

## Über neue aromatische Cyantriazene.

Von

H. Bretschneider und H. Rager.

Aus dem Chemischen Institut der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 10. Mai 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 15. Juni 1950.)

Die wirksamsten Chemotherapeutica der Sulfonamidreihe leiten sich bekanntlich vom 4-Sulfanilamid durch Veränderungen am N<sub>1</sub>-Stickstoff ab. Gleichwohl halten Kenner des Gebietes<sup>1</sup> es nicht für aussichtslos, auch durch Veränderungen am N<sub>4</sub> zu chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen zu gelangen.

In einer vorangehenden Arbeit<sup>2</sup> wurde die Herstellung einiger in 4-Stellung substituierter Phenylazide, darunter auch der 4-Azidoderivate des Sulfanilamids, Sulfathiazols, Albucids und des 4,4'-Diaminophenylsulfons und des 4,4'-Diaminodiphenylsulfids beschrieben. Die Überführung einiger derselben in die Alkalisalze von Cyantriazenen ist Gegenstand dieser Arbeit<sup>3</sup>, die in der Hoffnung unternommen wurde, zu leicht wasserlöslichen Derivaten zu gelangen, von welchen auch eine gewisse physiologische Umformbarkeit erwartet werden konnte.

Aromatische Cyantriazene aus Aziden wurden erstmals von L. Wolff und H. Lindenhayn<sup>4</sup> hergestellt, die das Kaliumsalz des Phenylcyantriazens isolierten. Später stellten R. v. Walther und W. Grieshammer<sup>5</sup> dieselbe Verbindung durch Umsatz von Diazoniumsalz mit Cyanamid in Form der zersetzlichen freien Säure dar. Wir änderten das Wolffsche Darstellungsverfahren dahingehend ab, daß wir in eine absolut-alkoho-

---

<sup>1</sup> F. Mietzsch, Beih. z. Z. d. Ver. dtsh. Chem. Nr. 54, Ausz. in Chemie 58, 60 (1945).

<sup>2</sup> H. Bretschneider und H. Rager, Mh. Chem. 81, 970 (1950).

<sup>3</sup> Über die Ergebnisse dieser und der vorangehenden Arbeit wurde von einem von uns (H. Rager) auf der Tagung des Ver. Österr. Chemiker in Wien, Mai 1948, auszugsweise referiert.

<sup>4</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 2374 (1904).

<sup>5</sup> J. prakt. Chem. 92, 209 (1915).

liche Lösung der sorgfältig gereinigten Azide festes Natriumcyanid eintragen, da die von uns hergestellten Cyantriazene ein Erhitzen in *alkoholisch-wäßrigem* Medium meist nicht vertragen. Das überschüssige Natriumcyanid wurde mittels  $\text{CO}_2$  in  $\text{NaHCO}_3$  übergeführt, abgetrennt und aus dem Filtrat die Natriumsalze durch Fällung mit Äther gewonnen. Dargestellt wurden die in der Tabelle angeführten Vertreter. Die Cyantriazennatriumsalze stellen lichtgelbe bis rotbraune Pulver dar, sie sich in Wasser mit einem pH um 8 lösen. Ob von dazu befähigten Vertretern mit zwei sauren Gruppen analytisch reine Dinatriumsalze erhalten wurden, kann aus im experimentellen Teil erwähnten Gründen nicht sicher gesagt werden. Jedenfalls sind die entsprechenden Verbindungen (wie III und IV) zur Bildung von Disilbersalzen befähigt. Die wäßrigen Lösungen der Natriumsalze besitzen eine begrenzte Haltbarkeit.

