

SUMMARY

The preparation of a number of sydnonimines substituted on the exocyclic nitrogen atom by acyl, carbamoyl and thiocarbamoyl is described. Unexpectedly, all these derivatives are bases and form salts with acids. The physico-chemical properties of these compounds have been studied, especially in view of their basic properties. The chemical behaviour towards acids, bases and catalytic hydrogenation has been investigated. An interesting rearrangement of N-acyl-sydnonimines into 1,2,3-triazoles has been discovered. Finally, some electrophilic substitution reactions and the results of quaternisation experiments are reported.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

278. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

37. Mitteilung¹⁾

Über Sydnonimine. III¹⁾. N-Sulfanilyl-sydnonimine

von H. U. Daeniker und J. Druey

(29. IX. 62)

Im Hinblick auf die grosse Bedeutung, die *p*-Sulfanilylderivate heterocyclischer Verbindungen in der Chemotherapie bakterieller Infektionskrankheiten erlangt haben, interessierten wir uns auch für die entsprechenden Derivate der Sydnonimine²⁾. Dabei war uns von Anfang an klar, dass die in den meisten wirksamen Sulfanilamiden vorhandene -NH-SO₂-Gruppierung in N-Sulfanilyl-sydnoniminen nicht enthalten sein kann. In der mit den üblichen Vorbehalten zu betrachtenden Schreibweise (III) entsprechen sie jedoch strukturell den vielverwendeten Natriumsalzen bekannter Sulfanilamide.

Sydnonimin-hydrochloride (I)³⁾ lassen sich mit N-Acetyl-sulfanilsäurechlorid in Pyridin umsetzen, und man erhält N-(N'-Acetylsulfanilyl)-sydnonimine (II) in kristalliner Form.

Im Gegensatz zu den früher besprochenen N-Acyl- und N-Carbamoyl-sydnoniminen¹⁾ sind die N-(N'-Acetylsulfanilyl)-sydnonimine neutrale Verbindungen; sie lösen sich nicht in verd. wässrigen Mineralsäuren, und man kann von ihnen auch auf andere Weise keine Salze herstellen. Ihre IR.-Spektren zeigen gegebenenfalls die für das C-H in Stellung 4 typische Bande bei ca. 3,15 μ . NMR.-Spektren konnten wegen mangelnder Löslichkeit in geeigneten Lösungsmitteln nicht aufgenommen werden.

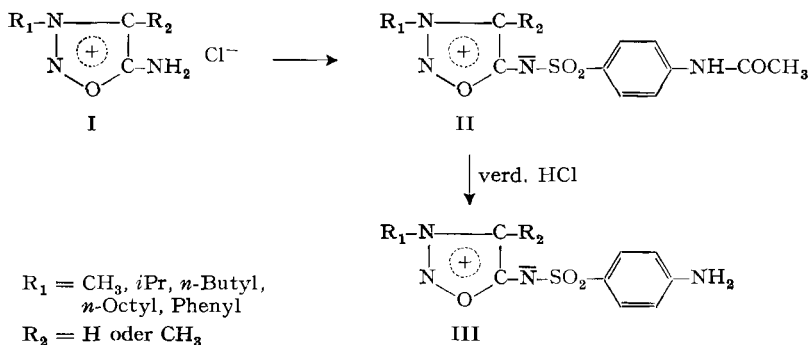
Die N-Acetyl-derivate haben wir – der Labilität des Sydnonimin-Ringes gegenüber Basen Rechnung tragend – durch Kochen mit verd. 0,5N wässrig-metha-

¹⁾ 36. Mitteilung: H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Sydnonimine II, Helv. 45, 2441 (1962).

²⁾ Nach Abschluss unserer Arbeiten ist uns ein Auszug einer Publikation bekannt geworden, die ebenfalls die Herstellung von N-Sulfanilyl-sydnoniminen beschreibt: V. G. JAŠUNSKIJ & V. G. ERMOLAEVA, Ž. obšč. Chim. 32, 186 (1962). Unsere Versuche werden trotzdem veröffentlicht, da wir andere Vertreter hergestellt und ihre Eigenschaften untersucht haben.

