

## Die Synthese sulfonsäure-analoger Vanillinsäure- und Isovanillinsäurederivate.

III. Mitteilung<sup>1</sup>: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate.

Von

K. Kratzl und M. Nelböck-Hochstetter.

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 6. Mai 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juni 1952.)

Bekanntlich bilden biologisch aktive Verbindungsgruppen, bei welchen die —CO—Gruppierung im Carboxyl (bzw. Carboxylderivat) durch die —SO<sub>2</sub>—Gruppierung ersetzt ist, ein viel bearbeitetes Untersuchungsgebiet.

Man beobachtet sehr oft starke Änderungen der Wirkung bis zum ausgeprägten Antagonismus. Es sei hier nur an die bekannten Antagonismen bei den Paaren: p-Aminobenzoessäure und p-Aminobenzol-sulfonamid, Pantothensäure und Sulfopantothensäure sowie Nikotinsäure und Pyridin-3-sulfonsäure erinnert<sup>2</sup>.

Auf dem Gebiete der Analeptika ist eine interessante Arbeit von *G. Machek*<sup>3</sup> bekannt, welcher die dem Nikotinsäurediäthylamid (Coramin) analoge Sulfonsäureverbindung, das Pyridin-3-sulfonsäurediäthylamid (S-Coramin), darstellte.

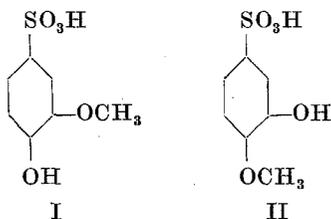
Die Coraminwirkung, die zunächst eine zentral erregende ist, führt im Tierversuch (Ratten) bei hohen Dosen über ein Krampfstadium schließlich zum Tod. Beim S-Coramin fehlt nach *G. Machek* die zentral erregende Komponente des Symptomenkomplexes des Coramins gänzlich; die Versuchtstiere gehen, ohne ein Erregungs- und Krampfstadium zu durchschreiten, allmählich an einer hypnotischen Vergiftung zugrunde.

<sup>1</sup> II. Mittlg. siehe Mh. Chem. 83, 792 (1952).

<sup>2</sup> Siehe z. B. *W. A. Sexton*, Chemical Constitution and Biological Activity, (Industrial Chemistry Series), S. 44/45. London: Verl. E. & F. N. Spon Ltd. 1949.

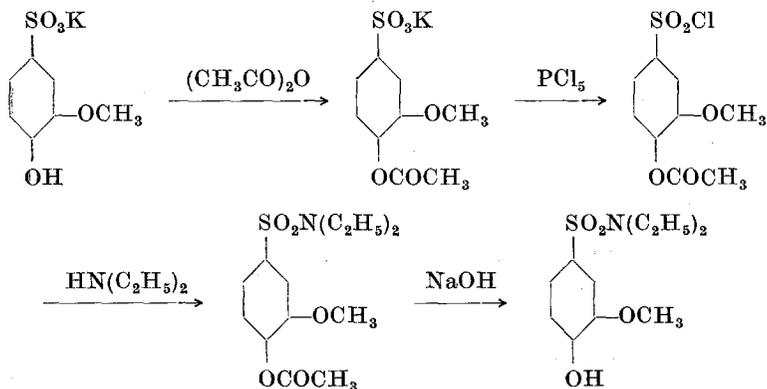
<sup>3</sup> *G. Machek*, Mh. Chem. 72, 77 (1939).

Wie in einer früheren Mitteilung<sup>4</sup> gezeigt wurde, besitzen N-substituierte Amide von aromatischen Oxycarbonsäuren, die im Kern noch eine Methoxylgruppe enthalten, pharmakologische Bedeutung; so kommen dem Diäthylamid der Vanillinsäure wesentlich stärkere analeptische Eigenschaften zu<sup>5</sup>, wie dem bereits erwähnten Coramin oder dem Pentamethylentetrazol (Cardiazol).



Deshalb war es von Interesse, gewisse N-substituierte, sulfonsäure-analoge Derivate aromatischer Oxy-methoxy-carbonsäuren darzustellen und in ihrer Wirkung auf den tierischen Organismus zu prüfen. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Verbindungen leiten sich von der 3-Methoxy-4-oxy-benzol-1-sulfonsäure (I) („p-Guajakolsulfonsäure“) bzw. der 3-Oxy-4-methoxy-benzol-1-sulfonsäure (II) („m-Guajakolsulfonsäure“) ab, welche der Vanillinsäure bzw. der Isovanillinsäure entsprechen<sup>6</sup>.

