

## Versuche zur Darstellung von lipoidlöslichen Sulfonamiden.

Von  
H. Lieb.

Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität Graz.

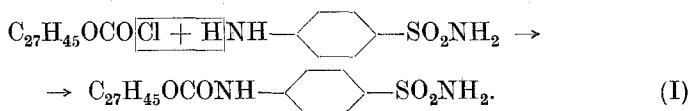
(Eingelangt am 6. Mai 1946. Vorgelegt in der Sitzung am 27. Juni 1946.)

Obwohl die Zahl der bisher dargestellten Verbindungen vom Typus der Sulfonamide schon eine beträchtliche ist, sind darunter nur wenige zu finden, die eine größere Lipoidlöslichkeit aufweisen. Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel in Angriff genommen, solche Stoffe durch Kondensation von bekannten Sulfonamiden mit verschiedenen lipoiden Stoffen herzustellen, um diese dann auf ihre pharmakologische Wirkung und therapeutische Brauchbarkeit zu prüfen.

Von den lipoiden Stoffen schien uns das *Cholesterin*, sowie der *Cholensäureäthylester* für derartige Kondensationen besonders geeignet. Das Cholesterin wurde zunächst in das Cholesterylchlorid, bzw. -bromid übergeführt und dieses mit den Sulfonamiden durch Verschmelzen oder durch Kochen in verschiedenen Lösungsmitteln zu kondensieren versucht. Während die Reaktion des Cholesterylhalogenids mit den einfachen aromatischen Aminen ohne weiteres gelingt,<sup>1</sup> war dieses mit den Sulfonamiden weder durch direktes Zusammenschmelzen ohne und mit Zusatz, noch in Lösung zu erreichen. Dabei wurden folgende Sulfonamide, verwendet: Prontalbin, Albucid, Sulfapyridin, Sulfathiazol, Prontosilum rubrum. Beim direkten Erhitzen eines innigen Gemisches von Cholesterylchlorid mit dem Sulfonamid auf 180 bis 200° war in keinem Falle eine Halogenwasserstoffabspaltung feststellbar. Ebenso ergebnislos verliefen die Versuche mit Lösungen von beiden Körperklassen in Äthylalkohol oder Isobutylalkohol unter Zusatz von Quecksilberoxyd, Magnesiumoxyd und Kupferpulver. Daher versuchten wir die Kondensation auf einem Umwege zu erreichen. Dazu erschien der *Chlorkohlensäureester des Cholesterins* besonders geeignet, der durch Einwirkung von Phosgen auf

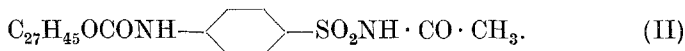
<sup>1</sup> Lieb, Liebigs Ann. Chem. 509, 214 (1934).

Cholesterin leicht darstellbar ist.<sup>2</sup> Schon der erste Versuch mit p-Amino-benzol-sulfonamid (*Prontalbin*) und Cholesterylchlorokohlensäureester in Aceton als Lösungsmittel ergab befriedigende Resultate. Die Kondensation verläuft glatt durch mehrstündiges Kochen der Lösung auf dem Wasserbade, wobei gewöhnlich schon nach 10 bis 15 Minuten das Reaktionsprodukt sich kristallinisch abzuscheiden beginnt. Die aus Alkohol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 255 bis 256° unter Zersetzung.

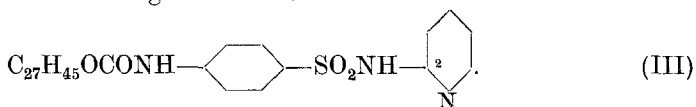


In analoger Weise ließen sich andere bekannte Sulfonamide mit Cholesterylchlorokohlensäureester kondensieren. In der vorliegenden Arbeit werden noch folgende Verbindungen beschrieben:

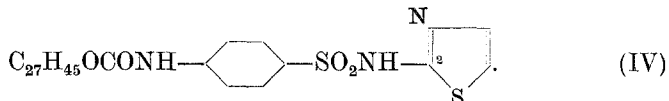
Das Kondensationsprodukt mit p-Amino-benzol-sulfonacetamid (*Albucid*) bildet farblose Kristalle, die aus Alkohol umkristallisiert bei 224° unter Zersetzung schmelzen.



