

Wissenschaftlicher Teil.

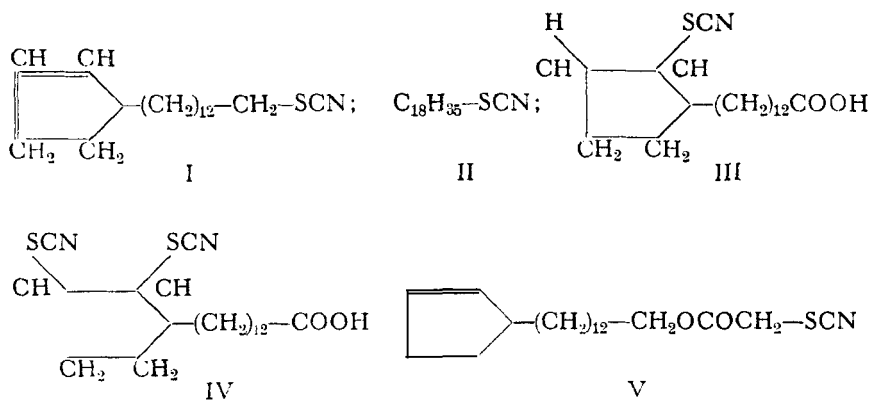
939. Herbert Arnold:

Rhodanierung von N-alkylierten Anilinen und Sulfanilamiden.

(Aus der Chemischen Abteilung des Forschungsinstituts für Chemotherapie zu Frankfurt a. M.)

Eingegangen am 2. Mai 1941.

Von den bisher an leprainfizierten Ratten und Mäusen geprüften organischen Rhodanverbindungen haben das Chaulmoogryl-rhodanid (I) und das Oleylrhodanid (II)¹⁾ eine deutliche Verzögerung des Krankheitsablaufes bewirkt²⁾, während die Rhodan-dihydrochaulmoograsäure (III), die Dirhodan-dihydrochaulmoograsäure (IV)

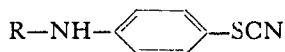


¹⁾ Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold und H. Hippchen J. prakt. Chem., n. F., 155, 216—224 (1940).

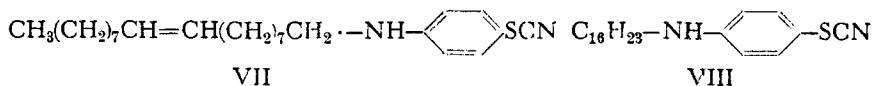
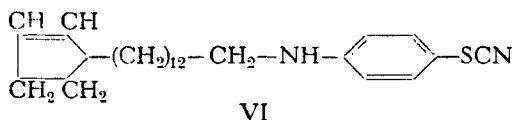
²⁾ R. Kudicke, Med. Welt 14, 30 (1940); Th. Wagner-Jauregg, Arbeiten aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie usw., Frankfurt a. M., Heft 39, 1 (1940).

³⁾ H. Arnold, Arch. d. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 206 (1939).

und ihre Äthylester⁴⁾ sowie der Rhodanessigsäure-chaulmoogrylester (V) keine Wirkung erkennen ließen. Nach diesen Befunden scheint die Haftstelle der Rhodangruppe am Chaulmoogrylrest für das Zustandekommen eines therapeutischen Effektes von Bedeutung zu sein. Es war daher interessant, ob Verbindungen, die neben dem Chaulmoogryl- bzw. Oleylrest noch eine aromatisch gebundene Rhodangruppe enthalten, bei der genannten Infektion eine Wirkung entfalten. Als geeignet erschienen mir die Rhodanierungsprodukte der N-Alkylaniline der Form:



die sich nach den von H. P. Kaufmann und K. Küchler⁴⁾ für die Rhodanierung von Anilin angegebenen Verfahren darstellen lassen. Die N-Alkylierung von Anilin durch direkte Einwirkung der Alkylhalogenide gelingt besonders in der höheren Reihe nicht immer in befriedigender Weise. Dagegen verläuft sie nach dem Verfahren von P. Hepp⁵⁾ mit guten Ausbeuten, wenn man auf die Natriumverbindung des Acetanilids in heißem Xylol die Alkylbromide einwirken läßt und die Reaktionsprodukte anschließend verseift. Bei der Rhodanierung von N-Chaulmoogryl- und N-Oleylanilin könnte die Rhodangruppe sowohl in den Benzolring als auch in die Doppelbindung des Akrylrestes eintreten. Die präparative Schwierigkeit einer nur den Benzolring, nicht aber die aliphatische Doppelbindung angreifenden Rhodanierung ließ sich mit Hilfe der Kupfer-II-rhodanid-Methode von H. P. Kaufmann überwinden. Es gelingt unter Anwendung der für eine Rhodangruppe berechneten Menge Kupfer-II-rhodanid, hauptsächlich die kernrhodanierten Produkte VI und VII:



