

## GERWALT ZINNER

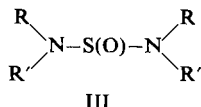
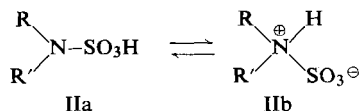
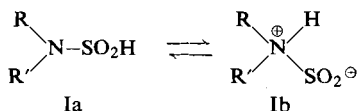
## Zur Kenntnis der Ester-amide der schwefligen Säure und der Stabilität der N-S-Bindung

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie  
der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 5. Februar 1958)

Durch Einwirkung von Chlorsulfinsäureestern (IV) auf prim. und sek. Amine lassen sich *N*-alkylierte Schwefligsäure-ester-amide (V bzw. XIX) erhalten. Ihre Eigenschaften und die der „Thionylamine“ (XX) werden beschrieben. Es wird an Beispielen gezeigt, daß sich die N-S-Bindung um so schwerer hydrolysieren läßt, je höher die Oxydationsstufe des beteiligten Schwefelatoms ist.

*N*-Alkylierte Schwefligsäure-mono-amide (Thionamidsäuren) (I) sind schon lange bekannt; sie wurden wohl erstmals von MICHAELIS<sup>1)</sup> durch Behandeln prim. und sek. Amine mit Schwefeldioxyd hergestellt. Sie zeigen keine sauren Eigenschaften und dürften im festen Zustand, in dem sie keinen definierten Schmp. besitzen, in einer betainartigen Form Ib vorliegen, wie sie für die Sulfamidssäuren (II) als IIb formuliert werden kann<sup>2,3)</sup>. Die Thionamidsäuren zersetzen sich schon in wäßriger Lösung und besitzen sogar im Vakuumexsikkator nur eine geringe Beständigkeit, indem sie unter Schwefeldioxydabspaltung in das betreffende thionamidsaure Alkylamin übergehen. Derivate sind m. W. bisher noch nicht bekanntgeworden, wenn man von den Schwefligsäure-diamiden (III) absieht, welche sich aber an feuchter Luft ebenfalls zu thionamidsauren Alkylaminen zersetzen<sup>4)</sup>.



R = Alkyl oder Aryl  
R' = Alkyl, Aryl oder H

Es gelang nun, durch Einwirkung von Chlorsulfinsäureestern (IV) in absol. Äther bei 0° auf sek. aliphatische Amine im Mol.-Verhältnis 1:2 die als Ester-amide der schwefligen Säure anzusehenden *N,N*-Dialkyl-thionamidsäureester (V) in guten Aus-

1) A. MICHAELIS, Liebigs Ann. Chem. **274**, 173 [1893]; A. MICHAELIS und O. STORBECK, ebenda **274**, 187 [1893].

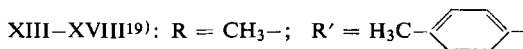
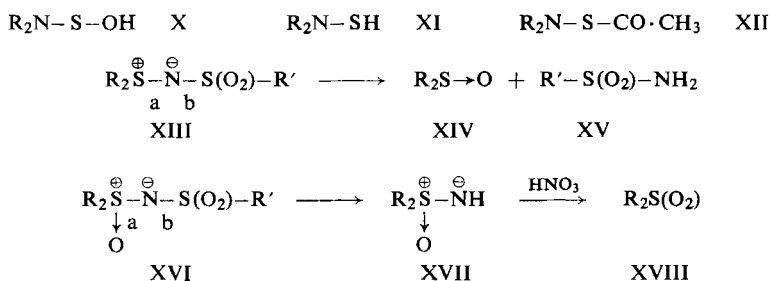
2) G. ZINNER, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **291/63**, 7 [1958].

3) Für die unsubstituierte Amidosulfonsäure s. P. BAUMGARTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 820 [1929]; H. SIEBERT, Z. anorg. allg. Chem. **292**, 167 [1957].

4) A. MICHAELIS, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 1012 [1895].



Verbindung XIII<sup>14)</sup> führte die Hydrolyse<sup>14, 15)</sup> tatsächlich schon bei milden Bedingungen unter Bildung des Sulfoxyds XIV und des Sulfonamids XV zur Lösung der Bindung a), also derjenigen Bindung, deren S-Atom die niedrigere Oxydationsstufe besitzt. In der Verbindung XVI<sup>16, 17)</sup> sind dagegen in Übereinstimmung mit der gleich hohen Oxydationszahl beider S-Atome beide N—S-Bindungen so stabil, daß eine Aufspaltung nur mit konz. Schwefelsäure gelang<sup>17)</sup> und zu den physiologisch interessanten<sup>18)</sup> Sulfoximinen XVII führte. Diese Verbindungen wurden in Ausbeuten von 30—40% isoliert, so daß damit zu rechnen ist, daß die Hydrolyse zum gleichen Anteil auch die Bindung a) gespalten hat, was wegen der gleichen Oxydationsstufe beider S-Atome auch zu erwarten ist. Die Sulfoximine XVII besitzen eine extrem säurebeständige N—S-Bindung, die allerdings durch den oxydierenden Angriff von Salpetersäure unter Übergang in das Sulfon XVIII gelöst werden kann<sup>17)</sup>.



