

## 191. Helmuth Scheibler, Ernst Keintzel\*) und Klaus Falk\*\*): Über die Sulfonierungsprodukte des 2-Acetyl-amino-thiophens und die Darstellung der 2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Universität  
Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 18. Juni 1954)

Die Versuchsbedingungen für die Bildung der einzelnen bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf 2-Acetyl-amino-thiophen entstehenden Sulfonsäuren wurden ausgearbeitet und diese in Form der freien Säuren isoliert. Aus 2-Amino-thiophen-disulfonsäure-(3.5) wurde über die Diazoverbindung Thiophen-disulfonsäure-(3.5), aus 2-Acetyl-amino-sulfonsäure-(5) die 2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5) dargestellt. Diese unterscheidet sich in ihren chemischen Eigenschaften deutlich von der Sulfanilsäure, dem entsprechenden Benzolderivat.

In der Absicht, 2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5), das Thiophenisologe der Sulfanilsäure, darzustellen, haben wir die Einwirkung von Schwefelsäure auf 2-Acetyl-amino-thiophen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht. Bereits C. H. Hurd und H. M. Priestley<sup>1)</sup> erhielten bei der Sulfonierung von 2-Acetyl-amino-thiophen mit konz. Schwefelsäure 2-Acetyl-amino-thiophen-sulfonsäure-(5) und mit rauchender Schwefelsäure eine 2-Acetyl-amino-thiophen-disulfonsäure, die sie beide als Bariumsalze isolierten. Die Reaktionstemperatur betrug jedesmal 25°. Wie wir fanden, wird bei höherer Temperatur die Acetylgruppe abgespalten und 2-Amino-thiophen-disulfonsäure-(3.5) gebildet, die als solche in kristallisiertem Zustand isoliert wurde. Die ebenso wie Anilin-disulfonsäure-(2.4) in Wasser leicht lösliche Verbindung läßt sich diazotieren und ergibt dann mit Dimethylanilin einen roten Azofarbstoff. Durch Verkochen der isolierten Diazoverbindung mit Alkohol wird diese in eine Thiophendisulfonsäure umgewandelt (als Bariumsalz isoliert). Es ist anzunehmen, daß bei der Sulfonierung des 2-Acetyl-amino-thiophens zunächst eine Sulfonsäuregruppe in die noch freie  $\alpha$ -Stellung (5-Stellung) eintritt, während die zweite wahrscheinlich die 3-Stellung einnimmt. Es ist in der Benzol- und Thiophenreihe niemals beobachtet worden, daß bei direkter Sulfonierung 2 Sulfonsäuregruppen an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden werden. Demnach dürfte es sich bei der erhaltenen Thiophen-disulfonsäure um die Thiophen-disulfonsäure-(2.4) handeln<sup>2)</sup>.

Die von C. H. Hurd und H. M. Priestley<sup>1)</sup> als Bariumsalz erhaltene 2-Acetyl-amino-thiophen-sulfonsäure-(5) wurde aus dem Sulfonierungsgemisch als freie Säure isoliert. Dies war erforderlich für die Darstellung des 2-Acetyl-amino-thiophen-sulfonsäure-(5)-chlorids, das zur Umwandlung in die Sulfonamide benötigt wurde<sup>3)</sup>. Die Abspaltung der Acetylgruppe aus 2-Acetyl-

\*) E. Keintzel, Dissertat., Technische Hochschule Berlin-Charlottenburg, 1944.

\*\*\*) K. Falk, Diplomarb., Technische Universität Berlin-Charlottenburg, 1951.

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **69**, 863 [1947].

<sup>2)</sup> Über die 3 verschiedenen Thiophen-disulfonsäuren vergl. H. D. Hartough, Thiophene and its Derivatives, Interscience Publishers, Inc., New York 1952, S. 420.

<sup>3)</sup> Vergl. H. Scheibler u. K. Falk, Chem. Ber. **87**, 1186 [1954] (folgende Mittel.).

amino-thiophen-sulfonsäure-(5) gelang ohne tiefgreifende Zersetzung durch mehrstündiges Kochen mit Alkohol. Die unter Abspaltung von Essigester aus der alkoholischen Lösung ausfallende sirupöse Substanz hat ganz andere Eigenschaften als Sulfanilsäure. Die thiophenisolige Verbindung ist in Wasser leicht löslich, zeigt keine Neigung zu kristallisieren und läßt sich auch durch Umfällen nicht reinigen. Sie bildet ein saures Bariumsalz.

