

Über zwei aliphatische Aminosulfon-säuren

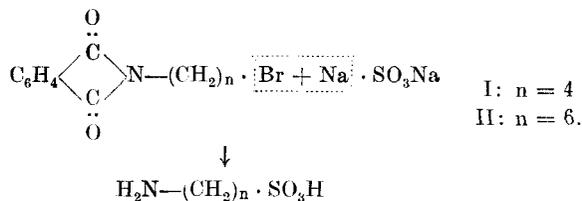
VON BURCKHARDT HELFERICH UND GERHARD OTTEN¹⁾

Inhaltsübersicht

Es wurden die 4-Amino-butan-1-sulfonsäure und die 6-Amino-hexan-1-sulfonsäure hergestellt, näher untersucht und eine Reihe von Amiden dieser beiden Säuren gewonnen. Es gelang, ein „Dipeptid“: N-(4-amino-butan-1-sulfonyl)-4-aminobutan-1-sulfonsäure herzustellen.

Von aliphatischen Aminosulfonsäuren ist das Taurin am besten bekannt und untersucht. In der vorliegenden Arbeit werden zwei andere aliphatische Aminosulfonsäuren und einige ihrer Derivate beschrieben, die 4-Aminobutan-1-sulfonsäure (I) und die 6-Amino-hexan-1-sulfonsäure (II). Die erste ist schon bekannt²⁾.

Wir haben beide Säuren aus den entsprechenden α -Phtalylamino-alkan- α' -bromiden³⁾ durch Umsatz mit Na_2SO_3 und dann Abspaltung des Phtalylrestes gewonnen.



Das Butanderivat löst sich bei Zimmertemperatur schon in etwa 1,5 Volumteilen Wasser, bei 100° etwa in einem Volumteil. Das Hexanderivat ist bei Zimmertemperatur in 4,1 Volumenteilen Wasser löslich, bei 100° in 1,9 Teilen Kochsalz salzt es nicht aus. Die Lösungen reagieren sauer, bei 1proz. Lösung schwach ($p_h = 5,8$), bei gesättigter Lösung stärker ($p_h =$ etwa 2). Eiweiß wird durch diese Lösungen nicht gefällt.

¹⁾ Aus der Diplomarbeit G. OTTEN, Bonn 1952, und der Dissertation G. OTTEN, Bonn 1954.

²⁾ P. RUMPF, Bull. Soc. Chim. V, 871 (1938).

³⁾ H. SCHMID u. P. KARRER, Helv. chim. Acta **31**, 1497 (1948).

Beide Säuren lassen sich nach Zusatz von Formaldehyd in wäßriger Lösung mit Alizarin gelb als Indikator titrieren.

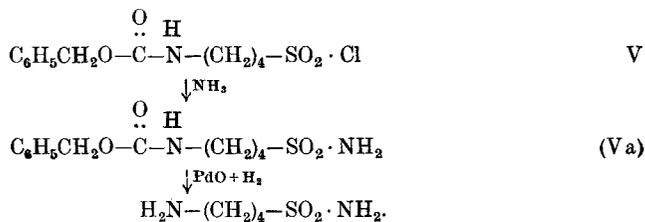
Schon in Alkohol, erst recht in anderen organischen Lösungsmitteln, sind die beiden Aminosäuren so gut wie unlöslich.

Die Natriumsalze beider Säuren konnten als wasserfreie kleinkristalline Substanzen gewonnen werden. Sie sind in Wasser sehr leicht löslich, lassen sich aber aus viel abs. Dimethylformamid umkristallisieren.

Papierchromatographisch lassen sich die beiden Säuren einigermaßen trennen.

Um Derivate dieser Aminosäuren zu gewinnen, konnten zunächst, in Analogie zu den Aminocarbonsäuren, die N-Carbobenzylderivate als Na-Salze in guter Ausbeute hergestellt werden (Ia und IIa). Aus ihnen können die in Wasser nur wenig löslichen Ba-Salze und aus diesen wiederum die Silbersalze rein und kristallin erhalten werden.

Die Suspension des Natriumsalzes in Benzol vom Butanderivat (Ia) liefert bei der Behandlung mit PCl_5 eine Lösung, die erhebliche Mengen des N-Carbobenzy-4-aminobutan-1-sulfochlorides (V) enthält. Denn diese Lösung liefert in Ausbeute von über 50% der Theorie bei Einwirkung von NH_3 das entsprechende Sulfamid (Va), aus dem durch hydrierende Spaltung des Carbobenzyrestes das schon bekannte⁴⁾ 4-Aminobutan-1-sulfonamid entsteht.