³⁾ H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Sydnonimine I, Helv. 45, 2426 (1962).

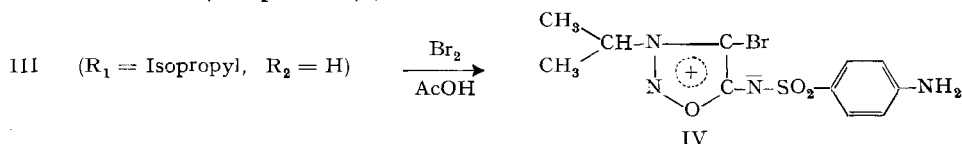
nolischer Salzsäure glatt zu den gewünschten N-Sulfanilyl-sydnoniminen (III) ver-seift.



Die auf diese Weise hergestellten 6 N-Sulfanilyl-sydnonimine (s. exper. Teil) sind hochschmelzende, lichtempfindliche Verbindungen, die im Wasser oder verd. wässriger Natronlauge unlöslich sind. Im UV.-Spektrum zeigen die Vertreter mit $\text{R}_1 = \text{Alkyl}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ Maxima bei $266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20500$) und $300 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9950$) und eine Inflexion bei $320 \text{ m}\mu$, während N-Sulfanilyl-3-phenyl-sydnonimin bei $267 \text{ m}\mu$ und $340 \text{ m}\mu$ eine maximale UV.-Extinktion aufweist. Wo vorhanden, gibt die C-H-Bindung in Stellung 4 im IR.-Spektrum Anlass zu einer Bande bei ca. $3,15 \mu$. NMR.-Spektren konnten wegen mangelnder Löslichkeit in geeigneten Lösungsmitteln nicht aufgenommen werden.

Wie der Synthesegang zeigt, sind N-Sulfanilyl-sydnonimine gegen kochende verdünnte Säuren stabil. Durch Basen wird, analog «Weg b» des basischen Abbaus von N-Acyl- und N-Carbamoyl-sydnoniminen¹⁾, die Bindung zwischen C-5 und dem exocyclischen Stickstoffatom gespalten, und man isoliert *p*-Aminobenzol-sulfonsäureamid. In Anwesenheit von Palladiumkohle werden N-Sulfanilyl-sydnonimine unter langsamer Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff hydrogenolytisch abgebaut.

Die Verbindungen III lassen sich auch elektrophil substituieren. Aus N-Sulfanilyl-3-isopropyl-sydnonimin erhielten wir durch Bromierung das entsprechende Bromderivat IV; der Sitz des Bromatoms konnte mit Hilfe des IR.-Spektrums bewiesen werden (s. exper. Teil¹⁾).



Die hergestellten N-Sulfanilyl-sydnonimine wurden durch unsere biologische Abteilung geprüft. Einige Vertreter zeigten *in vivo* eine schwache Wirkung gegen Bakterien⁴⁾.

Experimenteller Teil⁵⁾

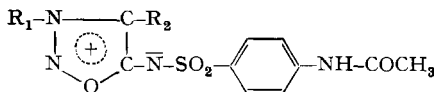
N-(*N'*-Acetylsulfanilyl)-sydnonimine (II): Zum Gemisch des Sydnonimin-hydrochlorids³⁾ in der 5fachen Menge abs. Pyridin gibt man unter Rühren und Kühlen auf 0° portionenweise etwas mehr als die berechnete Menge N-Acetyl-sulfanilsäurechlorid und rührt über Nacht bei Raum-

⁴⁾ Wir verdanken diese Angaben den Herren Dres. KRADOLFER und NEIPP.

