

Die Darstellung einiger substituierter N-Thio-trichlormethyl-derivate mit carcinolytischer Wirkung

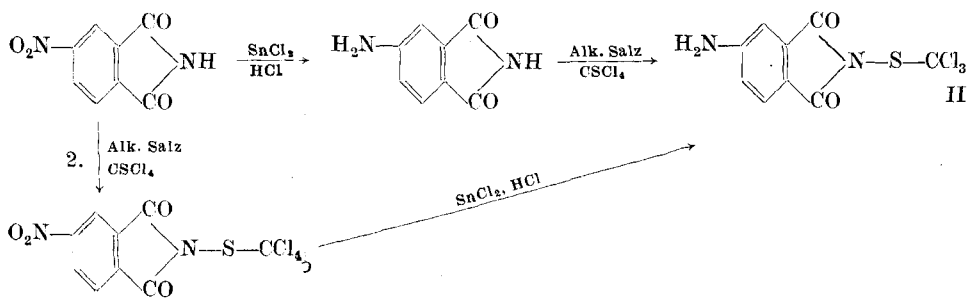
Von FRIEDRICH FISCHER und OSWALD WACHA

Inhaltsübersicht

Es werden Darstellung, Löslichkeitseigenschaften und Beständigkeit der N-Thio-trichlormethyl-derivate von Dicarbonsäureimiden und Sulfonamiden beschrieben. Bei einem Vergleich zeigt sich in besonderer Weise der Einfluß funktioneller Gruppen auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Substanzen. Auf die carcinolytische Wirkung der genannten Verbindungen wird hingewiesen.

In einer früheren Arbeit¹⁾ wurde mitgeteilt, daß eine fungicide Substanz vom Typ der von R. A. KITTLESON²⁾ beschriebenen N-Thio-trichlormethylverbindungen, das N-Thio-trichlormethylphthalimid (I), eine stark carcinolytische Wirkung aufweist und *in vitro* eine größere Atmungshemmung bei Krebszellen hervorruft als z. B. das N-Lost-präparat „Dimitan“. Bei den Untersuchungen *in vivo* traten aber insofern Schwierigkeiten auf, als die bisher bekannten N-Thio-trichlormethylverbindungen in Wasser unlöslich sind. Wir haben nun untersucht, inwieweit es möglich ist, durch Einführen saurer oder basischer Gruppen in das Molekül wasserlösliche Verbindungen zu erhalten.

Zunächst wurden im Anschluß an die Verbindung I deren 4-Amino-(II) und 3-Carboxyderivat (III) in der Weise hergestellt, daß die Alkalisalze der entsprechenden Dicarbonsäureimide in Benzol mit Perchlormercaptan umgesetzt wurden. Die Verbindung II konnte auf zwei Wegen gewonnen werden:

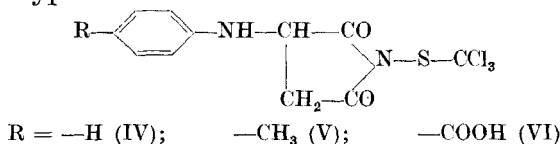


¹⁾ K. ADERHOLD u. F. FISCHER, *Naturwissenschaften* **44**, 517 (1957).

²⁾ A. R. KITTLESON, *Science* [Washington] **115**, 84 (1952).

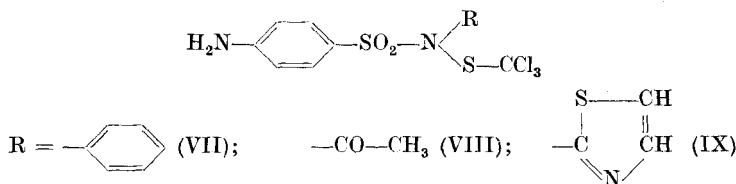
Dabei erwies sich, daß die Verbindung II in verdünnter HCl unlöslich, das auf dem Weg 2 hergestellte Hydrochlorid von II sehr leicht hydrolysierbar und die Verbindung III sehr unbeständig ist.

Dann wurden am Phenyl substituierte Phenylasparaginsäure-imid-derivate vom Typ

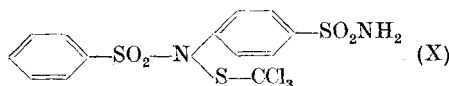


dargestellt. Die Dicarbonsäureimide der Verbindung V und VI konnten analog der Vorschrift für das Phenylasparaginsäureimid von R. Kossorow³⁾ erhalten werden durch Umsetzen von C-Bromsuccinimid mit p-Toluidin bzw. p-Aminobenzoensäure. Auch hier sind die Verbindungen IV bzw. V in verdünnten Säuren nicht löslich, ihre Hydrochloride sehr leicht hydrolysierbar und die Verbindung VI außerordentlich unbeständig.