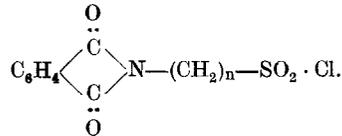


Das Carbobenzyaminobutansulfochlorid selbst konnte nicht isoliert werden. Auch in Lösung hält es sich nicht, es muß für Umsetzungen immer frisch hergestellt werden.

Es ist also die Möglichkeit gegeben, auch in den Aminosulfonsäuren dieser Arbeit die Aminogruppe nach der Carbobenzyxmethode zu maskieren, um an der Säuregruppe Reaktionen durchführen zu können.

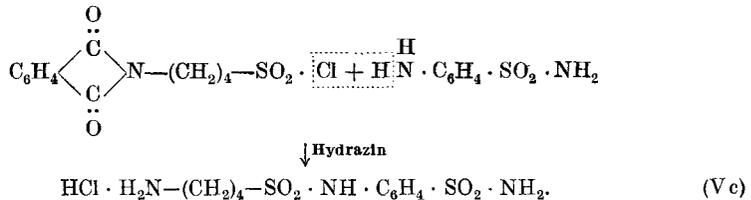
⁴⁾ J. W. GRIFFIN u. D. H. HEY, J. chem. Soc. London 1952, 3334. Diese Arbeit kam uns erst zur Kenntnis, als wir einen wesentlichen Teil der Ergebnisse schon erzielt hatten. (Siehe Diplomarbeit GERHARD OTTEN, Bonn 1952).

Eine andere, schon an Aminosulfonsäuren ausprobierte Methode ist die Maskierung der Aminogruppe durch den Phtalylrest⁴⁾. N-Phtalyl- α -aminoalkan- α' -sulfochloride sind gut zugänglich entweder aus den Na-salzen der entsprechenden Sulfonsäuren (I u. II) oder aus den α -Phtal-aminoalkan- α' -halogeniden über die Isothiocyansäureester durch Oxydation mit Chlor⁴⁾. Für eine ganze Reihe von aliphatischen Aminosulfonsäuren, bis hinauf zu $n = 5$, sind diese Chloride schon hergestellt und auf einige Derivate, vor allem die Amide verarbeitet worden⁴⁾.



In der vorliegenden Arbeit geben wir als Ergänzung noch die Herstellung des n-Hexan-derivates (IV, $n = 6$). Weiter wurden von den N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfonsäuren und der -Hexansäure einige Salze hergestellt (III und IVa), außer den Na-salzen auch die Benzylthiuroniumsalze, ein Salz des Pyridins, eins des 2,4,6-Collidins und eins des 1-Ephedrins.

Aus dem N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfochlorid läßt sich das -sulfoanilid (Vb) und das -Hydrazid leicht gewinnen (Vd). Ebenso gelingt die Kondensation des Chlorides mit p-Sulfanilamid. Wie bei dem Sulfamid selbst⁴⁾ läßt sich auch bei diesen n-substituierten Sulfamiden der maskierende Phtalylrest mit Hydrazin und Säure abspalten. Auf diese Weise konnte das (4-Aminobutan-1-sulfonylamino(-benzol-p-sulfonamid (Vc) als salzsaures Salz hergestellt werden

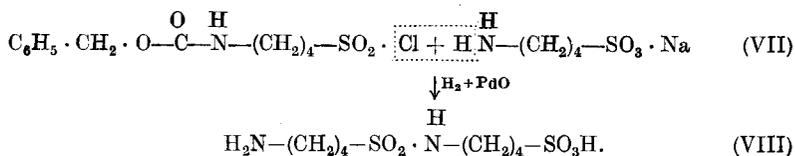


Von der 6-Aminohexan-1-sulfonsäure wurden hergestellt, das Amid (VIa) nach beiden Methoden (Maskierung mit dem Carbobenzyloxy-rest und mit dem Phtalylrest), das Anilid (VIb), das Piperidid (VIc) und das Sulfanilamid-derivat nur nach der „Phtalylmethode“.

Auf Grund der bei diesen Arbeiten gewonnenen Erfahrungen über die beiden Amino-alkan-sulfonsäuren und ihre Derivate konnten wir

auch an die Aufgabe gehen, zwei dieser Aminosäuren über eine Sulfamidbrücke zu verknüpfen, also zu Verbindungen zu kommen, die man in Analogie zu den Dipeptiden stellen kann, trotzdem die Stellung der Aminogruppe zur sauren Gruppe in den beiden von uns verwandten Aminosäuren eine andere als bei den Aminocarbonsäuren des Eiweiß ist.

