. Systematische Substitutionen an beiden Aminogruppen führten uns zur Darstellung von Sulfanilsäureaniliden, die in 3- und 5-Stellung des Anilidrests Substituenten trugen. In dieser Stoffklasse wurde erstmalig von W. Kikuth Wirksamkeit bei Vogel malaria beobachtet. Die gründliche Durchforschung dieses Gebiets führte zu einer Reihe wirksamer Verbindungen, die dem Formeltyp I entsprechen.



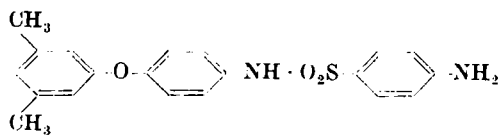
I.



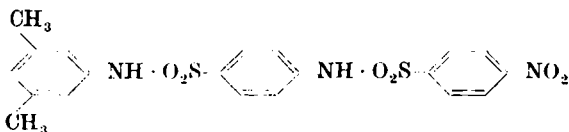
II.



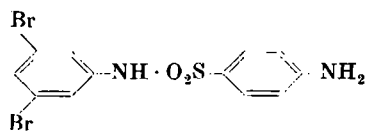
III.



IV.



V.



VI.

Es ergaben sich hierbei interessante Beobachtungen zur Frage der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirksamkeit. Von entscheidender Bedeutung für das Auftreten der Wirksamkeit sind Natur und Stellung des Substituenten X, der ein Halogen-Atom oder eine halogen-ähnliche Gruppe, z. B.  $\text{CF}_3$ , sein muß; das Optimum der Wirksamkeit wird erreicht, wenn  $\text{X} = \text{Br}$  ist.

Ist  $\text{X} = \text{Cl}$ , J oder  $\text{CF}_3$ , so erzielt man eine etwas schwächere, aber immer noch deutlich ausgeprägte Wirkung. Unwirksam sind dagegen solche Verbindungen, in denen X

<sup>2)</sup> P. Durand, Bull. Soc. Pathol. exot. **32**, 286 [1939].

<sup>3)</sup> E. Farinand u. J. Eliche, Bull. Soc. Path. exot. **32**, 674 [1939]; E. Farinand u. Ch. Ragirot, Bull. Soc. Path. exot. **31**, 907 [1938].

<sup>4)</sup> R. D. Manwell, E. Counts u. Fr. Coulston, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **46**, 523 [1941].

<sup>5)</sup> L. T. Coggeshall, J. Maier u. C. A. Best, Journ. Amer. med. Assoc. **117**, 1077, 1081 [1941].

<sup>6)</sup> L. T. Coggeshall, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **38**, 768 [1938].

<sup>7)</sup> H. A. Walker u. H. B. van Dyke, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **48**, 368 [1941].

eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Sulfonsäure-, Carbonsäuredialkylamid- oder Sulfonsäuredialkylamid-Gruppe darstellt.

Ist der Benzolring des Anilidrests nur durch einen Substituenten besetzt, so sind die erhaltenen Verbindungen ohne Wirksamkeit bei Malaria, wobei es gleichgültig ist, ob der Substituent in *o*-, *m*- oder *p*-Stellung steht.

Bei Anwesenheit von 2 Substituenten ist das Zustandekommen der Wirkung ausschließlich an die 3- und 5-Stellung gebunden. Substitution in 3.4- oder 3.6-Stellung ergibt wirkungslose Stoffe. Tritt ein dritter Substituent hinzu, so werden wirksame Verbindungen dann erhalten, wenn die beiden anderen in 3.5-Stellung stehen. Die Substitution in den 3.4.5- und 3.5.6-Stellungen ergeben somit wirksame Stoffe, während die Substitution in 2.4.5-Stellung zu wirkungslosen Verbindungen führt.

