

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N₁-substituierte Sulfanilamide

II. Mitteilung: N₁-Arylierungen bzw. Heteroarylierungen mit Alkoxyaryl- bzw. Alkoxyheteroarylverbindungen¹

Von

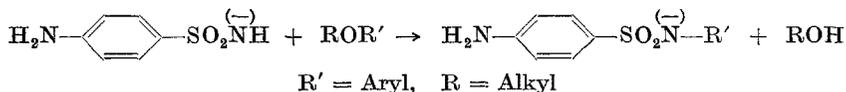
H. Bretschneider und W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Die selektive Einführung des Dinitrophenyl- bzw. Dimethoxy-s-triazinyl bzw. Bisthioalkyl-triazinylrestes in die N₁-Aminogruppe des Sulfanilamides gelang durch Umsatz von dessen Natriumsalz im Schmelzfluß oder Lösung mit den entsprechenden Methoxy- bzw. Thioalkylverbindungen der oben genannten Reste. 4-Aminomethyl-benzol-sulfonamid wird, zum Unterschied von Sulfanilamid, in der aliphatischen Aminogruppe durch den Dimethoxy-s-triazinylrest substituiert.

In der I. Mitteilung² wurde von uns die selektive Acylierung des Sulfonamidstickstoffes (N₁) des 4-Aminobenzolsulfonamid-Natriumsalzes mit Carbonsäureestern bearbeitet. Die weitgehende formale und chemische Analogie dieser Carbonsäureester mit verschiedenen, sich von stark sauren Phenolen bzw. heterocyclischen Hydroxyverbindungen ableitenden Äthern ließ eine ähnliche, selektive Substituierbarkeit des N₁-Stickstoffes durch Aryl- bzw. Heteroarylreste bei Einsatz von deren Alkoxyderivaten erwarten:



¹ Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie in Zürich, 1955, gegeben.

² Mh. Chem. 87, 47 (1956).

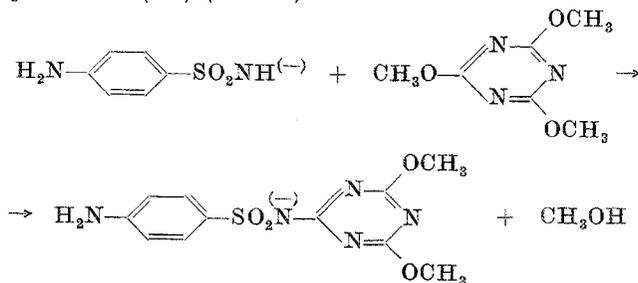
Begründete Aussicht für das Eintreten dieser Reaktion bieten Alkylphenyläther von solchen Phenolen, die eine in der Größenordnung der Carbonsäuren liegende Dissoziationskonstante aufweisen und von deren Äthern damit parallel gehend eine genügend hohe (der Positivierung des Carbonylkohlenstoffatoms des Carbonsäureesters vergleichbare) Positivierung des bei der N_1 -Substitution in Reaktion tretenden Ringkohlenstoffatoms vermutet werden kann.

Der als erster in Frage kommende p-Nitrophenylmethyläther (K des Phenols $7 \cdot 10^{-8}$) trat beim Erhitzen mit Sulfanilamidnatrium bei 200° noch nicht in Reaktion. Auch der an Stelle des Methyläthers verwendete p-Nitrophenyl-phenoläther ergab keine N_1 -p-Nitrophenylierung (Vers. 1). In zufriedenstellender Weise reagierte hingegen das 2,4-Dinitroanisol (K des Phenols $1,1 \cdot 10^{-4}$) schon bei 140° zum N_1 -(2,4-Dinitrophenyl)-sulfanilamid (I), dessen Struktur durch Analyse und Überführung in ein N_4 -Acetylderivat (II) sichergestellt wurde (Vers. 2). Der Methyläther des 2,3-Dinitrophenols (K des Phenols $1,2 \cdot 10^{-5}$) konnte nicht mit Sulfanilamidnatrium umgesetzt werden, da der Ansatz vor der Erreichung der nötigen Reaktionstemperatur verpuffte.