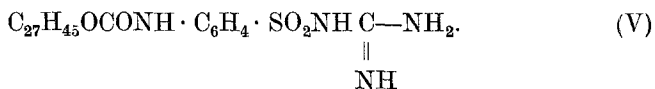
Das Kondensationsprodukt mit p-Amino-benzol-sulfonamido-pyridin-2 (*Sulfapyridin*) bildet, aus Benzol umkristallisiert, Kristalle, die bei 254 bis 255° unter Zersetzung schmelzen.



Das Kondensationsprodukt mit p-Amino-benzol-sulfonamido-thiazol-2 (*Sulfathiazol*, auch Cibazol oder Eleudron genannt).

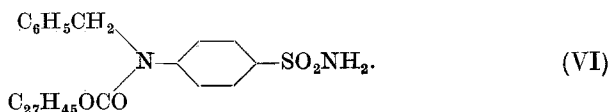


Das Kondensationsprodukt mit p-Amino-benzol-sulfonamido-guanidin (*Sulfaguanidin*) bildet farblose Kristalle vom Schmp. 201°.

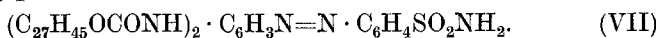


Das Kondensationsprodukt mit p-Benzylamino-phenyl-sulfonamid (*Septazin*) bildet, aus Äthylalkohol umkristallisiert, farblose Blättchen vom Schmp. 108°. In diesem Falle sind beide H-Atome der Aminogruppe ersetzt.

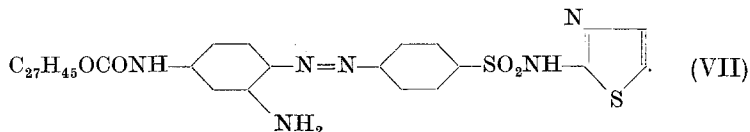
<sup>2</sup> Mh. Chem. 65, 141 (1934); Z. physiol. Chem. 130, 335 (1923).



Bei der Kondensation von 4-Sulfonamido-2',4'-diamino-azobenzol (*Prontosilum rubrum*) mit Cholesterylchlorokohlensäureester reagierten beide Aminogruppen des Benzolkerns mit je einem Molekül des Esters unter Bildung eines in orangeroten Nadeln kristallisierenden Produktes vom Zersetzungspunkt 244°.



Bei der Kondensation mit 2,4-Diamino-azobenzol-sulfonamido-thiazol-2 reagiert nur eine Aminogruppe des Benzolkerns mit dem Cholesterylchlorokohlensäureester unter Bildung von braunroten prismatischen, bei 236° sich zersetzenden Kristallen.



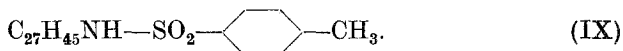
Die erhaltenen Kondensationsprodukte zeigen gutes Kristallvermögen, sind in Wasser unlöslich, in den meisten der gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, insbesondere in Alkohol mehr oder minder leicht löslich, in Aceton aber sehr schwer löslich. Sie lösen sich gut in Olivenöl oder Oleum camphoratum.

Da die Beständigkeit dieser Präparate für die therapeutische Brauchbarkeit von Bedeutung ist, wurde am p-Cholesteryl-carbamino-phenylsulfonamid die *Verseifungsgeschwindigkeit* untersucht. Die Verseifung wurde mit alkoholischer Kalilauge vorgenommen und das dabei in Freiheit gesetzte Cholesterin durch Fällung mit Digitonin von Zeit zu Zeit bestimmt. Es ergab sich, daß nach etwa löstündigem Kochen auf dem Wasserbad die Spaltung vollständig war. Demnach erfolgt in diesem Falle die Spaltung wesentlich rascher als die der einfachen Cholesterinfettsäureester, die oft erst durch mehrtägiges Kochen mit starker alkoholischer Kalilauge vollständig verseifbar sind.

Da die Verknüpfung des Cholesterins über Cholesterylhalogenid mit Sulfonamiden nicht gelungen war, versuchten wir diese über das *Cholesterylamin* mit Sulfochloriden zu erreichen. Die Darstellung des Cholesterylamins, das wir zunächst durch Erhitzen von Cholesterylchlorid mit alkoholischem Ammoniak im geschlossenen Rohr darzustellen versuchten, dabei jedoch nur geringe Ausbeuten erzielten, erfolgte dann durch Reduktion des Oxims des Cholestenons mit Natriumalkoholat nach *Windaus*.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 3051 (1911); 39, 518 (1906).