Die ätherische Lösung von N-Carbobenzoxy-4-amino-1-sulfonsäurechlorid (siehe V) läßt sich mit einer wäßrigen Lösung des Na-salzes der 4-aminobutan-1-sulfonsäure so kondensieren, daß immerhin 25% der Theorie an dem Na-salz des „Carbobenzoxy-Dipeptids“ (VII) in reiner kristalliner Form isoliert werden. Die hydrierende Abspaltung des Carbobenzoxy-restes zum freien Dipeptid (VIII) macht keine Schwierigkeiten:



4-Aminobutan-1-sulfonsäure (I)

43 g (0,15 Mol) N-Phtalyl-4-aminobutan-1-bromid³⁾ werden in einer Lösung von 41 g (0,3 Mol) Na₂SO₃ in 165 cm³ Wasser unter dauerndem Rühren rückgekocht (Ölbad), bis nach 15–20 Stunden vollständige Lösung eingetreten ist. Ein etwa verbleibender fester ungelöster Rückstand von N,N'-Diphtalyl-1,4-diaminobutan, das als Verunreinigung dem rohen Phtalylbromid beigemischt sein kann, wird abgesaugt. Die Lösung (bzw. das Filtrat) wird mit 100 cm³ 10 n Sodalösung 2 Stdn. lang zur Abspaltung des Phtalylrestes rückgekocht und der dann abgekühlten Lösung durch Zusatz von 200 cm³ 25proz. Salzsäure die Phtalsäure ausgefällt. Das Filtrat wird zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 175 cm³ rauchender Salzsäure durchgerührt, das dabei ausfallende NaCl abgesaugt und noch etwa 6mal mit je 30 cm³ rauchender Salzsäure ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bis zur öligen Konsistenz eingedampft, zum Schluß vorsichtig unter Vermeidung von Überhitzung. Der dickflüssige Rückstand wird nach dem Abkühlen mit etwa der 5fachen Menge Alkohol versetzt. Der dabei ausfallende feinkristalline Niederschlag wird mit 90proz. Alkohol gewaschen und aus 13 cm³ Wasser umkristallisiert.

Die so erhaltene 4-Aminobutan-1-sulfonsäure — 12,5 g, d. h. 54% d. Th. — ist leicht löslich in Wasser, so gut wie unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Sie zersetzt sich beim Erhitzen im Röhrchen bei etwa 259–261° (korr.).



Ber.: C 31,35 H 7,22 N 9,14 S 20,93;
 gef. C 31,61 H 7,31 N 8,85 S 20,62.

6-Amino-n-hexan-1-sulfonsäure (II)

Die Säure wird auf die gleiche Weise wie das Butanderivat (I) aus N-Phtalyl-6-amino-n-hexan-1-bromid⁵⁾ hergestellt.

Das Rohprodukt aus 60 g des Phtalimidobromids wird aus 32 cm³ Wasser umkristallisiert. Man erhält die Säure (50% der Theorie) in Nadeln, die sich im Röhrchen bei etwa 247–251° (korr) zersetzen, die in Wasser leicht, in organischen Lösungsmitteln sehr schwer bis unlöslich sind.



Ber.: C 39,76 H 8,34 N 7,73 S 17,69

gef.: C 39,74 H 8,18 N 7,49 S 17,41.

Die Natriumsalze der beiden Aminosulfonsäuren (I. u. II) werden erhalten, wenn man die Lösung der Säure in der berechneten Menge n-NaOH löst, die Lösung i. V. zur Trockne verdampft und den Rückstand, nach dem Trocknen über KOH im Exsikkator, aus wasserfreiem Dimethylformamid (getrocknet mit BaO) umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des Butanderivates liegt bei 169–172° (unkorr.), der des Hexanderivates bei 179–181° (unkorr.). Die Analysen stimmen auf die Zusammensetzungen: C₄H₁₀O₃NSNa bzw. auf C₆H₁₄O₃NSNa.

Die Chromatographie auf Watman-Papier Nr. 1 in einer Lösung von Phenol/Wasser (80:20) in einer mit NH₃ gesättigten Atmosphäre liefert als R_f-Werte:

Taurin0,42
4-Amino-n-butan-1-sulfon-säure (I)0,64
6-Amino-n-hexan-1-sulfonsäure (II)0,83.

Bei Verwendung eines Gemisches von 2,5 Volumenteilen 2,4,6-Collidin, 2,5 Teilen 2,6-Lutidin und 3,5 Teilen Wasser als Lösungsmittel wurden als R_f-Werte ermittelt für Taurin 0,32, für das Butanderivat (I) 0,26, für das Hexanderivat (II) 0,35.