Einführung von Triazinylresten am N_1 als Beispiele der Heteroarylierung. Das 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-triazin

Wesentlich interessanter erschien die Frage, ob sich nicht in Analogie zu der geschilderten Arylierung auch *Heteroaryl*reste durch Einsatz ihrer entsprechenden Äther selektiv am N_1 des Sulfanilamides einführen ließen.

Dem ersten diesbezüglichen Versuch, Trimethoxy-s-triazin mit Sulfanilamidnatrium in methanolischer Lösung umzusetzen, war ein voller Erfolg beschieden. Durch Erhitzen der in molarem Verhältnis angesetzten Komponenten bildete sich das neue 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-s-triazin (III) (Vers. 3).



Die Konstitution der neuen Verbindung wurde durch die Analyse und Gewinnung ein und desselben Acetylderivates (IV) durch direkte Acylierung von (III) und Umsatz von N_4 -Acetyl-sulfanilamidnatrium mit

Trimethoxy-s-triazin sichergestellt (Vers. 3 und 4). In Übereinstimmung mit anderen, N_1 -heterocyclisch substituierten Sulfonamiden³ ergab die Einwirkung von Diazomethan zwei Methyl-derivate (Vers. 7). In der tiefer schmelzenden Verbindung wird ohne Beweis, aber aus Analogiegründen³ das Vorhandensein der Struktur (V), in der höher schmelzenden das der Struktur (VI) angenommen.

Als schwerlösliches, eventuell therapeutisch interessantes Derivat (vgl. N_4 -Phthaloyl-sulfathiazol als Darmantiseptikum) wurde durch Umsatz von (III) mit Phthalsäureanhydrid das saure 2,4-Phthaloylaminobenzol-sulfonamido-4,6-dimethoxy-s-triazin (VII) gewonnen (Versuch 8).

Die relativ stark sauren Eigenschaften von (III) gestatten die Herstellung wohl kristallisierter Salze mit anorganischen Basen (Natriumsalz, Vers. 10) und organischen Basen (4-Aminomethyl-benzol-sulfonamidosalz, Vers. 9) und Diäthanolaminsalz (Vers. 11). Alle Salze reagieren in wäßriger Lösung annähernd neutral.

Während (III) und seine Salze in Substanz völlig stabil sind, können wäßrige Lösungen der Salze nicht ohne beginnende Zersetzung erhitzt werden⁴. Als Zersetzungsprodukte der erhitzten Lösung konnten durch Papierchromatogramm unter anderem Sulfanilsäure und Sulfanilamid nachgewiesen werden.

Inwieweit diese Labilität der Salzlösungen von (III) mit der gleich zu besprechenden Labilität von s-Triazinssystemen in unmittelbarem Zusammenhang steht, bedarf noch der Klarstellung.

Jedenfalls waren die bereits vor uns unternommenen Versuche, das unsubstituierte Sulfanilamido-s-triazin herzustellen, erfolglos geblieben, wie die Arbeit von *Roblin*⁵ zeigt. Ein Verständnis dieses Mißerfolges vermitteln neueste Arbeiten von *Grundmann*, welche die relativ sehr hohe Labilität, insbesondere in hydrolytischer Hinsicht⁶, des unsubstituierten 1,3,5-s-Triazins im Vergleich zum nächstniedrigeren Ringanalogen, dem Pyrimidin, zeigen. Die Labilität des Triazins ist auf die hohe Elektronenavidität der 3 Ring-N-Atome zurückzuführen, die zu einer starken elektronischen Verarmung der C-Atome, das heißt großer lokaler Polarisierung führt, die der Ansatzpunkt für verschiedene ringsprengende Reaktionen sein kann. Die dagegen relativ höhere Stabilität des oben beschriebenen 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-triazins (III) ist durch die

³ *R. G. Shepherd, A. C. Bratton und K. C. Blanchard, J. Amer. Chem. Soc. 64, 2532 (1942).*

⁴ Zuerst festgestellt von *A. Hölzl, Österr. Stickstoffwerke, Linz.*

⁵ *R. O. Roblin und Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. 64, 2902 (1942).*