Die Kondensation des Cholesterylamins wurde zuerst mit p-Toluol-sulfochlorid versucht und gelang, wie zu erwarten war, durch Erhitzen äquimolekularer Mengen der beiden Stoffe in Aceton als Lösungsmittel. Das aus Alkohol gewonnene Produkt bildet farblose Stäbchen vom Schmp. 138°.

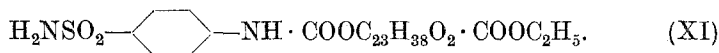


Die Kondensation von Cholesterylammin mit p-Acetamino-benzolsulfochlorid wurde in Benzol als Lösungsmittel durch längeres Kochen erreicht. Das aus Alkohol umkristallisierte Produkt bildet farblose Nadeln vom Schmp. 164°.

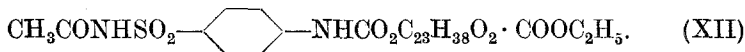


Außerdem wurde auch noch das Kondensationsprodukt von Cholesterylammin mit p-Nitrobenzoylchlorid dargestellt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Kondensation von Sulfonamiden mit *Chlor-kohlensäure-cholsäureäthylester* durchgeführt. Ebenso wie die einfachen Amine und Phenole,<sup>4</sup> reagieren auch die Sulfonamide mit diesem Ester. Die Kondensation vollzieht sich bei längerem Kochen äquimolekularer Mengen beider Stoffe in Aceton oder Äthylalkohol unter Abspaltung von Chlorwasserstoff. Auf diese Weise wurde das Kondensationsprodukt von p-Aminobenzol-sulfonamid (*Prontalbin*) mit Chlor-kohlensäure-cholsäureäthylester erhalten. Es bildet eine aus Alkohol in farblosen Nadeln kristallisierende Substanz vom Schmp. 258°.

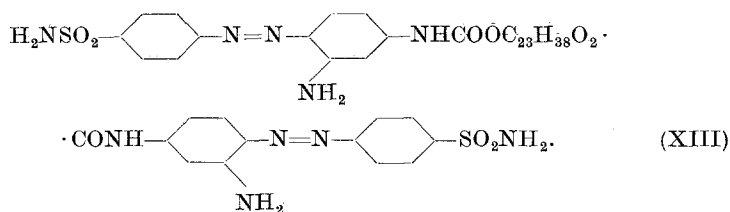


Unter den gleichen Bedingungen ließ sich p-Acetaminobenzol-sulfonamid (*Albucid*) zu einer in Prismen kristallisierenden Verbindung vom Schmp. 259° kondensieren.



Die Kondensation von *Prontosilum rubrum*, d. i. 2,4-Diamino-azobenzol-4'-sulfonamid mit den Cholsäureestern nahm einen nicht vorausgesehenen Verlauf. Es reagierte ein Molekül des Esters unter Chlorwasserstoffabspaltung mit einem Molekül des Sulfonamids, während eine Aminogruppe eines zweiten Moleküls des Sulfonamids mit der Estergruppe der Cholsäure unter Abspaltung von Äthylalkohol in säureamidartige Verknüpfung trat. Das aus Alkohol erhaltene Produkt bildet rote, bei 250° schmelzende Kristallnadeln.

<sup>4</sup> Mh. Chem. 66, 169 (1935).

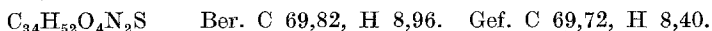


### Experimenteller Teil.

Unter Mitwirkung von **H. Folkmann**, **F. Petuely** und **H. Puxkandl**.

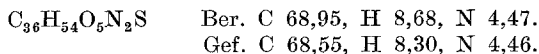
#### I. p-Cholesterylcarbamino-phenyl-sulfonamid.