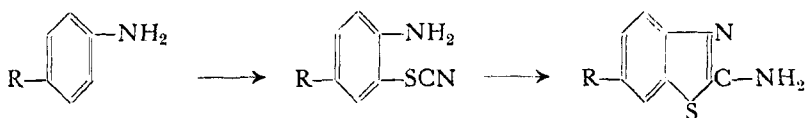
zu erhalten. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht besonders darin, daß man an der Umwandlung des schwarzen Kupfer-II-rhodanides in das weiße Kupfer-I-rhodanid den Fortschritt und die Beendigung der Reaktion beobachten kann. Die Darstellung N-alkylierter Rhodaniline mit gesättigten Alkylresten, z. B. des N-Cetyl-p-rhodanilins (VIII), ließ sich auch mit ätherischer Rhodanlösung nach

⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **67**, 945 (1934).

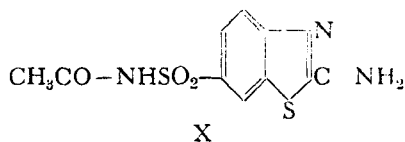
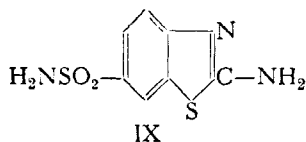
⁵⁾ Ebenda **10**, 328 (1877).

E. Söderbäck⁶⁾ durchführen. N-Chaulmoogrylrhodananilin und N-Cetylrrhodananilin wurden bei Rattenlepra geprüft und erwiesen sich als unwirksam.

Werden p-substituierte Aniline der Rhodanierung unterworfen, so tritt die Rhodangruppe in o-Stellung zur Aminogruppe ein. H. P. Kaufmann und Mitarbeiter (l. c.) konnten an einer Reihe von Beispielen zeigen, daß die o-Rhodananiline sehr leicht, teilweise unter ihren Entstehungsbedingungen, entsprechend dem nachstehenden Formelbild in die isomeren Aminobenzthiazole übergehen:



Diese Reaktion ließ sich mit gutem Erfolg auch auf das in der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen wichtige „Prontosil album“, das p-Sulfanilamid übertragen. Die Bildung des Aminobenzthiazols verläuft hier besonders leicht in siedendem Alkohol. Auch das „Albucid“, das N¹-Acetyl-sulfanilamid, ließ sich leicht in das entsprechende Aminobenzthiazol (X) überführen. Verbindungen mit



freier Rhodangruppe geben nach E. Söderbäck⁷⁾ mit alkalischer Bleitartratlösung eine gelbe Fällung. Diese Probe fiel entsprechend den von H. P. Kaufmann⁸⁾ bei anderen Aminobenzthiazolen gemachten Feststellungen bei den Produkten IX und X negativ aus. Versuche von H. Rauen⁹⁾, das N¹-Dodekanoyl-sulfanilamid zu rhodanieren und zu dem entsprechenden Aminobenzthiazolderivat zu gelangen, verliefen negativ. Der reaktionshemmende Einfluß gewisser Substituenten, auf den H. P. Kaufmann¹⁰⁾ hingewiesen hat, ist hier auf den Dodekanoylrest zurückzuführen.

Therapeutische Versuche, die Prof. Prigge im Staatlichen Institut für experimentelle Therapie mit den Verbindungen IX, X und XI an pneumokokkeninfizierten Mäusen vornahm, ließen keine nennenswerte Wirkung erkennen. Interessant ist, daß die schlechte Verträglichkeit des 2-Amino-6-sulfonamino-benzthiazols und des 2-Amino-6-acetyl-sulfonamino-benzthiazols (X) sich um das 10- bis 20fache ver-

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **419**, 271 (1919).

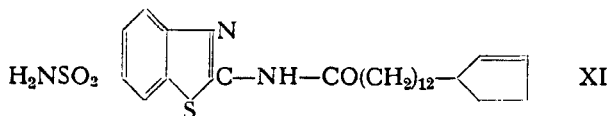
⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. **443**, 156 (1925).

⁸⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **266**, 205 (1928).

⁹⁾ Dissertation Universität Frankfurt a. M. 1941.

¹⁰⁾ Angew. Chem. **54**, 197 (1941).

bessert, wenn die freie Aminogruppe in Stellung 2 durch einen Fettsäurerest, z. B. Chaulmoogrylrest (XI), blockiert ist.