Bei der Oxydation von V mit Jodlösung tritt selbst im Hydrogencarbonat-Puffer Aufspaltung der N—S-Bindung ein, so daß die Verbindungen glatt zum Sulfat oxydiert werden, was zu ihrer Gehaltsbestimmung dienen kann.

Im Gegensatz zu den sehr beständigen Dialkyl-thionamidsäureestern V sind die entsprechenden Monoalkyl-Verbindungen XIX aus prim. Aminen sehr unbeständig. Als einzige Verbindung konnte bisher *N*-Äthyl-thionamidsäure-äthylester in analysenreinem Zustand gewonnen werden. Bei der Einwirkung von IV auf *n*-Butylamin wurde lediglich eine Verbindung der Zusammensetzung C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NOS erhalten, bei der es sich vermutlich um das noch unbekannt Thionyl-*n*-butylamin (XXa) handelt. Diese leichte Abspaltbarkeit von Alkohol würde eine Erklärung dafür abgeben, daß es nicht gelang, an Thionylanilin (XXb) Alkohol anzulagern<sup>20)</sup>. Dies zeigt sehr deutlich, daß

<sup>14)</sup> D. S. TARBELL und C. WEAVER, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2939 [1941].

<sup>15)</sup> S. a. J. HOLLOWAY, J. KENYON und H. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] **1928**, 3000 (und zwar 3006).

<sup>16)</sup> H. R. BENTLEY und J. K. WHITEHEAD, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2081.

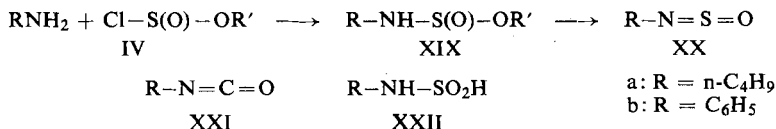
<sup>17)</sup> H. R. BENTLEY und J. K. WHITEHEAD, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1572.

<sup>18)</sup> H. R. BENTLEY und Mitarbb., Nature [London] **165**, 150 [1950]; L. REINER und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **72**, 2297 [1950].

<sup>19)</sup> Zur besseren Übersicht wurde die N—S-Bindung zwitterionisch geschrieben, die S—O-Bindung dagegen nicht.

<sup>20)</sup> A. MICHAELIS und R. HERZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 3480 [1890]; A. MICHAELIS, ebenda **24**, 745 [1891]; über Thionylamine s. a. A. MICHAELIS und O. STORBECK, ebenda **24**, 756 [1891].

die „Thionylamine“ XX nur noch rein formal als C→S-Analoga der Isocyansäure-ester XXI angesehen werden dürfen. Als einzige der (mit XXI so zahlreich durchführbaren) Anlagerungsreaktionen gelang in methanolischer Lösung die Anlagerung der berechneten Menge Wasser an XXa zu einer Substanz C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, die sich auch durch Einwirkung von Schwefeldioxyd auf eine ätherische Lösung von n-Butylamin gewinnen läßt und darum als Schwefligsäure-mono-n-butylamid XXII: R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (s. a. I) anzusprechen sein wird.



Die Umsetzungen mit „Thionylaminen“ und Thionamidsäureestern werden fortgesetzt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danke ich sehr herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit durch Gewährung einer Sachbeihilfe.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Sämtliche für S angegebene Analysenwerte beziehen sich nicht auf die Titrationsergebnisse, sondern Verbrennung in der Parr-Bombe und anschließende gravimetrische Bestimmung.

*N,N*-Pentamethylen-thionamidsäure-äthylester (*V*: R<sub>2</sub> = -[CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>-; R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): Zu 17.0 g Piperidin in 75 ccm absol. Äther fügt man unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise eine Lösung von 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21)</sup> in 25 ccm absol. Äther, löst tags darauf das abgeschiedene Salz durch wenig Wasser und trocknet die Ätherschicht mit Natriumsulfat. Der nach dem Absaugen des Äthers verbleibende Rückstand wird destilliert. Sdp.<sub>10</sub> 108°, farbl. Öl von angenehmem Geruch. Ausb. 10.6 g (60% d. Th.).

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (177.3) Ber. C 47.44 H 8.53 N 7.90 S 18.09  
Gef. C 47.49 H 8.56 N 7.68 S 18.22

*Oxydation mit Jod*: 113.4 mg des Esters wurden in 5 ccm Methanol gelöst und mit 25 ccm n/10 J versetzt. Nach 15 Min. wurde mit n/10 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zurücktitriert: Verbrauch 12.3 ccm n/10 J (ber. 12.3 ccm).