⁵⁾ Wir danken Herrn P. SALADIN für seine initiative und fleissige Mitarbeit. – Alle Smp. sind unkorrigiert. Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. PADOWETZ durchgeführt.

temperatur. Das gebildete Produkt wird darauf durch Zusatz von viel Wasser ausgefällt, abgenutzt und nach Waschen mit Wasser gemäss Tabelle 1 umgelöst.

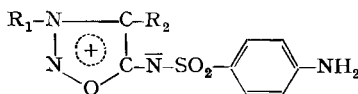
Tabelle 1. *N-(N'-Acetylsulfanilyl)-sydnonimine*



R ₁	R ₂	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Ausbeute (reines Prod.)	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
CH ₃	H	CH ₃ OH	218–220°	51%	C ₁₁ H ₁₂ O ₄ N ₄ S	C 44,59; H 4,08	C 44,49; H 4,21
CH ₃	CH ₃	–	238–240°	22%	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₄ S	roh weiterverwendet	
Iso-propyl	H	CH ₃ OH	178–179°	81%	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₄ S	C 48,14; H 4,97	C 48,22; H 5,06
<i>n</i> -Butyl	H	Alkohol	189–190°	70%	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	C 49,69; H 5,36	C 49,67; H 5,41
<i>n</i> -Octyl	H	Alkohol	168–170°	73%	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ N ₄ S	C 54,80; H 6,64	C 54,66; H 6,73
Phenyl	H	Acetonitril	227–229°	64%	C ₁₆ H ₁₄ O ₄ N ₄ S	S 8,95; O 17,86	S 8,89; O 17,68

N-Sulfanilyl-sydnonimine (III): Man versetzt das *N-(N'-Acetylsulfanilyl)-sydnonimin* mit der 5fachen Menge Methanol und der 5fachen Menge 1*N* Salzsäure und kocht die erhaltene Suspension 8 Std. unter Rückfluss. Durch Abdampfen des Methanols und Neutralisieren mit Lauge fällt das Produkt in kristalliner Form aus. Man nützt ab, wäscht mit Wasser und löst gemäss Tabelle 2 um.

Tabelle 2. *N-Sulfanilyl-sydnonimine*



R ₁	R ₂	umgelöst aus	Zers.-Pkt.	Ausbeute (rein)	Formel	Analyse ber. %	Analyse gef. %
CH ₃	H	CH ₃ OH	169–171°	69%	C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₄ S	C 42,51; H 3,96	C 42,71; H 4,04
CH ₃	CH ₃	CH ₃ OH	177–178°	55%	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ N ₄ S	C 44,77; H 4,51	C 44,42; H 4,96
Iso-propyl	H	CH ₃ OH	185–186°	47%	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	C 46,80; H 5,00	C 46,58; H 5,06
<i>n</i> -Butyl	H	CH ₃ OH	143–144°	69%	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	C 48,63; H 5,44	C 48,50; H 5,50
<i>n</i> -Octyl	H	CH ₃ OH	121–122°	73%	C ₁₆ H ₂₄ O ₃ N ₄ S	C 54,52; H 6,86	C 54,63; H 6,82
Phenyl	H	Acetonitril	219–221°	77%	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ N ₄ S	C 53,15; H 3,82	C 53,13; H 3,63

Alkalische Spaltung von N-Sulfanilyl-3-methyl-sydnonimin: Man kocht eine Lösung von 2,54 g *N-Sulfanilyl-3-methyl-sydnonimin* in 100 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge während 5 Std. und dampft darauf im Vakuum zur Trockne. Den kristallinen Rückstand nimmt man in 25 ml Wasser auf und bringt das pH der Lösung auf 7. Beim Abkühlen erfolgt Kristallisation. Nach Umlösen aus Isopropanol erhält man reines *p*-Aminobenzol-sulfonsäureamid vom Smp. 159–161°, nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit einem authentischen Präparat.