⁶ *Ch. Grundmann und A. Kreuzberger, J. Amer. Chem. Soc. 76, 5646 (1954).* — *Ch. Grundmann und H. Schröder, Ber. dtsh. chem. Ges. 87, 750 (1954).*

als Donor fungierenden Methoxygruppen deutbar. Trotz dieser zweifellos erhöhten Stabilität gelang es aber nicht, (III) auf dem für die Herstellung N_1 -heterocyclisch substituierter Sulfonamide üblichen Weg⁷ zu erhalten. Die orientierend durchgeführte erste Stufe dieses Weges, die Acylierung des 2-Amino-4,6-dimethoxy-triazins mit 4-Acetaminobenzol-sulfochlorid, ergab kein ermutigendes Resultat. Die dann zur Gewinnung von (III) nötige Verseifung des N_4 -Acetylrestes ist aber sicher undurchführbar, wie ein Versuch an dem aus (III) dargestellten N_4 -Acetylderivat (IV) zeigte (Vers. 3). Auch ein weiterer Versuch, (III) durch eine Alternativsynthese, nämlich durch Umsatz von 2-Chlor-4,6-dimethoxy-s-triazin⁸ mit Sulfanilamidnatrium zugänglich zu machen, schlug gänzlich fehl.

2-Sulfanilamido-4,6-thioalkyl-s-triazine

In dem Bestreben, eventuell stabilere Vertreter als (III) zu erhalten, wurden durch Umsatz von Sulfanilamidnatrium mit Trithiomethyl-s-triazin bzw. Trithioäthyl-s-triazin, das 2-Sulfonamido-4,6-thiomethyl-s-triazin (VIII) und das 2-Sulfonamido-4,6-thioäthyl-s-triazin (IX) dargestellt (Vers. 12 und 13). Die Thioalkyltriazine wurden mit Sulfanilamidnatrium in Acetamid-schmelze bei 180° zum Umsatz unter Mercaptanabspaltung gebracht. Die Stabilität von (VIII) und (IX) scheint aber nach vorläufigen qualitativen Beobachtungen gegenüber (III) nicht wesentlich erhöht zu sein.

Grundlagen und Grenzen des Heteroarylierungsverfahrens

Eine Deutung für die selektive Reaktion der N_1 -Aminogruppe im Sulfanilamid-Anion gegenüber als elektrophil aufzufassenden Reaktanten wurde in der I. Mitteilung² dieser Arbeitsreihe gegeben.

In den in vorliegender Arbeit zur Reaktion gebrachten Äthern ist eine hohe Elektrophilie eines Ringkohlenstoffatoms anzunehmen. Diese ist im Falle des Dinitroanisols auf den Einfluß der Nitrogruppen, im Falle des Trimethoxytriazins bzw. seiner Thioanalogen auf die hohe Elektronenavidität der 3 im Kern stehenden N-Atome zurückzuführen. Die Dissoziationskonstante des 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-s-triazins⁹ liegt nach eigenen Messungen in der gleichen Größenordnung wie die des 2,4-Dinitrophenols (zirka $4 \cdot 10^{-4}$).

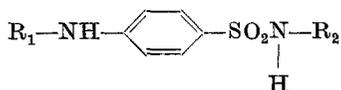
Geht man vom Trimethoxytriazin zum ringisosteren, analogen 2,4,6-Trimethoxypyrimidinring über, so ist in diesem die Positivierung des Kohlenstoffatoms 2 anscheinend zu schwach, denn es läßt sich keine

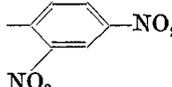
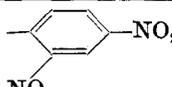
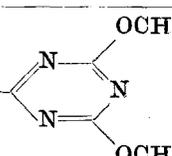
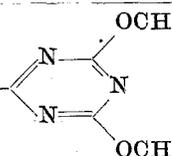
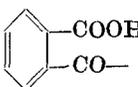
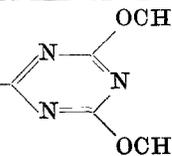
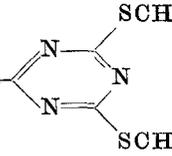
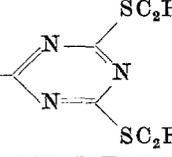
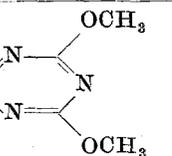
⁷ R. O. Roblin und P. S. Winnek, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1999 (1940).

⁸ J. R. Dudley und Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2986 (1951).