Für die N-substituierten Sulfonamide dieser Säuren wurde folgender, hier allgemein üblicher Weg beschritten, welcher für das Diäthylamid der p-Guajakolsulfonsäure wiedergegeben sei:

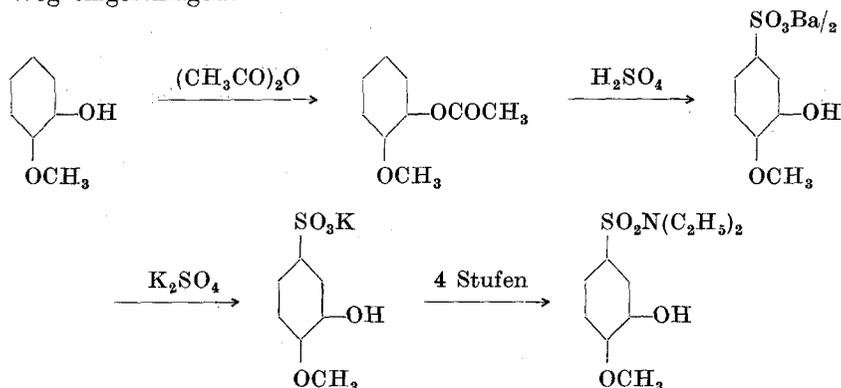


<sup>4</sup> K. Kratzl und E. Kvasnicka, Mh. Chem. **83**, 18 (1952).

<sup>5</sup> K. H. Ginzler, Wiener Z. inn. Med. **33**, 16 (1952). — W. Auinger, F. Kaindl, F. Salzmann und W. Weissel, ebenda **33**, 23 (1952).

<sup>6</sup> Diese Säuren werden in der Literatur auch als 1-Oxy-2-methoxy-benzol-4-sulfonsäure bzw. 1-Oxy-2-methoxy-benzol-5-sulfonsäure bezeichnet.

Für die Derivate der m-Guajakolsulfonsäure wurde außerdem folgender Weg eingeschlagen:



Zur pharmakologischen Untersuchung<sup>7</sup> gelangte das Diäthylamid der p-Guajakolsulfonsäure; es zeigte sich, daß dieser Stoff biologisch wesentlich inaktiver als das entsprechende Carbonsäureanalogon ist: es hat keine stimulierende Wirkung, in hohen Dosen (100 bis 200 mg/kg Maus i. v. und i. p.) ist eine narkotische Wirkung zu beobachten<sup>8</sup>.

Der Ersatz der Carboxylgruppe im Vanillinsäurediäthylamid durch die Sulfogruppe verändert mithin die Wirkung auf den tierischen Organismus weitgehend insofern, als sie hier nur mehr narkotischer Natur ist. Dieser Befund weist eine auffallende Ähnlichkeit mit den von *G. Machek* bei dem Paar Coramin- und S-Coramin gefundenen Ergebnissen auf.

### Experimenteller Teil.

Die hier dargestellten, in der Literatur unseres Wissens nach noch nicht beschriebenen Verbindungen sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Als Ausgangsprodukt diente einerseits das im Handel erhältliche, durch Sulfurieren von Guajakol gewonnene Präparat „Kaliumsulfoguaiakolikum“ („Thiokol“).

Nach *E. Rupp* und *A. v. Brixen*<sup>9</sup> enthält dieses zirka 75% prim. Kaliumsalz der p-Guajakolsulfonsäure, 14,60% prim. Kaliumsalz der m-Guajakolsulfonsäure + 2H<sub>2</sub>O und 9,02% Dikaliumsalze (K auch als Phenolat) beider Säuren; durch letztere reagiert eine wäßr. Lösung des Präparats alkalisch. Mit 0,1 n HCl lassen sich die Dikaliumsalze gegen Methylorange titrieren,

<sup>7</sup> Die pharmakologischen Untersuchungen wurden am Pharmakologischen Institut der Universität Wien, Leitung Prof. *F. Brücke*, von Herrn Dr. *K. H. Ginzl* durchgeführt, wofür wir den Genannten zu großem Dank verpflichtet sind.

<sup>8</sup> Siehe Dissertation *M. Nelböck-Hochstetter*, Univ. Wien (1952).

<sup>9</sup> *E. Rupp* und *A. v. Brixen*, Arch. Pharmaz. **264**, 698 (1926); Chem. Zbl. 1927 I, 1862.

Tabelle 1.