Der Substituent Y im aromatischen Ring des Arylsulfonsäurerests muß zur Erzielung optimaler Wirksamkeit eine freie primäre Aminogruppe sein. Die Wirkung bleibt, wenn auch geschwächt, erhalten, wenn die Aminogruppe acetyliert wird; sie wird sehr gering bei Einführung des Propionsäurerests und verschwindet ganz bei Substitution durch höhere Acylreste, z.B. der Buttersäure, Benzoesäure, *p*-Nitro-benzolsulfonsäure und Phenyllessigsäure. Verbindungen, bei denen die Aminogruppe alkyliert ist, werden im Tierversuch schlecht vertragen. Wirksamkeit kann nach Einführung von 2 Methylgruppen nur noch andeutungsweise nachgewiesen werden.

Der Ersatz der *p*-ständigen Aminogruppe (Y) durch eine Nitrogruppe führt zu Verbindungen, deren Giftigkeit auf das 8- bis 10-fache im Vergleich zur Aminogruppe gesteigert ist. Antimalariawirkung konnte bei diesen Stoffen nicht nachgewiesen werden. Dagegen führt die Umsetzung der Aminogruppe mit aromatischen Aldehyden zu Aryliden-Verbindungen, bei denen die Wirksamkeit der Stammverbindungen abgeschwächt, aber qualitativ erhalten bleibt.

Die Diazotierung der Aminogruppe und Kupplung mit kupplungsfähigen Komponenten führt zu Azofarbstoffen, bei denen die Antimalariawirkung verschwunden, die Wirksamkeit bei bakteriellen Infektionen aber erhalten geblieben ist. Aus diesem Befund ist ein wesentlicher Unterschied im Wirkungsmechanismus auf beide Erregerarten zu erkennen. Als Kupplungskomponenten wurden die dem *Prontosil rubrum* und dem *Rubiazol* zugrunde liegenden Amine *m*-Phenylendiamin und Phenylendiamin-(1.3)-carbonsäure-(5) verwendet.

Der Benzolring der 4-Amino-benzolsulfonsäure trägt bei allen bisher beschriebenen Verbindungen keine weiteren Substituenten. Fügt man solche ein, indem man anstelle der Sulfanilsäure den Rest der 5-Methoxy-4-amino-2-methyl-benzolsulfonsäure verwendet, wobei z.B. eine Verbindung der Konstitution II erhalten wird, so erhält man unwirksame Verbindungen.

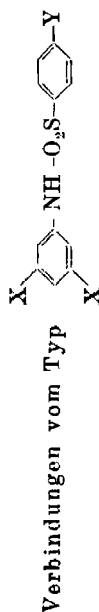
Weitere Versuche zielten dahin, das Stickstoffatom der aromatischen Aminogruppe Glied eines heterocyclischen Rings, z.B. des Chinolinrings, werden zu lassen, um auf diese Weise auch den in den bekannten Malariaheilmitteln so wichtigen Chinolinring in das Molekül einzubauen. Verbindungen wie z.B. III erweisen sich indessen als völlig unwirksam. Dasselbe gilt auch für ähnlich gebaute Verbindungen, die einen Chinaldinring oder an Stelle der Bromatome  $CF_3$ -Gruppen tragen.

Unwirksame Verbindungen erhält man ferner, wenn an Stelle von Y ein stickstoff-freier Substituent, z.B. eine Methylgruppe oder ein Halogenatom, tritt.


Endlich wurden Versuche durchgeführt, an Stelle des Substituenten X die Methylgruppe einzusetzen und zur Vergrößerung des Moleküls zwischen die beiden Benzolringe einen dritten aromatischen Ring einzufügen. Verbindungen der Konstitution IV und V erwiesen sich indessen auch als wirkungslos.

Die Ergebnisse der therapeutischen Prüfungen sind in den folgenden 2 Tabellen zusammengestellt.

Tafel I. Therapeutische Prüfung.