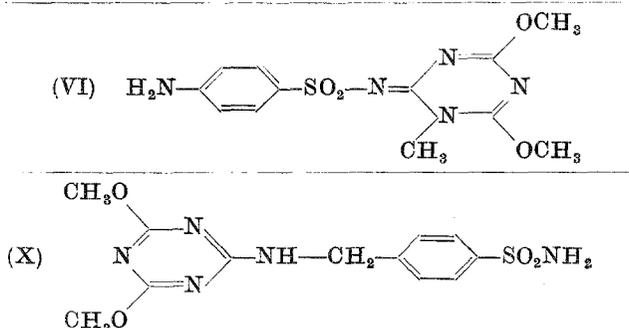
⁹ K. H. Stotta und R. Tschesche, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 301 (1927).

Formelübersicht



(I) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(II) $R_1 = CH_3-CO-$	$R_2 =$ 
(III) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(IV) $R_1 = CH_3-CO-$	$R_2 =$ 
(VII) $R_1 =$ 	$R_2 =$ 
(VIII) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(IX) $R_1 = H$	$R_2 =$ 
(V) $H_2N-C_6H_4-SO_2-N(CH_3)-$	

Fortsetzung der Formelübersicht



Heteroarylierung des Sulfanilamidaniums unter gleichen Bedingungen wie bei der Herstellung des (III) erzielen. Es gelang ferner, auch unter sehr drastischen Bedingungen, nicht, 2-Phenoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin mit Sulfanilamidnatrium umzusetzen (Vers. 5 und 6).

Daß die bevorzugte relative Reaktivität der N_1 -Aminogruppe von Benzolsulfonamiden aber nur gegenüber der aromatischen 4-Aminogruppe auftritt, zeigt der Versuch, mit dem eine aliphatische Aminogruppe enthaltenden 4-Aminomethyl-benzolsulfonamid (Marfanil). Dem aus dieser Verbindung (als Natriumsalz) mit Trimethoxytriazin erhaltenen Reaktionsprodukt kommt nämlich auf Grund seiner Eigenschaften und Reaktionen (negative *van Slyke*-Reaktion) die Konstitution eines 4-(4,6-Dimethoxytriazin)-aminomethyl-benzol-sulfonamides (X) zu (Vers. 14). In ihrer Donorwirkung scheint somit die aliphatische Aminogruppe selbst der anionischen N_1 -Aminogruppe überlegen zu sein, ein Verhalten, das an die erfolgreiche Konkurrenz von acylierbaren Aminen gegenüber Hydroxylion bei der *Schotten-Baumannschen* Acylierung (vgl. *Alexander*, Principles of Organic Ionic Reactions, S. 90) erinnert. Die Basenstärke geht nicht mit der Nucleophilie (Donorqualität) parallel.

Die Verbindung (III) erwies sich bei der *in-vivo*- und *in-vitro*-Testung als chemotherapeutisch wirksam¹⁰ und zeigte auch eine unerwartete tuberkulostatische Aktivität *in vitro*. Alle bisher eingelaufenen klinischen Berichte betonen, ohne daß natürlich die Grenzen der Sulfonamidmedikation überschritten würden, eine die Verbindung besonders heraushebende gute Verträglichkeit. Diese Begutachtung war nach den Ergebnissen der Pharmakologie¹¹ zu erwarten.

¹⁰ *E. Semenitz*, Z. Immunitätsforsch. **111**, 386 (1954). Die bakteriologische Prüfung der Substanz führte Herr Dr. *E. Semenitz* (Bakt.-serolog. Untersuchungsanstalt, Innsbruck) in dankenswerter Weise durch.

¹¹ Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von Herrn Dr. *K. Jochum* (Pharmakologisches Institut der Universität Innsbruck) und Herrn *G. Spolidi* (Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Uni-

Experimenteller Teil

Versuch 1: 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium wurden mit 1,6 g (0,011 Mol) 4-Nitroanisol gut verrieben und im Ölbad 40 Min. auf 160° und weitere 10 Min. auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten der nicht homogenen Schmelze wird diese mit Äther extrahiert, die Ätherlösung verdampft und der Rückstand als p-Nitroanisol identifiziert.