Sichtbar gemacht wurden die Säuren in beiden Fällen durch Besprühen des Chromatogramms mit einer Lösung von 0,2 g Ninhydrin in 95 cm³ n-Butanol mit 5 cm³ Eisessig durch Trocknen bei 100–110° durch das Entstehen von blauen Flecken, die nach 5–10 Minuten erscheinen.

N-Carbobenzyoxy-4-amino-n-butan-1-sulfonsaures Natrium (Ia)

8 g 4-Amino-n-butan-1-sulfonsäure (I) in 35 cm³ Wasser werden mit 1,1 g (0,13 Äquivalenten) NaHCO₃ verrührt und zu der auf 0° gekühlten Lösung im Lauf von 10 Minuten das aus 12 cm³ Benzylalkohol nach BERGMANN⁶⁾ hergestellte Carbobenzyochlorid unter

⁵⁾ A. MÜLLER u. P. KRAUSS, Monatshefte **61**, 219 (1932).

⁶⁾ M. BERGMANN u. L. ZERVAS. Ber. dtsh chem. Ges. **65**, 1194 (1932).

kräftigem Rühren zugetropft. Das Rühren wird noch weitere 4 Stunden bei Zimmertemperatur fortgesetzt, die entstandene Emulsion dann dreimal mit je 20 cm³ Äther zur Entfernung des überschüssigen Carbobenzychlorides ausgeschüttelt und die klare wäßrige Lösung i. V. eingeengt, bis bei etwa 15–20 cm³ Volumen die Kristallisation beginnt. Sie wird bei 0° vervollständigt und das so erhaltene Na-Salz aus wenig Wasser umkristallisiert. Ausbeute 13,5 g, d. h. 84% der Theorie. Das Salz schmilzt im Röhrchen bei etwa 221–223° (unkorr.).



Ber.: C 46,60 H 5,21 N 4,53;

gef.: C 46,30 H 5,14 N 4,48.

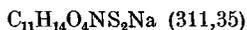
Auf die gleiche Weise wird das Natriumsalz der N-Carbobenzyoxy-4-amino-n-hexan-1-sulfonsäure (IIa) hergestellt. Ausbeute aus 11 g Aminosäure: 17 g, d. h. 83% der Theorie. Schmelzpunkt 210 bis 212° (unkorr.). Die Analyse auf C, H, N und S stimmt mit der Zusammensetzung $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{NSNa}$ (337,37) überein.

Beide Natriumsalze (Ia und IIa) können durch Versetzen ihrer wäßrigen Lösung mit BaCl_2 -Lösung in die Bariumsalze überführt werden. Diese fallen als in kaltem Wasser nur recht wenig löslich sofort kristallin aus. Beide Bariumsalze zeigen nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser die normale Zusammensetzung. Bis 250° verändern sie sich im Röhrchen nicht.

Die Silbersalze beider Carbobenzyoxysäuren (Ia u. IIa) lassen sich durch Umsatz der Bariumsalze mit Silbersulfat in heißem Wasser und Einengen des vom BaSO_4 abgesaugten Filtrats, in Nadeln kristallisiert, gewinnen. Sie verfärben sich am Licht nur langsam. Schmelzpunkt des Butan-derivates: 196–197° (unkorr.), unter Braunfärbung, des Hexan-derivates ebenso bei 174–175°. Die durch Analyse kontrollierte Zusammensetzung ist die normale.

N-(Phenyl-mercapto-carbonyl)-4-aminobutan-sulfonsaures Natrium (Ib)

Eine Mischung von 4,9 g (0,032 Mol) 4-Aminobutansulfonsäure (I) und von 5,8 g NaHCO_3 (0,078 Äqu.) in 15 cm³ Wasser wird unter Rührung und Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit 5,8 g (0,034 Mol) Phenylmercaptocarbonylchlorid⁷⁾ im Lauf von 30 Minuten versetzt und anschließend noch weitere 4 Stunden gerührt. Es fällt dabei als Nebenprodukt Diphenyl-dithiokohlensäureester aus, der abgesaugt wird. Das Filtrat wird zur Entfernung nicht umgesetzten Chlorides mit 20 cm³ Äther ausgeschüttelt und die dann klare wäßrige Lösung i. V. auf etwa 10 cm³ eingeengt, bis die Kristallisation des Na-salzes (Ib) beginnt. Nach einigen Stunden wird dieses abgesaugt und aus Wasser/Aceton umkristallisiert. Ausbeute 3,1 g (31% der Theorie) an Nadeln, die unter Zersetzung bei etwa 209° sintern.



Ber.: C 42,43 H 4,53 N 4,50 S 20,60;

gef.: C 42,18 H 4,65 N 4,72 S 20,50.