Substituenten im Anilidrest	Substitutionsstellen	Y	Schmp. (unkorr.)	Giftigkeit*)	Roehlscher Versuch**)	Prophylaxe-Versuch**)
a) Verbindungen, in denen die mit X bezeichneten Stellen von den gleichen Substituenten besetzt sind.						
2 Cl	3 und 5	NH <sub>2</sub>	150°	1/200 t 1/400 l	1/800 W. 1/1500 o.W.	1/800 etw.W.
2 Br	3 und 5	NH <sub>2</sub>	150°	1/100 t 1/200 l	1/1500 W. 1/3000 o.W.	1/400 W. 1/800 W.
2 J	3 und 5	NH <sub>2</sub>	199°	1/50 t 1/100 l	1/100 W. 1/200 etw.W.	1/200 W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH <sub>2</sub>	166°	1/200 t 1/400 l	1/800 W. 1/1500 o.W.	1/400 etw.W. 1/800 etw.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5	NH <sub>2</sub>	149°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
2 SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3 und 5	NH <sub>2</sub>			o.W.	o.W.
2 OCH <sub>3</sub>	3 und 5	NH <sub>2</sub>	162°	1/100 t 1/200 l	1/200 Sp.W. 1/400 o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	238°	1/25 t 1/50 l	1/100 W. 1/200 o.W.	1/50 Sp.W.
2 Br	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	244°	ab 1/25 l	1/25 Sp.W.	1/25 Sp.W.
2 J	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	277°	1/10 t 1/25 l	1/50 W. 1/200 Sp.W. 1/400 o.W.	1/25 t 1/50 Sp.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	211°	1/100 t 1/200 l	1/400 W. 1/800 Sp.W. 1/1500 Sp.W. 1/3000 o.W.	1/400 Sp.W. 1/800 o.W.

2 CH <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	246°	ab 1/25 l	o.W.	o.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5	NH · SO <sub>3</sub> Na	ohne Schmp.	1/10 t 1/25 l	o.W.	o.W.
2 NO <sub>2</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	273°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 OCH <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	202°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5	NH · CO · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	236°	1/25 t 1/50 l	1/50 t 1/100 o.W.	1/50 Sp.W.
2 Cl	3 und 5	NH · CO · CH $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	192°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5	NH · CO · CH <sub>2</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	204°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 CO · N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	130°	ab 1/10 l	o.W.	o.W.
2 CO · NH <sub>2</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	280°		o.W.	o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	203°	ab 1/50 l	1/50 W. 1/100 o.W.	1/50 Sp.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	207°	ab 1/50 l	1/50 o.W.	1/50 o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	252°	ab 1/25 l	1/25 o.W.	1/25 o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · CH · C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	184°	1/200 t 1/400 l	1/400 o.W.	1/400 o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>2</sub> Cl	210°	ab 1/50 l	1/50 o.W.	1/50 o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	NH · CO · CH <sub>2</sub> · SO <sub>3</sub> H	ohne Schmp.	1/10 t 1/25 l	1/25 Sp.W. 1/50 o.W.	1/50 ger.Sp.W.
2 Cl	3 und 5	N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	195°	1/50 t 1/100 l	1/100 Sp.W. 1/200 o.W.	1/100 ger.Sp.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5	N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	161°	ab 1/25 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5	N=CH- 	164°	1/100 t 1/200 l	1/200 W. 1/400 Sp.W. 1/800 o.W.	1/200 Sp.W.

\*) Bei peroraler Gabe, ausgedrückt in g/20 g Kanarienvogel: t = tot, l = lebt. \*\*) W. = Wirkung, o.W. = ohne Wirkung.  
 etw.W. = etwas Wirkung, Sp.W. = Spuren Wirkung.

Tafel 1, Fortsetzung.

Substituenten im Anilinderiv.	Substitu- tionsstellen	Y	Schmp. (unkorr.)	Giftigkeit*)	Roehlscher Versuch**)	Prophylaxe- Versuch**)
2 Cl	3 und 5		176°	1/25 t 1/50 l	1/50 ger.Sp.W. 1/100 ger.Sp.W.	1/50 ger.Sp.W.
2 Br	3 und 5		172°	1/800 t 1/1500 l	o.W.	o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5		138°	1/1500 t 1/3000 l	o.W.	o.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5		164°	1/10 t 1/25 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5		189°	1/800 t 1/1500 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5		184°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5		ohne Schmp.	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5		ohne Schmp.	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5		ohne Schmp.	1/10 t 1/25 l	o.W.	o.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5		222°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5		150°	1/200 t 1/400 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5		153°	o.W.	o.W.	o.W.
2 OCH <sub>3</sub>	3 und 5		117°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.

b) Verbindungen, in denen außer den mit X bezeichneten gleichartig besetzten Stellen noch andere im Anilidrest substituiert sind.