2 g Prontalbin und 5,2 g Cholesterylchlorokohlensäureester werden in 50 ccm Aceton gelöst und  $\frac{3}{4}$  Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Schon nach 15 Minuten beginnt sich die Lösung zu trüben und das Reaktionsprodukt scheidet sich langsam kristallinisch ab. Es wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen unter Zersetzung bei 255 bis 256°, wobei schon bei 249° Bräunung auftritt. Die Substanz ist in Äthyl- und Isobutylalkohol sowie in Benzol in der Wärme gut löslich, in Aceton, Äther, Chloroform sehr schwer löslich. Ausbeute etwa 75%.



#### II. p-Cholesterylcarbamino-phenyl-sulfonacetamid.

Eine Lösung äquimolekularer Mengen von Albucid und Cholesterylchlorokohlensäureester werden eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Schon während des Erhitzens beginnt die Abscheidung des Reaktionsproduktes. Das nach dem Erkalten in sehr guter Ausbeute gewonnene Produkt bildet farblose Nadeln, die einen Zersetzungspunkt von 182° aufweisen. Es zeigt analoge Löslichkeitsverhältnisse wie Substanz I.



#### III. p-Cholesterylcarbamino-phenyl-sulfonamido-pyridin-2.

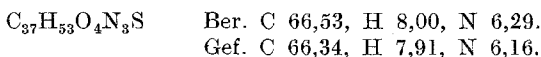
Eine Lösung von 10 g Sulfapyridin und 18 g des Cholesterylestere in 50 ccm Aceton werden unter Rückfluß längere Zeit erhitzt. Schon nach 5 Minuten beginnt sich die Lösung unter Abscheidung von farblosen Kristallen zu trüben. Das Reaktionsprodukt wird dann mit Aceton gewaschen und dreimal aus Benzol umkristallisiert. Zersetzungspunkt 254 bis 255°.

Die Substanz ist in Methyl-, Äthyl- und Isobutylalkohol, ferner in Eisessig, Benzol, Chloroform, sowie auch in Triolein, besonders in der Hitze gut löslich.



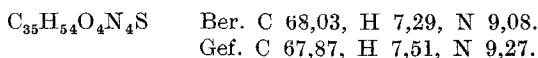
IV. p-Cholesterylecarbamino-phenylsulfonamido-thiazol-2.

Eine Lösung von 2 g Sulfathiazol und 3,4 g Cholesterylchlorkohlen-säureester lieferten bei halbstündigem Erhitzen in 30 ccm Aceton das gewünschte Kondensationsprodukt in 70%iger Ausbeute. Nach drei-maligem Umkristallisieren aus Alkohol zeigte es einen Zersetzungspunkt von 257°, wobei Bräunung schon bei 255° auftrat. Es ist in Äthylalkohol, Amylalkohol, Isobutylalkohol, Eisessig, Xylol, Triolein, besonders in der Wärme löslich.



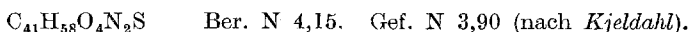
V. p-Cholesterylecarbamino-phenylsulfonamido-guanidin.

Eine Lösung von 0,43 g Sulfaguanidin und 1 g Cholesteryl-chlor-kohlensäureester in 30 ccm Aceton lieferte bei 1/2stündigem Kochen, indem sich schon in der Hitze Kristalle abzuschneiden begannen, das in farblosen Prismen kristallisierende Kondensationsprodukt, das bei 201° unter Zersetzung schmilzt. Es ist in Äthylalkohol sehr schwer löslich, in Aceton, Chloroform, Benzol praktisch unlöslich und nur in heißem Nitrobenzol leicht löslich. Daher wurde die bei der Kondensation erhaltene Kristallmasse nur durch Waschen mit Aceton, bzw. Äther gereinigt.



VI. Cholesterylchlorkohlenensäureester und Septazin.

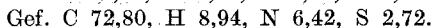
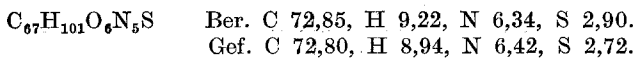
Eine Lösung von 2 g des Cholesterylesters und 1,3 g Septazin (p-Benzyl-amino-phenylsulfonamid) in 50 ccm Aceton wird eine Stunde lang er-hitzt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristallplättchen ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 108° schmelzen. Die Substanz ist in heißem Methyl- und Äthylalkohol sowie auch in heißem Aceton löslich, in Benzol, Chloroform praktisch unlöslich.