Beschreibung der Versuche.

N-Chaulmoogryl-anilin.

Entsprechend den Angaben von P. Hepp (l. c.) wurden zu 2.3 g in heißem Xylol fein verrührtem Natrium 13.5 g Acetanilid gegeben. Beim guten Durchrühren bildet sich eine voluminöse Masse, der man unter weiterem Erhitzen zum Sieden 30 g Chaulmoogrylbromid in 100 ccm trockenem Xylol tropfenweise zusetzt. Die Reaktion ist bei dauerndem Rühren und Erhitzen (Badtemperatur 140°) nach 5 Stunden beendet. Nach dem Abfiltrieren vom Natriumbromid wird die Xylollösung im Vakuum verdampft und der Rückstand mit einer Lösung von 60 g Kaliumhydroxyd in 500 ccm Äthanol 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wird der Alkohol im Vakuum verdampft, das Verseifungsprodukt mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Es wird mit Äther gut ausgeschüttelt und die ätherische Lösung nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat verdampft. Das vorliegende Öl wird fraktioniert, wobei das Hauptprodukt bei 220° bis 230° (0.15 mm) übergeht; $n_D^{21.5} = 1.5095$; Ausbeute: 20 g = 65% d. Th.

0.821 mg Sbst.: 0.323 ccm N bei 24°/745 mm.

$C_{24}H_{30}N$ (341.3). Ber.: N 4.10. Gef.: N 4.13.

N-Chaulmoogryl-p-rhodan-anilin (VI).

Die Rhodanierung wird mit frisch dargestelltem Kupfer-II-rhodanid nach H. P. Kaufmann (l. c.) durchgeführt. 20 g N-Chaulmoogrylanilin werden in 200 ccm Äthanol gelöst und nach Zusatz von 24 g $Cu(SCN)_2$ 10 Stunden bei Zimmertemperatur verrührt. Das äthanolische Filtrat der Reaktionslösung wird in ein 5faches Volumen Wasser gegossen und das sich dabei abscheidende Rhodanierungsprodukt in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird solange mit Wasser gewaschen, bis im Waschwasser keine Rhodanionen mehr nachweisbar sind. Das nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers unter vermindertem Druck erhaltene Öl erstarrt bei längerem Stehen im Eisschrank. Es wird auf eine vorgekühlte Tonplatte gepreßt, wobei bei weiterem Stehen im Eisschrank ein weißes Pulver herauskommt. Aus heißem Methanol kristallisiert die Substanz in farblosen, filzigen Nadeln, Schmp.: 50° bis 52°.

11.617 mg = 6.891 mg $BaSO_4$.

$C_{25}H_{38}N_2S$ (398.3). Ber.: S 8.03. Gef.: S 8.14.

N-Oleyl-anilin.

Unter den für die Darstellung des N-Chaulmoogrylanilins angegebenen Bedingungen ließen sich bei Anwendung von 2.3 g Natrium, 13.5 g Acetanilid und 33 g Oleylbromid 23 g N-Oleylanilin gewinnen; $K_{p0.15 \text{ mm}} = 235^\circ$ bis 240° ; $n_D^{21} = 1.4990$.

9.470 mg = 0.305 ccm N bei $23^\circ/757 \text{ mm}$.

$C_{24}H_{41}N$ (343.3). Ber.: N 4.08. Gef.: N 3.70.

N-Oleyl-p-rhodan-anilin (VII).

Eine Lösung von 5 g N-Oleylanilin in 50 ccm Essigester wird nach Zugabe von 6 g $Cu(SCN)_2$ unter gutem Rühren langsam auf 60° angewärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird filtriert und der Essigester im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, mit Wasser rhodanfrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Öl erstarrt bei längerem Stehen im Eisschrank und wird dann auf eine vorgekühlte Tonplatte gepreßt, wobei nach weiterem Stehen im Eisschrank das Hauptprodukt als gelb gefärbtes lockeres Pulver herauskommt. Aus Petroläther (50°) kristallisiert das N-Oleyl-p-rhodan-anilin in farblosen kleinen Nadeln; Schmp. 60° bis 62° .

$C_{25}H_{40}N_2S$ (400.3). Ber.: S 7.99. Gef.: S 7.85.

N-Cetyl-p-rhodan-anilin (VIII).