Der nochmals mit Äther gewaschene Schmelzrückstand wird in Wasser gelöst und mit verd. HCl neutralisiert. Dabei scheiden sich 1,5 g (88%) des eingesetzten Sulfanilamides aus.

Ein zweiter Ansatz, ausgeführt durch Erhitzen von 0,01 Mol Sulfanilamidnatrium mit 0,01 Mol p-Nitrophenylphenoläther auf 180 bis 210° während 75 Min. und aufgearbeitet wie oben, ergab dasselbe Resultat.

Versuch 2 (I): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium und 2,0 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitroanisol wurden gut vermischt und am absteigenden Kühler 40 Min. auf 140° erhitzt. Dabei destilliert unter Aufschäumen Methylalkohol ab, der als p-Nitrobenzoesäureester identifiziert wurde. Die Schmelze wird nach dem Erkalten zerrieben, mit Äther gut gewaschen und in 1 l Wasser, enthaltend 20 ccm konz. Ammoniak, gelöst. Die etwas milchige Lösung wird mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und neutralisiert. Dabei scheiden sich 2,1 g (62% d. Th.) des gelben N₁-(2,4-Dinitrophenyl)-sulfanilamides (I) vom Schmp. 193¹² ab. Durch Umkristallisieren aus Alkohol steigt der Schmp. auf 195 bis 197°. Die Verbindung ist in viel verd. HCl löslich.

C₁₂H₁₀O₆N₄S (338,3). Ber. N 16,56. Gef. N 16,43.

Das N₄-Acetylderivat (II), hergestellt durch kurzes Kochen von (I) in Eisessig mit Essigäthydrat und umkristallisiert aus Alkohol, schmilzt bei 226° und ist säureunlöslich.

C₁₄H₁₂O₇N₄S (380,3). Ber. Acetyl 11,32. Gef. Acetyl 11,47.

Versuch 3 (III): 0,23 g Natrium (0,01 Mol) werden in 100 ccm absol. Methanol gelöst und mit 19,4 g (0,1 Mol) Sulfanilamidnatrium und 17,2 g (0,1 Mol) Trimethoxy-s-triazin⁸ versetzt. Dann wird der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluß 24 Stdn. am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Der nach der angegebenen Kochdauer durch Abdestillieren und Absaugen des letzten Restes des Lösungsmittels zur Trockene gebrachte Ansatz wird mit 100 ccm 60° warmem Wasser in Lösung gebracht und längere Zeit in Eis gestellt. Dabei scheidet sich meist etwas Trimethoxytriazin ab. Die Mutterlauge wird mit konz. Salzsäure auf pH 7 gebracht, wobei ein amorpher Niederschlag entsteht, der durch Zugabe von 2 g Soda in 7 ccm heißem Wasser und leichtes Erwärmen wieder in Lösung geht. Darauf wird mit Sulfanilamid gepulvt und längere Zeit bei 0° stehen gelassen, wobei sich eine geringe Menge Sulfanilamidregenerat abscheidet. Die Mutterlauge wird sodann mit konz. Salzsäure auf pH 5 angesäuert. Dabei erhält man einen rein weißen, amorphen Niederschlag. Beim Erwärmen des Kolbeninhaltes bis gegen 70° wird die Fällung zunächst dünnflüssiger, geht aber durch Anreiben mit dem Glasstab sofort in den kristallinen Zustand über. Man erhält so 27,2 g rohes 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-s-triazin (III), Schmp. 125 bis 132°. Das Roh-

versität Innsbruck) ausgeführt, wofür wir hier nochmals unseren Dank aussprechen.

¹² Die Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind korrigiert.

produkt wird in 110 ccm 25%iger Essigsäure in der Hitze gelöst, mit Tierkohle kurz gekocht, filtriert, angeimpft und kaltgestellt. Nach 12stünd. Stehen bei 0° hatten sich 20 g reines (III) vom Schmp. 140 bis 142° abgeschieden (61% d. Th.).

$C_{11}H_{15}O_5N_5S \cdot H_2O$ (329,32).

Ber. C 40,12, H 4,59, N 21,27, S 9,73, CH_3O 18,85, H_2O krist. 5,40.

Gef. C 40,35, H 4,43, N 21,37, S 9,78, CH_3O 18,72, H_2O krist. 5,47.

