

dampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Es resultierten schöne gelbe Kristallnadeln, die im heißen Wasser und kalten Alkohol löslich sind, unlöslich in Äther. Aus wenig Alkohol Schmp. 197—199° C.

$C_9H_9O_4N_3$ (223,2) Ber.: N 18,78% Gef.: N 18,67%

XII wurde auch erhalten, wenn XI mit wäßrigem konz. Ammoniak oder mit Ammoniakgas in Benzol umgesetzt wurde.

α -(p-Nitrobenzoyl)- α -methylamino-essigsäuremethylamid (XIII)

0,5 g XI vom Schmp. 70—72° C wurden in 20 ccm absol. Benzol übergossen. Hierauf wurden 3 ccm 33%ige wäßrige Methylaminlösung eingetragen und geschüttelt. Es schieden sich momentan gelbliche, schöne Kristallnadeln aus. Nach 24stündigem Stehen wurde abfiltriert. Die Kristalle wurden mit Wasser versetzt, wieder filtriert und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 210—212° C verfilzte Nadeln. Ausbeute 0,4 g.

$C_{11}H_{13}O_4N_3$ (251,2) Ber.: N 16,70% Gef.: N 16,42%

Das Amid ist unlöslich in Benzol, Äther und Toluol, aber gut löslich in Alkoholen und auch heißem Wasser, aus dem es sich umkristallisieren läßt.

α -(p-Nitrobenzoyl)- α -dimethylamino-essigsäuredimethylamid (XIV)

Aus XI in analoger Weise wie XIII, aus Wasser schöne Kristallnadeln vom Schmp. 217° C.

$C_{13}H_{17}O_4N_3$ (279,3) Ber.: N 15,6% Gef.: N 15,54%

Versuche, XI ebenso mit Äthylamin, Diäthylamin und Piperidin umzusetzen, ergaben nur ölarartige, schwer zur Kristallisation zu bringende Produkte. Dagegen ließ sich XI mit Hexamethylenetetramin nach den gewöhnlichen Verfahren in den α -(p-Nitrobenzoyl)- α -amino-essigsäureäthylester überführen und letzterer durch Reduktion mit Natrium in Alkoholen in die p-Nitrophenylserinsäure-äthylester, die Ausgangspunkt weiterer Arbeiten sind.

1249. Josef Klosa

Über einige Kondensationen mit ω -Cyanacetophenon

2. Mitteilung über Synthese von cytotostischen Stoffen¹⁾

(Eingegangen am 30. März 1953)

Die Synthese von cytotostischen Stoffen erstrebt eine Chemotherapie von Tumoren. Allerdings, das Ziel einer spezifischen Beeinflussung der Tumorzelle durch chemische Substanzen ist noch nicht erreicht. Dieses Ziel zu erreichen, ist sehr schwierig, da sich normale Zellen von Tumorzellen nur sehr geringfügig, ja fast gar nicht unterscheiden. Dazu kommt, daß die Tumorzellen gegenüber unseren bekannten chemischen Mitteln, welche zur Beeinflussung von Tumoren therapeutisch verwendet werden, wie Hormonen, N-Lost, den Antagonisten der Folsäure u. a. eine Resistenz einnehmen. II. Lettré²⁾ konnte experimentell eine Resistenzentwicklung gegen Colchicin (einem der stärksten Mitosegifte), Colchicin-derivaten und gegen Patulin erzielen. Diese Resistenzentwicklung ist als Folge eines biologischen Grundgeschehens vorherzusehen³⁾. Patulin aber ist ein Anti-

¹⁾ 1. Mitt. Pharmazie 7, 299 (1952).

²⁾ Naturwissenschaften 39, 117 (1952); derselbe, Deutsch. med. Journ. 3, 414 (1952).

