

Blindproben mit. Nach kurzem Abkühlen im Eisbad und Alkalisieren mit NaOH wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphase nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 im Rotationsverdampfer i. Vak. abgezogen, der verbleibende Basenrückstand in 1 ml CHCl_3 wieder aufgenommen und dc.

Bei allen untersuchten Proben konnte nur ein Farbfleck gefunden werden. Er besaß den gleichen Rf-Wert (0,78) wie die Kontrollsubstanz L- ψ -Ephedrin. L-Ephedrin zeigte dagegen einen Rf-Wert 0,59*).

Adsorbens: Kieselgel G; Laufmittel: Methanol/Aceton/Ammoniak 25% 85 : 5 : 10 Vol.-Tle.

Sprühmittel: a) 0,2proz. Ninhydrinlösung, b) Chlor/Tolidin-Test¹⁴⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung unserer Untersuchungen.

*) Die Ephedrinvergleichslösung muß frisch bereitet sein.

¹⁴⁾ E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, S. 501.

Anschrift: Univ.-Doz. Dr. H. Schönenberger, 8 München 2, Sophienstraße 10.

[Ph 327]

V. Arieşan, M. Pitea, Z. Cojocaru, M. Moga und C. Mărgineanu
**Sulfonamidformazanderivate und die entsprechenden
Tetrazoliumsalze**

Aus der Pharmazeutischen Fakultät Cluj (S. R. Rumänien), dem Laboratorium für Pharmazeutische Chemie und dem Laboratorium für Mikrobiologie

(Eingegangen am 5. April/15. Juni 1966)

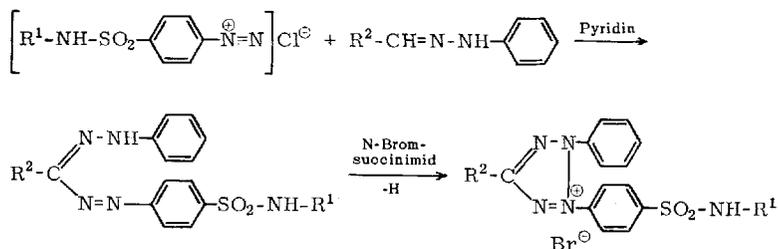
Es wurden Formazane und die entsprechenden Tetrazoliumsalze einiger Sulfonamide hergestellt. Die pharmakologischen Untersuchungen ergaben bei den Formazanen eine bakterio-statische Wirkung.

Da die Wirkung der Sulfonamide weitgehend bestimmt wird durch die Art der Substituenten, wurden in Fortsetzung unserer Arbeiten über Sulfonamide¹⁾ die entsprechenden Formazanderivate und Tetrazoliumsalze dargestellt. Sie wurden auf folgende Weise gewonnen^{2) 3)}:

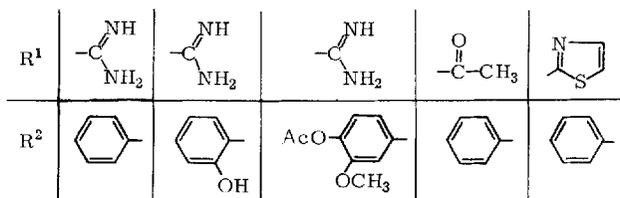
¹⁾ V. Arieşan, F. Danciu, I. Kun, Z. Cojocariu und M. Pitea, Farmacia 7, 429 (1962).

²⁾ Muwaffeh Seyhan, Chem. Ber. 88, 212 (1955).

³⁾ H. Hauptmann und M. Perisse, Chem. Ber. 89, 1081 (1956).



Es wurden folgende Derivate dargestellt:



Die Formazanderivate sind kristalline, rot gefärbte Substanzen, die in Wasser unlöslich, in kaltem Äthanol wenig löslich, dagegen in Aceton und Dioxan leicht löslich sind. Auf Grund ihrer Sulfonamidstruktur lösen sie sich leicht in Laugen und werden durch Zugabe von Mineralsäuren wieder ausgefällt. Mit Metallsalzen werden gefärbte Komplexe erhalten, mit Kupfersalzen blauviolette, mit Nickelsalzen olivgrüne, mit Kobaltsalzen ziegelrote.

