

Über eine MANNICH-Reaktion des Sulfanilamids

VON GERHARD SIEWERT

Inhaltsübersicht

Das Sulfanilamid reagiert in wäßriger Lösung sehr schnell mit Formaldehyd, wie es seiner Natur als primäres Amin entspricht. Das entstehende Reaktionsprodukt geht leicht in ein Derivat des Anhydroformaldehydanilins über. Unter geeigneten Bedingungen aber, zu denen vor allem ein nur ganz schwach saures Medium gehört, kann das primäre Reaktionsprodukt zu echten MANNICH-Basen weiterreagieren.

F. F. Blicke, H. Hellmann und G. Opitz sowie B. Reichert¹⁾ haben die MANNICH-Reaktion zusammenfassend dargestellt. Dabei haben Hellmann und Opitz die theoretischen Vorstellungen über diese Reaktion, die vor allem von Alexander und Underhill bzw. Liebermann und Wagner²⁾ entwickelt worden sind, zusammengefaßt und erweitert. Olsen, Henriksen und Brauer³⁾ haben kürzlich eine neue Variante der Deutung des Reaktionsverlaufes vorgeschlagen.

Die primären aromatischen Amine gelten als schwierig zu bearbeitende Komponenten der MANNICH-Reaktion, ja es ist zuweilen bezweifelt worden, ob sie überhaupt dazu befähigt seien⁴⁾. F. F. Blicke¹⁾ zitiert als MANNICH-Reaktionen aromatischer Amine nur die Synthese des 1.2.6-Triphenyl-4-piperidons aus salzsaurem Anilin, Benzaldehyd und Azeton nach P. Petrenko-Kritschenko⁵⁾, die als erste Reaktion dieses Typs bekannt geworden ist, und die von Mannich und Kather⁴⁾ beschriebene Kondensation von Methylanilin mit Formaldehyd und Antipyrin. Wie Bodendorf und RAAF⁶⁾ sowie Thesing und Mitarb.⁷⁾

¹⁾ F. F. Blicke, Organic Reactions Vol. I; H. Hellmann u. G. Opitz, Angew. Chem. **68**, 265 (1956); H. Hellmann u. G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, 1960; B. Reichert, Die MANNICH-Reaktion, Berlin 1959.

²⁾ E. R. Alexander u. E. J. Underhill, J. Amer. chem. Soc. **71**, 4014 (1949); S. V. Liebermann u. E. C. Wagner, J. org. Chem. **14**, 543, 982, 1001 (1949).

³⁾ S. Olsen, A. Henriksen u. R. Brauer, Liebigs Ann. Chem. **628**, 1–36 (1959).

⁴⁾ C. Mannich u. B. Kather, Arch. Pharm. **257**, 18 (1919).

⁵⁾ P. Petrenko-Kritschenko. Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 3683 (1909)

⁶⁾ K. Bodendorf u. H. RAAF, Liebigs Ann. Chem. **592**, 26 (1955).

⁷⁾ J. Thesing, H. Zieg u. H. Mayer, Chem. Ber. **88**, 1978 (1955).

gezeigt haben, ist eine MANNICH-Kondensation des Methylanilins mit Formaldehyd und Antipyrin möglich; das von MANNICH und KATHER beschriebene Produkt vom Schmelzpunkt 140° entsteht jedoch aus der wirklichen MANNICH-Base erst durch Umlagerung unter Säureeinwirkung. L. L. WOODS⁸⁾ beschreibt MANNICH-Kondensationen aromatischer Amine mit Formaldehyd und KOJI-Säure ohne den Nachweis zu erbringen, daß die kristallisierten Reaktionsprodukte MANNICH-Basen sind. Sie könnten nach den gewählten Darstellungsbedingungen und den Erfahrungen von BODENDORF und RAAF⁶⁾ bzw. THESING⁷⁾ auch Produkte einer auf die MANNICH-Kondensation folgenden Umlagerung (anomale MANNICH-Reaktion) sein. H. G. JOHNSON⁹⁾ beschreibt eine Reaktion des Anilins mit Formaldehyd und Nitroäthan, die in alkalischem Medium zum sym. 2-Nitro-2-methyl-N,N'-diphenyl-diaminopropan-1,3 führt. KERMAK und MUIR¹⁰⁾ wollen aus Methylanilin, Formaldehyd und Chinaldin das 2- β -Phenyl-methylamino-äthylchinolin erhalten haben, das aber nur als Dipikrat charakterisiert worden ist.

E. C. WAGNER¹¹⁾ hat dem Verhalten der primären und sekundären aromatischen Amine gegenüber Formaldehyd eine ausführliche Arbeit gewidmet, in der auch die Möglichkeit der MANNICH-Kondensation, allerdings unter vielen anderen Reaktionsmöglichkeiten, ihren Platz findet. H. HELLMANN und G. OPITZ²⁾ gehen auf die aromatischen Amine als Komponenten der MANNICH-Reaktion gar nicht ein.

Die Umsetzung des β -Naphthylamins mit Formaldehyd und β -Naphthol ist von BLOUT und CORLEY¹²⁾ untersucht worden.

Aber erst BURKE und Mitarb.¹³⁾ gelang die Verwirklichung der MANNICH-Kondensation zum 1-(2'-Naphthylaminomethyl)-naphthol-2 bei der Umsetzung der Komponenten in Methanol bei 2°C . Nach 7 Tagen erhielten sie 63% der MANNICH-Base. THESING und Mitarb.⁷⁾ stellten aus Methylanilin, Formaldehyd und β -Naphthol das 1-(N-Methylanilino-methyl)-naphthol-2 dar.

Unter den aromatischen Ammen verdient das Sulfanilamid, unter anderem auch wegen seiner antibiotischen Wirkung, Interesse als Kom-

⁸⁾ L. L. WOODS, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2744 (1946).

