

Zusammenfassung.

3 Samenproben von *Strophanthus sarmentosus* var. *major Dewèvre* aus Französisch-Äquatorialafrika und dem Belgischen Kongo wurden nach Fermentierung auf ihren Glykosidgehalt geprüft. Aus allen drei Proben wurden Sarverosid und Panstrosid als einzig fassbare Glykoside in mässiger Ausbeute erhalten. Eine Probe gab daneben relativ viel „Subst. Nr. 752“ (= Echinocystsäure).

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

**37. Einige Bemerkungen zu der Arbeit von A. Marxer:
Über 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinon, eine carcinostatisch
wirksame Verbindung¹⁾**

von W. Gauß, M. Pestemer und S. Petersen.

(31. X. 55.)

Dem 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinon²⁾ (Tab. 1/II), das in nahem genetischem Zusammenhang zu dem von uns erstmalig hergestellten 2,5-Bisäthylenimino-chinon³⁾ (Tab. 1/I) steht, schreibt *Marxer* auf Grund seiner Schwerlöslichkeit bzw. Schwerschmelzbarkeit sowie seines spektroskopischen Verhaltens die Struktur eines inneren Salzes zu und nimmt an, dass hier ein ganz neuer Verbindungstypus⁴⁾ mit überraschender Tumorwirksamkeit⁴⁾⁵⁾ vorliege. Diese Aussagen bedürfen nach unseren Erfahrungen⁶⁾ einer gewissen Einschränkung:

Zunächst sind Schmelzpunkt und Löslichkeit von II gar nicht so ungewöhnlich, wenn man (siehe Tab. 1) verschieden substituierte Äthylenimino-chinone und -hydrochinone⁷⁾ einander gegenüberstellt.

Die Konstanten gehen in beiden Reihen etwa parallel, die Löslichkeiten steigen bei weiterer Substitution im Chinonkern an; selbst II ist nicht völlig unlöslich und schmilzt bei 232–233° (unter Zers.), sofern man die Probe kurz vor dem zu erwartenden Smp. in das Heizbad gibt.

¹⁾ *A. Marxer*, *Helv.* **38**, 1473 (1955).

²⁾ Vgl. auch *A. Marxer*, *Experientia* **11**, 184 (1955).

³⁾ *G. Domagk, S. Petersen & W. Gauß*, *Z. Krebsforschung* **59**, 617 (1954).

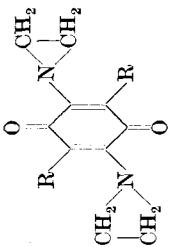
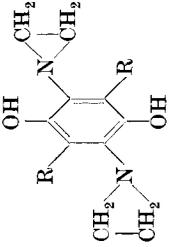
⁴⁾ *L. c.* ¹⁾, S. 1476.

⁵⁾ *P. Loustalot, B. Schür & R. Meier*, *Experientia* **11**, 186 (1955).

⁶⁾ *S. Petersen, W. Gauß & E. Urbschat*, *Angew. Chem.* **67**, 217 (1955).

⁷⁾ Die Hydrochinone wurden durchgehend aus den entsprechenden Chinonen mit Natriumdithionit hergestellt. *Angew. Chem.* **67**, 230 (1955).

Tabelle 1.

								
Nr.	R =	Smp.	umkrist. aus	Nr.	R =	Smp.	umkrist. aus	Bemerkungen
I	H	201–202° (Z.)	CHCl ₃ –CH ₃ OH, DmF*), Dioxan oder Gl.m.ac.*)	II	H	232–233° (spontane Z.) bei 230° eingesteckt	—	nach A. Marxer unlöslich in allem. Jedoch in DmF*) und Gl.m.ac.*) in der Siede- hitze etwas löslich
III	Cl	185° (Z.)	DmF*)	IV	Cl	177–178° (Z.); nach Marxer 193° (Z.)	—	in kleinen Mengen umkri- stallisierbar aus DmF*), an- derenfalls Dunkelfärbung, ohne dass das Produkt wie- derkommt
V	SC ₂ H ₅	133–133,5°	Alkohol	VI	SC ₂ H ₅	155,5–156,5°	Benzol- Petrol-Ä.	in CCl ₄ löslich
VII	OC ₂ H ₅	137–138°	Alkohol	VIII	OC ₂ H ₅	185–187° (Z.)	Benzol	
IX	OC ₃ H ₇	103,5–104°	Leichtbenzin	X	OC ₃ H ₇	182–183° (Z.)	Benzol	

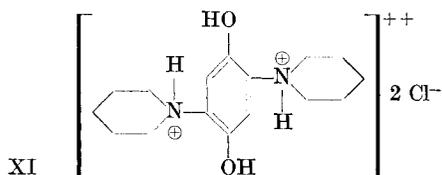
*) DmF = Dimethylformamid; Gl.m.ac. = Glykolmonomethyläther-acetat.