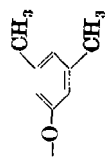
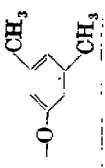
3 Br	3, 4 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	267°	1/10 t 1/25 l	—	1/25 Sp.W. 1/50 Sp.W.
3 Br	3, 4 und 5	NH <sub>2</sub>	219°	1/50 t 1/100 l	1/100 W. 1/200 Sp.W.	1/100 Sp.W. 1/200 ger.Sp.W.
3 Cl	3, 4 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	271°	1/25 t 1/50 l	1/100 W. 1/200—1/400 Sp.W. 1/800 o.W.	1/50 Sp.W. 1/100 Sp.W.
3 Cl	3, 4 und 5	NH <sub>2</sub>	211°	1/50 t 1/100 l	1/200 W. 1/400 Sp.W.	1/200 Sp.W. 1/400 Sp.W.
3 CH <sub>3</sub>	2 3 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	234°	ab 1/25 l	o.W.	o.W.
3 CH <sub>3</sub>	2, 3 und 5	NH <sub>2</sub>	185°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.

c) Verbindungen, in denen die mit X bezeichneten Stellen nicht beide oder nicht substituiert sind.

Cl CF <sub>3</sub>	2 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	189°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 OCH <sub>3</sub>	2 und 4	NH · CO · CH <sub>3</sub>	203°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 Cl	2 und 4	NH <sub>2</sub>	159°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 4	NH · (X) · CH <sub>3</sub>	233°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 4	NH <sub>2</sub>	225°	1/10 t 1/25 l	o.W.	o.W.
3 Cl	2, 4 und 5	NH · CO · CH <sub>3</sub>	253°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
3 Cl	2, 4 und 5	NH <sub>2</sub>	183°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
CH <sub>3</sub>	3	NH · CO · CH <sub>3</sub>	202°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.

\*) Bei petoraler Gabe, ausgedrückt in g/20 g Kanarienvogel: t = tot, l = lebt.  
 etw.W. = etwas Wirkung, Sp.W. = Spuren Wirkung, \*\*\*) W = Wirkung, o.W. = ohne Wirkung.

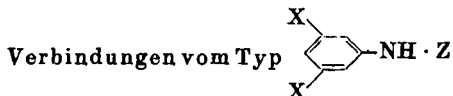
Tafel 1, Fortsetzung.

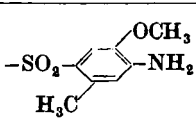
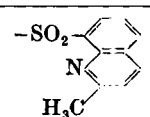
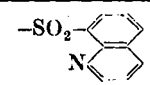
Substituenten im Anilidrest	Substitutionsstellen	Y	Schmp. (unkorr.)	Giftigkeit*	Roehlscher Versuch**)	Prophylaxe-Versuch**)
Cl	3	NH · CO · CH <sub>3</sub>	197°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.
Br	3	NH · CO · CH <sub>3</sub>	201°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
OCH <sub>3</sub>	3	NH · CO · CH <sub>3</sub>	192°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
J	4	NH · CO · CH <sub>3</sub>	202°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.
J	4	NH <sub>2</sub>	204°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
Cl	3	NH <sub>2</sub>	135°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
Br	3	NH <sub>2</sub>	142°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.
OCH <sub>3</sub>	3	NH <sub>2</sub>	162°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
CH <sub>3</sub>	3	NH <sub>2</sub>	135°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
	4	NH · CO · CH <sub>3</sub>	wachsartig	1/10 t 1/25 l	o.W.	o.W.
	4	NH <sub>2</sub>	155°	ab 1/25 l	o.W.	o.W.
J	4	NH · CO · C <sub>17</sub> H <sub>33</sub>	172°	ab 1/50 l	o.W.	o.W.
CN	4	NH · CO · CH <sub>3</sub>		ab 1/25 l	o.W.	o.W.

\* ) Bei peroraler Gabe, ausgedrückt in g/20 g Kanarienvogel: t = tot, l = lebt.  
 \*\*) W = Wirkung, o.W. = ohne Wirkung,  
 etw. W. = etwas Wirkung, Sp.W. = Spuren Wirkung.



