

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N_1 -substituierte Sulfanilamide*

I. Mitteilung: N_1 -Acylierungen mit Carbonsäureestern¹

Von

H. Bretschneider und W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Von den zur Veredlung des heute billig erhältlichen Sulfanilamids als therapeutisch wirkungsvoll bekannten *Substitutionsmaßnahmen* werden in dieser und den folgenden Mitteilungen methodisch neue Formen 1. der *Acylierung* und 2. der *Arylierung* bzw. *Heteroarylierung* am Amidstickstoff (N_1) mitgeteilt. Für beide Substitutionsarten konnten einstufige und selektiv die N_1 -Gruppe erfassende Reaktionen aufgefunden werden. Gemeinsam ist allen Reaktionen, daß Sulfanilamid als Alkalisalz zur Reaktion gebracht wird. An verschiedenen N_1 -Substitutionsprodukten wurden N_1 -aliphatische und aromatische Acylderivate, Aryl- bzw. Triazinyl- und Pyrimidyl-derivate teils bekannter, teils neuer Art gewonnen.

In dieser Mitteilung wird gezeigt, daß anionisch als Alkalisalz vorliegendes Sulfanilamid durch Carbonsäureester partiell am N_1 acylierbar ist. Zur Einführung der verschiedenen Acylreste aliphatischer bzw. aromatischer Natur mußten verschiedene Reaktionsbedingungen gewählt werden. Diese Verschiedenheiten werden theoretisch zu erklären versucht. Außer schon bekannten N_1 -Acylderivaten wurden neue dargestellt und orientierend bakteriologisch untersucht.

* Herrn Prof. Dr. A. Wacek zum 60. Geburtstag gewidmet.

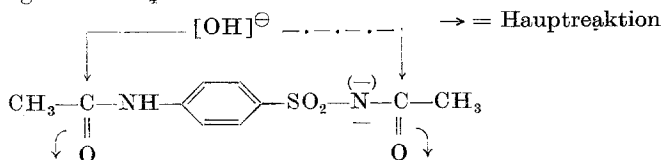
¹ Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für Reine und Angewandte Chemie in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

In der Klasse der N_1 -substituierten 4-Aminobenzolsulfonamide, die therapeutische Verwendung gefunden haben, befinden sich neben den eine wichtige Untergruppe bildenden heterocyclisch substituierten Verbindungen eine Klasse einfacher gebauter, aliphatischer oder aromatischer N_1 -Acylderivate, die sich, nicht zuletzt wegen der neutralen Reaktion ihrer Natriumsalzlösungen, einen gesicherten Platz im Arzneischatz erobert haben (z. B. N_1 -Acetyl- bzw. Dimethylacryl- bzw. 3,4-Dimethylbenzoyl- bzw. 4-Isopropoxy-benzoyl-sulfanilamid).

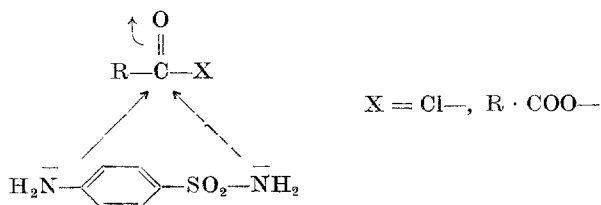
Die vorliegende Arbeit zeigt eine neue Möglichkeit auf, um, vom Sulfanilamid ausgehend, in einstufiger Reaktion N_1 -acylierte Aminobenzolsulfonamide zu erhalten. Es sind dazu selektive Reaktionsbedingungen nötig, die nur eine der beiden primären Aminogruppen erfassen, denn trotz des verschiedenen Charakters der beiden Aminogruppen (N_1 sauer, N_4 basisch) zeigen beide speziell bei Acylierungen gemeinsame Reaktionen, wie die Bildung von N_1, N_4 -Diacylverbindungen bei energischer Einwirkung von Acylierungsmitteln.

Andererseits ist zu erwarten, daß die relative Acylierungsgeschwindigkeit am N_1 und N_4 -Stickstoff, aber auch die relative Verseifungsgeschwindigkeit von N_1, N_4 -Diacylderivaten ungleich sein werden.

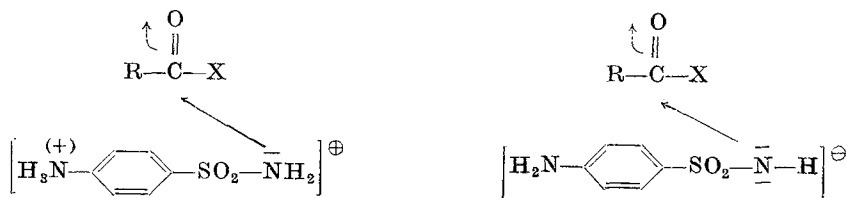
Die alkalische Verseifungsgeschwindigkeit der beiden Acylaminogruppen wird unter anderem abhängig von den Akzeptorqualitäten der beiden Carbonylgruppen sein. Durch Anwesenheit einer negativen Einheitsladung an der stark sauren N_1 -Acylaminogruppierung ist die relative Akzeptorqualität dieser Carbonylgruppe für die OH^- -Ionen so stark vermindert, daß die Verseifung vorwiegend am N_4 -Stickstoff stattfindet:



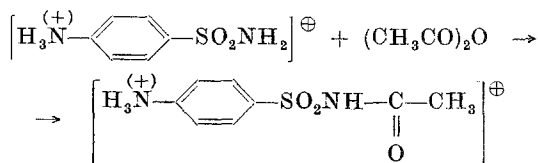
Im Zusammenhang mit dieser Arbeit ist die Betrachtung der Unterschiede der Acylierungsgeschwindigkeit an den beiden Aminogruppen N_4 und N_1 wichtig. Die Acylierungsgeschwindigkeit ist unter anderem abhängig von der Elektronendichte an der Aminogruppe, die als Donor zum Carbonyl-C-Atom des Acylierungsmittels wirkt. Im *neutral* vorliegenden Sulfanilamid ist als Donor natürlich N_4 dem N_1 weit überlegen. Dies ist der Grund dafür, daß bei gelinder Einwirkung von Acylierungsmitteln auf Sulfanilamid zunächst Mono- N_4 -Acylderivate entstehen.