VII. Cholesterylchlorkohlenensäureester und Prontosilum rubrum.

Eine Lösung von 4,48 g des Cholesterylesters und 2,91 g Prontosilum rubrum (4-Sulfonamido-2',4'-diaminoazobenzol) in Aceton wurde 2 Stunden lang gekocht, wobei sie sich allmählich unter Abscheidung des roten Reaktionsproduktes trübte. Das Aceton wurde abdestilliert, der Rückstand in Benzol gelöst, vom Unlöslichen abfiltriert und die benzo-lische Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde mehrmals aus Essig-säureäthylester umkristallisiert, mit Aceton gewaschen und dann noch einmal aus Essigester umkristallisiert. Die nun orange gefärbten Kristall-

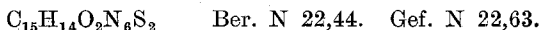
nadeln schmolzen bei 244°. Die Substanz ist in Äther, Aceton, Chloroform, Benzol, Essigsäureäthylester in der Wärme leicht löslich, in Alkohol jedoch auch in der Hitze nur wenig löslich. In Kampheröl ist sie zwar in der Wärme löslich, scheidet sich jedoch in der Kälte größtenteils ab.



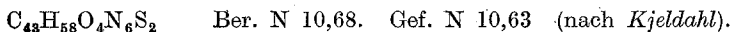
(Mikro-S-Bestimmung nach *Zimmermann*.)

### VIII. Cholesterylchlorokohlensäureester und 2,4-Diaminoazobenzol-sulfonamido-thiazol-2.

Das hierfür verwendete Thiazolderivat wurde durch Diazotieren von Sulfathiazol gewonnen. 10 g davon wurden in 30 ccm verdünnter Salzsäure gelöst und unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 2,8 g Natriumnitrit langsam zugesetzt. Dann wurde eine Lösung von m-Phenylendiamin zugegeben und mit Natronlauge neutralisiert. Der entstandene braunrote Niederschlag wurde aus Wasser umkristallisiert. Die rote, kristallinische Substanz schmilzt unter Zersetzung bei 199°. Sie ist in heißem Alkohol und Aceton gut löslich, schwerer löslich in Benzol und Chloroform.



Für die Synthese mit dem Cholesterylester wurden 1 g desselben und 0,5 g des 2,4-Diaminoazobenzol-sulfonamidothiazol in der erforderlichen Menge Äthylalkohol gelöst und einige Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Einengen und Abkühlen schied sich das Kondensationsprodukt in braunroten Kriställchen und Drusen ab. Durch mehrmaliges Waschen mit einem Gemisch von Alkohol und Äther und Umkristallisieren aus Äthylalkohol wurde die Substanz gereinigt. Sie schmilzt bei 236° unter Zersetzung. Sie ist in Äther, Benzol, Aceton unlöslich, in Methanol und Äthanol und Pyridin, besonders in der Wärme, löslich.



### IX. Verseifung des p-Cholesterylcarbamo-phenyl-sulfonamids.

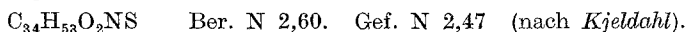
14,5 mg der Cholesterylverbindung wurden in 90 ccm Äthanol gelöst, mit 10 ccm alkoholischer Kalilauge versetzt (1,123 g KOH) und unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad erhitzt. Von Zeit zu Zeit wurden 10 ccm herauspipettiert und in ein Kölbchen mit 20 ccm 0,1 n-HCl gegossen. Dann wurde diese Flüssigkeit dreimal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt, der Äther mit Natriumsulfat entwässert, abdestilliert und der Rückstand in 10 ccm 96%igem Äthanol gelöst, 2 ccm einer 1%igen alkoholischen Digoninlösung zugegeben, die Mischung auf dem Wasserbad erwärmt und schließlich 12 Stunden stehengelassen. Der Cholesterin-digonin-Niederschlag wurde im Filterröhrchen nach *Pregl* gesammelt,

mit Äthanol gewaschen, 15 Minuten bei 100° getrocknet und gewogen. Durch Multiplikation der erhaltenen Gewichtsmenge mit 0,2341 errechnet sich die vorhandene Cholesterinmenge.