C₈H₈O₂N₂S Ber. C 41,85 H 4,68% Gef. C 41,91 H 4,71%

N-Sulfanilyl-3-isopropyl-4-brom-sydnonimin (IV): Zur gerührten Lösung von 11,5 g N-Sulfanilyl-3-isopropyl-sydnonimin in 100 ml Eisessig tropft man bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von 7 g Brom in 60 ml Eisessig und lässt anschliessend über Nacht stehen. Es setzt sich ein Öl ab, von dem die überstehende klare Lösung abgegossen wird. Man trocknet das Öl im Vakuum, löst es in 140 ml warmem Alkohol und erhält nach Abkühlen farblose Kristalle (12 g) vom Smp. 140–144° (Zers.). Nach nochmaligem Umlösen aus Alkohol ergibt sich reines N-Sulfanilyl-3-isopropyl-4-brom-sydnonimin vom Smp. 145–147° (Zers.), unlöslich in verd. wässriger Salzsäure. $C_{11}H_{13}O_3N_4BrS$ Ber. C 36,58 H 3,63 Br 22,12% Gef. C 36,95 H 3,90 Br 22,41%

Das IR.-Spektrum in Metylenchlorid zeigt in der 3μ -Region die zwei der Amingruppe zuzuordnenden Banden bei 2,85 μ und 2,93 μ , hingegen fehlt die im Spektrum des Ausgangsmaterials vorhandene C(-4)-H-Bande bei 3,14 μ . Das UV.-Spektrum in Feinsprit weist Maxima bei 265 $m\mu$ ($\epsilon = 16400$) und 306 $m\mu$ ($\epsilon = 11400$) auf.

SUMMARY

The preparation and the properties of a number of N-sulfanilyl-sydnonimines are described.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

279. Synthese von Peptid-Zwischenprodukten für den Aufbau eines corticotrop wirksamen Nonadcapeptids¹⁾

IV. Derivate der Nonapeptidsequenz Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro²⁾

von W. Rittel

(29. IX. 62)

Zur Synthese des corticotrop wirksamen Nonadcapeptids¹⁾ β^{1-19} -Corticotropin verwendeten wir Derivate der Teilsequenzen 1–10²⁾ und 11–19. Im folgenden wird die Herstellung geeigneter Derivate der letztern Sequenz beschrieben. Dabei dienen als Schutzgruppen für die N^ε-Aminofunktionen der Lysinreste die BOC-Gruppe⁴⁾ und für die Carboxylgruppe des endständigen Prolinrestes die *t*-Butylestergruppe; diese Schutzgruppen können aus den Endprodukten der Synthese durch Trifluoressigsäure in milder Weise wieder abgespalten werden. Die basischen Seitenketten der Argininreste wurden durch die hydrogenolytisch abspaltbare Nitrogruppe blockiert und die im Verlauf der Synthese wechselweise geschützten und freien α -Aminogruppen durch den Tritylrest verschlossen; wie bereits früher¹⁾ 4) festgestellt wurde,

1) R. SCHWYZER, W. RITTEL, H. KAPPELER & B. ISELIN, *Angew. Chem.* 72, 915 (1960).

2) III. Mitteilung: *Helv.* 44, 1991 (1961).

3) In dieser Arbeit erfolgt die Bezeichnung der Aminosäurereste im wesentlichen nach den Vorschlägen von E. BRAND & J. T. EDSALL, *Ann. Rev. Biochem.* 16, 223 (1947); gross geschriebene Symbole bedeuten die L-Form, klein geschriebene die D-Form. Ferner bedeuten: BOC- = *t*-Butyloxycarbonyl-, $(CH_3)_3COCO$ -; Z- = Carbobenzoxy-, $C_6H_5CH_2OCO$ -; PZ- = *p*-Phenylazo-benzyloxycarbonyl-, *p*-($C_6H_5-N=N$)- $C_6H_4-CH_2OCO$ -; OtBu- = *t*-Butyloxy-, $(CH_3)_3C-O$ -; DCCI = Dicyclohexyl-carbodiimid.

4) R. SCHWYZER & W. RITTEL, *Helv.* 44, 159 (1961).