

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. H_2O 3.02 Gef. H_2O 3.00
 Das über P_2O_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 CH_3CO 14.91
 Gef. C 24.82 H 2.10 N 4.58 Ba 22.20 CH_3CO 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. H_2O 4.06 Gef. H_2O 4.20
 Das über P_2O_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 enthält¹⁾. Obwohl die Thiophenisologen von den meisten therapeutisch wichtigen Benzolderivaten hergestellt worden sind, fehlen noch die Thiophenverbindungen, die der Sulfanilsäure**), dem Sulfanilamid und seinen Derivaten entsprechen²⁾.

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

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

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

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

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

Die Darstellung einer Amino-thiophen-sulfonsäure, entsprechend der bekannten Darstellung von Sulfanilsäure aus Anilin und Schwefelsäure, ist nicht möglich wegen der Unbeständigkeit der Aminoderivate des Thiophens. Zur Synthese der Sulfonamide der Thiophenreihe muß daher von 2-Acetylamino-thiophen ausgegangen werden. Zunächst wurde versucht, 2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5)-chlorid in Analogie zur Darstellung von *p*-Acetylamino-benzol-sulfonsäure-chlorid aus Acetanilid und Chlorsulfonsäure³⁾ zu gewinnen. Unter den vorsichtigen Bedingungen, die erforderlich waren, um Verharzung zu vermeiden, trat aber nicht die gewünschte Reaktion ein.

Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen wurde gefunden, daß sich 2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5)-chlorid in kristallisiertem Zustand gewinnen läßt durch Behandlung der freien Sulfonsäure mit Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid⁴⁾.

Zur Umwandlung in die Sulfonamide wurde das Sulfonsäurechlorid mit Ammoniak, mit Anilin und mit 2-Amino-pyridin umgesetzt. Ferner ist noch 2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5)-äthylester dargestellt worden. Diese Verbindungen mit Ausnahme des Pyridin-Derivats zeigen Schmelzpunkte, die nahe bei denen der entsprechenden Benzolverbindungen liegen, wie sich aus der folgenden Zusammenstellung ergibt:

Derivate der		
<i>p</i> -Acetylamino-benzol-sulfonsäure		2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5)
Chlorid	149°	139–141°
Amid	219°	212–214°
Anilid	214°	218–220°
Pyridin-Derivat des Sulfonsäureamids	224°	243,5–245,5°
Äthylester	115°	106–108°

Die Abspaltung der Acetylgruppe aus diesen Derivaten der 2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5), die bei den entsprechenden Benzolverbindungen durch Kochen mit verd. Salzsäure leicht zu bewirken ist, stieß auf Schwierigkeiten. Während bei vorsichtigem Arbeiten unter milden Bedingungen keine nennenswerte Reaktion eintrat, bewirkten stärkere Verseifungsmittel, saure sowohl als alkalische, bei höherer Temperatur eine unter Verharzung erfolgende Zersetzung. Hierbei findet Aufspaltung des Thiophenrings unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff bzw. Alkalihydrosulfid statt. Die Unbeständigkeit dieser Verbindungen ist verständlich, da auch Amino-thiophen leicht zersetzlich und dessen Salze wenig beständig sind. Haltbar ist nur das Doppelsalz des 2-Amino-thiophen-hydrochlorids mit Zinn(IV)-chlorid⁵⁾.

2-Acetylamino-thiophen-sulfonamid-(5) und 2-Acetylamino-thiophen-*N'*-pyridyl-(2)-sulfonsäureamid wurden *in vitro* auf ihre bakterio-statischen Wirkungen hin untersucht. Es wurde die wachstumshemmende Konzentration in 5-proz. Hottinger-Bouillon mit und ohne Zusatz von Pferdeserum gegen Aronson-Streptokokken bestimmt. Es zeigte sich, daß beide Substanzen nur etwa $\frac{1}{4}$ der Wirksamkeit des zum Vergleich herangezogenen Globucids besaßen:

Amid	1:5000	Methylpyrimal	1:10000
Pyridin-Derivat	1:3000	Globucid	1:20000

Auf dem gleichen Nährboden wurde mit und ohne Zusatz von 5% Pferdeserum die Wirksamkeit gegen Tuberkelbazillen (*Typ humanus*) untersucht. Beide Substanzen blieben bis zu einer Verdünnung von 1:1000 praktisch ohne Wirkung.

³⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. 1, 8 [1932].

⁴⁾ E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 605 [1905].

⁵⁾ W. Steinkopf, Liebigs Ann. Chem. 403, 17 [1914].

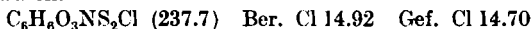
Herrn Prof. Dr. K. Junkmann von der Schering-A.G., Berlin-West, der die chemotherapeutische Untersuchung der Substanzen ermöglichte, danken wir für sein Entgegenkommen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir bestens für die Gewährung eines Stipendiums an den einen von uns.

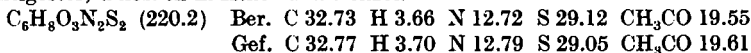
Beschreibung der Versuche

2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5)-chlorid wurde durch 24stdg. Schütteln bei Zimmertemperatur von 20 g Phosphorpentachlorid mit 10 g 2-Acetylaminothiophen-sulfonsäure-(5), gelöst in 75 g Acetylchlorid, erhalten. Die klare, dunkelrote Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der kristallin erstarrte Rückstand auf Ton abgepreßt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausb. 6.5 g (35.3% d.Th.).

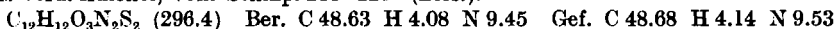
Aus Benzol kristallisierten farblose Blättchen vom Schmp. 139–141° (Zers.), die leicht löslich in Aceton, Dioxan und Essigester, löslich in Äther und heißem Benzol und unlöslich in Wasser waren.



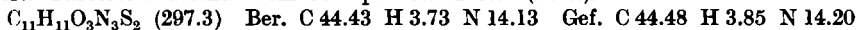
2-Acetylamino-thiophen-sulfonamid-(5) entstand beim Einleiten von Ammoniak in die äther. Lösung (500 ccm) von 6.5 g rohem Sulfonsäurechlorid (Ausb. 3.5–4 g). Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde aus Wasser umkristallisiert: Farblose Nadeln vom Schmp. 212–214° (Zers.); löslich in heißem Wasser, Aceton, Dioxan und Essigester, unlöslich in Äther und Benzol.



2-Acetylamino-thiophen-sulfanilid-(5) wurde durch Zusatz von 10 g Anilin zur äther. Lösung des rohen Sulfonsäurechlorids dargestellt; der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand mit verd. Essigsäure gewaschen; Ausb. 5 g farblose Nadeln (aus verd. Alkohol) vom Schmp. 218–220° (Zers.).



2-Acetamino-thiophen-*N'*-pyridyl-(2)-sulfonsäure-(5)-amid wurde in gleicher Weise mit 4.5 g 2-Amino-pyridin erhalten; Ausb. 5.3 g. In Wasser und organ. Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Nach Umfällen aus der Lösung in verd. Natronlauge mit Essigsäure wurde aus siedendem Aceton und Alkohol mehrmals umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 243.5–245.5° (Zers.).



2-Acetylamino-thiophen-sulfonsäure-(5)-äthylester: 2 g gereinigtes Sulfonsäurechlorid wurden in 20 ccm absol. Alkohol gelöst und bei 50° mit einer Lösung von 0.2 g Natrium in 20 ccm absol. Alkohol versetzt, vom Natriumchlorid getrennt und Alkohol i. Vak. abgesaugt. Das zurückbleibende grünliche Produkt, das nach Zugabe von Wasser erstarrte, wurde aus heißem Benzol mehrmals umkristallisiert; farblose Nadeln vom Schmp. 106–108° (Zers.).