³⁾ J. Klosa, Antibiotika, S. 42, Verlag Technik 1952, Berlin.
derselbe, vgl. Apotheker-Ztg. 3, 17 (1951).

derselbe, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 87, 290 (1948).

biotikum, seine Wirkung mehr bactericid und desinfizierend und ein heftiges Protoplasmagift. Dies ist vom experimentellen Standpunkt aus sehr interessant, als sich so die Möglichkeit bietet, möglichst harmlosere Protoplasmagifte auf eine Antikrebswirkung hin zu untersuchen. Bekanntlich zählen die meisten Phenole zu Protoplasmagiften, aber sie sind nun wiederum zu starke Gifte gegenüber den normalen Zellen. Dagegen sind die Flechtensäuren sehr wenig giftig. Ihre Untersuchung auf eine Mitosewirkung dürfte schon daher von Interesse sein, als viele Flechten sowohl in den nordischen als auch in den slawischen Ländern von der Volksmedizin gegen Krebs verwendet wurden.

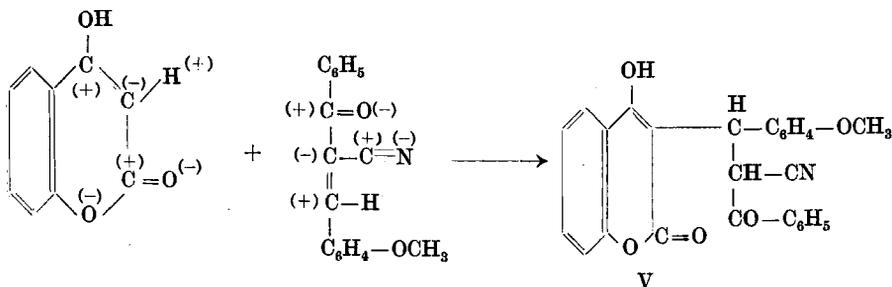
Wenn aber nun einige Protoplasmagifte (wie Patulin) auch Mitosegifte sind, so ist es vorherzusehen, daß keine chemische Substanz, auch wenn sie noch so ungiftig ist und vielleicht als Heilmittel oder dergl. verwendet wird, gegenüber dem Protoplasma der Zellen nicht harmlos zu sein braucht, sondern mannigfaltige Veränderungen in dem Zellgefüge hervorrufen kann. Diese fortlaufenden, ja in Jahrzehnten erzeugten Veränderungen können dann das Substrat zur Entwicklung und Wachstum der Tumoren geben. Damit stehen wir vor zwei wichtigen Fragen:

Eine Chemotherapie muß erstreben, einmal die Ursachen, welche zur Entstehung von einem Geschwulst führen, zu beheben, also das unnatürliche biologische Gleichgewicht wieder in normale Bahnen zu bringen, wobei die Ursache der biologischen Verschiebung des Gleichgewichts sehr mannigfaltig sein kann, und ein andermal die radikale und schnellste Beseitigung der äußeren Merkmale eines Krebses, der Geschwulst. Das erste Ziel ist außerordentlich schwer zu erreichen, und es bietet den synthetischen Chemikern nur einige wenige Anhaltspunkte, um zur Synthese neuer Körper greifen zu können. Die Mediziner fordern daher eine Krebsprophylaxe, eine Vorbeugung der Krebsentstehung durch eine natürliche Lebensmittelführung, die frei von künstlichen Farbstoffen und ähnlichen Zutaten ist. Wenn wir die Entstehung eines Krebses auf eine Verschiebung des biologischen Gleichgewichtes zurückführen, eine Verschiebung, welche durch jahrelange Einnahme von chemischen, nicht indifferenten Substanzen entstanden ist, dann könnte man Krebs auch als eine andere Form einer allergischen Reaktion betrachten. Die Allergie ist sowohl mit biologischen Medikamenten wie auch rein chemischen Körpern, z. B. den Antihistaminen, zu beeinflussen. Demnach ist das Ziel einer radikalen Beeinflussung des Krebses durch chemische Substanzen zwar schwer zu erreichen, aber immerhin erreichbar.