Um einen Einblick in die biochemische-biologische Reaktionsweise der Cyantriazene zu erhalten, wurden zwei derselben (I und II) auf ihr Kupplungsvermögen mit Phenol in Phosphatpuffer (pH 7,2) untersucht. Nach längerem Stehen bei  $20^\circ$  konnten beträchtliche Mengen Kupplungsprodukt nachgewiesen werden (Versuch 11 und 12). Zur Identifizierung des in einem Fall erhaltenen 4-Oxy-4'-sulfonamido-azobenzols (XI) wurde dieses hergestellt (Versuch 13). (Die aus Analogiegründen angenommene 1,4-Substitution des Phenols wurde *nicht* bewiesen.) Auch mit Blutserum erwiesen sich die untersuchten Verbindungen I und II als kupplungsfähig. Über das Schicksal der zweiten Komponente (Cyanamid bzw. Umwandlungsprodukte desselben) kann nichts gesagt werden. Diese Befunde stehen in gewissem Gegensatz zu Angaben von *Wolff* und *Lindenhayn*<sup>4</sup>, welche lediglich in essig- oder mineralsaurem Medium an Phenylecyantriazen I eine rasche Zersetzung zu Diazoniumsalz und Harnstoff feststellen konnten, in alkalischer Lösung jedoch dieses Cyantriazensalz als ziemlich stabil beschrieben. Es stellt somit vielleicht die Kupplungsfähigkeit der Cyantriazene eine Erklärung für ihre antibakterielle Wirksamkeit (siehe unten) dar.

Die bakteriologische Untersuchung einiger dargestellter Cyantriazene ergab als wesentliches Resultat: Es kommt der *Cyantriazengruppe an sich*, unabhängig davon, ob die Einzelvertreter durch Abwandlung von bekannt wirksamen Sulfonamiden oder Sulfonen durch Überführung der Amino- in die Cyantriazengruppe gebildet wurden, oder von unwirksamen Verbindungen stammen, eine antibakterielle Wirksamkeit *in vitro* zu. Dieser in orientierenden Versuchen Dr. *Lechleitners* (am Hygienischen Institut Innsbruck, Vorstand Prof. *Hauptmann*) gewonnene Eindruck konnte durch ausgedehntere Versuche in den wissenschaftlichen Laboratorien der Fa. Hoffmann La Roche & Co., A. G., Basel, erhärtet werden. Leider erwies sich die wirksamste Verbindung, 4-Carbäthoxyphenylecyantriazen-natrium (VI), bei genauerer Prüfung als zu toxisch,

Tabelle I.

Formel	Verb. Nr. (Vers. Nr.)	Azid (g) in Alkohol bzw. Methanol ccm	NaCN (NaOH (g) in Alkohol bzw. Wasser)	Erhitzungsdauer	Ausbeute (Löslichkeit in Wasser)	Summenformel (Molgew.)	Ber. N (Gef. N)	Ber. Ag (Gef. Ag)
$\begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{C}_1 \text{---} \text{C}_2 \text{---} \text{C}_3 \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{CN} \\   \\ \text{Na} \end{array}$								
H—R	I (1)	6 g 60 ccm A	2,7 g	45 Min.	76% (—)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N <sub>4</sub> Ag (253,02)	—	42,64 (42,21)
$\begin{array}{c} \text{HNSO}_2\text{---R} \\   \\ \text{Na} \end{array}$	II (2)	15 g <sup>2</sup> 125 ccm A	7,4 g in 60 ccm W. (3 g in 15 W.)	1/2 Std.	72% (10%)	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SNa <sub>2</sub> (269,2)	26,1 (26,65)	—
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CONSO}_2\text{---R} \\   \\ \text{Na} \end{array}$	III (3)	9,6 g <sup>2</sup> 150 ccm A	2,4 g (0,8 g in 20 A)	2 Stdn.	77% (100%)	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> N <sub>5</sub> SAg <sub>2</sub> (481,01)	—	44,86 (44,20)
$\begin{array}{c} \text{CH---S} \\    \quad \diagup \\ \text{C---NSO}_2\text{---R} \\    \quad   \\ \text{CH---N} \quad \text{Na} \end{array}$	IV (4)	2,9 g <sup>2</sup> 60 ccm M	0,65 g (0,1 g in 5 A)	75 Min.	89% (50%)	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Ag <sub>2</sub> (522,08)	—	41,33 (41,64)
R—S—R	V (5)	1,7 g <sup>2</sup> 30 ccm A	0,8 g	1 1/2 Stdn.	84% (20%)	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>8</sub> SNa <sub>2</sub> (366,31)	30,59 (30,60)	—
R—SO <sub>2</sub> —R	VI (6)	4,5 g <sup>2</sup> 200 ccm A	1,88 g	15 Min.	65% (20%)	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>8</sub> SNa <sub>2</sub> (398,31)	28,13 (27,45)	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C—R	VII (7)	2,7 g <sup>2</sup> 15 ccm A	0,85 g	2 Stdn.	68% (10%)	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> Ag (325,08)	—	33,19 (33,15)
R—R	VIII (8)	2,4 g <sup>2</sup> 85 ccm A	1,2 g	2 Stdn.	73% (1%)	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>8</sub> Na <sub>2</sub> (334,25)	33,53 (34,56)	—
CH <sub>3</sub> O—R	IX (9)	12,12 g <sup>2</sup> 80 ccm A	5,5 g	1 Std.	84% (6,2%)	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ON <sub>4</sub> Ag (283,05)	—	38,11 (38,21)
CH <sub>3</sub> CONH—R	X (10)	4,5 g <sup>7</sup> 45 ccm A	1,4 g	1 Std.	87% (12%)	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>5</sub> Ag (301,07)	—	34,79 (34,36)