Die von *Marxer* beobachteten Absorptionsbanden des IR.-Spektrums von II in dem ungewöhnlichen Gebiet zwischen 3,6 und 4 μ gehören ohne Zweifel zu extrem gelockerten Valenzschwingungen von OH- bzw. NH-Bindungen, deren Ursache in einer starken Chelatierung der H-Atome in Brückenbindungen zu suchen ist⁸⁾. Die folgenden Argumente sprechen aber dagegen, für II den Grenzfall eines inneren Salzes, nämlich den Übergang zu einer Ionenbindung zwischen $-O^{\ominus}$ und $H^{\oplus}N \equiv$ anzunehmen⁹⁾:

Schon das o-Aminophenol, ein stark vereinfachtes Analogiebeispiel zu II, dem nach Messung der Dissoziationskonstanten¹⁰⁾ sicher nicht die Struktur eines inneren Salzes zukommt, zeigt in KBr-Presslingen deutliche Absorptionsbanden zwischen 3,82 und 3,92 μ , also im kritischen Gebiet.

Auch das in Tab.1/VI aufgeführte, in Benzol und Tetrachlorkohlenstoff lösliche und daher nicht salzartige 3,6-Bisäthylmercapto-2,5-bisäthylenimino-hydrochinon ergibt im festen Zustand Absorptionsbanden bei 3,78 und 3,90 μ . Jedoch verschwinden diese Banden in CCl_4 -Lösung. Dafür tritt bei 3,02 μ eine starke und bei 2,73 μ eine schwache OH-Schwingung auf. Die starke Lockerung der OH-Bindung ist (wie übrigens auch *Marxer* angibt) auf den Kristallzustand beschränkt, beruht also auf zwischenmolekularen, nicht auf innermolekularen Kräften.

Das IR.-Spektrum des 2,5-Bispiperidino-hydrochinon-bishydrochlorids (XI) darf u. E. nicht zur Stützung der *Marxer*'schen Formulierung von II herangezogen werden.



Die Substanz besitzt als „äusseres“ Salz mit eigenen Cl^- -Anionen keine unmittelbare Analogie zu einem „inneren“ intermolekularen Salz. Die nunmehr vierbindigen Stickstoffatome können mangels einsamer Elektronenpaare nicht mehr Anlass zu einer Chelatbindung mit dem H-Atom einer phenolischen Hydroxylgruppe sein. Dass auch hier keine OH-Banden im normalen Bereich gefunden werden, spricht also eher gegen die *Marxer*'sche Formulierung.

⁸⁾ R. C. Lord & R. E. Merrifield, J. chem. Physics **21**, 166 (1953); H. Brockmann & B. Franck, Naturwiss. **42**, 45 (1955); H. Musso, Chem. Ber. **88**, 1915 (1955).

⁹⁾ Wir danken Herrn Dr. H. Hoyer für die Aufnahme der Spektren.

¹⁰⁾ E. Schauenstein & G. M. Perko, Mh. Chem. **85**, 580 (1954).

Es erscheint uns besonders bemerkenswert, dass das Bisäthylenimino-chinon I und das Bisäthylenimino-hydrochinon II durch Redoxvorgänge leicht ineinander überführbar sind. So lässt sich II nicht erst bei 80°, wie *Marxer* angibt, sondern bei genügend feiner Verteilung schon bei 0° mit Chinon zu I oxydieren:

Man löste 9,6 g (0,05 Mol) 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinon in 50 cm³ Dioxan unter Stickstoff durch langsame Zugabe von 100 cm³ n. NaOH bei 15°, kühlte auf –10° und gab auf einmal die Mischung aus 5,4 g (0,05 Mol) Benzochinon, 30 cm³ Dioxan, 5,75 cm³ (0,1 Mol) Eisessig und 30 cm³ Wasser hinzu. Unter Erwärmung auf +6° bildete sich ein dicker Brei, der bei beginnendem Temperaturabfall schnell abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen wurde. Der Filterkuchen — feine gelbe Nadelchen — wog luftgetrocknet 8,7 g. Man kochte ihn mit 200 cm³ Chloroform auf, trennte ungelöstes Material (getrocknet 1,0 g) ab und verdünnte das Filtrat mit 500 cm³ Methanol. Die Kristallisation wurde nach einigem Stehen bei 0° abgesaugt und mit Methanol gewaschen: lufttrocken 6,8 g (72% d.Th.) 2,5-Bisäthylenimino-benzochinon-(1,4) vom Zers.-P. 204° (korr.).

Verfährt man wie oben beschrieben, jedoch in Abwesenheit von Benzochinon, so erhält man 9,1 g 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinon zurück. Zers.-P. 231—232° (korr.) nach Einstecken bei 230°.

Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass das Chinon I ein wesentlich negativeres Reduktionspotential hat als Benzochinon (in Boratpuffer, 50-Vol.-proz. Alkohol, pH = 7,43: Benzochinon: 698 mV; I: 463 mV gegen Wasserstoffelektrode im gleichen Medium).

