

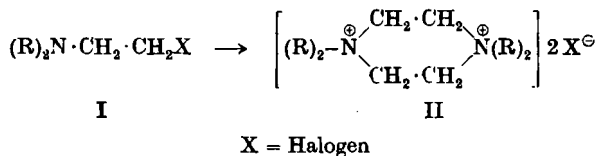
260. Franz Runge, Heinz-Joachim Engelbrecht und Gerhard Preusser:*) Die Kondensation von Sulfimidsalzen mit basisch substituierten Alkylhalogeniden

[Aus dem Institut für Technische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und dem Forschungslaboratorium des VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben]

(Eingegangen am 15. Juni 1953)

Bei der Kondensation der Alkalisalze von Sulfimiden mit β -Aminoalkylhalogeniden können 3 Reaktionsprodukte entstehen, deren Konstitution aufgeklärt wird.

Es ist bekannt, daß β -Dialkylamino-äthylhalogenide (I, R = Alkyl, X = Halogen) bei Aufbewahrung, Erwärmung oder Einwirkung von Lösungsmitteln zu Piperazoniumsalzen (II, R u. X wie bei I) dimerisieren können¹⁾:



Im Jahre 1950 beobachtete der eine von uns (E.), daß *N*-[β -Diäthylamino-äthyl]-diaryl-sulfimide sich beim Erhitzen über ihre Schmelzpunkte in neue Substanzen verwandeln, die bei anscheinend gleicher Summenformel und gleichem Mol.-Gew. völlig andere physikalische und chemische Eigenschaften zeigten.

Nunmehr konnten wir feststellen, daß Verbindungen dieser Art [I; R = Alkyl, X = $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Ar})_2$, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{Alk})_2$ u. ä.], von denen wir eine größere Anzahl zum Zwecke der Prüfung ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften synthetisierten, unter bestimmten Bedingungen zu analogen Piperazoniumsalzen dimerisieren, in denen sinngemäß statt der Halogene die Sulfimidreste als Anionen fungieren (II; R u. X wie bei I). Ähnliche Verhältnisse fanden wir auch an entsprechend substituierten Sulfocarbonimiden (I; R = Alkyl; X = Ar·SO₂·N·CO·Ar).

Die Umlagerung der Sulfimid-Derivate fand so leicht statt, daß sie bereits bei ihrer Herstellung, die uns durch Kondensation der Alkalisalze entsprechender Sulfimide mit den betreffenden β -Dialkylamino-äthylhalogeniden in siedendem Benzol, Toluol oder Xylol gelang, zu beobachten war.

Bei der eingehenden Untersuchung der Kondensation von Bis-[4-chlorphenyl]-sulfimid-natrium mit β -Diäthylamino-äthylchlorid unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnten wir jedoch außer den erwarteten Ver-

*) Dissertat. Halle, 1952.

¹⁾ L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **87**, 3507 [1904]; L. Knorr, H. Hörlein u. P. Roth, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 3136 [1905]; A. C. Gough u. H. King, J. chem. Soc. [London] **1928**, 2437; J. P. Mason u. H. W. Block, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1443 [1940].

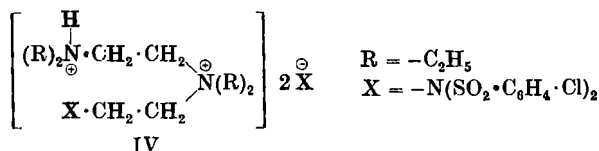
2. Aus Tetraäthyl-piperazonium-dichlorid mit 2 Moll. Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid-natrium in wäßriger Lösung wurde II in sehr guter Ausbeute erhalten.

Für III:

1. Bei Behandlung von III mit verd. Salzsäure fand überraschenderweise keine Zerlegung dieses Salzes statt, sondern durch Aufnahme von 1 Mol. Chlorwasserstoff pro Mol. bildete sich ein Hydrochlorid von III.

2. Läßt man alkoholische Kalilauge bei Raumtemperatur auf die Lösung von III in Aceton einwirken, so wird von den beiden im Molekül enthaltenen Sulfimid-Resten auch bei Anwendung eines Überschusses an Kalilauge nur einer – der als Anion fungierende – als Kaliumsalz erhalten. Der zweite wurde nicht angegriffen, so daß angenommen werden muß, daß derselbe homöopolar im Molekül gebunden ist. Die Isolierung und Identifizierung der bei der Spaltung notwendigerweise gebildeten quartären Ammoniumbase glückte nicht.