Zuletzt wurden noch einige Sulfonamidderivate vom Typ



sowie



synthetisiert. Die Verbindung VII ist zwar recht stabil aber in verdünnten Säuren unlöslich; VIII ist in Wasser in geringem Maße löslich, allerdings in Lösung empfindlich gegen Wärme; IX und X zersetzen sich in Lösung schon bei leichtem Erwärmen und sind deshalb sehr schwer rein darzustellen. Das Benzolsulfonsulfanilsäure-dinatriumsalz reagiert mit Perchlormercaptan überhaupt nicht.

Als Ergebnis läßt sich nach den angeführten Beispielen zusammenfassend feststellen, daß es nicht ohne weiteres möglich ist, durch einfache Einführung von Gruppen, die zur Salzbildung befähigt sind, eine Wasserlöslichkeit der N-Thiotrichlormethylderivate zu erzielen. Aber man erkennt, daß die Beständigkeit dieser Verbindungen von den verschiedenen funktionellen Gruppen beeinflusst wird. Bei Anwesenheit von Carboxyl- und Sulfonamidgruppen neben der zur Reaktion mit Perchlor-

³⁾ R. Kossorow, Liebigs Ann. Chem. **252**, 161 (1889).

mercaptan vorgesehenen Stickstofffunktion werden unbeständige Substanzen erhalten (III, VI und X), die sich nur schwer rein darstellen lassen, und in Gegenwart einer Sulfogruppe bleibt die Reaktion mit Perchlormercaptan ganz aus. Außerdem ist ein deutlicher Zusammenhang zu erkennen zwischen der Beständigkeit der N-Thiotrichlororderivate und der Acidität der NH-Gruppe der Ausgangssubstanz. Die Stabilität nimmt in der Reihenfolge Sulfonamide, Carbonsäureamide, Dicarbonsäureimide zu. Die günstigsten Bedingungen liegen also bei einer mittleren N-H-Acidität.

Sämtliche hier beschriebenen N-Thiotrichlormethylderivate weisen eine stark krebshemmende oder sogar krebsrückbildende Wirkung auf bei erstaunlich geringer Toxizität. Über einen Teil dieser tierexperimentellen Untersuchungen ist an anderer Stelle bereits berichtet worden⁴⁾. Die dort festgestellten guten carcinolytischen Eigenschaften der Verbindung VIII sind wohl mit auf ihre, wenn auch geringe, Wasserlöslichkeit zurückzuführen.

Beschreibung der Versuche

4-Methylphenylasparaginsäureimid: 13,5 g C-Bromsuccinimid⁵⁾ reagieren mit 16,2 g p-Toluidin heftig unter starker Erwärmung in einigen Minuten. Das Rohprodukt wird mit verdünnter Essigsäure gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: Orangerote Nadeln, Schmp. 223 °C; Ausbeute 61% d. Th.; löslich in verdünnten Mineralsäuren.

$C_{11}H_{12}O_2N_2$ (204,22) ber.: C 64,69; H 5,92; N 13,72
gef.: C 64,22; H 6,00; N 13,62.

Aus Methanol umkristallisiert schmilzt die Verbindung bei 141 °C und enthält 1 Mol Kristallmethanol.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$ (236,26) ber.: C 61,10; H 6,77;
gef.: C 61,37; H 6,41.

4-Carboxyphenylasparaginsäureimid: 11 g p-Amino-benzoesäure und 14,5 g C-Bromsuccinimid werden in 200 cm³ Benzol 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Benzol wird heiß abfiltriert, der Rückstand mit verdünnter Essigsäure gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: Gelbe Kristalle, Schmp. 270° (Zers.); Ausbeute 30% d. Th.

$C_{11}H_{10}O_4N_2$ (234,21) ber.: C 56,41; H 4,30; N 11,96;
gef.: C 56,22; H 4,67; N 11,74.

Darstellung der Alkalisalze der Dicarbonsäureimide und der Sulfonamide

Es wird zu der absolut alkoholischen Lösung des Dicarbonsäureimids oder des Sulfonamids die berechnete Menge Natrium- oder Kaliumäthylatlösung hinzugegeben. Die Alkalisalze der Dicarbonsäureimide oder der Sulfonamide fallen entweder sofort oder nach Einengen der alkoholischen Lösung aus.