Durch Umkristallisieren von (III) aus n-Butanol erhält man eine kristallwasserfreie Form vom Schmp. 169 bis 170°.

Die freie Verbindung ist zu 0,1% in Wasser von 20° löslich. Die potentiometrische Titration deutete auf das Vorliegen einer einbasischen Säure. Durch Diazotieren in salzsaurer Lösung und Kuppeln mit β -Naphthol erhielt man einen roten Farbstoff.

Beim Acetylieren von (III) mit Essiganhydrid in üblicher Weise erhält man ein in verd. Salzsäure unlösliches N_4 -Acetylderivat (IV) vom Schmp. 210 bis 212° (aus Wasser).

$C_{13}H_{15}O_5N_5S$ (353,35). Ber. Acetyl 12,19. Gef. Acetyl 12,75.

Zur Rückverseifung von (IV) wurden 1,2 g 2-(4-Acetylamino-benzol-sulfonamido)-4,6-dimethoxy-s-triazin (IV) mit 10 ccm 1 n NaOH 30 Min. rückflußerhitzt. Bei der nachfolgenden Neutralisation konnte weder (III) noch Sulfanilamid nachgewiesen werden.

Versuch 4 (IV): 2,14 g N_4 -Acetylsulfanilamid werden in 20 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,3 g Natrium, gelöst und mit 1,72 g Trimethoxytriazin versetzt. Der Ansatz wird $4\frac{1}{2}$ Stdn. rückflußerhitzt und nach dieser Zeit zur Trockene eingedampft. Nach Versetzen mit Wasser kristallisiert 1,45 g unverändertes Trimethoxytriazin. Durch Filtration und Einstellen sodaalkalischer Reaktion erhält man aus der Mutterlauge 1,25 g N_4 -Acetylsulfanilamid, nach dessen Abtrennung und Ansäuern mit verd. Salzsäure 0,4 g (IV) in zunächst amorpher, bald jedoch kristallisierender Form erhältlich sind. Die Substanz schmilzt bei 209 bis 211°. Die Mischprobe ergab die Identität mit dem im Vers. 3 erhaltenen Acetylderivat (IV).

Versuch 5: 3,44 g Sulfanilamid (0,02 Mol) wurden mit 20 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,5 g Natrium und 3,4 g 2,4,6-Trimethoxypyrimidin¹³, versetzt und 14 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußerhitzt. Beim nachfolgenden Versetzen mit 30 ccm Wasser und Kühlen erhält man 2,55 g Trimethoxypyrimidin zurück. Die Mutterlauge wurde erst angesäuert, dann sodaalkalisch gemacht, wobei sich nach längerem Stehen auf Eis 3,3 g Sulfanilamid abschieden. Die Mutterlauge ergab beim Neutralisieren keine auf N_1 -substituiertes Sulfanilamid deutende Fällung.

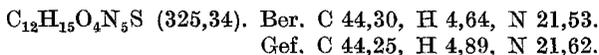
Versuch 6: 1,94 g Sulfanilamidnatrium (0,01 Mol) und 2,2 g 2-Phenoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin¹⁴ wurden vermischt und 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ccm Wasser versetzt und filtriert. Als Rückstand blieben 1,9 g Phenoxy-dimethyl-pyrimidin. Die Mutterlauge wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert. Dabei erhielt man 1,65 g (96% d. Th.) Sulfanilamid zurück.

Versuch 7 (V, VI): 2 g (III) wurden in 15 ccm Methylalkohol suspendiert und mit Diazomethan in Äther bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt

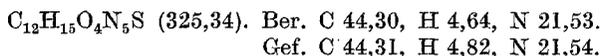
¹³ E. Büttner, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 2235 (1903).

¹⁴ St. Angerstein, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3960 (1901).

(stürmische Stickstoffentwicklung, vollständige Lösung). Die Lösung wurde auf zirka 5 ccm eingengt und filtriert. Der Rückstand wurde mit kaltem Methanol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Die so erhaltene Substanz (V) schmilzt bei 124 bis 126°. Ausbeute 0,4 g (20% d. Th.).



Durch Verdünnen der methanol. Mutterlauge mit 100 ccm Wasser erhält man 1,25 g (62% d. Th.) eines 2. Methylierungsproduktes (VI) vom Schmp. 150°. Durch Umkristallisieren aus 60%igem Methylalkohol erhöht sich der Schmp. auf 153 bis 155°.



Versuch 8 (VII): 3,11 g (0,01 Mol) (III) vom Schmp. 169 bis 170° (wasserfrei) wurden in 60 ccm absol. wasserfreiem Alkohol gelöst und heiß mit 2 g Phthalsäureanhydrid versetzt. Nach kurzem Kochen war die Lösung homogen. Das Erhitzen wurde noch 2 Stdn. fortgesetzt, wobei nach 15 Min. Erhitzungsdauer die Abscheidung kristalliner Krusten begann. Der erkaltete Ansatz wurde filtriert. Man erhielt 3,2 g saures 2-(4-Phthaloyl-amidobenzol-sulfonamido)-4,6-dimethoxy-s-triazin (VII). Ausbeute 72% d. Th. Aus Eisessig umkristallisiert und mit Äther gewaschen, schmolz die Substanz bei 215 bis 218°.



Die potentiometrische Titration erbrachte den Beweis, daß es sich bei (VII) um eine zweibasische Säure handelt.

Versuch 9: 1,64 g (0,005 Mol) (III) wurden in 7,5 ccm Methanol in der Wärme gelöst und noch warm mit 0,94 g (0,005 Mol) 4-Aminomethyl-benzol-sulfonamid (Marfanilbase) in 7 ccm Methanol versetzt. Beim Abkühlen kristallisieren 2,1 g (81% d. Th.) des gewünschten Salzes (Schmp. 173 bis 174°). Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert.



Das Salz ist in Wasser von 20° zu 1,7% löslich.

Versuch 10: 0,23 g (0,01 Mol) Natrium wurden in 10 ccm absol. Methanol gelöst und mit 3,4 g (III), Schmp. 169° (wasserfrei), versetzt. Die entstandene Lösung wurde mit absol. Äther bis zur vollständigen Fällung versetzt. Das im ätherfeuchten Zustand hygroskopische Natriumsalz wurde zur Analyse 3mal aus Methanol/Äther umgefällt.



Versuch 11: 15,5 g (III) und 6 g Diäthanolamin wurden zusammen in 20 ccm warmem Wasser gelöst und die wäbr. Lösung mit 100 ccm Alkohol und 20 ccm Äther versetzt. Nach längerem Stehen bei 0° erhält man 15 g Diäthanolaminsalz von (III), Schmp. 160 bis 162°. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.



Die 10%ige wäbr. Lösung des Salzes weist ein pH von 7,07 auf.

Versuch 12 (VIII): 2,0 g Sulfanilamidnatrium, 2,2 g Trithio-cyanursäure-trimethylester¹⁵ und 4 g Acetamid wurden vermischt und im Ölbad auf 160°

¹⁵ A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 2196 (1885).

Badtemp. (Innentemp. zirka 140°) erhitzt. Das entweichende Mercaptan wurde durch einen Rückflußkühler in eine alkalische Permanganatlösung eingeleitet. Die Reaktionsdauer beträgt 3 Stdn.

Nach dieser Zeit wurde die abgekühlte Schmelze in 40 ccm Wasser gelöst und mit Essigsäure bis zur beginnenden starken Fällung angesäuert. Dann wurde mit Natriumbicarbonatlösung der entstandene Niederschlag wieder in Lösung gebracht und der Ansatz für 2 Stdn. auf 0° abgekühlt. Bei der nachfolgenden Filtration erhielt man 0,3 g Trithio-cyanursäure-trimethylester als festen Rückstand. Die Mutterlauge wurde sodann mit verd. HCl bis zur fast kongosauren Reaktion angesäuert, wobei eine dichte, amorphe Fällung entstand (2,8 g nach Trocknen im Exsikkator).

Das rohe 2-Sulfanilamido-4,6-thiomethyl-s-triazin (VIII) wurde in möglichst wenig Isopropanol in der Hitze gelöst, filtriert und kaltgestellt. Nach mehreren Stdn. setzt Kristallisation ein. Schmp. 170 bis 173°. 1,7 g.

$C_{11}H_{13}O_2N_5S_3$ (343,43). Ber. C 38,46, H 3,81, N 20,41, S 28,0.

Gef. C 38,34, H 3,62, N 20,40, S 27,81.

Die amorphe Rohsubstanz kann auch in etwas mehr als der berechneten Menge Bicarbonatlösung in der Wärme gelöst werden. Beim nachfolgenden Versetzen der filtrierten Lösung mit konz. Sodalösung erhält man das schön kristallisierte Na-Salz der Verbindung (VIII). Zur Befreiung von anhaftender Soda wurde das Na-Salz gut getrocknet in wenig absol. Alkohol gelöst, filtriert und mit Äther gefällt. Es ist in Wasser gut löslich.

Versuch 13 (IX): 2,0 g Sulfanilamidnatrium, 2,6 g Trithiocyanursäure-triäthylester¹⁶ und 4 g Acetamid wurden auf dem Ölbad auf 160° Badtemp. erhitzt (Dauer 4½ Stdn. Entwicklung von Äthylmercaptan). Nach dieser Zeit wurde die abgekühlte Schmelze in möglichst wenig Wasser gelöst (zirka 25 ccm) und mit Äther von der milchigen Trübung befreit. (Die Ätherlösung hinterließ 0,4 g eines Öles, vermutlich Trithio-cyanursäure-äthylester.)

Die mit etwas Tierkohle versetzte, wäbr. Schicht wurde filtriert und dann mit konz. Sodalösung versetzt. Bei 0° kristallisierte das Natriumsalz des gewünschten 2-(Sulfanilamido)-4,6-thioäthyl-s-triazin (IX) (1,5 g). Nach der Filtration kann das Natriumsalz von (IX) auf dieselbe Art, wie bei der Methylverbindung (VIII) angegeben, gereinigt werden.

Durch Lösen des Salzes in Wasser und Versetzen mit verd. Salzsäure bis zur fast kongosauren Reaktion erhält man die freie Verbindung (IX), die, aus verd. Alkohol (50%ig) umkristallisiert, den Schmp. 155 bis 156° zeigt (Umwandlungspunkt bei 130°).

$C_{13}H_{17}O_2N_5S_3$ (371,48). Ber. C 42,03, H 4,61, N 18,85, S 25,89.

Gef. C 41,82, H 4,66, N 18,93, S 25,71.

Versuch 14 (X): 6,24 g (0,03 Mol) 4-Aminomethyl-benzol-sulfonamidnatrium und 5,16 g (0,03 Mol) Trimethoxytriazin wurden in 30 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,07 g Natrium, eingetragen und unter Feuchtigkeitsausschluß 7 Stdn. rückflußgekocht, wobei sich eine homogene Lösung bildete. Der nach dieser Zeit hergestellte Trockenrückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Dabei scheidet sich, anfangs schmierig, bald aber, besonders bei leichtem Erwärmen kristallin werdend, das Reaktionsprodukt (X), Schmp. zirka 175°, ab. Durch Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmp. auf 186° bis 188°.

¹⁶ P. Klason, J. prakt. Chem. **33**, 119 (1886).

$C_{12}H_{15}O_4N_5S$ (325,34).

Ber. C 44,30, H 4,64, N 21,53, OCH_3 19,08, N (*van Slyke*) 4,31.

Gef. C 44,42, H 4,72, N 21,65, OCH_3 19,24, N (*van Slyke*) 0,0.

Die Verbindung ist löslich in verd. Natronlauge und starker Salzsäure (1 : 2). Die Löslichkeit in Wasser konnte weder durch Zugabe von Soda noch von Essigsäure erhöht werden. Diese beiden, gegen das Vorliegen einer N_1 substituierten und eine aliphatische Aminogruppe aufweisende Sulfonamidverbindung sprechenden Tatsachen, sowie das Fehlen des nach *van Slyke* nachweisbaren Stickstoffes, deuten auf die Substitution des aliphatischen Aminomethyl-Stickstoffes hin. Einen weiteren Beweis für das Vorliegen der Struktur (X) lieferte die Acetylierung mit Essigäthydrid. In üblicher Weise umgesetzt, ergab (X) ein (bei gleichbleibender Löslichkeit in Salzsäure) jetzt aber *bicarbonatlösliches*, bei 195° schmelzendes Acetyl-derivat (N_1 -Acylderivat).