Die Formazanderivate wurden mit N-Bromsuccinimid⁴⁾ ⁵⁾ in die entsprechenden Tetrazoliums Salze überführt. Sie konnten teils als Perchlorate, teils als Bromide isoliert werden. Die dargestellten Tetrazoliums Salze sind weiße bis schwach gelblich gefärbte Substanzen. Ihre Struktur wurde durch die rückläufige Reaktion — Überführung in die Formazane mit Ascorbinsäure oder Ammoniumsulfid⁶⁾ in alkalischer Lösung — bewiesen.

Die Tetrazoliums Salze werden zum Nachweis der reduzierenden⁷⁾ Wirkung von Enzymen und Bakterien verwendet. Die von uns dargestellten Substanzen sind von besonderem Interesse, da sie neben dem für Tetrazoliums Salze charakteristischen Redoxpotential eine Sulfonamidstruktur besitzen, die gleichzeitig eine bakterio-statische Wirkung entfaltet.

Die bakteriologischen Untersuchungen wurden an verschiedenen Salmonella-Stämmen und Bakterien wie Bakt. pyocyan., Candida albicans und an penicillin-

⁴⁾ L. Mester und A. Messmer, J. chem. Soc. (London) 1957, 3802.

⁵⁾ L. Mester und A. Maior, C. 1959, 16438.

⁶⁾ B. Hirsch, Liebigs Ann. Chem. 684, 151 (1961).

⁷⁾ St. Secăreanu und E. Botez, Cercetări in seria 2,3,4-aryltetrazonilor. Com. Ses. St. IMF. Cluj 1961.

resistenten wie penicillinempfindlichen Staphylokokken durchgeführt. Die Versuche zeigten, daß man die Bakterien nach ihrer Reduktionsfähigkeit charakterisieren kann. Als besonders empfindlich erwies sich das Tetrazoliumsalz des Sulfathiazols und des Sulfaguanidins. Eine ausgeprägt bakteriostatische Wirkung besitzt das Formazanderivat des Sulfacetamids; es hemmt das Wachstum von penicillinresistenten Staphylokokken, von *Bacillus anthracis* und anderen gram-positiven Bakterien.

Beschreibung der Versuche

C-Phenylformazan des Sulfaguanidins (Ia)

4,65 g (0,02 Mol) Sulfaguanid in 50 ml Wasser und 15 ml konz. Salzsäure gelöst, auf 0° gekühlt und mit einer Lösung von 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser versetzt. Die erhaltene gelbe Lösung wird mit einer auf 0° gekühlten Lösung von 3,92 g (0,02 Mol) Benzaldehydphenylhydrazon in 45 ml Pyridin zusammengegeben. Es fällt sofort ein roter Niederschlag aus. Nach dem Verdünnen mit Wasser und weiterem Stehen in der Kälte wird der Niederschlag abgesaugt und mit einigen ml Äthanol gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert, um das gebildete Natriumchlorid zu lösen, erneut filtriert und aus einer Mischung von Methanol-Aceton umkristallisiert. Rote Kristalle vom Schmp. 249—250°. Ausbeute: 7 g = 80% d. Th.

$C_{20}H_{19}N_7O_2S$ (421,5)	Ber.: N 23,27	S 7,60
	Gef.: N 23,16	S 7,58

C-2-Hydroxyphenylformazan des Sulfaguanidins (IIa)

Das Diazoniumsalz wurde wie Ia dargestellt und mit 4,25 g (0,02 Mol) Salicylaldehydphenylhydrazon in 50 ml Pyridin zusammengegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei Ia. Der rotbraun gefärbte Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Rotbraune Kristalle vom Schmp. 235—236°. Ausbeute: 60% d. Th.

$C_{20}H_{19}N_7O_3S$ (437,5)	Ber.: N 22,41	S 7,31
	Gef.: N 21,72	S 7,42

C-4-Acetoxyphenylformazan des Sulfaguanidins (IIIa)

Die gekühlte Lösung des Diazoniumsalzes des Sulfaguanidins wird allmählich mit 5,68 g (0,02 Mol) Phenylhydrazon des Vanillins in 50 ml Pyridin versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei Ia. Rote Kristalle vom Schmp. 217°. Ausbeute: 6,1 g = 60% d. Th.

$C_{23}H_{23}N_7O_5S$ (509,5)	Ber.: N 19,24	S 6,29
	Gef.: N 19,01	S 6,50

C-Phenylformazan des Sulfacetamids (IVa)

4,28 g (0,02 Mol) Sulfacetamid werden wie bei Ia mit 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit diazotiert und mit 3,92 g Benzaldehydphenylhydrazon in 40 ml Pyridin versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei Ia. Rote Kristalle vom Schmp. 218—219°. Ausbeute: 70% d. Th.