⁴⁾ K. ADERHOLD, Acta biol. med. germ. 1, 455 (1958).

⁵⁾ R. KOSSEROW, Liebigs Ann. Chem. 252, 158 (1889).

Die Umsetzung mit Perchlormercaptan

In Analogie zu der Vorschrift von R. A. KITTLESON²⁾ werden die entsprechenden Alkalisalze in absolutem Benzol suspendiert und nach langsamer Zugabe einer absolut benzolischen Lösung von Perchlormercaptan noch mehrere Stunden zum Sieden erhitzt (Salz/C₂H₅O₂N₂SCl₃/Benzol = 1 Mol/1 Mol/1000 cm³). Die heiÙe benzolische Lösung wird filtriert und so weit eingeeengt, daÙ das Rohprodukt beim Erkalten auskristallisiert.

N-Thiotrichlormethyl-4-nitrophthalimid. 6,3 g Kaliumsalz des 4-Nitrophthalimids⁶⁾ werden mit 5,1 g C₂H₅O₂N₂SCl₃ 16 Stunden behandelt. Die Kristallisation des Rohproduktes wird durch Zugabe von Äther eingeleitet. Nach Umkristallisieren aus Benzol: Farblose Prismen, Schmp. 156 °C, Ausbeute 67% d. Th.

C₉H₃O₄N₂SCl₃ (341,57) ber.: C 31,64; H 0,88; N 8,21; Cl 31,14;
gef.: C 31,78; H 1,08; N 8,33; Cl 31,03.

N-Thiotrichlormethyl-4-aminophthalimid (II). 4 g der vorstehenden Verbindung werden mit 10 g SnCl₂ in 90 cm³ HCl ($\rho = 1,14$) und 30 cm³ H₂O reduziert. Während der Reaktion steigt die Temperatur auf 50 °C an, die Nitroverbindung geht in Lösung und Aminoverbindung scheidet sich als Hydrochlorid ab, das nach Abfiltrieren auf der Fritte so lange mit heißem Wasser gewaschen wird, bis das ablaufende Wasser säurefrei ist. Das farblose Hydrochlorid hydrolysiert auf diese Weise vollständig zu der gelben freien Aminoverbindung. Nach Umkristallisieren aus Alkohol: Gelbe Nadeln, Schmp. 199 °C, Ausbeute 14% d. Th.

C₉H₅O₂N₂SCl₃ (311,59) ber.: C 34,70; H 1,64; N 9,00; Cl 34,10;
gef.: C 34,53; H 1,79; N 9,18; Cl 34,54.

Oder 5 g Natriumsalz des 4-Aminophthalimids⁶⁾ werden mit 5 g C₂H₅O₂N₂SCl₃ 16 Stunden behandelt: Ausbeute 34% d. Th.

N-Thiotrichlormethyl-3-carboxyphthalimid (III). 2,7 g des Dikaliumsalzes des Hemimellithsäureimids⁷⁾ werden mit 1,9 g C₂H₅O₂N₂SCl₃ 5 Stunden behandelt. Nach Umkristallisieren aus Benzol: Farblose Kristalle, Schmp. 183 °C, Ausbeute 1–2% d. Th.

C₁₀H₄O₄NSCl₃ (340,57) ber.: C 35,24; H 1,18; N 4,12; Cl 31,22;
gef.: C 35,41; H 1,21; N 4,18; Cl 31,31.

N-Thiotrichlormethyl-phenylasparaginsäureimid (IV): 3 g Natriumsalz des Phenylasparaginsäureimids³⁾ werden mit 2,63 g C₂H₅O₂N₂SCl₃ 4 Stunden behandelt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol: Große gelbe Säulen, Schmp. 110–111 °C, Ausbeute 57% d. Th.

C₁₁H₉O₂N₂SCl₃ (339,64) ber.: C 38,90; H 2,67; N 8,25; Cl 31,32;
gef.: C 38,93; H 2,92; N 8,22; Cl 31,06.

Hydrochlorid: In die benzolische Lösung von IV leitet man trockene HCl ein. Nach Umkristallisieren aus absolutem Alkohol erhält man ein farbloses, feinkristallines Produkt vom Schmp. 170 °C; Ausbeute quantitativ.

C₁₁H₉O₂N₂SCl₃ · HCl (376,04) ber.: N 7,45; gef.: N 7,54.