<sup>7</sup> Rupe, Ber. dttsch. chem. Ges. 33, 3406 (1900).

so daß eine in vivo-Prüfung sinnlos erschien. Daneben zeichnete sich noch das 4,4'-Bis-cyantriazeno-diphenyl-sulfon-Dinatriumsalz (V) und 4-Sulfonamidophenylcyantriazene-Natriumsalz (II) durch gute Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken, Staphylokokken und hämolytischen Streptokokken aus und schienen zum Teil wirksamer als die Kontrollen mit Promin und Sulfathiazol. Bezüglich der tuberkulostatischen Wirksamkeit ist zu sagen, daß das in der vorigen Arbeit<sup>2</sup> erwähnte 4,4'-Bis-triazido-diphenylsulfon in seiner Wirksamkeit (Hemmung des Typ Humanus in 1:10000, des Typus Bovinus in 1:3000) das Promin, mit dem es verwandt ist, wohl übertrifft, die 4-Aminosalicylsäure aber bei weitem nicht erreicht.

Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. *Lechleitner* (Innsbruck) sowie der Direktion der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, unseren Dank für die bakteriologische Prüfung zum Ausdruck bringen.

### Experimenteller Teil.

(Versuche: Dr. *H. Rager* unter Mitarbeit von *H. Ritter*.)

#### Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Alkalisalze der Cyantriazene.

Die Azide wurden in der 10- bis 40fachen Menge absol. Alkohols gelöst bzw. suspendiert, mit überschüssigem Natriumcyanid versetzt und 15 bis 120 Min. am Rückfluß erhitzt. Im Falle von Verbindungen mit Sulfonamidgruppen wurde die auf sie ber. Menge Alkali, in Alkohol (Versuch 2: Wasser) gelöst, vor der Natriumcyanidzugabe zugegeben. In die erkaltete Reaktionslösung wird bis zur neutralen Reaktion  $\text{CO}_2$  eingeleitet, zur besseren Filtrierbarkeit des  $\text{NaHCO}_3$  erwärmt, von diesem abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingengt. Das durch Fällung mit Äther erhaltene Rohprodukt wird durch fraktioniertes Umfällen aus Alkoholen durch Äther vom anorganischen Salz befreit und von Nebenprodukten gereinigt.

Die Analyse der meist mit Kristalllösungsmittel kristallisierenden Verbindungen bereitete zum Teil Schwierigkeiten, weil die Entfernung desselben manchmal mit beginnenden Zersetzungserscheinungen verbunden war. Besser eignen sich für Analysenzwecke die schwerlöslichen und von Kristalllösungsmitteln freien Silbersalze. Diese entsprachen in ihrer Zusammensetzung bei III und IV Disilbersalzen, während I, VII, IX und X Mono-silbersalze lieferten, was mit den Erwartungen übereinstimmt.

Die Tabelle I faßt Formeln, Ansatz, Erhitzungsdauer, Ausbeute, Löslichkeit und Analysenwerte zusammen; Besonderheiten sind dem Abschnitt Einzelversuche zu entnehmen.