⁷⁾ G. C. H. EHRENSVÄRD, Nature 159, 500 (1947).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, etwas schwerer in Alkohol, so gut wie unlöslich in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Salze der N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfonsäure (III)

2 g (0,0066 Mol) N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfochlorid⁴⁾ werden durch 10 Minuten langes Kochen mit 30 cm³ Wasser und 6,6 cm³ n-NaOH in Lösung gebracht. Durch Eindampfen i. V. zur Trockne und umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol erhält man 1,2 g (59% d. Theorie) des Na-Salzes (III a) in farblosen Nadeln, die in Wasser leicht, in Alkohol schwer, in Aceton so gut wie unlöslich sind und bis 240° noch nicht schmelzen.

C₁₂H₁₂O₅NSNa (305,28) Ber.: N 4,58 S 10,48;
gef.: N 4,48 S 10,87.

Das Benzyl-thuroniumsalz wird aus der konzentrierten wäßrigen Lösung des Na-Salzes durch Eingießen dieser Lösung in eine etwa 80° warme 15proz. Lösung von Benzylthiuroniumchlorid (kleiner Überschub) in Alkohol gewonnen und durch umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Ausbeute 50% der Theorie. Es schmilzt bei 154–156°.

Die Salze organischer Basen werden durch Umsatz des Säurechlorides mit 2 Mol der Base in geeigneten Lösungsmitteln bei Gegenwart von Wasser kristallin und in guter Ausbeute gewonnen. Das Pyridinsalz schmilzt bei 138–139°, das Salz des 2-Aminopyridins bei 178–180°. Ebenso läßt sich das Salz des 1(–)Ephedrins herstellen. Es ist in Wasser, Dioxan, Alkohol, Chloroform und Aceton löslich und kann daher leicht von dem gleichzeitig entstehenden wasserlöslichen, in Chloroform unlöslichen salzsauren Ephedrin getrennt werden.

N-Phtalyl-6-Amino-n-hexan-1-sulfochlorid (IV)

57 g N-Phtalyl-6-amino-n-hexan-1-bromid⁵⁾ (0,185 Mol) werden mit 18 g Thioharnstoff in 120 cm³ Alkohol 20 Stunden lang rückgeköcht, der Alkohol wird i. V. auf dem Wasserbad eingedampft, das zurückbleibende Öl durch Zusatz von 30 cm³ Äther zur Kristallisation gebracht und die Substanz aus Wasser unter Animpfen umkristallisiert.

Der so erhaltene bromwasserstoffsäure N-Phtalyl-6-amino-n-hexan-isothioharnstoff (C₁₅H₂₀O₂N₃SBr) schmilzt bei 132–133°. Das Salz ist schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol, so gut wie unlöslich in Aceton, Dioxan und Benzol.

Zur Überführung des Bromids in das Acetat wird das nicht umkristallisierte Rohprodukt aus dem oben angegebenen Ansatz in 850 cm³ Wasser von 80° gelöst und die wenn nötig klar filtrierte warme Lösung mit einer heiß gesättigten Lösung von 49 g (0,5 Äqu.) Kaliumacetat versetzt. Beim langsamen Abkühlen und Reiben kristallisiert das Acetat aus. Durch Absaugen und Waschen mit wenig kaltem Wasser wird es zur Weiterverarbeitung genügend rein erhalten. Die – verlustreiche – Umkristallisation aus Wasser

liefert das analysenreine Produkt ($C_{17}H_{23}O_4N_3S$, 365,40) vom Schmelzpunkt $124-126^\circ$. Ausbeute 44 g, d. i. 73% der Theorie.

Zur Gewinnung des Sulfochlorids wird das Acetat in etwa 800 cm^3 Eisessig/Wasser (1:1) und 18 cm^3 25proz. HCl suspendiert, und in diese Mischung wird Chlor bei $5-10^\circ$ so lange eingeleitet, bis die Lösung grünlich ist. Das so entstandene Sulfochlorid wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis der Geruch nach freiem Chlor verschwunden ist. Durch Umkristallisation aus Benzol/Ligroin wird die Verbindung gereinigt. Ausbeute 67% der Theorie. Schmelzpunkt $73-74^\circ$.

Das Chlorid ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, etwas schwerer in Benzol, Äther und Alkohol.



Ber.: C 50,98 H 4,89 N 4,25 S 9,72;

gef.: C 51,01 H 4,78 N 4,19 S 9,42.