Verbindung	Schmp. kor.	Analyse		Ausbeute %	Anmerkung
		ber. %	gef. %		
3-Methoxy-4-acet- oxy-benzol-1-sul- fonsaures Kalium		nicht analysiert		93	kleine Prismen aus Essigsäure- anhydrid
3-Acetoxy-4- methoxy-benzol- 1-sulfonsaures Kalium		nicht analysiert		70	kleine Prismen aus Essigsäure- anhydrid
3-Methoxy-4-acet- oxy-benzol-1-sul- fochlorid	85—86°	C 40,83 H 3,43	40,92 40,88 3,24 3,27	67	lange Prismen aus Ligroin
3-Acetoxy-4- methoxy-benzol- 1-sulfochlorid	128—129°	C 40,83 H 3,43 Cl 13,41	40,84 3,22 13,50	45	lange flache Prismen aus Ligroin
3-Methoxy-4- acetoxy-benzol- 1-sulfonsäure- diäthylamid	117—118°	C 51,81 H 6,36	52,01 52,04 6,25 6,25	61,5	Nadeln aus wenig Äthyl- alkohol
3-Acetoxy-4- methoxy-benzol- 1-sulfonsäure- diäthylamid	konnte nicht kristallisiert erhalten werden				
3-Methoxy-4- oxy-benzol- 1-sulfonsäure- diäthylamid	94,5—96°	C 50,95 H 6,61	51,11 50,93 6,45 6,57	77	lange Nadeln aus Wasser oder Aceton und Wasser
3-Oxy-4-methoxy- benzol-1-sulfon- säure-diäthyl- amid + 1 H <sub>2</sub> O	47—48°	C 47,64 H 6,91	47,77 47,69 7,02 6,88	77 bezogen auf Sulfo- chlorid	würfelige Kristalle aus Aceton und Wasser

Fortsetzung der Tabelle 1.

Verbindung	Schmp. korrr.	Analyse		Ausbeute %	Anmerkung
		ber. %	gef. %		
3-Oxy-4-methoxy-benzol-1-sulfonsäure-diäthylamid	62—62,5° Umwandlungs- punkt zwischen 52—53°	C		47	getrocknet P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> p = 1 mm T = 34°
		50,95	51,06		
		H			
		6,61	6,59		
			6,68		
3-Methoxy-4-acetoxy-benzol-1-sulfonsäure-piperidid	134—136°	C		47	Prismen aus Alkohol und Wasser
		53,66	53,73		
		H			
		6,02	5,91		
			5,81		
3-Methoxy-4-oxy-benzol-1-sulfon-säure-piperidid	170—171,5°	C		88	tafelige Kri- stalle aus Alkohol und Wasser
		53,12	53,16		
		H			
		6,32	6,06		
			6,10		

wobei sie in die primären Salze übergehen. *A. H. Clark* und *E. Kirch*<sup>10</sup> konnten diese Angaben bestätigen.

Die Trennung erfolgt durch fraktionierte Kristallisation der neutralisierten Lösung des Handelsproduktes, welche im wesentlichen bereits von *A. Rising*<sup>11</sup> beschrieben wurde. Das viel schwerer lösliche Kaliumsalz der p-Guajakolsulfonsäure, welches in den ersten Fraktionen angereichert ist, läßt sich nach bekannten Methoden über das Bleisalz völlig rein darstellen.

Das m-guajakolsulfonsäure Kalium erhält man durch Eindampfen der Endfraktionen in wesentlich unreinerem Zustand.

Wir haben daher für die Darstellung des letzteren auch einen zweiten Weg beschritten: Bei der Sulfurierung von Acetylguajakol bzw. Guajakol-karbonat<sup>12</sup> tritt die Sulfogruppe ausschließlich in 5-Stellung zum OH (= 1). Durch Überführung des so gewonnenen Ba-Salzes der m-Guajakolsulfonsäure in das Kaliumsalz mit Kaliumsulfat erhielten wir ein Ausgangsprodukt, dessen Derivate mit denen aus dem Kaliumsalz der Endfraktionen identisch waren.

Im folgenden sind die prinzipiellen Arbeitsvorschriften wiedergegeben; die physikalischen Eigenschaften, Analysenwerte und Ausbeuten der einzelnen Verbindungen sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

<sup>10</sup> *A. H. Clark* und *E. Kirch*, *J. Amer. pharmac. Assoc.* **24**, 564 (1935); *Chem. Zbl.* **1935 II**, 3676.

<sup>11</sup> *A. Rising*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **39**, 3689 (1906).

<sup>12</sup> D. R. P. 212389 der Fa. Hoffmann La Roche & Co., Basel; *P. Friedländer*, *Fortschritte der Teerfarbenproduktion*, Bd. IX, S. 914. 1908—1910.