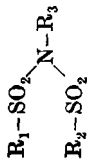
3. Die Synthese von III gelang nicht, jedoch war es möglich, I durch Umsetzung von mit Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in dessen Sulfimidsalz $[(R)_2N^{\oplus}H \cdot CH_2 \cdot CH_2X]X^{\ominus}$ (R und X wie oben) überzuführen und dieses mit der freien Base I zur Reaktion zu bringen. Nach 20stdg. Kochen in Aceton konnte IV isoliert werden. Andererseits konnte auch III durch Umsetzung mit Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in IV übergeführt werden. Die erhaltenen Produkte waren identisch.



Um dem Einwand zu begegnen, daß IV bei der Synthese aus I und I-Sulfimidsalz durch Dimerisierung des eingesetzten I zu III und nachfolgende Wanderung der Sulfimidsäure von I weg zu III entstanden sein könnte, wurde geprüft, ob sich IV auch aus III in Aceton-Lösung bei Gegenwart des Sulfimidsalzes von I bilden würde. Dies war jedoch nicht der Fall.

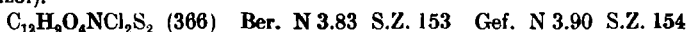
Beschreibung der Versuche

Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid: Zu einer Lösung von 10.7 g Ammoniumchlorid in 280 ccm Wasser läßt man eine Lösung von 93 g 4-Chlor-benzolsulfochlorid in 80 ccm Aceton langsam unter Rühren zutropfen. Unter fortwährendem Rühren wird das Gemisch durch tropfenweise Zugabe von 10 n Natronlauge zuerst bei 0° und schließlich – wenn bei 0° keine Lauge mehr verbraucht wird – bei 20–25° dauernd so alkalisch gehalten, daß Phenolphthaleinpapier gerade noch rot gefärbt wird. Gegen Ende der Reaktion erhöht man die Temperatur bis zum Sieden des Kolbeninhaltes und destilliert dann das Aceton weitgehend ab. Hierbei geht das während der Reaktion gebildete und größtenteils ausgefallene Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid-natrium in Lösung und kristallisiert beim Erkalten der wäßr. Lösung wieder aus. Man kristallisiert aus Wasser um und trocknet bei 100°; Ausb. 70.2 g (91% d.Th.).

Tafel 2. Analog *N*-[β -Diäthylamino-äthyl]-bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid dargestellte Verbindungen,

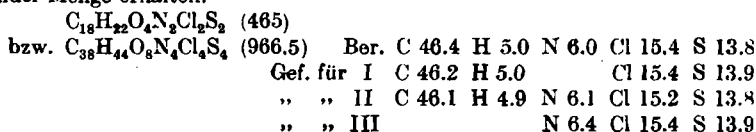
R_1	R_2	R_3	Schmp. Base	Schmp. Hydrochlorid	Schmp. d. Umlagerungsverb. entspr. II	III
4-Methyl-phenyl	4-Methyl-phenyl	β -Diäthylamino-äthyl	82–83°	189–190°	232–233°	142–143°
3,4-Dichlor-phenyl	3,4-Dichlor-phenyl	"	92–93°	163–164°	240–241°	
Phenyl	4-Methyl-phenyl	"		174–175°	173–174°	
Phenyl	Benzyl	"	96–97°	174–175°	224–225°	
4-Chlor-phenyl	Benzyl	"	66–67°	174–175°	206–207°	
3,4-Dichlor-phenyl	Benzyl	"		163–164°	205–206°	
Methyl	Phenyl	"	73–74°		158–159°	
Methyl	4-Chlor-phenyl	"	65–66°	128–129°	172–173°	
4-Methyl-phenyl	Benzyl	"	86–87°	177–178°	220–221°	
Methyl	4-Methyl-phenyl	"	72–73°	133–134°	141–142°	
Methyl	Methyl	"		212°	195–196°	
Äthyl	Äthyl	"		175–176°	164–165°	
4-Chlor-phenyl	4-Chlor-phenyl	<i>N</i> - β -Piperidino-äthyl	138–139°	214–215°	246–247°	
4-Methyl-phenyl	4-Methyl-phenyl	"	106–107°	228–229°	212–213°	
Phenyl	Phenyl	"		183–184°	187–188°	
Phenyl	Benzyl	"		184–185°	255–256°	
Phenyl	Methyl	"	102–103°	180–181°	164–165°	
4-Chlor-phenyl	4-Chlor-phenyl	<i>N</i> - β -Morpholino-äthyl	154–155°	207–208°	250–251°	
4-Methyl-phenyl	4-Methyl-phenyl	"	136–137°	219–220°	244–245°	
Methyl	Phenyl	"	93–94°	188–189°		
Phenyl	Phenyl	"	97–98°	207–208°	190–191°	
Phenyl	Phenyl	β -Di- <i>n</i> -butylamino-äthyl		120–121°	174–175°	
4-Chlor-phenyl	4-Chlor-phenyl	β -Di- <i>n</i> -butylamino-äthyl		150–151°	209–210°	
Phenyl	Phenyl	β -Diäthylamino-methyl-äthyl		164–165°		
4-Chlor-phenyl	4-Chlor-phenyl	β -Diäthylamino-methyl-äthyl		150–151°		