Salze der N-Phtalyl-6-amino-n-hexan-1-sulfonsäure (IVa)

Das Na-Salz wird durch Kochen des Chlorids mit der berechneten Menge wäßriger NaOH (etwa $n/5$) bis zur Lösung, eindampfen der Lösung i. V. zur Trockne und Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol gewonnen. ($C_{14}H_{16}O_5NSNa$, 333,33). Es schmilzt unter Zersetzung bei $175-177^\circ$. In Wasser ist es leicht, in Alkohol schwerer löslich, so gut wie unlöslich in Aceton. Durch Umsatz mit Benzylthiuroniumchlorid (wie bei dem Butanderivat unter III beschrieben) erhält man das Benzylthiuroniumsalz. ($C_{20}H_{23}O_5N_3S_2$, 449,53). Es schmilzt bei $154-156^\circ$ und ist in Wasser und Alkohol leicht, in Aceton schwer löslich.

Das Salz der Säure mit 2,4,6-Collidin (aus dem Sulfochlorid oder Bromid mit 2 Mol. Collidin in Benzol und etwas Wasser) schmilzt bei $206-208^\circ$, 1-Ephedrinsalz (aus dem Sulfochlorid mit 2 Mol 1-Ephedrin $\cdot H_2O$ in Chloroform gewonnen) hat seinen Schmelzpunkt bei $173-174^\circ$ und ist nicht nur in Wasser, sondern auch in Dioxan, Alkohol, Chloroform und Aceton leicht löslich, schwer in Benzol, unlöslich in Äther und Ligroin.

N-Carbobenzoxy-4-aminobutan-1-sulfonamid (Va)

12,5 g Natriumsalz der N-Carbobenzoxy-4-aminobutan-1-sulfonsäure (Ia) werden fein gepulvert in 100 cm^3 abs. Benzol suspendiert und mit 12 g gepulvertem PCl_5 geschüttelt, bis die HCl-Entwicklung nachläßt. Es wird dann auf dem Wasserbad rückgekocht, bis die HCl-Entwicklung ganz aufhört (etwa 30 Minuten). Lösungsmittel und $POCl_3$ werden i. V. abdestilliert (Badtemperatur nicht über 60°), der Rückstand wird mit 150 cm^3 abs. Äther aufgenommen, das NaCl abgesaugt und in die ätherische Lösung unter Eiskühlung ein trockener NH_3 -Strom eingeleitet. Das dabei ausfallende Carbobenzoxy-amid (Va) wird zusammen mit dem entstandenen NH_4Cl abgesaugt und durch Umkristallisation aus Wasser gereinigt. Ausbeute 6,5 g, d. i. 57% der Theorie.



Ber. C 50,33 H 6,34 N 9,79;

gef. C 50,61 H 6,33 N 9,96.

Die Substanz schmilzt bei 97—98,5°. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, schwerer in Wasser und Benzol, unlöslich in Äther. Mit Pd-Schwarz oder PdO und Wasserstoff in Eisessig liefert sie in sehr guter Ausbeute das 4-Aminobutan-1-sulfonsäure-amid als salzsaures Salz vom Schmelzpunkt 126—128°⁴).

4-Aminobutan-1-sulfonsäure-anilid (Vb)

Zu einer Lösung von 7 g (0,023 Mol) N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfonsäurechlorid⁴) in 70 cm³ Chloroform wird unter Rühren eine Lösung von 6,9 g (0,073 Mol) frisch destilliertem Anilin in 50 cm³ Chloroform im Lauf von etwa 30 Minuten zugetropft. Nach etwa 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das ausgefallene salzsaure Anilin abgesaugt, das Filtrat i. V. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von überschüssigem Anilin mit 40 cm³ Äther gewaschen. Dabei kristallisiert das N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfonsäure-anilid aus. Es wird aus Methanol, wenn nötig mit Kohle, umkristallisiert. Die Verbindung schmilzt bei 122°. Sie ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, schwerer in Alkohol, Benzol und in heißem Wasser, unlöslich in Äther, Ausbeute 7,3 g, d. i. 87% der Theorie.



Ber. C	60,32	H	5,06	N	7,82	S	8,95;
gef. C	60,10	H	4,99	N	7,39	S	8,66.