⁹⁾ H. G. JOHNSON, U.S.P. 2447653 v. 24. 8. 1948.

¹⁰⁾ W. O. KERMAK u. W. MUIR, J. chem. Soc. **1931**, 3089.

¹¹⁾ E. C. WAGNER, J. org. Chem. **19**, 1862 (1954).

¹²⁾ R. S. CORLEY u. E. R. BLOUT, J. Amer. chem. Soc. **69**, 755, 761 (1947).

¹³⁾ W. J. BURKE, K. C. MURDOCK u. GRACE EC., J. Amer. chem. Soc. **67**, 1677 (1954), W. J. BURKE, L. G. ADAMS, K. C. MURDOCK u. S. H. RUETMAN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5637 (1955).

ponente von MANNICH-Reaktionen. In der Patentliteratur¹⁴⁾ sind Umsetzungen der Sulfonamide mit Formaldehyd allein beschrieben und haben zur Darstellung des Präparates „Formo-Cibazol“ geführt, das günstige therapeutische Eigenschaften haben soll. Es ist wahrscheinlich als ein Derivat des Anhydroformaldehydanilins aufzufassen.

Eine andere Gruppe industrieller Arbeiten wendet Kondensationen nach Art der MANNICH-Reaktion auf Sulfonamide an, um wasserlösliche Derivate dieser Stoffe zu erhalten¹⁵⁾. Auch bei der Umsetzung von Sulfathiazol mit Formaldehyd und Thioessigsäure¹⁶⁾ und von Sulfa-pyrimidin mit Formaldehyd und Alkoholen¹⁷⁾ handelt es sich um Analoga der MANNICH-Kondensation mit der primären aromatischen Aminogruppe, die anscheinend glatt verlaufen. LICARI u. Mitarb.¹⁸⁾ konnten Sulfanilamid sowie einige andere primäre aromatische Amine mit Formaldehyd und dem sehr reaktionsfähigen Indol bzw. Benzotriazol einer normalen MANNICH-Kondensation unterwerfen. Dabei heben sie besonders hervor, daß die Verbindungen des Typs $RCH_2 \cdot NH \cdot R'$ mit $R' = \text{Indoyl}$ instabil waren und sich schon beim Umkristallisieren aus polaren Lösungsmitteln zersetzten.

Die zitierten Arbeiten haben die prinzipielle Möglichkeit von MANNICH-Kondensationen der aromatischen Amine an einigen wenigen Beispielen gezeigt. Es scheint jedoch noch nicht möglich zu sein, so allgemeine Regeln für deren Durchführung anzugeben, wie man sie bei HELLMANN und OPITZ²⁾ für die aliphatischen Amine als Komponenten der MANNICH-Reaktion findet. Die Aufarbeitung der nicht sehr stabilen Reaktionsprodukte wird weiter in jedem Falle besondere Maßnahmen erfordern.

Die Untersuchung der MANNICH-Reaktion des Sulfanilamids mit Formaldehyd und Azeton¹⁷⁾ hat nun einige interessante Beobachtungen über den Reaktionsverlauf mit diesem primären aromatischen Amin ergeben. Dabei erlaubte die Rundfilterpapierchromatographie neben der präparativen Isolierung von Endprodukten der Reaktion die Beurteilung des Reaktionsverlaufes. Das Schwächerwerden bzw. Verschwin-

¹⁴⁾ Ciba AG., Schwz.P. 265666; U.S.P. 2501892; D.B.P. 841458 Kl. 12 p; V. V. NADKARNY, S. S. BHATNAGAR, A. N. KOTHORE u. F. FERNANDES, Chem. Zbl. **1950**, II, 408.

¹⁵⁾ VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben, D.P. DDR 844 Kl. 12p; Knoll AG. D.B.P. 833809 Kl. 120.

¹⁶⁾ Ciba AG., Frz. P. 895676.

¹⁷⁾ U.S.P. 2538557; U.S.P. 2538558; Schwed. P. 134717; D.B.P. 844299 Kl. 12p.

¹⁸⁾ J. J. LICARI, L. W. HARTZEL, GREGG DOUGHERTY u. F. R. BENSON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5386 (1955).

den der Zone des Ausgangsmaterials im Papierchromatogramm diene als Maß für das Fortschreiten der Reaktion.

Als wichtigste Nachweisreagenzien für das Ausgangsmaterial werden die Diazoreaktion oder die EHRLICHSche Reaktion verwendet. Die Beobachtung, daß die Produkte einer normalen MANNICH-Reaktion des Sulfanilamids auf dem Papier langsam mit den gleichen Reagenzien reagieren, erlaubt etwa 24 Stunden nach dem Besprühen und später auch die Beurteilung entstandener Reaktionsprodukte. Die vielen Versuche zu einer quantitativen Bestimmung des noch vorhandenen Ausgangsmaterials bzw. der gebildeten Reaktionsprodukte aus den Papierchromatogrammen haben, auch bei der aufsteigenden chromatographischen Technik, nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen geführt.

Beim Mischen einer Lösung von 0,01 Mol Sulfanilamid und 0,01 Mol Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser mit 0,01 Mol Formaldehyd in einem DEWAR-Gefäß erfolgt bei Zimmertemperatur ein Temperaturanstieg von 0,8 °C.

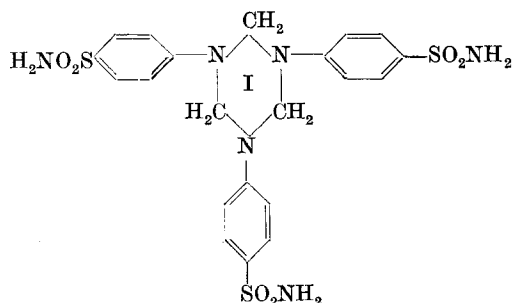
Die papierchromatographische Untersuchung der Reaktionslösung auf Papier WF 1¹⁹⁾ und mit dem Laufmittel Methanol:Wasser:Amylalkohol:Benzol = 34:6:15:45 zeigt ein gleichförmiges Bild unabhängig davon, ob die Proben nach einer oder nach 10 Minuten der Lösung entnommen werden. Man beobachtet einen durch Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol nachweisbaren Fleck am Start und eine Zone mit $R_f = 0,65$ bis $0,70$, beide orangefarben. Auch beim Liegen an der Luft erscheinen an den gleichen Stellen dunkle Zonen. Mit Joddämpfen ($R_f = 0,23$) und mit ammoniakalischer Silberlösung ($R_f = 0,4$ bis $0,5$) erscheinen zuweilen Zonen, die nicht reproduzierbar auftreten. Die schwachen Zonen bei $0,4$ bis $0,5$ stellen vielleicht eine Entmischungsfrent dar.

Bei Anwendung von 0,02 Mol Formaldehyd auf 0,01 Mol Sulfanilamid in sonst gleichem Ansatz erfolgt ein Temperaturanstieg von 1,3 °C. Das papierchromatographische Bild der Reaktionslösung ist verändert. Es erscheint ein starker Fleck am Start; die Zone bei $R_f = 0,65$ hebt sich nur schwach auf einer breiten, diffusen, diazopositiven Zone ab, die sich von $R_f = 0,6$ bis zur Front erstreckt.

Säuert man die Substanzproben auf dem Startpunkt des Papierchromatogramms an, indem man die Startpunkte mit je einem Mikrotropfen 0,2-n Salzsäure oder 0,2-n Essigsäure befeuchtet und nach erneutem Trocknen chromatographiert, dann erhält man in dem gleichen Laufmittel einen diazopositiven Startfleck und Zonen bei $R_f = 0,50$ und $0,60$.

¹⁹⁾ VEB Spezial-Filtrierpapiere, Niederschlag/Erzgeb.

Säuert man die Lösung von 0,02 Mol Formaldehyd, 0,01 Mol Sulfanilamid und 0,01 Mol Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser vorsichtig an, so fällt ein weißer, pulveriger Niederschlag aus. Er läßt sich nicht umkristallisieren. In Lauge löst er sich leicht auf und wird bei erneutem Ansäuern wieder gefällt. Der durch Säure gefällte oder umgefällte Stoff zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Die Analysenprobe zeigte nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über Kieselgel bei 145 °C beginnendes Sintern und einen Schmelzpunkt bei 182 °C. Die Analyse entspricht etwa der Formel $C_7H_8O_2N_2S$. Es dürfte sich um das dem Anhydroformaldehydanilin entsprechende trimere Kondensationsprodukt (I) handeln. Wegen der Unlöslichkeit in allen Lösungsmitteln dürfte es mit der am Start des Chromatogramms nachweisbaren Substanz identisch sein. (Versuch 1)



Die Umsetzung der Lösung von 0,01 Mol Sulfanilamid und 0,01 Mol Natriumhydroxyd in Wasser mit 0,01 bis 0,02 Mol Formaldehyd liefert ein reaktionsfähiges Zwischenprodukt, das beim Zusatz von Azeton und Säure mit dem Azeton in Reaktion tritt. Bei einem Säureüberschuß von 4 ml 1-n Salzsäure in einem Ansatz mit 300 ml Azeton-Wassergemisch wird nach 8stündigem Stehen bei Zimmertemperatur ein Stoff mit $R_f = 0,84$ nachweisbar, der nach 20 bis 30 Stunden scharf erkennbar ist. Seine Bildung wird durch Erhitzen der Reaktionslösung sehr beschleunigt.

In zahlreichen Versuchen sind die Bedingungen für die Bildung des Stoffes mit $R_f = 0,84$ studiert worden, wobei folgende Versuchsparameter variiert worden sind:

1. das Verhältnis von Sulfanilamid zu Formaldehyd;
2. die Temperatur;
3. die Säurekonzentration;
4. das Verhältnis von Wasser zu Azeton;
5. die Konzentration der Reaktanten;
6. die Größe des Versuchsansatzes.

Dabei konnten natürlich nicht alle möglichen Kombinationen dieser Parameter durchgeprüft werden. Es ist versucht worden, nach den Prinzipien der „Faktoriellen Planung“²⁰⁾ mit einer Mindestzahl von Versuchen ein Maximum an Information über die untersuchte Reaktion zu erhalten.

Nachdem aus Vorversuchen geschlossen worden war, daß ein Verhältnis von Sulfanilamid zur Formaldehyd wie 1 zu 2 bessere Ergebnisse liefert als das Verhältnis 1 zu 1 (Versuch 2), sind die meisten Versuche mit 2 Mol Formaldehyd pro Mol Sulfanilamid ausgeführt worden. 3 Mol Formaldehyd haben eine mäßige Ausbeute des Stoffes $R_f = 0,84$, 4 Mol Formaldehyd jedoch nur Harz ergeben. In beiden Fällen bildete sich beim Kochen im Kühler ein Sublimat von Paraform, eine Beobachtung, die bei Verwendung von nur 2 Mol Formaldehyd niemals gemacht werden konnte. Die sonstigen Versuchsbedingungen haben denen des Versuchs 3 entsprochen.

Nach Literaturangaben^{1) 2) 9)} war zu erwarten, daß die Konzentration an freier Säure in der Reaktionslösung und die Reaktionstemperatur von entscheidendem Einfluß auf den Verlauf der Reaktion sind. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, Versuche mindestens bei zwei verschiedenen Säurekonzentrationen und zwei verschiedenen Temperaturen auszuführen. Schließlich sind noch Versuche mit 4 verschiedenen Verhältnissen von Azeton zu Wasser, bei erhöhter Konzentration der Reaktionspartner und bei vergrößerten Versuchsansätzen ausgeführt worden. Diese letzte Gruppe von Versuchen diente der Erarbeitung der besten Darstellungsvorschrift für die neue Verbindung mit dem R_f -Wert 0,84²¹⁾.

Die systematische Anlage der Versuche geht aus der Tab. 1 hervor, die auch die Ergebnisse der Auswertung von Papierchromatogrammen enthält. Weitere Einzelheiten der Versuchsansätze und die bei der präparativen Aufarbeitung erhaltenen Rohausbeuten enthalten die Tab. 2 und die Versuchsbeschreibungen.

Nachdem papierchromatographische Versuche (3.41, 3.42, 3.43, 3.44 und 3.45) gezeigt hatten, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei Zimmertemperatur und geringem Säureüberschuß praktisch unbrauchbar klein ist, ein großer Säureüberschuß aber schon zu starker Harzbildung Anlaß gibt (Versuch 2), wurden weitere Versuche hauptsächlich bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels Azeton-Wasser, d. h. bei 63 °C (Azeton: Wasser = 2:1), bei 65 °C (1:1 bzw. bei 69 °C (1:2) und mäßigem Säureüberschuß ausgeführt. Aus dem Verschwinden des Sulfanilamids im

²⁰⁾ H. GROSSKOPF, Ind. Engng. Chem. **45**, 1260 (1953).

²¹⁾ G. SIEWERT, WP 129/56616 ausg. am 8. 4. 1960.

Papierchromatogramm kann man abschätzen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei 60 bis 70 °C etwa 50mal größer ist als bei Zimmertemperatur, wenn man die Versuche mit dem geringeren Säureüberschuß betrachtet (Versuche 3.42 und 3.43). Bei der höheren Säurekonzentration ist in der siedenden Lösung die Reaktionsgeschwindigkeit etwa 75mal größer als bei Zimmertemperatur. Allerdings bestehen in diesen Versuchen auch noch Unterschiede in der Säurekonzentration; deren Wirkungen werden aber erst nach Einführung einer quantitativen Bestimmung der Reaktionsprodukte untersucht werden können.

Die günstigsten Reaktionsbedingungen scheinen bei einem Verhältnis Azeton:Wasser = 2:1 bis 1:1, etwa 1 bis 5 mval Säureüberschuß im Reaktionsvolumen von 300 ml und bei zwei- bis dreistündigem Kochen der Lösung (63 bis 65 °C) zu liegen. Unter diesen Bedingungen verschwinden während der Reaktion die am Start und mit $R_f = 0,60$ nachweisbaren Stoffe allmählich ganz. Die Reaktionslösung färbt sich gelb. Über die Reaktion in wasserfreiem Medium wird später berichtet.

Zum Nachweis der Substanz $R_f = 0,84$ ist EHRLICHS Reagens geeignet, das ebenso wie die Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol erst im Laufe eines Tages eine positive Reaktion gibt. Am schärfsten erhält man eine bräunliche Zone dieser Substanz, übrigens auch des Sulfanilamids selbst, beim Liegen der Chromatogramme an der Luft. Diese Entwicklung geht im allgemeinen zu langsam, ermöglicht aber eine besonders scharfe Bestimmung der R_f -Werte. Man kann so vorgehen, daß man von den Ringchromatogrammen zunächst nur einen Quadranten entwickelt, um schnell eine Übersicht zu gewinnen, den Rest des Chromatogramms aber, außerhalb des Laboratoriums, an der Luft liegen läßt.

Im Gegensatz zur papierchromatographischen Beobachtung, die in den Versuchen 3.64, 3.75, 3.81 und 3.81a eine sehr große Ausbeute (geschätzt 80% und mehr) der Substanz $R_f = 0,84$ erwarten läßt und praktisch kein Sulfanilamid zeigt, werden auch in diesen Versuchen nur etwa 30% isoliert, wie in der Mehrzahl der Versuche. Unterwirft man das bei der präparativen Aufarbeitung anfallende Harz der Papierchromatographie, so findet man auch hier immer noch die Substanz $R_f = 0,84$ und Sulfanilamid in bedeutenden Mengen.

Eine höhere Ausbeute, nun in besserer Übereinstimmung mit den Chromatogrammen, zeigen die Versuche 3.72 und 3.72a. Im Versuch 3.72 handelt es sich um einen fünffachen Ansatz, bei 3.72a um den 10fachen Ansatz bei zehnfacher Konzentration gegenüber dem Versuch 3, jedoch mit verminderter Säurekonzentration. Viele Anzeichen deuten darauf hin, daß die Ausbeuteverluste bei der Aufarbeitung auf der

Säureempfindlichkeit des Stoffes beruhen. Das Umkristallisieren aus Alkohol wird daher bei Gegenwart von etwas Magnesiumoxyd vorgenommen.

Die Substanz $R_f = 0,84$ kristallisiert, wenn sie fast rein ist, in wohl ausgebildeten farblosen Kristallen aus Wasser. Hierbei tritt jedoch eine Zersetzung unter Rückbildung von Sulfanilamid auf, die papierchromatographisch gut nachzuweisen ist, während der Schmelzpunkt des Präparates kaum verändert wird.

Anscheinend ohne Zersetzung läßt sich die Substanz durch Lösen in kaltem Dioxan auf Zusatz von Petroläther umkristallisieren und farblos erhalten.

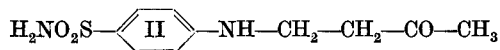
Die Substanz $R_f = 0,84 \pm 0,04$, vom Schmelzpunkt $152-154^\circ$, stellt bei den untersuchten Kombinationen der Versuchsparameter praktisch das einzige, in kristallisierbarer Form isolierbare Reaktionsprodukt dar. Die Ausbeute bewegt sich zwischen 10 und 50% der Theorie, berechnet auf Sulfanilamid. Wegen der Verluste beim Umkristallisieren wurde der Ausbeutevergleich der Tab. 2 an Rohprodukten vorgenommen, wie dies THESING und Mitarb.⁷⁾ aus dem gleichen Grunde getan haben. Dabei werden nur diejenigen Fraktionen unmittelbar gerechnet, die mit einem Schmelzpunkt von über 130° anfallen. Niedriger schmelzende, offenbar harzhaltige Fraktionen werden durch Verreiben mit wenig kaltem Methanol, oder durch einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol, vorgereinigt. Sie schmelzen dann über 130° und werden mit der nun bestimmten Menge in Rechnung gestellt.

In den Versuchen 3.63 und 3.71 fiel eine zweite kristallisierte Substanz vom Schmelzpunkt $150-153^\circ$ aus den praktisch azetonfreien Mutterlaugen nach Abscheidung der Substanz $R_f = 0,84$ und des Harzes an. Die Ausbeute betrug 2 bis 3 Prozent. Chromatographisch konnte dieser Stoff zunächst kaum erkannt werden. Auf den Chromatogrammen der Versuche 3.63, 3.71 und einiger anderer Versuche fanden sich zwar äußerst schwache Zonen mit R_f -Werten von 0,6 und größer als 0,9 angedeutet. Die mit EHRLICHs Reagens behandelten Chromatogramme zeigten diese Zonen nach 6monatigem Liegen deutlich blau gefärbt.

Auf Chromatogrammen der Substanz vom Schmelzpunkt 150 bis 153° zeigte sich nach einem halben Jahre eine ziemlich scharfe blaue Zone mit $R_f = 0,96$.

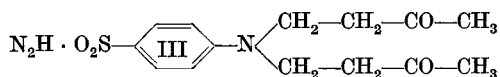
Die Analyse der ersten Substanz vom Schmelzpunkt $152-154^\circ$, $R_f = 0,84$ entspricht der erwarteten Formel $C_{10}H_{14}O_3N_2S$ (Mol-Gew. 242,30) eines Reaktionsproduktes aus je 1 Mol Sulfanilamid, Formaldehyd und Azeton unter Austritt von 1 Mol Wasser. Die Substanz ist farblos und löst sich leicht in wäßrigen Alkalien. Die alkalische Lösung gibt auf

Zusatz eines Tropfens Jod-Jodkalilösung in der Kälte sofort eine Fällung von Jodoform. Die Reaktion mit Furfurol-Eisessig auf primäre aromatische Amine ist negativ. Nach diesen Befunden darf man die Konstitution II



eines 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3 folgern. Bei der energischen Azetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat erhält man ein Diazetat vom Schmelzpunkt 182–183°. Die Ketogruppe läßt sich durch Bildung eines Semikarbazons vom Schmelzpunkt 174–175° nachweisen.

Die Analyse der zweiten Substanz vom Rohschmelzpunkt 150 bis 153°, $R_f = 0,96$ (unter sehr langsamer Blaufärbung mit EHRLICH'S Reagens) entspricht der Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ (Mol-Gew. 312,39) eines Reaktionsproduktes aus 1 Mol Sulfanilamid und je 2 Mol Formaldehyd und Azeton unter Austritt von 2 Mol Wasser. Die Substanz ist farblos, läßt sich aus Dioxan-Petroläther umkristallisieren und schmilzt dann bei 155–158°. Sie löst sich leicht in wäßrigen Alkalien. Die alkalische Lösung gibt mit Natriumhypoioditlösung in der Kälte sofort eine starke Jodoformreaktion. Die Reaktion mit Furfurol-Eisessig ist negativ. Die Substanz dürfte das 1-(4'-Benzolsulfonamido)-imino-di-(butanon-3) der Formel III sein.



Versuchsbeschreibungen

Versuch 1

1,7 g Sulfanilamid werden mit 2,5 ml 15proz. Natronlauge und 50 ml Wasser gelöst, mit 1 ml Formalin (36%) versetzt und 10 Minuten später mit 6 n Salzsäure auf pH 5,5 eingestellt. Es entsteht eine weiße, pulvrige Fällung. Die Substanz läßt sich weder aus Azeton, Äther, Essigester oder Benzol umkristallisieren. Beim Erhitzen mit den Lösungsmitteln tritt Umwandlung in ein gelbes Harz ein. Zur Analyse wird die Substanz aus alkalischer Lösung mit Säure umgefällt.

Gef.: C = 45,7; H = 4,78; N = 14,16; S = 16,25;
ber.: C = 45,63; H = 4,32; N = 15,21; S = 17,42,

für $(\text{CH}_2=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2)_x$.

Versuch 2. 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3

8,5 g Sulfanilamid (0,05 mol) werden in 250 ml Wasser unter Zusatz von 15 ml 15proz. Natronlauge gelöst und mit 4,5 ml Formalin (33%; 0,05 mol) versetzt. Nach 10 Minuten Stehen bei 20° werden je 55 ml dieser Lösung (je 0,011 val NaOH enthaltend) in Gemische von 3, 4, 5, 6 und 7 ml 12,5proz. Salzsäure mit je 40 ml Azeton (entsprechend 0,010;

Tabelle I
Übersicht über die Versuche mit Sulfanilamid:Formaldehyd = 1:2

| Reaktionsmedium | bei Zimmertemperatur | | bei Siedetemperatur | |
|-------------------|--|---|---|--|
| | Säureüberschuß 0,5 ml 1-n HCl | Säureüberschuß 2 bis 4 ml 1-n HCl | Säureüberschuß 0,25 bis 1 ml 1-n HCl | Säureüberschuß 1,4 bis 4 ml 1-n HCl |
| Azeton:Wasser=2:1 | | T (h) Nr. 3.59 1 S+ 2 S++ + x 4 S+++ + xxx 7 S++++ + xxxx 19 | T (h) Nr. 3.64 1 (S)+++ 5 (S)+++ | T (h) Nr. 3.75 1,5 +++ + x 2 +++ + x |
| Siedepunkt 63 °C | Keine Versuche | | | |
| Azeton:Wasser=1:1 | T (d) Nr. 3.42 4 S+++ 10 S++++ + 36 +++ + 41 +++ + x 52 +++ + xxx | T (h) Nr. 3.44 8 S+ 31 S+++ 4(d)S+++ 10 +++ + 36 +++ + x 52 +++ + xxx | T (h) Nr. 3.41 2 S+++ 4 S+++ 6 S+++ 8 S+++ 11 S+++ | T (h) Nr. 3.45 2 +++ + 4 +++ + x 6 +++ + x 8 +++ + x |
| Siedepunkt 65 °C | | | 3.43 +++ + +++ + +++ + +++ + +++ + | |
| Azeton:Wasser=1:2 | | | T (h) Nr. 3.63 3 +++ + x 5 +++ + xxx | T (h) Nr. 3.71 2 5 +++ + xxx |
| Siedepunkt 69 °C | | | | 3.67 (S)+++ + x |

Erklärung der Abkürzungen: T(h) = Reaktionszeit in Stunden; T(d) desgl. in Tagen. Die Symbole für die Charakterisierung der Reaktion mit EHRLICHS Reagens bedeuten: (S) = Start angedeutet gelb; S = Start stark gelb. + = Zone Rf = 0,85 angedeutet gelb (zuweilen grünlich bei Gegenwart von x). ++ = Zonen Rf = 0,72 (Sulfanilamid) und Rf = 0,85 gleichstark gelb. +++ = praktisch nur Rf = 0,85 vorhanden, jedoch kein Sulfanilamid. x = Rf = 0,6 bzw. 0,95 grünlich angedeutet; xx, xxx nach 1/2 Jahr deutlich bis stark blau.

4,014; 0,017; 0,021 und 0,024 val Säure) eingegossen. Die Lösungen mit 4, 5, 6 und 7 ml Salzsäure trüben sich sofort, die Trübungen werden durch Zusatz weiterer 15 ml Azeton nicht gelöst.

Nach 16 Stunden sind die Lösungen mit 3 und 4 ml Salzsäure trübe und farblos, die anderen Lösungen dagegen klar und gelb gefärbt. Aus allen Lösungen hat sich eine geringe Menge (0,1 bis 0,25) einer farblosen, amorphen Substanz abgeschieden, die sich beim Schütteln zusammenballt. Der pH der Lösungen ist 11, 2,5, 1,8, 1,6 und 1,5 in der Reihenfolge steigenden Säurezusatzes.

Die Lösungen werden mit 2-n Natronlauge bzw. 2-n Salzsäure auf pH 7,5 bis 8 eingestellt. Dabei entfärben sich die gelben Lösungen.

Die Lösungen werden in offenen Weithalskolben eindunsten gelassen. Nach drei Tagen beginnt in den Lösungen, die während der Reaktion pH 1,5 bis 2 aufwiesen, die Abscheidung von Kristalldrüsen, die mit harzigen Massen verunreinigt sind. Durch vorsichtigen Zusatz von Azeton wird das Harz wieder gelöst. Dann werden die Kristalle abfiltriert. Nach weiteren 10 Tagen werden auf die gleiche Weise abermals drusige Kristalle gewonnen.

Die Rohausbeute beträgt:

mit 5 ml Salzsäure 0,40 g vom Schmelzpunkt 141—142°,

mit 6 ml Salzsäure 0,71 g vom Schmelzpunkt 142—143°,

mit 7 ml Salzsäure 0,52 g vom Schmelzpunkt 142—143°.

Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol erhält man schließlich farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 152—154°.

Bei längerem Kochen mit Äthanol tritt jedoch ebenso wie beim Umkristallisieren aus Wasser eine Zersetzung des Stoffes unter Rückbildung von Sulfanilamid ein.

Löst man aber in der Kälte oder unter mäßigem Erwärmen in Dioxan und bringt durch Zusatz von Petroläther zur Kristallisation, so erfolgt praktisch keine Zersetzung.

Analyse: $C_{10}H_{14}O_3N_2S$ (Mol-Gew. 242,30)

gef.: C = 49,98%; H = 5,67%; N = 11,66%; S = 13,41%;

ber.: C = 49,57%; H = 5,82%; N = 11,56%; S = 13,23%.

Diazetat des 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3

1 g 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3 werden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 2 g wasserfreiem Natriumazetat 1 Stunde lang mit aufgesetztem Steigrohr zum Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht scheiden sich farblose Prismen vom Schmelzpunkt 173—180° ab, die sich beim Zersetzen des Essigsäureanhydrids mit 10 ml Wasser nicht lösen. Ausbeute 0,5 g. Nach Verdampfen der Essigsäure im Vakuum und Aufnehmen des Rückstandes mit wenig Wasser werden weitere 0,52 g vom Schmelzpunkt 158—173° erhalten. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus Wasser in glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 182—183° rein aus.

Analyse: $C_{14}H_{18}O_5N_2S$ (Mol-Gewicht 326,37)

gef.: N = 8,62%; S = 10,01%;

ber.: N = 8,59%; S = 9,83%.

Semikarbazon des 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3

Die heiße Lösung von 1 g 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3 in 15 ml Methanol wird mit einer aus 0,5 g Semikarbazid-hydrochlorid und 0,5 g Natriumazetat in wenig Wasser bereiteten Lösung von Semikarbazidazetat versetzt und stehen gelassen. Am

dritten Tage beginnt die Abscheidung von Kristallen, am 4. Tage werden 0,91 g Rohprodukt vom Schmelzpunkt 165—167° abgesaugt. Die Substanz wird einmal aus Methanol, worin sie schwer löslich ist, umkristallisiert. Eine Kristallisation aus Wasser, in dem sie leichter löslich ist, schließt sich an.

Analyse: $C_{11}H_{17}O_3N_3S$ (Mol.-Gew. 299,45)

gef.: N = 21,63%; S = 10,43%;

N = 24,46%; S = 10,10%;

ber.: N = 23,39%; S = 10,71%.

Versuch 3. Einheitsvorschrift

Die Versuche der Tab. 2 werden nach einem einheitlichen Schema ausgeführt. Das Sulfanilamid wird unter Zusatz der angegebenen Menge Natronlauge in der Hälfte des verwendeten Wassers gelöst und die Lösung auf 0° C abgekühlt. Die zweite Hälfte des Wassers wird zum Verdünnen des Formalins verwendet, dessen Lösung ebenfalls auf 0° gekühlt wird. Die Mischung der beiden Lösungen bleibt 2 Minuten in Eis stehen, wird dann mit der erforderlichen Menge Azeton von Zimmertemperatur versetzt, neutralisiert bzw. angesäuert und nun bei Zimmertemperatur stehen gelassen oder gekocht.

Beim Stehen und während des Kochens wird eine Gelbfärbung der Lösung beobachtet, bei hoher Säurekonzentration und langer Kochdauer auch eine Orange- bis Rotfärbung. Rotfärbung scheint ein wesentliches Überschreiten der Optimalbedingungen anzuzeigen und muß vermieden werden. Andererseits können keine Bedingungen angegeben werden, bei denen die Harzbildung vermieden wird und die Ausbeute über 50% steigt.

Die Ansätze werden, gegebenenfalls nach dem Erkalten, im Vakuum ohne besondere Wärmezufuhr eingeeengt. Abscheidungen von Kristallen oder harzigen Massen werden in zwei bis drei Portionen von Zeit zu Zeit abgesaugt oder abfiltriert. Sie werden wie bei Versuch 2 beschrieben umkristallisiert. Dabei ist es zweckmäßig, solche Kristallisate, die wesentliche Harzmengen enthalten oder unter 130° schmelzen, zunächst mit wenig kaltem Methanol zu verreiben und kalt abzusaugen.

1-(4'-Benzolsulfonamido)-imino-di-(butanon-3)

In den Versuchen 3.63 und 3.71 tritt nach Abdestillieren des Azetons und Abtrennen der kristallisierten und harzigen Produkte aus der wäßrigen Lösung beim Stehen über Nacht eine Kristallisation kleiner, glänzender, schwach gelblicher Prismen auf, die bei 150—153° schmelzen.

Die Substanz läßt sich aus Wasser sehr schön umkristallisieren und bildet dann lange, farblose, glänzende Nadeln. Der Schmelzpunkt ist nach 2maligem Umkristallisieren 152—152,5°. Die Substanz löst sich leicht in Natronlauge auf, die alkalische Lösung gibt auf Zusatz von Jod-Jodkalilösung in der Kälte sofort eine starke Jodoformreaktion. Die Reaktion mit Furfurol—Eisessig ist negativ.

Die aus Wasser umkristallisierte Substanz ist jedoch nicht unverändert. Ihr Papierchromatogramm zeigt 3 deutliche Zonen, eine von $R_f = 0,67$, die mit EHRLICHS Reagens sofort erscheint und mit Sulfanilamid identisch ist. Die beiden anderen Zonen erscheinen nur langsam und zeigen $R_f = 0,80$ bzw. 0,89. Es wird angenommen, daß es sich hier um den direkten Nachweis der Hydrolyse des 1-(4'-Benzolsulfonamido)-imino-di(butanon-3) unter Bildung von Sulfanilamid und 1-(4'-Benzol-sulfonamido)-aminobutanon-3 handelt. In der Mutterlauge des zweiten Umkristallisierens aus Wasser ist papierchromatographisch nur 1-(4'-Benzolsulfonamido)-aminobutanon-3 nachzuweisen.

Tabelle 2
Übersicht über die Versuchsansätze

| Nr. | ml | | mol Sulfanil- amid | mol CH ₂ O | val NaOH | val HCl | t °C | Reaktions- | |
|--------|--------|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|------------|------|----------------|-----------------------|
| | Azeton | H ₂ O | | | | | | Dauer Stdn. | Ausbeute % |
| 2 | 55 | 55 | 0,010 | 0,010 | 0,011 | 0,010 | 20 | 16 | 0 |
| | 55 | 55 | 0,010 | 0,010 | 0,011 | 0,014 | 20 | 16 | 0 |
| | 55 | 55 | 0,010 | 0,010 | 0,011 | 0,017 | 20 | 16 | 16 |
| | 55 | 55 | 0,010 | 0,010 | 0,011 | 0,021 | 20 | 16 | 29 |
| | 55 | 55 | 0,010 | 0,010 | 0,011 | 0,024 | 20 | 16 | 21 |
| 3.51 | 100 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,010 | 20 | 2 | 0 |
| 3.52 | 100 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,010 | 20 | 2 | 0 |
| 3.53 | 100 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,010 | 65 | 3,5 | 0 |
| 3.55 | 100 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0108 | 65 | 2 | 33 |
| 3.56 | 100 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0140 | 65 | 2 | 37 |
| 3.63 | 50 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0110 | 69 | 2 | 27 1,6 ²²⁾ |
| 3.57 | 50 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0140 | 69 | 2 | 13 |
| 3.71 | 200 | 555 | 0,050 | 0,100 | 0,050 | 0,0550 | 70 | 5 | 27 |
| 3.59 | 40 | 25 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0140 | 20 | 23 | 15 |
| 3.60 | 140 | 75 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0140 | 20 | 19 | 8 |
| 3.64 | 200 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0110 | 63 | 5 | 33 |
| 3.75 | 200 | 100 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0114 | 63 | 2 | 28 |
| 3.80 | 100 | 50 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0100 | 63 | 5 | 0 |
| 3.81 | 100 | 50 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0110 | 63 | 5 | 34 |
| 3.81 a | 100 | 50 | 0,010 | 0,020 | 0,010 | 0,0110 | 63 | 5 | |
| 3.72 | 1000 | 500 | 0,050 | 0,100 | 0,050 | 0,055 | 63 | 5 | 68 |
| 3.72a | 200 | 100 | 0,100 | 0,200 | 0,100 | 0,104 | 63 | 3 | 43,5 |
| 3.72b | 200 | 100 | 0,100 | 0,200 | 0,100 | 0,104 | 63 | 2 | 39 |
| 3.72c | 200 | 100 | 0,100 | 0,200 | 0,100 | 0,04 | 63 | 2 | 41 |
| 3.72d | 200 | 100 | 0,100 | 0,200 | 0,100 | 0,104 | 63 | 2 | 30 ²³⁾ |

In Dioxan löst sich die Substanz in der Kälte zu etwa 1% und kristallisiert auf Zusatz von Petroläther mit dem Schmelzpunkt 155–158° wieder aus.

Analyse: C₁₄H₂₀O₄N₂S (Mol-Gew. 312,39)

gef.: C = 53,98%; H = 6,46%; N = 9,28%; S = 9,71%,
(Rohprodukte aus Versuch 3.63)

gef.: C = 54,68%; H = 6,91%; N = 9,84%; S = 9,67%,
(umkristallisiert aus Dioxan-Petroläther)

ber.: C = 53,85%; H = 6,46%; N = 8,98%; S = 10,30%.

Papierchromatographie

Das Verfahren bei der papierchromatographischen Untersuchung der Reaktionsansätze soll am Beispiel des Versuches 3.54 erläutert werden.

²²⁾ Substanz Rf = 0,96.

²³⁾ Der Ansatz wurde vor dem Eindampfen mit MgO versetzt.

1,72 g Sulfanilamid werden in 40 ml Wasser unter Zusatz von 10 ml 1-n Natronlauge gelöst. Die Lösung wird in Eis auf 0 °C gekühlt. Ebenso werden 1,8 ml Formalin auf 50 ml verdünnt und in Eis gekühlt. Die kalten Lösungen werden gemischt und nach 2 Minuten Stehen in Eis mit 100 ml Azeton versetzt. Dann werden der Lösung 5 Tr. Methylorangelösung zugefügt. Man titriert bis zum Farbumschlag.

Von der Reaktionslösung wird ein Rundfilterchromatogramm angefertigt, indem man in den Mittelpunkt eines Papierquadrates (Papier WF 1) von 20 × 20 cm einen Startfleck von etwa 10 mm Durchmesser aufbringt und eintrocknen läßt. Nach dem Trocknen wird durch den Mittelpunkt ein Baumwolldocht von etwa 1 mm Stärke gefädelt, der an der Oberseite des Papiers durch einen Knoten gehalten wird und unten frei herabhängt. Den Baumwolldocht erhält man durch Zusammenknoten einer passenden Anzahl einzelner Fäden von Baumwollgarn. Die Wahl der Dochtstärke ermöglicht eine Veränderung der Chromatographiegeschwindigkeit. In den hier beschriebenen Versuchen läuft ein Chromatogramm 20 × 20 cm zwischen zwei Petrischalen von 18 cm Durchmesser und 30 mm Höhe etwa 2,5 bis 3 Stunden mit dem angegebenen Laufmittel zu einem Durchmesser von 16 bis 17 cm.

Das Chromatogramm der vorstehend beschriebenen Reaktionslösung ergibt beim Entwickeln mit EHRLICH'S Reagens einen gelben Startfleck und eine gelbe Zone bei etwa 0,7. Start und Zone erscheinen nach einigen Wochen Liegen an der Luft auf einem nicht mit Reagenzien besprühten Chromatogramm bräunlich.

Die neutralisierte Reaktionslösung wird nun in 5 gleiche Teile geteilt, die mit steigenden Mengen eines Salzsäureüberschusses versetzt werden:

3.41 mit 0,5 ml 0,1-n Salzsäure,

3.42 mit 1,0 ml 0,1-n Salzsäure,

3.43 mit 2,0 ml 0,1-n Salzsäure,

3.44 mit 4,0 ml 0,1-n Salzsäure,

3.45 mit 8,0 ml 0,1-n Salzsäure.

Die Lösungen bleiben nach dem Ansäuern zunächst über Nacht stehen und werden dann bis zu 11 Stunden lang zum Sieden erhitzt (Lösungen 3.41, 3.43 und 3.45) oder bleiben weiter bei Zimmertemperatur stehen (Lösungen 3.42 und 3.44). Von den siedenden Lösungen werden alle 2 Stunden, von den in der Kälte stehenden Lösungen jeweils nach einigen Tagen, Proben entnommen und davon Chromatogramme angefertigt. Um den Fortschritt der Reaktion bei Fehlen einer quantitativen Bestimmungsmethode unmittelbar vergleichen zu können, werden zuerst alle 5 Proben, später jeweils die zwei der bei Zimmertemperatur gehaltenen und drei der siedenden Lösungen auf einem gemeinsamen Chromatogramm laufen gelassen. Dazu werden Startpunkte auf einem Kreise um den Mittelpunkt des Papierbogens in etwa 10 bis 15 mm Abstand markiert und Substanzflecke von etwa 5—7 mm Durchmesser aufgebracht. Der Docht wird, wie vorstehend beschrieben, im Mittelpunkt eingefädelt.

Die Ergebnisse solcher Versuche zeigt Tab. 1.

Die Arbeit wurde 1956/1958 im Pharmazeutischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig durchgeführt.

Leipzig N 22, Ludwig-Buch-Str. 26.

Bei der Redaktion eingegangen am 5. September 1961.