Aus der heißen wäßr. Lösung des Natriumsalzes kann man das freie Sulfimid durch Zugabe von Salzsäure als dichten, weißen Niederschlag quantitativ fällen. Schm. 206 bis 207° (Benzol).



N-[β -Diäthylamino-äthyl]-bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid und Umlagerungsprodukte (I, II u. III; R = -C₂H₅, X = -N(SO₂-C₆H₄-Cl)₂): Ein Gemisch von 18 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid-natrium, 6.8 g β -Diäthylamino-äthylchlorid und 150 ccm trockenem Benzol hält man 5 Stdn. unter Rühren im Sieden. Nach dem Erkalten wird von einem geringen Rückstand (4.55 g, während nur 2.8 g NaCl zu erwarten sind) abfiltriert. Bei der Umkristallisation dieses Rückstandes aus Wasser erhält man 0.8 g farbloser Nadeln, die bei 199–200° schmelzen (II). Vom Filtrat destilliert man das Benzol unter vermindertem Druck ab. Das zurückbleibende Öl erstarrt beim Anreiben kristallin. Dieses Kristallinat kocht man viermal mit je 150 ccm Äther aus, filtriert die äther. Lösung und dampft den Äther ab. Es bleibt ein zähes, farbloses Öl zurück, das beim Anreiben kristallisiert und nach der Umkristallisation aus wenig Methanol bei 101–102° schmilzt (I). Der Rückstand der Ätherextraktion wird dreimal mit je 150 ccm Aceton ausgekocht, die erhaltene Aceton-Lösung filtriert und mit Wasser versetzt. Das hierbei ausfallende Kristallpulver wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 3.5 g farbloser Nadeln erhält, die bei 151–152° schmelzen (III). Den Rückstand der Acetonbehandlung kristallisiert man aus Wasser um, wobei nochmals 0.2 g der bei 199–200° schmelzenden Verbindung erhalten werden. Ausb. an I 12 g (55.6% d.Th.), an II 1 g (5.1% d.Th.), an III 3.5 g (16.2% d.Th.).

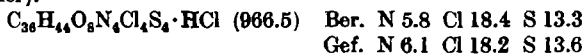
Verlängert man die Reaktionszeit auf 12 Stdn., so erhält man III als Hauptprodukt. Bei Verwendung von siedendem Xylol als Reaktionsmedium wird dagegen II in überwiegender Menge erhalten.



Zerlegung von II mit Salzsäure: 2 g II werden 48 Stdn. der Einwirkung von 200 ccm 5-proz. Salzsäure bei 20–25° ausgesetzt, wobei man das Gemisch ab und zu umschüttelt. Der unlösliche kristalline Anteil wird abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 206–207°. Misch-Schmp. mit Bis-4-[chlor-phenyl]-sulfimid 206 bis 207°. Das salzsaure Filtrat wird auf dem Dampfbad zur Trockne eingedampft, wobei ein farbloser, salzartiger Rückstand bleibt. Man kristallisiert aus einem Äthanol + Äther-Gemisch um; Schmp. 310° (Zers.). In ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften stimmt diese Verbindung mit Tetraäthyl-piperazonium-dichlorid (hergestellt durch Kochen von β -Diäthylamino-äthylchlorid in Äthanol; 96% Ausb.) überein.

Darstellung von II: 2.7 g Tetraäthyl-piperazonium-dichlorid werden in 10 ccm Wasser gelöst und die Lösung auf 60–70° erwärmt. Hierzu fügt man unter Schütteln eine auf 80° erwärmte Lösung von 7.8 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid-natrium in 30 ccm Wasser. Das ausfallende farblose Öl erstarrt sofort und schmilzt nach der Umkristallisation aus verd. Isopropanol bei 199–200°. Die Verbindung ist mit II identisch (Misch-Schmp. 199–200°); Ausb. 8.2 g (88.2% d.Th.).