*Acetate der Guajakolsulfonsäuren.* Hierzu wird das Kaliumsalz der entsprechenden Sulfonsäure in trockenem Zustand mit überschüssigem Essigsäureanhydrid bis zur vollständigen Lösung und darüber hinaus noch  $\frac{1}{2}$  Std. zum Sieden erhitzt. Das beim Abkühlen zu einer kristallisierten Masse erstarrte Reaktionsgemisch wird abgesaugt und mit Alkohol, dem etwas Äther zugesetzt wird, gewaschen und im Trockenschrank bei zirka  $110^{\circ}$  bis zum Verschwinden des Geruches nach Essigsäure getrocknet.

*Sulfochloride der O-Acetyl-guajakolsulfonsäuren.* Das getrocknete und pulverisierte Acetat des Kaliumsalzes der Guajakolsulfonsäure wird mit Phosphorpentachlorid (10% Überschuß) durch Schütteln innig vermischt, wobei nach kurzer Zeit unter Erwärmung und teilweiser Verflüssigung die Reaktion eintritt; hierauf wird am Wasserbad solange auf  $80^{\circ}$  erwärmt, bis das Reaktionsgemisch eine einheitliche, gallertartige Form angenommen hat. Hierauf wird in Eiswasser aufgenommen, bis zur Kristallisation gerührt, mit Eisstückchen fein zerrieben, abgesaugt und 24 Stdn. über Phosphor-pentoxyd getrocknet. Durch Umkristallisieren aus reinem, absol. Ligroin erhält man die entsprechenden Sulfochloride.

In neuerer Zeit haben amerikanische Autoren<sup>13</sup> im Rahmen von Arbeiten über N-substituierte p-Oxybenzolsulfonamide das Sulfochlorid der p-Guajakolsulfonsäure dargestellt, wobei sie jedoch, abweichend von der hier beschriebenen Verbindung, das phenolische Hydroxyl mit dem Carbäthoxylrest schützten und das Sulfochlorid als Zwischenprodukt nicht näher charakterisierten. In der genannten Arbeit findet sich auch ein Trennungsverfahren für die bei der Sulfurierung von Guajakol entstehenden isomeren Sulfonsäuren, welches eine Modifikation der in der Literatur beschriebenen Methoden darstellt.

*N-substituierte O-Acetyl-guajakolsulfonamide.* Das Sulfochlorid wird in absol. Benzol gelöst und mit der doppelten stöchiometrischen Menge der Base (Diäthylamin bzw. Piperidin), die mit absol. Benzol verdünnt wird, tropfenweise versetzt, 12 Stdn. stehen gelassen, kurz aufgeköcht und heiß vom Hydrochlorid der Base abgesaugt. Das Filtrat wird im Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus dem entsprechenden Lösungsmittel (siehe Tabelle 1), eventuell unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.

Im Falle des 3-Oxy-4-acetoxy-benzol-1-sulfonsäurediäthylamids konnte hierbei kein kristallisiertes Produkt erhalten werden.

*N-substituierte Guajakolsulfonamide.* Hierzu wird die Acetylverbindung mit der 3- bis 4fachen Menge 1 n wäßr. NaOH am siedenden Wasserbad bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Hierauf wird von geringen Rückständen filtriert und solange  $\text{CO}_2$  eingeleitet, bis das zunächst abgeschiedene ölige Phenol durchkristallisiert und die überstehende Lösung klar geworden ist. Schließlich wird aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

Im Falle des 3-Oxy-4-acetoxy-benzol-1-sulfonsäurediäthylamids, welches nur in Form eines bräunlichen, zähen Öles erhalten wurde, ist es zweckmäßig, dasselbe vor der Verseifung mit etwas Alkohol zu versetzen. Es sei hier besonders darauf hingewiesen, daß die entacetylierte Verbindung aus wäßr. Aceton auffallenderweise mit 1 Molekül Kristallwasser kristallisiert, welches jedoch leicht abgegeben wird.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Institutes der Universität Wien durchgeführt.

<sup>13</sup> M. E. Hultquist, R. P. Germann, J. S. Webb, W. B. Wright jr., B. Roth, J. M. Smith und Y. Subba-Row, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2558 (1951).

Der Stickstoffwerke A. G., Linz, sind wir für die tatkräftige Unterstützung der vorliegenden Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

### Zusammenfassung.

Die Synthese und physiologische Wirkung des 3-Methoxy-4-oxybenzol-1-sulfonsäurediäthylamids, welches das S-Analogon eines stark analeptisch wirksamen Vanillinsäurederivates ist, wird beschrieben. Das Ergebnis, eine völlige Aufhebung der Wirkung bzw. sogar eine gewisse Umkehr derselben steht im Einklang mit Beobachtungen bei zahlreichen ähnlichen Problemstellungen.

Die Synthese einiger weiterer, bisher unbekannter Verbindungen dieser Körperklasse wird beschrieben.