Verseifungs- dauer in h	mg Digitonid	mg Cholesterin	% Verseifung
1	0,682	0,1658	17,3
2	0,865	0,2454	25,6
3	1,418	0,3455	36,04
4	1,802	0,4381	45,7
5	2,216	0,5388	56,2
6	2,502	0,6082	63,4
9	3,325	0,8082	84,3
10	3,557	0,8647	90,2
13	3,876	0,9424	98,3

#### X. Kondensation von Cholesterylammin mit p-Toluolsulfochlorid.

Eine Lösung von 3,9 g Cholesterylammin und 1,9 g p-Toluolsulfochlorid in Aceton wurde kurze Zeit erhitzt, die beim Abkühlen ausgeschiedene Masse durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt und dabei farblose, stäbchenförmige Kristalle vom Schmp. 135° erhalten. Die Substanz ist in der Kälte in Äther, Chloroform, Toluol, in der Wärme in Aceton, Äthanol gut löslich.



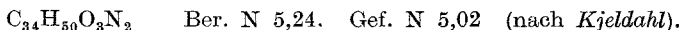
#### XI. Kondensation von Cholesterylammin mit p-Acetaminobenzolsulfochlorid.

Eine Lösung von 3,8 g Cholesterylammin und 3,3 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid in Benzol wurde 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten farblose Nadeln aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 164° schmolzen. Die Substanz löst sich in Chloroform und Äther in der Kälte, in Äthanol, Aceton, Benzol erst in der Hitze leicht, ist in Methylalkohol, Petroläther unlöslich.



#### XII. Cholesterylammin und Nitrobenzoylchlorid.

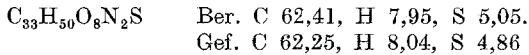
Eine Lösung von 0,55 g Cholesterylammin und 0,27 g p-Nitrobenzoylchlorid in Aceton wird 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Das beim Erkalten sich ausscheidende Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert und bildet farblose Nadeln, die bei 145° schmelzen. Die Substanz ist in Chloroform und Benzol schon in der Kälte leicht löslich, in Methanol, Äthanol, Aceton erst in der Wärme.





## XIII. Chlorkohlensäure-cholsäureäthylester und Prontalbin.

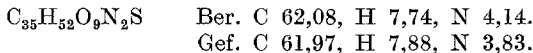
Aus einer Lösung von 2 g Cholsäureester und 0,68 g Prontalbin in 50 ccm Aceton schied sich schon bei  $\frac{1}{4}$ stündigem Erhitzen das Kondensationsprodukt als farblose Kristallmasse ab. Die aus Äthanol umkristallisierte Substanz schmilzt bei  $258^{\circ}$ . Sie ist in heißem Methanol und Äthanol gut löslich, in Äther, Petroläther, Chloroform, Benzol unlöslich.



(Mikro-S-Bestimmung nach *Zimmermann*).

## XIV. Chlorkohlensäure-cholsäureäthylester und Albucid.

Die Kondensation wurde durch einstündiges Kochen einer Lösung von 2 g Cholsäureester mit Albucid in 50 ccm Aceton erzielt. Nach dem Abdestillieren des Acetons ist der Rückstand zunächst ölig, wird aber unter Zugabe von Äthanol kristallinisch. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol bildet die Substanz gelblichweiße, prismatische Kriställchen, die bei  $251^{\circ}$  schmelzen. Sie ist in heißem Methanol, Äthanol und Aceton ziemlich gut löslich, in anderen organischen Lösungsmitteln schwer oder unlöslich.



## XV. Chlorkohlensäure-cholsäureäthylester und Prontosilum rubrum.

Eine Lösung von 2 g Cholsäureester und 1,2 g Prontosilum rubrum in 50 ccm Aceton ergab nach 2stündigem Erhitzen ein Kondensationsprodukt, das sich nach dem Erkalten als purpurroter Niederschlag abschied. Er wurde mit kaltem Aceton gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Die purpurroten Nadelchen schmelzen bei  $248^{\circ}$  unter Zersetzung. Die Substanz ist in Methanol in der Hitze ziemlich gut löslich, löst sich schwerer in Äthanol und ist in Aceton, Chloroform, Benzol praktisch unlöslich.