$C_{21}H_{19}N_5O_3S$ (421,5)	Ber.: N 16,61	S 7,60
	Gef.: N 16,46	S 7,61

C-Phenylformazan des Sulfathiazols (Va)

5,1 g (0,02 Mol) Sulfathiazol werden in einer Mischung aus 30 ml Wasser und 10 ml konz. Salzsäure gelöst, mit 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit wie bei Ia diazotiert und mit 3,92 g (0,02 Mol) Benzaldehydphenylhydrazon in 40 ml Pyridin versetzt. Der gebildete

rote Niederschlag wird wie bei Ia gereinigt. Rote Kristalle vom Schmp. 215—216°. Ausbeute: 50% d. Th.

$C_{22}H_{18}N_6O_2S_2$ (462,5)	Ber.: N 18,17	S 13,86
	Gef.: N 18,21	S 13,50

C-Phenyltetrazoliumbromid des Sulfaguanidins (Ib)

4,2 g (0,01 Mol) Ia werden in 50 ml Äthylacetat suspendiert und allmählich mit einer Lösung von 8,9 g (0,05 Mol) N-Bromsuccinimid in 100 ml Äthylacetat versetzt. Es tritt Entfärbung ein. Das ausgefallene Tetrazoliumbromid wird abfiltriert und durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt. Weiße Kristalle vom Schmp. 238—241°. Ausbeute: 4 g = 82% d. Th.

$C_{20}H_{18}N_7O_2S$ Br (500,4)	Ber.: N 19,70	S 6,48
	Gef.: N 20,00	S 6,51

C-2-Hydroxyphenyltetrazoliumperchlorat des Sulfaguanidins (IIb)

4,38 g (0,01 Mol) IIa werden in 60 ml Äthylacetat suspendiert und mit einer Lösung von 8,9 g (0,05 Mol) N-Bromsuccinimid in 100 ml Äthylacetat versetzt. Nach Zugabe von 250 ml Äther fällt das Tetrazoliumbromid aus. Dieses wird erneut in Äthylacetat gelöst und mit 70proz. Perchlorsäure versetzt. Das ausgefallene Perchlorat wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Weißes Pulver, Schmp. unscharf. Ausbeute: 3,9 g = 59% d. Th.

$C_{20}H_{18}N_7O_3S$ (ClO ₄) (535,9)	Ber.: N 18,29	S 5,98
	Gef.: N 18,40	S 6,03

C-4-Acetoxyphenyltetrazoliumperchlorat des Sulfaguanidins (IIIb)

5,0 g (0,01 Mol) IIIa werden in 80 ml Äthylacetat suspendiert und allmählich 100 ml 0,05 m N-Bromsuccinimid (in Äthylacetat) zugefügt. Durch Zugabe von 70proz. Perchlorsäure fällt das Tetrazoliumperchlorat aus, das aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wird. Gelblich weißes Pulver vom Schmp. 170—173°. Ausbeute: 4,5 g = 76% d. Th.

$C_{23}H_{22}N_7O_9S$ Cl (608,0)	Ber.: N 19,30	S 6,31
	Gef.: N 19,01	S 6,70

C-Phenyltetrazoliumbromid des Sulfacetamids (IVb)

4,2 g (0,01 Mol) IVa werden in 80 ml Äthylacetat suspendiert und mit 100 ml einer 0,05 m N-Bromsuccinimid-Lösung in Äthylacetat versetzt. Das gelöste Tetrazoliumbromid wird mit einer Mischung aus Pyridin und Essigsäureanhydrid (1 + 1) ausgefällt. Der abfiltrierte Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 258—260°. Ausbeute: 4 g = 82% d. Th.

$C_{21}H_{18}N_5O_3S$ Br (500,4)	Ber.: N 13,98	S 6,40
	Gef.: N 14,02	S 6,90

C-Phenyltetrazoliumbromid des Sulfathiazols (Vb)

4,6 g (0,01 Mol) Va in 80 Äthylacetat werden mit 0,05 m N-Bromsuccinimid (in Äthylacetat) versetzt. Das Tetrazoliumbromid wird mit Äther ausgefällt und aus absol. Äthanol oder Äthylacetat umkristallisiert. Gelblich-weiße Kristalle vom Schmp. 255—258°. Ausbeute: 55% d. Th.

$C_{22}H_{17}N_6O_2S_2$ Br (541,4)	Ber.: N 15,52	S 11,84
	Gef.: N 16,00	S 11,50