#### Einzelversuche.

##### *Versuch 1. Phenylcyantriazene-Natriumsalz (I) und Silbersalz.*

Zur Darstellung des Silbersalzes wurden 3,45 g Verbindung I in 50 ccm Wasser gelöst und die Lösung von 3,5 g Silbernitrat in 20 ccm Wasser zu-

gesetzt. End-pH 5 bis 6. Nach gründlichem Auswaschen und Trocknen erhält man 4,4 g Phenylcyantriazen-Silber, das ist 85% d. Th. Das Silbersalz ist explosiv.

*Versuch 2. 4-Sulfonamido-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (II).*

Das Rohprodukt wird in 400 ccm absol. Methanol in der Hitze aufgenommen, filtriert, auf zirka 80 ccm im Vak. eingeengt und mit 300 ccm absol. Äther fraktioniert gefällt. Die 10%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von zirka 8,2.

*Versuch 3. 4-(N-acetyl)-sulfonamido-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (III) und Disilbersalz.*

Das Rohprodukt wird in 170 ccm absol. Alkohol gelöst, filtriert und nach Einengen im Vak. auf zirka 50 ccm mit 300 ccm absol. Äther fraktioniert gefällt. Die 1:1-Lösung in Wasser besitzt ein pH von zirka 8.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurden 5,4 g der Verbindung III in 100 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 5,9 g Silbernitrat in 40 ccm Wasser versetzt. End-pH 5 bis 6. Nach gründlichem Auswaschen und Trocknen erhält man 7,9 g 4-(N-acetyl)-sulfonamido-phenylecyantriazen-Disilbersalz, das ist 95% d. Th.

*Versuch 4. 2-(4-Cyantriazen-phenyl-sulfonamido)-thiazol-Natriumsalz (IV) und Disilbersalz.*

Das Rohprodukt wird in 110 ccm absol. Alkohol gelöst, filtriert, im Vak. auf zirka 25 ccm eingeengt und mit 150 ccm absol. Äther fraktioniert gefällt. Die 50%ige wäbr. Lösung ist mit verd. HCl auf pH 7 bis 8 abstumpfbar.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurden 4,35 g der Verbindung IV in 100 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 4,5 g Silbernitrat in 30 ccm Wasser versetzt. End-pH 6. Nach gründlichem Auswaschen und Trocknen erhält man 5,8 g Disilbersalz des 2-(4-Cyantriazen-phenyl-sulfonamido)-thiazols, das ist 85% d. Th.

*Versuch 5. 4,4'-Dicyantriazen-diphenyl-sulfid-Natriumsalz (V).*

Das Rohprodukt wird in 40 ccm absol. Alkohol in der Wärme aufgenommen, filtriert, im Vak. auf zirka 10 ccm eingeengt und mit 150 ccm absol. Äther fraktioniert gefällt. Diese Operation wird nochmals wiederholt. Die 20%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von 7 und zeigt schwache Gasentwicklung.

*Versuch 6. 4,4'-Dicyantriazen-diphenyl-sulfon-Natriumsalz (VI).*

Das Rohprodukt wird in 80 ccm absol. Alkohol gelöst, filtriert, auf zirka 30 ccm im Vak. eingeengt und mit 300 ccm absol. Äther fraktioniert gefällt. Die 20%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von 7 bis 8.

*Versuch 7. 4-Carbäthoxy-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (VII).*

Das Rohprodukt wird in 30 ccm heißem, absol. Alkohol gelöst, filtriert und im Vak. auf zirka 20 ccm eingeengt. Durch fraktionierte Fällung mit 50 ccm absol. Äther wird ein Produkt erhalten, das nochmals auf die gleiche Weise gereinigt wird. Die 10%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von 7 bis 8.

*Versuch 8. 4,4'-Dicyantriazen-biphenyl-Natriumsalz (VIII).*

Das Rohprodukt wird in 60 ccm absol. Methanol gelöst, filtriert und nach Einengen im Vak. auf zirka 20 ccm fraktioniert mit 80 ccm Äther gefällt. Die 1%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von 7 bis 8.