Wir haben uns in dieser Beziehung den Nitrilen zugewandt, welche bekanntlich starke Gifte sind. Das Malonnitril ist wirksam gegen Tumoren, und das 5-Nitrofuranal-malonnitril zeigt eine Wachstumshemmung von Tumoren um 70%⁴⁾, ist aber sehr giftig. Diese gute Wirkung der Nitrile gegen Tumoren könnte nun durch Herabsetzung der Giftigkeit in Form einer besonderen Markierung durch organische Reste behoben werden. In diesem Sinne kondensierten wir ω -Cyanacetophenon (I) mit Aldehyden und Acetessigester nach folgenden Formulierungen:

⁴⁾ E. M. Gal und D. A. Grennberg, J. Amer. chem. Soc. 73, 502 (1951).

Theoretische Erwägungen in Form der Polaritäten

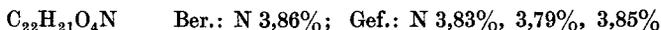


sprechen aber für die Formel B, so daß dem neuen Produkt die Konstitution eines α -Benzoyl- β -(p-methoxyphenyl)- β -[3-(4-oxycumarinyl)]-propionnitril (V) zugeschrieben werden kann. V könnte ein biologisches Interesse als Rattenbekämpfungsmittel erhalten, zumal ähnliche Körper als Antithrombosemittel und Rattenbekämpfungsmittel Verwendung finden⁶). Die Nitrilgruppe könnte hierbei noch den pharmakologischen Effekt stärker zum Ausdruck bringen.

Beschreibung der Versuche

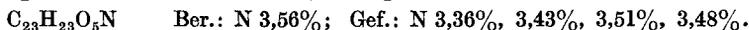
1-Cyano-1-benzoyl-2-phenyl-3-acetyl-(n)-buttersäureäthylester (II)

In 50 ccm abs. Äthanol wurden 2 g I gelöst. Hierauf wurden 2,5 g Acetessigsäureäthylester und 1,6 g Benzaldehyd eingetragen. Die erhaltene Lösung wurde filtriert. In das Filtrat wurden 5 Tropfen Piperidin eingetragen und das Ganze 10 Min. auf 80° C erwärmt. Die Lösung wurde durch die Erwärmung rotbraun. Hierauf wurde erneut Piperidin (5 Tropfen) zugesetzt und 60 Min. auf 60–80° C auf dem Wasserdampfbade erwärmt. Das Reaktionsgut wurde einige Stunden sich selbst überlassen, wobei sich gelbliche, nadelförmige Kristalle abschieden, die abgesaugt und kurz mit kaltem Alkohol gewaschen wurden. Aus den Mutterlaugen konnten nach weiterem Stehen noch weitere Kristallfraktionen erhalten werden. Gesamtausbeute 1,9 g. Schmp. 251–253° C. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Chloroform, Äther, schwer löslich im kalten Alkohol, besser im warmen Methanol und Äthanol, sowie im heißen Eisessig, aber gut löslich in Azeton.



1-Cyano-1-benzoyl-2-(p-methoxyphenyl)-3-acetyl-(n)-buttersäureäthylester (III)

Wurde auf analoge Weise aus I Anisaldehyd und Acetessigsäureäthylester dargestellt. Rohschmp.: 255–257° C, aus Eisessig Schmp. 256–257° C.



Versuche, I auf analoge Weise mit Azetaldehyd, Butylaldehyd, Valerylaldehyd zu kondensieren, verliefen negativ.

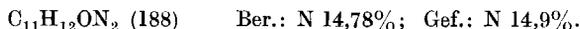
2-Methyl-imidazolin-phenon (IV)

 $(\omega$ -Imidazolin-acetophenon)

10 g I wurden in 100 ccm abs. Äthanol (es kann auch Methanol verwendet werden), welcher mit gasförmiger Salzsäure gesättigt war, gelöst. Das Ganze wurde bei 5° C über Nacht stehen gelassen, wobei sich das Hydrochlorid des Acetophenon-carbonsäureiminoäthylesters in langen Nadeln ausschied. Es wurde abgesaugt und auf Ton getrocknet.