Zur Abspaltung des Phtalylrestes werden 4,5 g dieser Substanz (0,0125 Mol) in 100 cm³ Alkohol mit 0,72 g 90proz. Hydrazinhydrat 3 Stunden lang rückgekocht. Das ausgefallene Zwischenprodukt wird abgesaugt, das Filtrat i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand zusammen mit dem abgesaugten Material in 80° warmem Wasser gelöst, mit 2 n HCl kongosauer gemacht. Dabei fällt das Phtalylhydrazid aus und kann abgesaugt werden. Das Filtrat wird i. V. zur Trockne verdampft. Der ölige Rückstand wird in Alkohol aufgenommen, es wird vom salzsauren Hydrazin abfiltriert und es wird in das Filtrat trockener HCl eingeleitet, bis die Kristallisation des salzsauren Salzes vom 4-Aminobutan-1-sulfonsäure-anilid beendet ist. Durch Umkristallisation aus Alkohol wird es gereinigt. Es ist leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol und Aceton, unlöslich in Benzol und Äther. Es schmilzt bei 159—161°. Ausbeute 2,5 g, d. i. 75% der Theorie.



Ber. C	45,36	H	6,47	N	10,58	S	12,10;
gef. C	45,42	H	6,58	N	10,02	S	12,09.

(4-Aminobutan-1-sulfonylamino)-benzol-p-sulfonamid (Vc)

Zu einer Lösung von 12 g (0,07 Mol) Sulfanilamid in 200 cm³ Aceton wird eine Lösung von 10 g (0,033 Mol.) N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfonsäure-chlorid⁴) in 200 cm³ Aceton unter Rühren zugetropft. Nach etwa 12 Stunden bei Raumtemperatur wird i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus 50proz. Wasser-Methanol umkristallisiert. Das salzsaure Sulfanilamid bleibt dabei in Lösung, das (N-Phtalyl-4-aminobutanol-sulfonylamido)-benzol-p-sulfonamid fällt aus. Es zersetzt sich bei 198—201°. Ausbeute 7,5 g, d. i. 52% der Theorie. Es ist schwer löslich in Wasser, Benzol und Essigester, leicht in Alkohol und Aceton.

$C_{18}H_{19}O_6N_3S_2$ (437,48):

Ber. C 49,42 H 4,38 N 9,61 S 14,66;
gef. C 49,05 H 4,43 N 9,15 S 14,48.

Der Phtalylrest wird nach der gleichen Methode wie beim N-Phtalyl-4-aminobutansulfonsäure-anilid (Vb) abgespalten. Das aus Alkohol umkristallisierte salzsaure Salz (es kristallisiert nur langsam) des (4-Aminobutan-1-sulfonylamino)-benzol-p-sulfonamids (Vc) wird dabei in einer Ausbeute von über 50% der Theorie vom Schmelzpunkt 137–139° erhalten. Es ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer und in Aceton so gut wie unlöslich.

$C_{10}H_{16}O_4N_3S_2Cl$ (343,85):

Ber. C 34,93 H 5,28 N 12,22 S 18,65;
gef. C 35,06 H 5,36 N 11,83 S 18,65.

N-Phtalyl-4-aminobutan-1-sulfonsäurehydrazid (Vd)

Zu einer Lösung von 6 g (0,02 Mol) N-Phtalyl-4-amino-1-sulfochlorid⁴⁾ in 50 cm³ Chloroform werden 2,2 g (0,04 Mol) 90proz. Hydrazinhydrat gegeben. Nach 2stündigem Schütteln wird der entstandene Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Das Phtalylhydrazid schmilzt bei 161–163°. Ausbeute 4,1 g, d. i. 69% der Theorie. Es ist löslich in Alkohol und Dioxan, schwer in Wasser, unlöslich in Benzol, Äther und Ligroin.

$C_{12}H_{15}O_4N_3S$ (297,32):

Ber. C 48,47 H 5,09 N 14,13 S 10,78;
gef. C 48,58 H 5,28 N 13,68 S 10,63.

6-Aminohexan-1-sulfonamid (VIa)

1) Aus 15 g N-Carbobenzoxy-aminohexan-sulfonsaurem Na (IIa) und 11,5 g PCl₅ wird wie bei dem Butanderivat beschrieben (Va) eine Benzollösung des N-Carbobenzoxy-6-aminohexan-1-sulfochlorids hergestellt und mit NH₃ zum N-Carbobenzoxy-6-aminohexan-1-sulfonamid umgesetzt. Die Substanz schmilzt bei 108–110°.

$C_{14}H_{22}O_4N_2S$ (314,39):

Ber. C 53,48 H 7,05 N 8,91 S 10,20;
gef. C 53,32 H 5,89 N 8,89 S 10,03.

Zur Abspaltung des Carbobenzoxyrestes werden 2 g der Verbindung in 20 cm³ Alkohol mit 20 cm³ Wasser, 6 cm³ Eisessig und 0,2 g Pd-Schwarz nach WILLSTÄTTER oder mit 2 g PdO unter kräftigem Schütteln hydriert, bis die CO₂-Entwicklung beendet ist (etwa 1/2 Stunde). Die abfiltrierte Lösung wird i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und durch Einleiten von trockenem HCl das salzsaure Salz des 6-Aminohexan-1-sulfonamids (VIa) gefällt. Das Salz ist hygroskopisch. Es schmilzt bei 78–80° unter Zersetzung. Ausbeute 0,96 g, d. i. 70% der Theorie.