Beim Versetzen von etwa 0.5 g Ester in 1 ccm Wasser mit 1 ccm n HCl trat schon in der Kälte Geruch nach SO<sub>2</sub> auf.

Etwa 0.5 g Ester wurden in 1 ccm Wasser mit 1 ccm n NaOH versetzt: Bei leichtem Erwärmen trat intensiver Geruch nach Piperidin auf; angefeuchtetes Indikatorpapier zeigte alkalische Reaktion der entweichenden Dämpfe an.

*N,N*-Pentamethylen-thionamidsäure-methylester (*V*: R<sub>2</sub> = -[CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>-; R' = CH<sub>3</sub>): Nach der gleichen Vorschrift aus 17.0 g Piperidin und 12.0 g Chlorsulfinsäure-methylester<sup>21)</sup>. Farbl. Öl von angenehmem Geruch, Sdp.<sub>10</sub> 100–101°. Ausb. 9.3 g (57% d. Th.).

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (163.2) Ber. C 44.10 H 8.03 N 8.58 S 19.64  
Gef. C 44.35 H 8.12 N 8.59 S 19.58

*Oxydation mit Jod*: 105.0 mg Ester wurden behandelt wie oben beschrieben; Verbrauch bei der Jodtitration: 12.7 ccm n/10 J (ber. 12.9 ccm).

<sup>21)</sup> W. VOSS und E. BLANKE, Liebigs Ann. Chem. **485**, 258 [1931].

*N,N*-Diäthyl-thionamidsäure-äthylester (*V*:  $R, R' = C_2H_5$ ): Nach der gleichen Vorschrift aus 15.0 g wasserfreiem Diäthylamin und 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21</sup>). Farbl. Öl von angenehmem Geruch, Sdp.<sub>10</sub> 80°. Ausb. 9.5 g (58 % d. Th.).

$C_6H_{15}NO_2S$  (165.3) Ber. N 8.84 S 19.40 Gef. N 8.57 S 19.29

*Oxydation mit Jod*: 78.4 mg Ester wurden behandelt wie oben beschrieben; Verbrauch bei der Jodtitration: 9.4 ccm  $n_{10}$  J (ber. 9.5 ccm).

*N,N*-Diäthyl-thionamidsäure-methylester (*V*:  $R = C_2H_5$ ;  $R' = CH_3$ ): Nach der gleichen Vorschrift aus 15.0 g wasserfreiem Diäthylamin und 12.0 g Chlorsulfinsäure-methylester<sup>21</sup>). Farbl. Öl von angenehmem Geruch, Sdp.<sub>10</sub> 73–74°. Ausb. 8.6 g (57 % d. Th.).

$C_5H_{13}NO_2S$  (151.2) Ber. S 21.20 Gef. S 20.84

*Oxydation mit Jod*: 127.8 mg Ester wurden behandelt wie oben beschrieben; Verbrauch bei der Jodtitration: 17.0 ccm  $n_{10}$  J (ber. 16.9 ccm).

*N,N*-Di-*n*-propyl-thionamidsäure-äthylester (*V*:  $R = n-C_3H_7$ ;  $R' = C_2H_5$ ): Nach der gleichen Vorschrift aus 20.0 g Di-*n*-propylamin und 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21</sup>). Farbl. Öl von angenehmem Geruch, Sdp.<sub>11</sub> 104°. Ausb. 12.0 g (62 % d. Th.).

$C_8H_{19}NO_2S$  (193.3) Ber. S 16.59 Gef. S 16.38

*Oxydation mit Jod*: 108.4 mg Ester wurden behandelt wie oben beschrieben; Verbrauch bei der Jodtitration: 11.0 ccm  $n_{10}$  J (ber. 11.2 ccm).

*N*-Methyl-*N*-phenyl-thionamidsäure-äthylester (*V*:  $R_2N = (CH_3)(C_6H_5)N$ ;  $R' = C_2H_5$ ): Nach der gleichen Vorschrift aus 22.0 g *N*-Methyl-anilin und 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21</sup>). Der rote, ölige Ätherrückstand lieferte, fraktioniert destilliert, nach schleichendem Vorlauf, der aus roten, nicht in engen Grenzen destillierbaren Ölen bestand, ein gelb-orange gefärbtes Öl vom Sdp.<sub>10</sub> 144–146°. Nochmalige Destillation: Sdp.<sub>10</sub> 142°. Ausb. 2.2 g (11 % d. Th.). Die Analysenwerte stimmen nur in grober Näherung auf das erwartete Produkt:

$C_9H_{13}NO_2S$  (199.3) Ber. C 54.25 H 6.58 N 7.03 S 16.09  
Gef. C 57.25 H 6.95 N 8.65 S 14.01

*Oxydation mit Jod*: 136.2 mg Ester wurden behandelt wie oben beschrieben; Verbrauch bei der Jodtitration: 10.8 ccm  $n_{10}$  J (ber. 13.6 ccm).