⁶) Vgl. *M. Seidman* und *P. Link*, *J. Amer. chem. Soc.* 74, Nr. 8, 20, April (1952).

Schmp. 148—151° C. Ausbeute 6 g. Diese Menge wurde in 40 ccm abs. Alkohol gelöst und gleichzeitig mit 2 g 80%igem Äthylendiamin versetzt. Es wurde unter Rückfluß auf dem Dampfbade solange gelinde erhitzt, bis keine Ammoniakentwicklung mehr feststellbar war. Bereits während des Erhitzens und noch stärker beim Abkühlen schieden sich weiße, körnige Kristalle aus. Schmp. 211—213° C (= Hydrochlorid des Imidazolins). Ausbeute 2 g. Die Mutterlauge wurde mit dem 5fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Es trat eine teils milchige Trübung auf und dazwischen noch ein fester Niederschlag. Es wurde ausgeäthert, der Äther mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und hierauf abgedampft. Der Rückstand kristallisierte nach kurzer Zeit in körnigen Aggregaten, aus Alkohol und Wasser Schmp. 213—214° C. Gesamtausbeute 3 g.

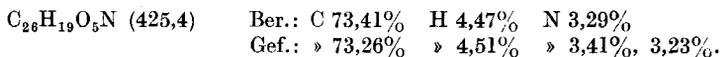


Die Substanz ist unlöslich in Wasser, schwer löslich im kalten, aber gut löslich in warmem Alkohol und gut löslich in Eisessig. In Benzol und Chloroform ist sie mäßig löslich. Das Hydrochlorid ist löslich im warmen Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, Chloroform und Benzol.



α -Benzoyl- β -(p-methoxyphenyl)- β -[3-(4-oxycumarinyl)]-propionitril (V)

1 g α -Benzoyl- β -(p-methoxyphenyl)-acrylsäurenitril und 1,2 g 4-Oxycumarin wurden in 30 ccm 96%igem Alkohol 48 Std. gekocht. Die Lösung wurde hierauf 40 Std. stehen gelassen. Es schieden sich schöne verfilzte Nadeln aus, die aus Alkohol umkristallisiert bei 188—190° C schmolzen. Ausbeute 1,2 g. Löslich im warmen Alkohol, Eisessig und Chloroform.



1250. E. Graf und E. Fiedler

Adsorptionstitrationen von Salzen organischer Basen mittels Silicowolframsäure*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,

Dir. Prof. Dr. R. Dietzel

(Eingegangen am 5. April 1953)

Die bisher nicht bekannte direkte Titration des Kations von Alkaloidsalzen in wäßriger Lösung ohne Isolierung der Base wird mittels 0,05 n-Silicowolframsäure durchgeführt. Ähnlich wie bei den *Fajansschen* Halogenid-Titrationsen werden Adsorptionsindikatoren (hier Metanilgelb und Kongorot) verwendet, jedoch zeigen die Untersuchungen zur Theorie des Umschlages einen von dem *Fajansschen* abweichenden Mechanismus.

Die Zusammensetzung der Niederschläge wurde durch Analysen und konduktometrische Titrationsen ermittelt. Das neue Verfahren ist gerade bei den Salzen extrem schwacher und nicht ausschüttelbarer quartärer Basen besonders gut anwendbar.

Neben natürlichen Alkaloiden sind auch zahlreiche Synthetica (z. B. Aminophenazon, Antihistamine und Curareersatzmittel), ferner Vitamin B₁ nach dieser Methode titrierbar.

*) E. Fiedler, Inaugural-Dissertation Universität Würzburg, Naturwiss. Fakultät, 1953.