Während bisher meist die Ähnlichkeiten von Thiophen- und den entsprechenden Benzolverbindungen hervorgehoben worden sind, haben biochemische und pharmakologische Untersuchungen in neuerer Zeit gezeigt, daß die Annahme einer Gleichwertigkeit des Thiophen- und Benzolrings nicht allgemein gültig ist<sup>4</sup>). 2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5) und *p*-Amino-benzolsulfonsäure unterscheiden sich nun auch in ihren rein chemischen Eigenschaften, so daß eine weitere eingehende Untersuchung des Thiophenisologen der Sulfanilsäure wünschenswert erscheint.

#### Beschreibung der Versuche

2-Amino-thiophen-disulfonsäure-(3.5): a) 0.10 g 2-Acetylamino-thiophen wurden in 1 ccm in Äther klar löslicher 100-proz. Schwefelsäure (aus konz. Schwefelsäure und Oleum hergestellt) gelöst und 5 Min. auf 100° (im siedenden Wasserbad) erhitzt. Nach dem Erkalten fiel auf Zusatz von absol. Äther ein farbloses, mikrokristallines Pulver aus, das auf einer Tonfritte abfiltriert und gründlich mit Äther ausgewaschen und dann getrocknet wurde. Ausb. 0.16 g (89% d.Th.). Die Sulfonsäure ist in Wasser leicht löslich.

Das Bariumsalz wurde durch Sättigen der siedenden wäßr. Lösung mit Bariumcarbonat und Eindampfen des Filtrats hergestellt.

$\text{BaC}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{NS}_3 + \text{H}_2\text{O}$  (413.6) Ber. Ba 33.21 N 3.39 Gef. Ba 33.59 N 3.56

b) 0.1 g 2-Acetylamino-thiophen wurden in 1 ccm 100-proz. Schwefelsäure gelöst und im Wasserbad 30 Min. auf 50° erwärmt.

Bariumsalz:

$\text{BaC}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{NS}_3 + \text{H}_2\text{O}$  (413.6) Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  4.36 Ba 33.21 Gef.  $\text{H}_2\text{O}$  4.60 Ba 32.22

Das über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 100°/15 Torr getrocknete Salz wurde analysiert:

$\text{BaC}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{NS}_3$  (395.6) Ber. C 12.14 H 1.01 N 3.54 Gef. C 12.09 H 0.79 N 3.62

Die 2-Amino-thiophen-disulfonsäure-(3.5) läßt sich diazotieren, wie die Bildung eines Azofarbstoffes anzeigt.

0.1 g wurden in wenig Wasser gelöst, mit einigen Tropfen Dimethylanilin versetzt und dann unter Kühlung mit einer Natriumnitrit-Lösung zusammengebracht. Die sofort auftretende tiefrote Färbung zeigte die Bildung eines Azofarbstoffes an, der nach Entfernung des überschüss. Dimethylanilins mit Äther, nach dem Eindampfen mit Alkohol extrahierbar war. Das beim Verdampfen des Alkohols als rotes Pulver erhaltene Natrium- salz des Azofarbstoffes war in Wasser mit tieferer Farbe löslich. Auf Zusatz von Mineralsäure wurde der Azofarbstoff unter Entfärbung zersetzt, denn beim Alkaliachmachen trat keine Rotfärbung mehr auf.

Thiophen-disulfonsäure-(2.4) aus 2-Amino-thiophen-disulfonsäure-(3.5): 0.2 g 2-Amino-thiophen-disulfonsäure-(3.5) wurden in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit einigen Tropfen alkohol. Salzsäure versetzt. Dann wurden unter Eiskühlung 0.2 g Äthylnitrit zugegeben. Die so gebildete Diazo-thiophen-disulfonsäure blieb in Alkohol gelöst. Nach 1/2stdg. Kochen unter Rückfluß wurde der Alkohol verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit überschüss. Bariumcarbonat gekocht. Das durch Eindampfen des Filtrats erhaltene Bariumsalz war stickstofffrei.

$\text{BaC}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{S}_3$  (399.6) Ber. Ba 34.37 Gef. 34.93

<sup>4</sup>) H. D. Hartough, Thiophene and its Derivatives, Interscience Publishers, Inc., New York 1952, S. 29.