$C_6H_{17}O_2N_2SCl$ (216,73):

Ber. C 33,25 H 7,91 N 12,93 S 14,79;
gef. C 33,16 H 7,81 N 12,80 S 14,52.

Die gleiche Verbindung entsteht aus den N-Phtalyl-6-aminohexan-sulfochlorid (IV) mit NH_3 in Benzol über das N-Phtalyl-6-aminohexan-1-sulfonamid (Schmelzpunkt 122°) durch Abspaltung des Phtalylrestes ganz analog und nach der gleichen Methode wie es beim Butanderivat beschrieben ist.

6-Aminohexan-1-sulfonilid (VIb)

Das salzsaure Salz wird auf die gleiche Weise wie das Butanderivat (Vb) aus dem N-Phtalyl-6-aminohexan-1-sulfochlorid (IV) über das N-Phtalyl-6-aminohexan-1-sulfonilid (Schmelzpunkt $137\text{--}138^\circ$) durch Abspaltung des Phtalylrestes mit Hydrazinhydrat gewonnen. Es schmilzt bei $141\text{--}142^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}\text{Cl}$ (292,82):

Ber. C 49,22 H 7,23 N 9,57;

gef. C 49,14 H 7,04 N 9,32.

Ebenso wird das salzsaure 6-Aminohexan-1-sulfonpiperidid (VIc) vom Schmelzpunkt $129\text{--}130^\circ$ nach Umkristallisieren aus Aceton, gewonnen. Das Zwischenprodukt, das N-Phtalyl-6-aminohexan-1-sulfonpiperidid, schmilzt bei $107\text{--}109^\circ$.

Auch das Äthyl-benzyl-amid der N-Phtalyl-6-Aminohexan-1-sulfonsäure wird auf die gleiche Weise hergestellt. Es schmilzt bei $78\text{--}79^\circ$.

N-(N-Carbobenzyoxy-4-aminobutan-1-sulfonyl)-4-aminobutan-1-sulfonsäure (VII)

Eine Lösung von N-Carbobenzyoxy-4-aminobutan-1-sulfonsäurechlorid in Äther wird auf ihren Gehalt durch Überführung einer Probe in das Amid einigermaßen quantitativ bestimmt. (Va). Von dieser Lösung wird ein Volumen, das 0,01 Mol Chlorid (3,1 g) entspricht, mit einer Lösung von 1,5 g (0,0099 Mol) 4-Aminobutansulfonsäure in 20 cm^3 Wasser und der berechneten Menge n NaOH (9,9 cm^3 2 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, nach erneuter Zugabe von 9,9 cm^3 n NaOH weitere 2 Stunden ebenso geschüttelt, die wäßrige Schicht abgetrennt und i. V. auf etwa 5 cm^3 eingeeengt. Der dabei entstehende kristalline Niederschlag wird nach einigem Aufbewahren im Kühlschrank abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert. Auch durch Fällen mit Alkohol aus Wasser kann die Substanz gereinigt werden. Sie stellt das Na-salz der N-(N-carbobenzyoxy-4-amino-butan-1-sulfonyl)-4-aminobutan-1-sulfonsäure (VII) dar. Ausbeute 1,1 g. Schmelzpunkt 211 bis 213° .

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}_2\text{Na}$ (444,49):

Ber. C 43,43 H 5,67 N 6,30 S 14,43;

gef. C 43,03 H 5,68 N 6,17 S 13,93.

N-(4-Aminobutan-1-sulfonyl)-4-aminobutan-sulfonsäure (VIII)

1 g des Natriumsalzes der Carbobenzyoxy-Verbindung (VII) wird in 40 cm^3 Wasser und 4 cm^3 Eisessig mit 0,11 g PdO mit H_2 unter Schütteln hydriert, bis — nach etwa

30 Minuten — kein CO_2 mehr entweicht. Die filtrierte Lösung wird i. V. eingedampft. Der zunächst ölige Rückstand wird beim Verreiben mit Äther fest. Er wird aus 90%proz. Alkohol umkristallisiert. Die reine Substanz schmilzt bei 245—246°. Sie ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich.

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}_2$ (288,38):

Ber. C 33,32 H 6,99 N 9,72 S 22,23;

gef. C 32,98 H 6,86 N 9,61 S 22,01.

Bonn, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. Juni 1954.