Behandlung von III mit Salzsäure (Bildung des Hydrochlorids von III): 2 g III werden mit 20 ccm 5-proz. Salzsäure übergossen und das Gemisch 48 Stdn. stehen gelassen (ab und zu umschütteln). Man erhält ein krist. Produkt vom Schmp. 181–182° (Äthanol + Äther).



Zerlegung von III mit Kalilauge: 9.3 g III werden in 30 ccm Aceton gelöst. Zu dieser klaren Lösung läßt man unter Rühren aus einer Bürette 20 ccm alkohol. Kalilauge (1/2 n) zuzießen. Hierbei scheidet sich sofort das im Alkohol + Aceton-Gemisch

unlösliche Kaliumsalz von Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in farblosen Blättchen ab. Man läßt 1 Stde. stehen, saugt die Kristalle ab, wäscht mit Aceton und trocknet bei 100°; Ausb. 3.93 g. Bei Zugabe von 40 ccm $\frac{1}{2}n$ alkohol. Kalilauge zur gleichen Menge III erhält man 3.95 g. (Bei Abspaltung eines Sulfimid-Restes sind theoretisch 4.04 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid-kalium zu erwarten, bei zwei das Doppelte.)

Darstellung von IV aus III: 4.65 g III werden in 25 ccm Aceton gelöst und hierzu bei 30–40° eine Lösung von 2 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in 10 ccm Aceton gegeben. Nach dem Versetzen der vereinigten Lösungen mit Äther kristallisieren farblose, zu Drusen vereinigte Nadeln vom Schmp. 119–120° (Methanol + Äther); Ausb. 5 g (77% d.Th.).

$C_{48}H_{53}O_{12}N_5Cl_6S_6$ (1296) Ber. C 44.4 H 4.1 N 5.4

Gef. C 44.7 H 4.2 N 5.5

Synthese von IV: 7.5 g N-[β -Diäthylamino-äthyl]-bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid (I) werden in 20 ccm Aceton gelöst und hierzu eine Lösung von 5.9 g Bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid in 15 ccm Aceton gegeben. Bei anteilweisem Zusatz von Äther zu den vereinigten Aceton-Lösungen kristallisiert das Sulfimidsalz von I in farblosen Nadeln aus. Man trocknet bei 95–100°. Ausb. 10 g (74.6% d.Th.); Schmp. 139–140°.

$C_{30}H_{31}O_8N_3Cl_4S_4$ (831) Ber. C 43.3 H 3.7 N 5.1 Gef. C 43.2 H 3.7 N 5.3

4.5 g dieses Salzes und 2.52 g N-[β -Diäthylamino-äthyl]-bis-[4-chlor-phenyl]-sulfimid (I) werden in 30 ccm Aceton gelöst, die Lösung wird 22 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Durch anteilweisen Zusatz von Äther zur Reaktionslösung erhält man zunächst geringe Mengen eines öligen Produktes (nicht näher untersucht), dann kleine Anteile der Verb. II (Schmp. 199–200°) und schließlich als Hauptprodukt IV. Ausb. 3.2 g (45.7% d.Th.); Schmp. 119–120° (Aceton + Äther), Misch-Schmp. mit dem aus III hergestellten Produkt 119–120°.

261. Friedrich Cramer: Über Einschlußverbindungen, V. Mittel.*): Basenkatalyse durch innermolekulare Hohlräume

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 28. August 1953)

α -Oxyketone werden bei der Bildung von Einschlußverbindungen mit Cyclodextrin in die Endiole umgelagert, die leicht oxydiert werden. Der Hohlraum im Cyclodextrin katalysiert daher die Oxydation von α -Ketolen topochemisch.

Der Hohlraum einer Einschlußverbindung stellt einen Ort hoher Elektronendichte dar, der sich in vieler Beziehung wie ein Elektronendonator verhält. Man kann daher die Hohlräume solcher Verbindungen als Basen im Sinne von Brønsted und Lewis¹⁾ auffassen. Experimentell konnten wir zeigen, daß Salze basischer Farbstoffe in Lösungen von Cyclodextrinen in die Farbbasen übergeführt werden²⁾, daß *p*-Nitro-phenol in die „*aci*“-Form umgelagert wird²⁾ und daß die protonen-katalysierte Emulsinspaltung gehemmt wird*). Nach H. Sobotka³⁾ werden in den Choleinsäuren enolisierbare Adden-

*) IV. Mittel: Liebigs Ann. Chem. **579**, 17 [1953].

1) J. Bjerrum, Angew. Chem. **63**, 527 [1951].

2) F. Cramer, Chem. Ber. **84**, 851 [1951].

3) H. Sobotka u. S. Kahn, Biochem. J. **26**, 898 [1932].