*Versuch 9. 4-Methoxy-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (IX) und Silbersalz.*

Das Rohprodukt wird in 80 ccm absol. Alkohol aufgenommen, filtriert, im Vak. auf zirka 30 ccm eingeengt und fraktioniert mit 250 ccm absol. Äther gefällt. Die 6,2%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von 7 bis 8 und zeigt leichte Gasentwicklung.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurden 0,7 g in 30 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,6 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser versetzt. End-pH 5. Nach gründlichem Auswaschen und Trocknen erhält man 0,70 g Silbersalz, das ist 71% d. Th.

*Versuch 10. 4-Acetamino-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (X) und Silbersalz.*

Das Rohprodukt wird in 50 ccm absol. Alkohol aufgenommen, filtriert und im Vak. auf zirka 20 ccm eingeengt. Darauf wird mit 100 ccm absol. Äther fraktioniert gefällt. Die Substanz riecht nach längerer Lagerung nach Ammoniak. Die 12%ige wäbr. Lösung besitzt ein pH von 7 bis 8.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurden 0,67 g in 30 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,51 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser versetzt. End-pH 5 bis 6. Nach gründlichem Auswaschen und Trocknen erhält man 0,85 g Silbersalz, das ist 93% d. Th.

*Versuch 11. Untersuchung der Kupplungsfähigkeit von Phenylcyantriazen-Natriumsalz (I) mit Phenol.*

0,77 g Phenylcyantriazen-Natriumsalz (I) werden in 6 ccm Phosphatpuffer (pH = 7,2) gelöst und mit 0,46 g Phenol in 5 ccm Wasser versetzt. Nach 4tägigem Stehen wird vom ausgeschiedenen Farbstoff abgesaugt und dieser ausgewaschen und getrocknet. Man erhält 0,52 g 4-Oxyazobenzol, das ist 60% d. Th. Schmp. 152°. Die Identifizierung erfolgte durch Mischschmp. mit einem nach *G. Oddo* und *E. Puxeddu*<sup>6</sup> hergestellten Präparat.

*Versuch 12. Untersuchung der Kupplungsfähigkeit von 4-Sulfonamido-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (II) mit Phenol.*

1,35 g 4-Sulfonamido-phenyl-cyantriazen-Natriumsalz (II) werden in 13,5 ccm Phosphatpuffer (pH = 7,2) gelöst und mit 0,46 g Phenol in 5 ccm Wasser versetzt. Die Lösung wird nach mehrtägigem Stehen mit verd. HCl angesäuert, vom ausgeschiedenen Farbstoff abfiltriert und dieser nach gründlichem Auswaschen getrocknet. Man erhält so 0,72 g 4-Oxy-4'-sulfonamido-azobenzol (XI), das ist 52% d. Th. Nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol erhält man ein bei 262 bis 264° u. Zers. schmelzendes Produkt, das sich mit dem in Versuch 13 hergestellten 4-Oxy-4'-sulfonamido-azobenzol (XI) als identisch erwies.

<sup>6</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2755 (1905).

*Versuch 13. 4-Oxy-4'-sulfonamido-azobenzol (XI).*

3,4 g Sulfanilamid werden in 15 ccm Wasser und 5,2 ccm konz. HCl gelöst und nach starker Kühlung unter Rühren mit einer Lösung von 1,5 g Natriumnitrit in Wasser diazotiert. Diese Diazoniumsalzlösung gießt man unter Kühlung und Rühren zu einer Lösung von 1,9 g Phenol und 1,6 g NaOH in 20 ccm Wasser. Nach 15 Min. Stehen wird die Lösung auf pH 4 bis 5 angesäuert und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Nach Auswaschen und Trocknen erhält man 5,25 g 4-Oxy-4'-sulfonamido-azobenzol, das ist 96% d. Th. Zersp. 262 bis 264°. Zur Analyse wurde der Farbstoff mehrmals aus wäßr. Alkohol umkristallisiert.

$C_{12}H_{11}O_3N_3S$ . Ber. N 15,15. Gef. N 15,10.