*N*-Äthyl-thionamidsäure-äthylester (*XIX*:  $R, R' = C_2H_5$ ): Eine Lösung von 9.0 g wasserfreiem Äthylamin in 50 ccm absol. Äther wurde bei  $-10^\circ$  unter ständigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21</sup>) in 25 ccm absol. Äther versetzt. Am andern Morgen wurde das ausgeschiedene Salz abfiltriert, mit absol. Äther ausgewaschen und die Ätherlösung 6 Stdn. über  $Na_2SO_4$  stehengelassen. Der nach dem Abdestillieren des Äthers bei  $50^\circ$  erhaltene Rückstand wurde unter Feuchtigkeitsausschluß destilliert. Eigentümlich riechendes farbl. Öl, welches rasch gelblich wurde und beim Aufbewahren zu einer dunklen Schmiere erstarrte. Sdp.<sub>15</sub> 52°. Ausb. 5.2 g (38 % d. Th.).

$C_4H_{11}NO_2S$  (137.2) Ber. C 35.01 H 8.08 N 10.20 S 23.37  
Gef. C 35.03 H 7.49 N 9.99 S 23.20

Der Destillationsrückstand, eine braunschwarze Schmiere, konnte nicht identifiziert werden.

*Einwirkung von Chlorsulfinsäure-äthylester auf n-Propylamin*: Nach der gleichen Vorschrift wurden 12.0 g *n*-Propylamin mit 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21</sup>) umgesetzt. Farbl. Öl vom Sdp.<sub>15</sub> 42–44°, welches rasch gelblich wurde und sich in einem Falle sehr heftig zersetzte. Eine Menge von etwa 20 mg zertrümmerte bei der Verbrennungsanalyse durch Explosion das Quarzrohr einer Halbmikro-Verbrennungseinrichtung.

*Einwirkung von Chlorsulfinsäure-äthylester auf n-Butylamin:* Nach der gleichen Vorschrift wurden 15.0 g n-Butylamin mit 13.0 g Chlorsulfinsäure-äthylester<sup>21)</sup> umgesetzt. Die bei 36–44°/10 Torr übergehende Fraktion wurde nochmals destilliert: Farbl. Öl von eigenartigem Geruch, das nach 2 Stdn. eine gelbe Farbe angenommen hatte und sich beim Aufbewahren zu einer schmierigen braun-schwarzen Masse zersetzte. Sdp.<sub>10</sub> 38°. Ausb. 4.9 g (38% d. Th.).

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NOS (119.2) Ber. C 40.31 H 7.16 N 11.75 S 26.97

Gef. C 40.67 H 7.90 N 11.85 S 26.45

Mol.-Gew. (kryoskop. in Benzol) 129.9

*Oxydation mit Jod:* 100.8 mg der Verbindung wurden behandelt wie oben beschrieben; Verbrauch bei der Jodtitration: 17.2 ccm *n*/<sub>10</sub> J (ber. 17.0 ccm).

*Anlagerung von Wasser:* 4.8 g der frisch destillierten Substanz wurden in 15 ccm Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 0.72 g Wasser in 5 ccm Methanol versetzt. Nach dem Absaugen des Methanols verblieb eine farbl., schmierige Masse, die in dünner Schicht im Vakuumexsikkator zu fast farbl., sehr hygroskopischen Krusten erhärtete. Ausb. 5.2 g (95% d. Th.).

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (137.2) Ber. S 23.37 Gef. S 22.98

*Oxydation mit Jod:* 68.2 mg des Produktes wurden in 10 ccm Wasser eingewogen und mit 25 ccm *n*/<sub>10</sub> J versetzt. Nach 15 Min. wurde mit *n*/<sub>10</sub> Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zurücktitriert; Verbrauch 9.6 ccm *n*/<sub>10</sub> J (ber. 9.9 ccm).

*N-n-Butyl-thionamidsäure (XXII: R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>):* 7.3 g n-Butylamin wurden in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit getrocknetem Schwefeldioxyd behandelt. Der abgeschiedene Niederschlag wurde mit absol. Äther gewaschen und in dünner Schicht im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausb. 11.8 g (85% d. Th.).

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (137.2) Ber. S 23.37 Gef. S 23.06

*Oxydation mit Jod:* 94.3 mg der Säure wurden in 10 ccm Wasser eingewogen und titriert wie oben beschrieben. Verbrauch: 13.4 ccm *n*/<sub>10</sub> J (ber. 13.7 ccm).