Das mit Peroxyd-freiem Dioxan gut ausgewaschene Bisäthylenimino-hydrochinon II ist an der Luft haltbar. Rührt man II aber in wässriger Aufschlammung mit Tonsil, Tierkohle oder Hefeextrakt an der Luft, so bildet sich wieder Chinon, das man mit orange-roter Farbe vom Sediment solcher Aufschlammungen mit Dioxan ablösen kann. Auch bei *Ehrlich*- und *Yoshida*-Ascites wurden nach Stehen mit Bisäthylenimino-hydrochinon und Zentrifugieren farbige Chinonlösungen durch Eluieren der Sedimente mit Dioxan gewonnen¹¹⁾.

Umgekehrt vermag ein wässriger Hefeauszug¹²⁾ zugesetztes Bisäthylenimino-chinon I zu entfärben, wenn man ihm durch Evakuieren im *Thunberg*-Röhrchen den Luftsauerstoff entzieht und ihn einige Std. bei 37° stehen lässt. Nach Luftzutritt tritt die typische Chinonfarbe wieder auf.

Nach diesen Beobachtungen ist auch hier wie bei früheren Chinonarbeiten nicht zu entscheiden, „ob die neue Verbindungsklasse in vivo in der reduzierten oder oxydierten Form wirkt“¹³⁾, da der Organismus mit seinen vielen Redoxsystemen wahrscheinlich in der Lage ist, beide Oxydationsstufen leicht ineinander umzuwandeln.

So ist zu verstehen, dass *G. Domagk & W. Fink*¹¹⁾ in unserem Pathologischen Laboratorium, Elberfeld, beim *Yoshida*-Sarkom der Ratte keine verbesserte Wirkung des Hydrochinons II gegenüber dem Chinon I feststellen konnten (vgl. dagegen 5)). Auch in der Gewebekultur an Zellen des Benzpyren-Sarkoms der Ratte und an Fibro-

¹¹⁾ Versuche mit Fr. Dr. *Fink*, Elberfeld.

¹²⁾ Nach der Vorschrift in *Bamann-Myrbäck*, Methoden der Fermentforschung, Bd. 2, 1170 (1941).

¹³⁾ L. c. 6), S. 225.

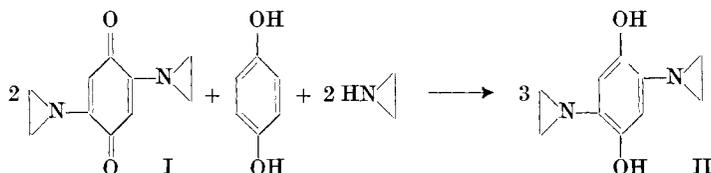
blasten des Huhns wurde bei beiden Präparaten etwa die gleiche Hemmwirkung beobachtet. Beide Präparate zeigen auch die gleichen Reizerscheinungen auf der Haut. Eine „überraschende Tumorwirksamkeit“ von II, die über das zu Erwartende hinausgeht, liegt also unseres Erachtens nicht vor.

Für die Beurteilung der Bildungsweise von II aus Benzochinon und Äthylenimin ist es wesentlich, dass Bisäthylenimino-chinon I und Hydrochinon, die auch nach *Marxer* zunächst entstehen, zusammen mit überschüssigem Äthylenimin in Dioxan im Laufe von Std. das Bisäthylenimino-hydrochinon II in vorzüglicher Reinheit liefern:

3,8 g (0,02 Mol) 2,5-Bisäthylenimino-chinon, 11,0 g (0,1 Mol) Hydrochinon und 2,08 cm³ (0,04 Mol) Äthylenimin wurden in 100 cm³ Dioxan 6 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren auf 80° erwärmt. Bereits nach wenigen Min. schied sich ein feinkristallines Produkt aus. Nach der angegebenen Zeit wurde noch warm abgesaugt und mit heissem Alkohol gewaschen. Man erhielt 5,1 g sehr helles, fast farbloses 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinon (Zers.-P.; Elementaranalyse).

Rührt man den obigen Ansatz 90 Std. bei Raumtemperatur, so werden 2,9 g des 2,5-Bisäthylenimino-hydrochinons erhalten.

Die Ausbeute ist höher, als der eingesetzten Menge von I entspricht, was durch folgende summarische Formel ausgedrückt werden kann:



Fehlt eine der 3 Komponenten, so entsteht II nicht. Bei der Diskussion des von *Marxer* angegebenen, uns noch hypothetisch erscheinenden Reaktionsschemas (S.1483) müssen diese Tatsachen berücksichtigt werden.

Zusammenfassung.

Nach den vorstehend geschilderten Ergebnissen unserer chemischen, physikalisch-chemischen und biologischen Untersuchungen besteht kein zwingender Grund, für das von *Marxer* beschriebene Bisäthylenimino-hydrochinon die Formulierung als inneres Salz anzunehmen.

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der
Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen.