

Über Sultame. XII¹⁾

VON BURCKHARDT HELFERICH, REINHARD HOFFMANN²⁾
und HELMUT MYLENBUSCH³⁾

Inhaltsübersicht

Die Synthese einiger am Stickstoff durch Aryl und Heteroaryl substituierter Propansultame-(1,3) wird beschrieben, ebenso eine verbesserte Darstellung des nichtsubstituierten Propansultams-(1,3)⁴⁾. Es folgt die Beschreibung einiger am Stickstoff durch Heteroaryl substituierter Butansultame-(1,4). Der Umsatz von Hydrazin und Phenylhydrazin mit Chlorpropansulfochlorid und Chlorbutansulfochlorid führt zu verschiedenen Sulfonamiden. Das Chlorpropansulfonsäure-phenylhydrazid konnte in ein Pyridazinderivat übergeführt werden.

3-Chlorpropan-1-sulfochlorid⁵⁾ setzt sich mit primären Aminen in geeigneten Lösungsmitteln bei Gegenwart eines HCl-bindenden Mittels, Alkali oder tertiäres Amin, meist recht glatt zu dem entsprechenden 3-Chlorpropansulfamid um⁵⁾. Neu beschrieben in dieser Arbeit sind die Sulfamide des m-Acetamino-anilins IIIa und des 2-Aminopyrimidins IVa.

Die 3-Chlorpropan-1-sulfamide der primären Amine lassen sich durch alkalische Mittel bei etwas erhöhter Temperatur in die entsprechenden Propansultame-(1,3) überführen⁵⁾. Die Reaktion verläuft meist recht glatt und in guter Ausbeute. Die Sultame sind leicht zu isolieren, da sie aus der alkalischen Lösung der Sulfamide als in der Regel in Wasser schwer lösliche Substanzen direkt aus dem Reaktionsgemisch ausfallen. Es wurden so erstmalig hergestellt die Propansultame-(1,3) mit den am Stickstoff sitzenden Resten: p-Methoxyphenyl (I), m-Nitrophenyl (II), aus ihm durch Reduktion mit RANEY-Nickel m-Aminophenyl (III), m-Acetaminophenyl (IIIb) und 2-Pyrimidyl (IVb). Ebenso gelang es, aus dem 3-Chlorpropan-1-sulfamid⁴⁾ mit NaOH in recht guter Ausbeute das freie, am Stickstoff nichtsubstituierte Propansultam-(1,3)⁴⁾ (V) zu gewinnen.

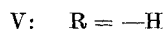
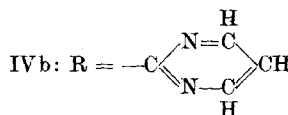
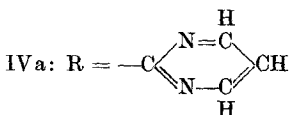
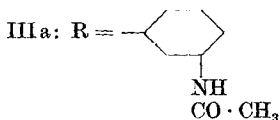
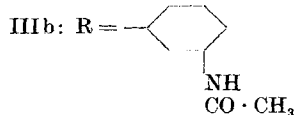
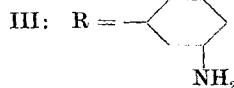
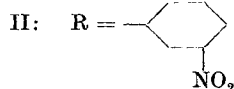
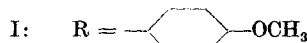
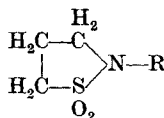
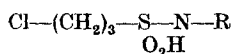
¹⁾ XI. Mitt. Liebigs Ann. Chem. (im Druck).

²⁾ Aus der Dissertation REINHARD HOFFMANN, Univ. Bonn 1958.

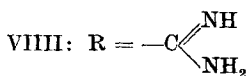
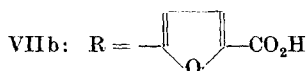
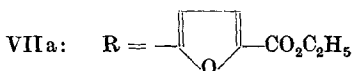
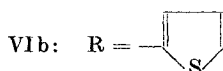
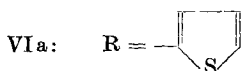
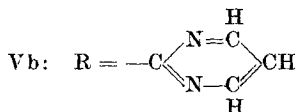
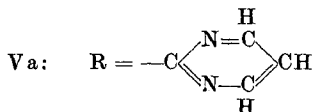
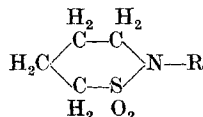
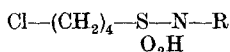
³⁾ Aus der Dissertation HELMUT MYLENBUSCH, Univ. Bonn 1960.

⁴⁾ F. ASINGER u. F. EBENEDER, DRP. 740814 (1954); DRP. a. d. Geb. d. org. Chem. 1939—1945, Bd. VI (1) 440 (1954).

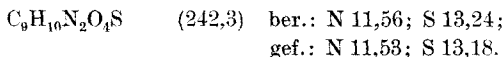
⁵⁾ B. HELFERICH u. K.-G. KLEB, Liebigs Ann. Chem. **635**, 91 (1960).



In gleicher Weise wurden die 4-Chlorbutan-1-sulfochloride des 2-Aminopyrimidins (Va), des 2-Aminothiophens (VIa) und des 2-Amino-5-carbäthoxy-furans (VIIa) aus 4-Chlorbutan-1-sulfochlorid⁵⁾ mit dem primären Amin hergestellt. Wegen der Empfindlichkeit des Thiophen- und des Furanderivates sind die Ausbeuten in diesen Fällen weniger gut. Doch läßt sich auch bei diesen Sulfamiden der Ringschluß mit Alkali zu



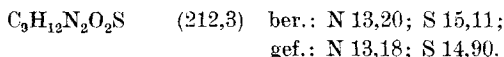
3-Chlorpropan-1-sulfochlorid⁵⁾ zugetropft. Es fällt ein brauner Sirup. Nach dreistündigem Rückkochen wird das Benzol im Vakuum verdampft, der Rückstand 20 Minuten mit 40 cm³ eiskalter 2n NaOH durchgerührt, die alkalische Lösung abdekantiert und der ungelöste Anteil nochmals mit etwas eiskalter 2n NaOH ausgewaschen. Aus den vereinigten alkalischen Auszügen fällt bei einstündigem Erhitzen auf 80° das Sultam II kristallin aus. Ausbeute 6,5 g, d. i. 67% d. Th. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Eisessig unter Klärung mit Kohle 135–136,5° korr. Die hellgelben Nadeln sind löslich in Benzol, Chloroform, leicht in Aceton, wenig in Wasser und Äthanol, schwer in Äther und Ligroin.



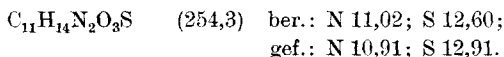
Die Reduktion des Sultams II mit RANEY-Nickel in Äthanol bei Raumtemperatur und ohne besonderen Überdruck führt in glatter Reaktion zum

N-(m-Aminophenyl)-propansultam-(1,3) III

Ausbeute nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 2,9 g, d. i. 78% d. Th. Schmp. 85–86° korr. Die farblosen Nadeln sind leicht löslich in Aceton, löslich in Benzol, Eisessig, schwer bis unlöslich in Wasser, Äther und Ligroin.



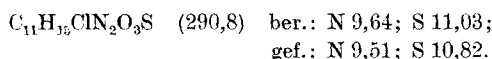
Durch kurzes Kochen mit Essigsäureanhydrid wird quantitativ die N-Acetylverbindung erhalten. IIIb. Schmp. 127–130° korr.



Die gleiche Verbindung entsteht durch Kochen von 3-Chlorpropan-1-sulfo(m-acetamino-anilid) (s. u.) in Natriumacetatlösung.

3-Chlorpropan-1-sulfo(m-acetamino-anilid) IIIa

Die Kondensation vom m-Acetamino-anilin mit 3-Chlorpropan-1-sulfochlorid, wie bei I beschrieben, führt in einer Ausbeute von 60% d. Th. zu dem Sulfanilid III bei Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser 102–103° korr.



N-Pyrimidyl-(2')-3-Chlor-propan-1-sulfonamid IVa

Zu einer Suspension von 1,9 g (0,02 Mol) 2-Aminopyrimidin in 40 cm³ absolutem Benzol werden unter Kühlung mit Eiswasser gleichzeitig 4,45 g (0,025 Mol) 3-Chlorpropan-1-sulfochlorid⁶⁾ und 3 g (0,03 Mol) Triäthylamin, in je 10 cm³ absolutem Benzol gelöst, zugetropft. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur und nach 5 Minuten Erwärmen auf 60° wird nach Abkühlen das salzsaure Triäthylamin abgesaugt. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Kohle geklärt mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus wenig Äthanol (Kohle). Ausbeute 3,55 g, d. i. 75% d. Th. Die farblosen Nadeln sind in organischen Lösungsmitteln gut löslich außer in Äther und Ligroin, unlöslich in Wasser und Säuren, löslich in Alkali. Bei etwa 113° wandeln sie sich unter schwachem Sintern in Rhomben um, die dann bei 142–143° schmelzen.

⁶⁾ H. PLÜMPE, Dissertation Univ. Bonn 1958.

N-Pyrimidyl-(2')-propansultam-(1,3) IV b

2,35 g des Sulfamids IV a werden in 15 cm³ n-methanolischer KOH 1 Stunde rückgekocht. Durch Zusatz von Wasser löst sich das ausgeschiedene KCl und es fällt das Sultam IV b aus, das aus wenig Alkohol umkristallisiert wird. Ausbeute 1,65 g, d. i. 83% d. Th. Die Löslichkeiten sind ähnlich wie die des Sulfamids IV a, nur daß die Löslichkeit in Alkali verschwunden ist, dafür aber das Sultam in verdünnten Säuren löslich ist. Schmp. der farblosen Nadeln 186–187°.

C₇H₉N₃O₂S (199,2) ber.: C 42,22; H 4,55; N 21,11;
gef.: C 42,23; H 4,49; N 21,14.

Propansultam-(1,3) ⁴ V

7,5 g (0,048 Mol) 3-Chlorpropan-1-sulfonamid⁴) werden in 50 cm³ n NaOH eine Stunde rückgekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum zur Trockne wird der im Exsikkator getrocknete Rückstand dreimal mit je 50 cm³ Chloroform ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand, ein braunes Öl, zweimal im Vakuum destilliert. Sdp._{0,01} = 127°⁴). Die farblose hygroskopische Flüssigkeit erstarrt beim Abkühlen kristallin und schmilzt dann zwischen 7° und 17° (nicht genau bestimmt).

Ausbeute 4,4 g, d. i. 76% d. Th.

C₃H₇NO₂S (121,2) ber.: N 11,56; gef.: N 11,42.

N-Pyrimidyl-(2')-4-chlorbutan-1-sulfonamid Va

Zu einer Suspension von 1,9 g (0,02 Mol) 2-Aminopyrimidin in 40 cm³ absolutem Benzol werden unter Eiskühlung und Rühren im Lauf von 15 Minuten gleichzeitig 4,8 g (0,025 Mol) 4-Chlorbutan-1-sulfochlorid⁵) und 3 g Triäthylamin (0,03 Mol), beides in je 10 cm³ absolutem Benzol gelöst, zuge tropft. Nach weiterem zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur und 5 Minuten Erhitzen auf 60° wird nach Abkühlen das ausgeschiedene salzsaure Triäthylamin abgesaugt, die Benzollösung mit Wasser gewaschen, mit Kohle geklärt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Verdampfen im Vakuum verbleibende Rückstand kristallisiert aus wenig Methanol (Kohle) im Kühlschrank. Ausbeute 3,6 g, d. i. 72% d. Th. Schmp. nach noch zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol 122° bis 123°, nach geringem Sintern. Die farblosen Nadeln sind löslich in Alkali, unlöslich in Wasser und Säuren, in Äther und Ligroin, löslich in den sonstigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

N-Pyrimidyl-(2')-butansultam-(1,4) V b

Durch Erhitzen einer Lösung des Sulfamids Va, 2,5 g in 15 cm³ n NaOH 30 Minuten auf 85°, erhält man als Niederschlag das Sultam Vb. Nach Umkristallisieren aus CCl₄ beträgt die Ausbeute 1,72 g, d. i. 87% d. Th. Die farblosen Plättchen schmelzen bei 92–93°. Das Sultam ist löslich in Mineralsäuren, in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther, unlöslich in Wasser und Laugen.

C₈H₁₁N₃O₂S (213,3) ber.: C 45,05; H 5,19; N 19,70;
gef.: C 44,94; H 5,13; N 19,53.

Aus der Lösung des Sultams in wenig absolutem Alkohol fällt HCl (in Alkohol) ein salzsaures Salz C₈H₁₁N₃O₂S · HCl in Nadelchen vom Schmp. 93–95°.

N-Thiophenyl-(2')-4-chlorbutan-1-sulfonamid VIa

Zu einer Suspension von 5,3 g (0,02 Mol) 2-Aminothiophen als salzsaures Zinndoppelsalz in 50 cm³ absolutem Benzol werden nach Zusatz von 4,77 g (0,025 Mol) 4-Chlorbutan-1-sulfochlorid⁵⁾ 8 g (0,08 Mol) Triäthylamin unter Rühren und Eiskühlung im Lauf von etwa 30 Minuten zugetropft, anschließend wird 1 cm³ Wasser zugegeben und noch 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Lösung wird unter Stickstoff im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit wenig Methanol aufgenommen, die Lösung mit Kohle geklärt, mit Na₂SO₄ getrocknet, durch eine mit Kohle gefüllte Säule filtriert und im Vakuum unter Stickstoff bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Bei -10° kristallisieren kleine Nadelchen, die nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol oder aus CCl₄ bei 70–71° schmelzen. Ausbeute 1,8 g, d. i. 31% d. Th. Die Substanz ist unlöslich in Wasser und Säuren, etwas löslich in Alkali, löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Äther und Ligroin.

N-Thiophenyl-(2')-butansultam-(1,4) VIb

Der Ringschluß von VIa zum Sultam VIb wird durch halbstündiges Rückkochen in wäßrig-methanolischer nKOH (0,5 g Substanz, 5 cm³ nKOH in Wasser/Methanol 1:1) durchgeführt. Das nach dem Verdampfen des Methanols zurückbleibende Öl kristallisiert aus wenig heißem Methanol (Kohle) nach Zugabe von Wasser und langsamem Abkühlen. Nach Umkristallisieren aus CCl₄ schmelzen die farblosen Blättchen bei 90–91°. Ausbeute 0,34 g, d. i. 79% d. Th. Das Sultam VIb ist unlöslich in Wasser, Äther und Ligroin, löslich in den sonstigen üblichen organischen Lösungsmitteln.

C₈H₁₁NO₂S₂ (217,3) ber.: C 44,29; H 5,10; N 6,44;
gef.: C 44,18; H 5,09; N 6,23.

N-(2'-Carb-äthoxyfuranyl-(5'))-4-chlorbutan-1-sulfonamid VIIa

Die Darstellung wird aus 5-Aminofuran-2-carbonsäureäthylester, gelöst in einer Mischung von Benzol und Äther 1:1, 4-Chlorbutansulfochlorid und Triäthylamin wie bei Va beschrieben durchgeführt, aber die ersten 15 Minuten unter Kühlung auf -15°. Aus der mit Kohle – am besten über eine Kohlesäule – gereinigten Lösung in Methanol erhält man nach nochmaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol etwa 43% d. Th. Schmp. 93–94°. Löslichkeiten wie bei VIa.

N-(2'-Carboxyfuranyl-(5'))-butansultam-(1,4) VIIb

3,1 g (0,01 Mol) des Sulfamids VIIa in 5 cm³ Äthanol werden mit 10 cm³ 2n NaOH und 20 cm³ Wasser 2 Stunden rückgekocht. Nach dem Abkühlen, Klären mit Kohle, Filtrieren und Waschen mit CHCl₃ wird die Sultamsäure aus der wieder erhitzten Lösung durch vorsichtiges Ansäuern mit H₂SO₄ ausgefällt. Sie wird durch Umkristallisieren aus Wasser, dann aus wenig Eisessig, vom Schmp. 184–185° (Zersetzung) in glänzenden Plättchen erhalten. Ausbeute 1,9 g, d. i. 77% d. Th. Sie ist gut löslich in Alkohol, Aceton, Alkali, mäßig in heißem Wasser und in Eisessig, unlöslich in CCl₄, Benzol, Petroläther.

C₉H₁₁NO₅S (245,3) ber.: C 44,07; H 4,52; N 5,70;
gef.: C 44,01; H 4,46; N 5,56.

Das Ammoniumsalz fällt aus der Lösung der Säure in methanolischem Ammoniak durch vorsichtigen Zusatz von Äther, das Na-Salz aus der Lösung der Säure in heißem wäßrigem Alkali durch Zusatz von Alkohol.

4-Chlorbutan-1-sulfonyl-guanidin VIII

Zu einer Lösung von 2,5 g salzsaurem Guanidin (etwa 0,02 Mol, etwa 95proz.) und 2 g NaOH (0,05 Mol) in 25 cm³ Wasser werden bei Raumtemperatur unter starkem Rühren 3,82 g (0,02 Mol) 4-Chlorbutan-1-sulfochlorid⁵⁾, gelöst in 3 cm³ Aceton, zugetropft. Die Temperatur steigt dabei auf etwa 30°. Es wird bei 35° noch 30 Minuten weitergerührt und durch kurzes Erhitzen auf 70–75° eine klare Lösung hergestellt. Bei langsamem Abkühlen fällt das Sulfamid VIII in glänzenden tafelförmigen Kristallen aus. Ausbeute, nach Umkristallisieren aus Methanol-Äthanol 1:1, d. i. 83% d. Th. Schmp. 164–165°. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Eisessig und heißem Wasser, unlöslich in Chloroform, CCl₄, Äther, Benzol und Ligroin. Alkali hydrolysiert sie in der Hitze.

C₅H₁₂ClN₃O₂S (213,7) ber.: C 28,09; H 5,67; N 19,65;
gef.: C 27,81; H 5,58; N 19,41.

N,N'-Di-(3-chlorpropan-1-sulfonsäure)-hydrazid IX

Zu 1,28 g Hydrazin (98–100% = 0,04 Mol) in 20 cm³ absolutem Benzol werden gleichzeitig 8,08 g (0,08 Mol) Triäthylamin und 14,08 g (0,08 Mol) 3-Chlorpropan-1-sulfochlorid⁶⁾, gelöst in je 10 cm³ absolutem Benzol unter Rühren und Eiskühlung im Lauf von etwa 15 Minuten zugetropft. Nach weiterem etwa 15stündigem Rühren und Absaugen des salzsauren Triäthylamins aus der eiskalten Mischung wird das Filtrat im Vakuum zu einem dickflüssigen Öl eingedampft. Dieses wird in wenig Äthanol aufgenommen. Durch Versetzen der warmen Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung und langsames Abkühlen erhält man das Hydrazid IX in fettigen Spießchen. Ausbeute 4,2 g, d. i. 34% d. Th. Schmp. 108°. Die Verbindung ist löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther, unlöslich in Wasser, löslich in Alkali und in warmen verdünnten Säuren.

C₆H₁₄Cl₂N₂O₄S₂ (313,2) ber.: N 8,95; S 20,48;
gef.: N 9,21; S 21,35.

N,N'-Di-(4-chlorbutan-1-sulfonsäure)-hydrazid X

Die Verbindung wird nach der gleichen Methode wie IX hergestellt. Ausbeute 36% d. Th. Schmp. 110–111°. Löslichkeiten wie bei IX.

C₈H₁₈Cl₂N₂O₄S₂ (341,3) ber.: N 8,21; S 18,80;
gef.: N 8,20; S 19,09.

4-Chlorbutan-1-sulfonsäure-hydrazid XI

Zu einer Lösung von 1,6 g (0,05 Mol) Hydrazin (98–100%) in 40 cm³ absolutem Äther werden unter Rühren und Eiskühlung gleichzeitig 5,05 g (0,05 Mol) Triäthylamin und 9,5 g (0,05 Mol) 4-Chlorbutan-1-sulfochlorid⁵⁾, gelöst in je 20 cm³ absolutem Äther, im Lauf einer Stunde zugetropft. Nach weiterem etwa 15stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Ätherlösung filtriert, im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Öl durch Lösen in wenig warmem Methanol, Versetzen mit warmem Wasser bis zur beginnenden Trübung und Abkühlen kristallisiert. Fettige Schuppen vom Schmp. 18–19°. Ausbeute 1,82 g, d. i. 19% d. Th. Die Verbindung ist löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, in Alkalien und in verd. Säuren, unlöslich in Wasser.

C₄H₁₁ClN₂O₂S (186,6) ber.: N 15,01; S 17,18;
gef.: N 15,99; S 17,94.

3-Chlorpropan-1-sulfonsäure- β -phenylhydrazid XII

Zu einer Lösung von 10,8 g (0,1 Mol) Phenylhydrazin in 50 cm³ absolutem Äthanol werden in Stickstoffatmosphäre unter Rühren und Kühlung mit Eis-Kochsalz im Lauf von etwa 30 Minuten 8,8 g (0,05 Mol) 3-Chlorpropan-1-sulfochlorid⁵⁾, gelöst in 20 cm³ absolutem Äthanol, zugetropft. Nach weiterem 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur, Erwärmen auf etwa 350°, Zusatz von Wasser von 35° bis zur beginnenden Trübung und Abkühlen kristallisiert das Hydrazid XII in feinen Nadeln aus. Durch weiteren portionsweisen Zusatz von Wasser wird die Abscheidung vervollständigt und die Verbindung durch Umkristallisieren aus Äther-CCl₄ (1:1) (Lösen bei Raumtemperatur und Abkühlen auf -20°), gereinigt. Ausbeute 11,8 g, d. i. 87% d. Th. Schmp. 97°. Die Substanz ist in den meisten üblichen organischen Lösungsmitteln löslich außer in Ligroin, mäßig in CCl₄ und Xylol, löslich in Laugen mit roter Farbe und in warmen verdünnten Säuren, unlöslich in Wasser. Sie ist sehr zersetzlich.

C₉H₁₃ClN₂O₂S (248,7) ber.: N 11,26; S 12,89;
gef.: N 11,23; S 13,02.

4-Chlorbutan-1-sulfonsäure- β -phenylhydrazid XIII

Die Verbindung wird wie XII hergestellt und gereinigt. Löslichkeiten ähnlich wie bei XII. Schmp. 119°.

C₁₀H₁₃ClN₂O₂S (262,8) ber.: N 10,70; S 12,24;
gef.: N 10,76; S 12,44.

Ringschluß des 3-Chlorpropan-1-sulfonsäure- β -phenylhydrazids:

1-(N)-Phenyl-3-thia-hexahydro-pyridazin-(S)-dioxid XIV

2,1 g (0,01 Mol) des Phenylhydrazids XII werden in 50 cm³ gesättigter K₂CO₃-Lösung unter sehr starkem Rühren in Stickstoffatmosphäre langsam erwärmt. Unter Gelbfärbung tritt bei etwa 60° unter teilweiser Zersetzung Lösung ein. Nach 2–3 Minuten im Wasserbad von 60° wird rasch von einem schmierigen gelbbraunen Zersetzungsprodukt abgesaugt. Beim Abkühlen fällt die Substanz XIV in kleinen Blättchen aus. Nach dem Umkristallisieren aus Xylol schmelzen die kleinen Spieße bei 162°. Ausbeute 0,16 g, d. i. 9,2% d. Th. Die farblosen Kristalle sind leicht löslich in Aceton und Pyridin, löslich in Eisessig und 2n NaOH, mäßig in Alkoholen, Chloroform, CCl₄, Toluol, unlöslich in Wasser, Säuren, Äther, Benzol und Ligroin.

C₉H₁₂N₂O₂S (212,3) ber.: N 13,20; S 15,10;
gef.: N 13,12; S 14,63.

Bonn, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 25. Mai 1962.