Nach den Angaben von E. Söderbäck (l. c.) nahm die Rhodanierung folgenden Verlauf: Einer Lösung von 5 g Cetylanilin¹¹⁾ in 40 ccm absolutem Äther wurde eine aus 16 g Bleirhodanid und 4 g Brom in 50 ccm absol. Äther bereitete Rhodanlösung zugesetzt. Die Mischung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, wird dann von dem gebildeten Polyrhodan abfiltriert und das ätherische Filtrat rhodanfrei gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers im Vakuum wird die resultierende gelbe Masse unter Zusatz von Tierkohle aus Petroläther (50°) umkristallisiert. Farblose Nadeln; Schmp.: 66° bis 67° .

6.046 mg = 0.423 ccm N bei $24^\circ/752 \text{ mm}$.

$C_{23}H_{38}N_2S$ (374.3). Ber.: N 7.48. Gef.: N 7.95.

2-Amino-6-sulfonamino-benzthiazol (IX).

Unter dauerndem Rühren wird eine Lösung von 5 g p-Sulfanilsäureamid („Prontosil album“) in 50 ccm Alkohol mit 10.5 g frisch dargestelltem Kupfer-II-rhodanid langsam zum Sieden erhitzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionslösung zentrifugiert und die klare alkoholische Lösung im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird mit 100 ccm kalter 2.0-n-HCl gut verrieben. Dabei geht alles bis auf ge-

¹¹⁾ Bergmann, J. chem. Soc. 1939, 4.

ringe Mengen Polyrhodan in Lösung. Nach dem Filtrieren wird die klare salzsaure Lösung durch Zusatz fester Soda schwach alkalisiert. Dabei kommt es zur Abscheidung eines schwach gelblich gefärbten Produktes, das nach einigem Stehen abgenutscht und mit Wasser gewaschen wird. Nach dem Trocknen über P_2O_5 im evakuierten Exsikkator wird das Rohprodukt mit wenig Aceton verrieben, wobei unverändertes Ausgangsprodukt in Lösung geht. Das Reaktionsprodukt löst sich erst in der Wärme in überschüssigem Aceton. Es wird aus der durch Einengen auf dem Wasserbad erhaltenen übersättigten Lösung durch Zugabe von Petroläther (50°) bis zur deutlichen Trübung und Abkühlen im Eisschrank zur Kristallisation gebracht. Farblose Nadeln; Schmp. unter Zersetzung bei 278° bis 280°.

0.263 mg = 12.490 mg $BaSO_4$.

$C_7H_7O_2N_3S_2$ (229.2). Ber.: S 27.90. Gef.: S 27.38.

2-Chaulmoogroylamino-6-sulfonamino-benzthiazol (XI).

5 g 2-Amino-6-sulfonamino-benzthiazol werden in 60 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 70 ccm trockenem Benzol verdünnt. Dieser Lösung werden unter dauerndem Rühren und Erhitzen zum Sieden 30 g Chaulmoograsäurechlorid in 30 ccm trockenem Benzol zugetropft. Dann wird die Reaktion unter Rühren und Erhitzen unter Rückfluß 24 Stunden fortgesetzt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung von geringen Mengen eines am Boden des Reaktionsgefäßes haftenden zähen Öles abgegossen und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird mehrmals mit Äther verrieben und das trockene Produkt zweimal aus Aceton umkristallisiert. Es zeigt nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator folgende Schmelzdaten: Sintert unter brauner Verfärbung ab 210°, schmilzt bei 217° bis 218°.

5.450 mg = 10.690 mg $BaSO_4$.

$C_{25}H_{37}O_3N_3S_2$ (491.4). Ber.: S 13.06. Gef.: S 13.16.

2-Amino-6-acetylsulfonamino-benzthiazol (X).

Unter den für die Darstellung des 2-Amino-6-sulfonamino-benzthiazols angegebenen Bedingungen werden 5 g p-Aminobenzolsulfonsäureacetamid („Albucid“) mit 10.5 g Kupfer-II-rhodanid zur Reaktion gebracht. Der Rückstand der alkoholischen Lösung wird mit 100 ccm 2.0-n-HCl erwärmt und filtriert. Beim Alkalisieren des salzsauren Filtrates mit fester Soda bleibt unverändertes Ausgangsprodukt in Lösung, während das in verdünnter Soda unlösliche Reaktionsprodukt abgeschieden wird. Die weitere Reinigung erfolgt durch Lösen in Alkohol unter Erhitzen mit Tierkohle und Versetzen des heißen Filtrates mit Petroläther (50°) bis zur Trübung. Beim Stehen im Eisschrank kommt es dann als feines Pulver zur Abscheidung. Schmp. 265° bis 267° unter Zersetzung.

6.895 mg = 12.200 mg $BaSO_4$.

$C_9H_9O_3N_3S_2$ (271.2). Ber.: S 23.70. Gef.: S 24.29.