N-Thiotrichlormethyl-4-methylphenylasparaginsäureimid (V). 2,7 g Natriumsalz des 4-Methylphenylasparaginsäureimids werden mit 2,22 C₂H₅O₂N₂SCl₃ 4 Stunden be-

⁶⁾ L. F. LEVY u. H. STEPHEN, J. chem. Soc. London **133**, 80 (1931).

⁷⁾ C. GRAEBE u. M. LEONHARDT, Liebigs Ann. Chem. **290**, 217 (1896).

handelt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol: Gelborange Nadeln, Schmp. 192 °C, Ausbeute 60% d. Th.

$C_{12}H_{11}O_2N_2S_2Cl_3$ (353,67) ber.: C 40,75; H 3,13; N 7,92; Cl 30,08;
gef.: C 40,67; H 2,93; N 8,06; Cl 30,13.

N-Thiotrichlormethyl-4-carboxyphenylasparaginsäureimid (VI): 3 g des Dinatriumsalzes des 4-Carboxyphenylasparaginsäureimids werden mit 2 g $CSCl_4$ 5 Stunden behandelt. Beim Umkristallisieren aus Alkohol oder Benzol treten Zersetzungserscheinungen auf. Schmp. des Rohproduktes 180–185 °C, Ausbeute 5% d. Th.

$C_{12}H_9O_4N_2S_2Cl_3$ (383,65) ber.: N 7,51; gef.: N 7,15.

N-Thiotrichlormethyl-sulfanilanilid (VII): 5,5 g Sulfanilanilid⁸⁾ und 0,51 g Na werden in absolut alkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht und das Na-Salz nach Abdestillieren des Alkohols im Vakuum unter gelindem Erwärmen im Reaktionskolben getrocknet. Dann gibt man 4,15 g $CSCl_4$ in Benzol hinzu. Die Reaktion setzt unter Wärmeentwicklung ein und wird durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf Siedetemperatur beendet. Nach Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol: Lange, farblose Nadeln, Schmp. 163 °C (Zers.), Ausbeute 90% d. Th.

$C_{13}H_{11}O_2N_2S_2Cl_3$ (397,74) ber.: C 39,25; H 2,79; N 7,05; Cl 26,75;
gef.: C 39,20; H 2,86; N 7,07; Cl 26,36.

N-Thiotrichlormethyl-sulfanilacetamid (VIII): 6,6 g Na-Salz des Sulfanilacetamids⁹⁾ werden mit 5,25 g $CSCl_4$ 2 Stunden bei 60° behandelt. Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus Alkohol: Farblose Kristalle, Schmp. 145°, Ausbeute 85% d. Th.

$C_9H_9O_3N_2S_2Cl_3$ (363,68) ber.: C 29,73; H 2,49; N 7,70; Cl 29,25;
gef.: C 30,16; H 2,29; N 7,57; Cl 29,46.

N-Thiotrichlormethyl-sulfathiazol (IX): 5,5 g Natriumsalz des Sulfathiazols¹⁰⁾ werden mit 3,7 g $CSCl_4$ 5 Stunden behandelt. Nach Umlösen aus Alkohol/Äther in der Kälte: Quadratische Plättchen, Schmp. 168 °C, Ausbeute 70% d. Th.

$C_{10}H_8O_2N_2S_3Cl_3$ (404,77) ber.: C 29,67; H 1,99; N 10,36; Cl 26,28;
gef.: C 29,81; H 2,07; N 10,28; Cl 26,15.

N-Thiotrichlormethyl-N-benzolsulfon-sulfanilamid (X): 24 g Natriumsalz des N-Benzolsulfon-sulfanilamids¹¹⁾ werden mit 13,3 g $CSCl_4$ 5 Stunden behandelt. Nach Fällen mit Petroläther und Verreiben mit Alkohol: Farblose Kristalle, Schmp. 150 bis 160°, Ausbeute 15% d. Th.

$C_{13}H_{11}O_4N_2S_3Cl_3$ (461,80) ber.: C 33,81; H 2,40; N 6,08; Cl 23,25;
gef.: C 33,62; H 2,25; N 6,56; Cl 23,09.

⁸⁾ P. GELMO, J. prakt. Chem. **77**, 373 [1908]

⁹⁾ M. L. CROSSLEY, E. H. NORTEY u. M. E. HULTQUIST, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2950 [1935]

¹⁰⁾ F. P. 866 456; Schwz. P. 216 545

¹¹⁾ J. M. SPRAGUE, L. F. McBURNEY u. L. W. KISSINGER, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1714 (1940).

Jena, Institut für organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. März 1960.