Tafel 2.



Substituenten im Anilidrest	Substitutionsstellen	Z	Schmp. (unkorr.)	Giftigkeit*)	Roehlscher Versuch**)	Prophylaxe-Versuch**)
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5		201°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5	„	203°	1/50 t 1/100 l	o.W.	o.W.
2 Br	3 und 5	„	215°	1/100 t 1/200 l	o.W.	o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	„	169°	1/25 t 1/50 l	o.W.	o.W.
2 CH <sub>3</sub>	3 und 5		210°	ab 1/25 l	o.W.	o.W.
2 Cl	3 und 5	„	249°	ab 1/25 l	o.W.	o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	„	214°	ab 1/50 l	o.W.	o.W.
2 Br	3 und 5	„	271°	ab 1/100 l	o.W.	o.W.
2 Br	3 und 5		241°	ab 1/50 l	o.W.	o.W.
2 CF <sub>3</sub>	3 und 5	„	202°	ab 1/50 l	o.W.	o.W.

\*) Bei peroraler Gabe, ausgedrückt in g/20 g Kanarienvogel: t = tot, l = lebt.

\*\*\*) o.W. = ohne Wirkung.

Die wirksamste Verbindung dieser Reihe, das 4-Amino-benzolsulfonsäure-3',5'-dibrom-anilid (VI) wurde unter dem Namen Bemural einer eingehenden pharmakologischen und chemotherapeutischen Prüfung unterzogen.

Die von G. Hecht durchgeführte Toxizitätsprüfung ergab eine deutliche Ähnlichkeit des Bemurals mit den bekannten Sulfonamidpräparaten, die insbesondere in der Erzeugung einer mäßigen Anämie zum Ausdruck kommt. Die von W. Kikuth durchgeführte chemotherapeutische Prüfung ergab, daß das Präparat das bisher einzige aus der Sulfonamidreihe ist, das eine ausgesprochene Wirkung bei Vogel malaria zeigt. Der Index beträgt 1:4; er ist zwar im Vergleich zu Atebrin mit 1:30 als nicht sehr hoch anzuschlagen, entspricht aber ungefähr dem des Chinins. Bei der Haemoproteus-Infektion des Reisfinken erweist sich Bemural als ein Schizontenmittel, bei Infektion mit Plasmodium cathemerium zeigt es dagegen Ähnlichkeit mit dem Gametenmittel Plasmochin. Bemural nimmt also, was den Angriffspunkt gegenüber Parasiten anbelangt, etwa eine Mittelstellung zwischen Atebrin und Plasmochin ein. Es ist ferner von guter Wirksamkeit bei der Malaria des Affen (Plasmodium knowlesi).

#### Beschreibung der Versuche.

Die Darstellung der beschriebenen Verbindungen erfolgte durch Umsetzung der entsprechenden aromatischen Amine mit Acylaminobenzol-sulfonsäurechloriden oder Nitro-

benzol-sulfonsäurechloriden. Anschließend Verseifung der Acylaminogruppe oder Reduktion der Nitrogruppe führten zu den freien Aminoverbindungen. Die Umsetzungen erfolgen zweckmäßig in Pyridin oder einem Gemisch von Pyridin und Aceton. Doch gelingt die Reaktion auch nach anderen hierfür üblichen Verfahren, z.B. in Aceton oder Methyl-äthyl-keton mit Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Trimethylamin. Auch die Umsetzung in wäbr. Suspension in Gegenwart eines säurebindenden Mittels führt häufig zum Ziel. Die Verbindungen bilden trotz der starken Belastung des Anilidrests durch Substituenten noch Alkaliverbindungen, die in Wasser gut löslich sind. Die Salze der freien Amine mit Mineralsäuren hingegen neigen stark zur Hydrolyse und kommen für Injektionszwecke nicht in Frage. Die Herstellung der Verbindungen mit einem Chinolin- oder Chinaldinrest erfolgte durch Umsetzung von Chinolin-sulfonsäure-(8)-chlorid und Chinaldin-sulfonsäure-(8)-chlorid mit den aromatischen Aminen in Gegenwart von Pyridin. An der Herstellung der in den Tafeln aufgeführten Verbindungen waren die Herren Dr. Mietzsch und Dr. Klarer mitbeteiligt.

#### Umsetzungsbeispiele<sup>6)</sup>.

1.) 4-Amino-benzolsulfonsäure-3'.5'-dibrom-anilid: 500 g 3.5-Dibromanilin werden in 2 l Pyridin gelöst und unter Rühren allmählich mit 650 g trockenem 4-Acetyl-amino-benzolsulfochlorid versetzt. Man erwärmt anschließend 30 Min. im Wasserbad auf 80—90°, rührt dann in 12 l Wasser ein und saugt den ausfallenden Niederschlag ab. Dieses Rohprodukt wird in 3 l Wasser und 300 ccm 32-proz. Natronlauge gelöst, die Lösung mit 40 g Kohle gerührt, filtriert und unter Rühren mit 500 ccm Essigsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag, das 4-Acetyl-amino-benzolsulfonsäure-3'.5'-dibrom-anilid (farblose Krystalle vom Schmp. 244°) wird abgesaugt und mit 3 l 16-proz. Natronlauge 1½ Stdn. unter Rühren gekocht. Man verdünnt mit 4 l Wasser, kocht mit 50 g Kohle, filtriert und säuert das Filtrat mit Essigsäure an. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zweimal aus je 3.5 l 60-proz. wäbr. Methanol umkrystallisiert. Das Reinprodukt fällt in Form farbloser, derber Krystalle vom Schmp. 152° aus; Ausb. 700 g = 86% d. Th., bez. auf 3.5-Dibrom-anilin. Die Verbindung krystallisiert auch bisweilen in Form seidiger, verfilzter Nadeln. Leicht löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Essigester, schwer löslich in Benzol und Wasser.

$C_{12}H_{10}O_2N_2Br_2S$  (406.3) Ber. N 6.89 Br 39.40 S 7.88 Gef. N 6.89 Br 39.4. S 8.16

2.) 4-Amino-benzolsulfonsäure-3'.5'-dichlor-anilid: Eine Lösung von 81 g 3.5-Dichlor-anilin in 400 ccm Aceton und 100 ccm Pyridin wird mit 200 g 4-Acetyl-amino-benzolsulfochlorid versetzt, die Mischung 3 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt, 1 Stde. gekocht und sodann in 3 l Wasser, 1 kg Eis und 300 ccm reine Salzsäure eingerührt. Die ausgefallene Acetylverbindung (aus Alkohol farblose Krystalle vom Schmp. 238°) wird wie in Beispiel 1 verseift und das freie Amin aus verd. Alkohol oder Benzol umkrystallisiert; farblose Krystalle vom Schmp. 150°.

$C_{12}H_{10}O_2N_2Cl_2S$  (317.2) Ber. Cl 22.39 Gef. Cl 22.43.

3.) 4-Amino-benzolsulfonsäure-3'.5'-bis-[trifluor-methyl]-anilid: 115 g 3.5-Bis-[trifluor-methyl]-anilin werden in 500 ccm Aceton gelöst, mit einer Lösung von 200 g Natriumacetat in 200 ccm Wasser und anschließend unter Rühren mit 200 g 4-Acetyl-amino-benzolsulfochlorid versetzt. Nach 3-stdg. Rühren wird das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, das Gemisch mit verd. Salzsäure kongo-sauer gemacht und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Diese Acetylverbindung (farblose Krystalle vom Schmp. 211°) wird durch ½-stdg. Kochen in 16-proz. Natronlauge verseift. Nach zweimaligem Umlösen aus verd. Methanol erhält man das Amin in Form farbloser, wattiger Krystalle vom Schmp. 166°.

$C_{14}H_{10}O_2N_2F_6S$  (384.3) Ber. F 29.7 Gef. F 29.2.

<sup>6)</sup> Weitere experimentelle Angaben sind dem Dtsch. Reichs-Pat. 734565 vom 9. 3. 1938, ausgegeben am 20. 4. 1943, zu entnehmen.