2-Acetyl-amino-thiophen-sulfonsäure-(5) wurde durch Einwirkung von 40 ccm 100-proz. Schwefelsäure auf 10 g 2-Acetyl-amino-thiophen bei 25° und 25 Min. Reaktionsdauer dargestellt. Anschließendes Ausfällen durch Eingießen in 750 ccm absol. Äther lieferte 15.7 g (Ausb. 80% d.Th.) farblose, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Kristalle, die gründlich mit Äther ausgewaschen wurden und dann im Exsiccator haltbar waren.

Bariumsalz:

$\text{BaC}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_2\text{S}_4 + \text{H}_2\text{O}$  (595.9) Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  3.02 Gef.  $\text{H}_2\text{O}$  3.00  
 Das über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 100°/15 Torr getrocknete Salz wurde analysiert:  
 $\text{BaC}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_2\text{S}_4$  (577.8) Ber. C 24.94 H 2.09 N 4.85 Ba 23.77  $\text{CH}_3\text{CO}$  14.91  
 Gef. C 24.82 H 2.10 N 4.58 Ba 22.20  $\text{CH}_3\text{CO}$  14.99

2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5): 1.0 g 2-Acetyl-amino-thiophen-sulfonsäure-(5) wurden in 3 ccm absol. Alkohol gelöst und unter Rückfluß 5 Stdn. gekocht. Nach 30 Min. begann die Abscheidung einer bräunlich-grünen sirupösen Substanz, die nach dem Abkühlen erstarrte, abgesaugt und mit Alkohol, dann mit Äther ausgewaschen wurde; Ausb. 0.31 g (38% d.Th.). Das erste Filtrat roch stark nach Essigester. Die in Wasser leicht lösliche 2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5) wurde nicht kristallisiert erhalten und ließ sich auch durch Umfällen nicht reinigen.

Bariumsalz:

$\text{BaC}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{S}_8 + 2\text{H}_2\text{O}$  (888.21) Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  4.06 Gef.  $\text{H}_2\text{O}$  4.20  
 Das über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei 100°/15 Torr getrocknete Salz wurde analysiert.  
 $\text{BaC}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{S}_8$  (852.0) Ber. C 22.55 H 2.13 N 6.58 Ba 16.12  
 Gef. C 22.16 H 2.18 N 6.62 Ba 16.03

0.1 g 2-Amino-thiophen-sulfonsäure-(5) wurden in wenig Wasser gelöst und einige Tropfen einer Lösung von Dimethylanilin in verd. Salzsäure zugegeben. Als unter Kühlung mit Natriumnitrit versetzt wurde, trat sofort eine tiefrote Färbung auf, die die Bildung eines Azofarbstoffes anzeigte.

## 192. Helmuth Scheibler und Klaus Falk\*): Über Sulfonamide der Thiophenreihe\*\*\*) \*\*\*)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 18. Juni 1954)

Aus der 2-Acetyl-amino-thiophen-sulfonsäure-(5) wurde das Sulfonsäurechlorid dargestellt, aus dem das Sulfonamid, das Sulfanilid, das Sulfonamidopyridin-Derivat und der Sulfonsäure-äthylester erhalten wurden.

Im 2-Sulfanilamido-thiophen ist ein Sulfonamid bekannt geworden, das den Thiophenring gebunden an das Stickstoffatom der Amidgruppe enthält<sup>1)</sup>. Obwohl die Thiophenisologen von den meisten therapeutisch wichtigen Benzolderivaten hergestellt worden sind, fehlen noch die Thiophenverbindungen, die der Sulfanilsäure\*\*), dem Sulfanilamid und seinen Derivaten entsprechen<sup>2)</sup>.

\*) K. Falk, Dissertat., Technische Universität Berlin-Charlottenburg, 1953.

\*\*) Vergl. H. Scheibler, E. Keintzel u. K. Falk, Chem. Ber. 87, 1184 [1954], vorstehend.

\*\*\*) Vorgetragen auf der Nordwestdeutschen Chemiedozententagung in Aachen am 1. bis 2. 5. 1953 (Referat Angew. Chem. 65, 321 [1953]).

<sup>1)</sup> R. W. Bost u. C. F. Starnes, J. Amer. chem. Soc. 63, 1885 [1941].

<sup>2)</sup> H. D. Hartough, Thiophene and its Derivatives, Interscience Publishers, Inc., New York 1952, S. 29.