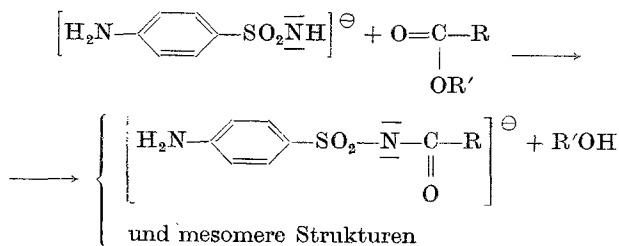
Die gewünschte N_1 -Acylierung ist daher nur dann möglich, wenn eine der beiden Aminogruppen durch Zusatz von Säuren (N_4) bzw. Basen (N_1) in die Salzform übergeführt wird, wodurch die relative Acylierungsgeschwindigkeit am N_4 -Stickstoff herabgesetzt bzw. am N_1 -Stickstoff erhöht wird:



Ein Beispiel für die erstgenannte Möglichkeit ist in der Patentliteratur zu finden (U. S. P. 2454104, Schering, 16. September 1948), wonach perchlorsaures Sulfanilamid mit Essigsäureanhydrid in Eisessig N_1 -Acetylsulfanilamid gibt, das als schwerlösliches Perchlorat anfällt.



Die zweite Möglichkeit zur partiellen N_1 -Acylierung (Salzbildung am N_1 -Stickstoff) bildet die Grundlage des vorliegenden Verfahrens, in welchem Sulfanilamidnatriumsalz mit *Estern* von Carbonsäuren acyliert wird:



Vom anionischen Reaktionsprodukt sind mesomere Strukturen in Betracht zu ziehen, welche dieses vor einem N_4 -Acyloaminoderivat auch energetisch begünstigter erscheinen lassen.

Daß im Sinne obigen Systems auch Anhydride von einfachen Carbonsäuren an Stelle von *Estern* mit anionisch vorliegendem Sulfanilamid in Reaktion treten können, wurde nach Auffindung unserer Esteracylierung von anderer Seite gezeigt².

² Herr Dr. J. Matzke, Österr. Stickstoffwerke, Linz (Privatmitteilung).

Herstellung aliphatischer N_1 -Acylderivate

Als beste Ausführungsform zur Herstellung aliphatischer N_1 -Acyl-derivate ergab sich folgende Anordnung: Sulfanilamid wird in absol. niedrigen Alkoholen, enthaltend mehr als 1 Äquivalent (meist 2) Natrium, mit 3 bis 5 Mol Carbonsäureester gekocht. Dabei fallen 60% N_1 -Acyl-derivat (I) und 24% Sulfanilamid-Regenerat an. Daneben bilden sich Spuren von N_1, N_4 -Diacylderivat (Vers. 1). Die genannten Ausbeuten beziehen sich auf die Herstellung des N_1 -Acetylsulfanilamids.

Die Notwendigkeit des Alkaliüberschusses ist nicht eindeutig geklärt.

Ohne Alkohol tritt im System Sulfanilamidnatrium—Essigester keine Reaktion ein (Vers. 2), ebensowenig zwischen in Alkohol gelöstem Toluol-sulfamid und Essigester ohne Anwesenheit von Natriumalkoholat (Vers. 3). Aber auch mit 1 Äquivalent Natrium im Ansatz tritt keine N_1 -Acylierung ein (Vers. 4).

Die im Vers. 1 ermittelten Reaktionsbedingungen wurden auf das System Sulfanilamid, Natriumalkoholat und N-Acetylglycinäthylester (Acetursäureester) in Alkohol übertragen (Vers. 5). Bei diesem Ansatz brauchten nur äquivalente Mengen Ester eingesetzt zu werden. Anscheinend wirkt sich hier die erfolgende Ausscheidung des Natriumsalzes des N_1 -Aceturylsulfanilamides während der Reaktion als günstige Gleichgewichtsstörung aus. Das freie N_1 -Aceturylsulfanilamid (II) dürfte nicht nach dem in der Literatur beschriebenen allgemeinen Verfahren³ zur Herstellung N_1 -acylierter Verbindungen (über das N_4 -Acetylsulfanilamid) darstellbar sein. N_4 -Acetylsulfanilamid mit Acetursäureäthylester nach dem neu beschriebenen Verfahren umgesetzt, brachte wohl das gesuchte N_4 -Acetyl- N_1 -aceturyl-Derivat (Vers. 6) (Formel III), dessen Konstitution sich außer durch die Analyse auch durch seine Löslichkeit in NaHCO_3 -Lösung und Unlöslichkeit in verd. Mineralsäure ergibt. Der Versuch der partiellen, alkalischen Hydrolyse dieser Verbindung zu (II) zeigte aber, daß in dieser die N_4 -Acetylgruppe resistenter ist als der dipeptidartige N_1 -Acylrest, da als Reaktionsprodukte neben Sulfanilamid N_4 -Acetylsulfanilamid und Glykokoll auftraten (Vers. 7). Die Konstitution des N_1 -Aceturylsulfanilamides (II) wurde durch die Analyse und seine Überführung mit Essigsäureanhydrid in das obenerwähnte N_4 -Acetyl- N_1 -aceturylsulfanilamid (III) sichergestellt (Vers. 6). Das N_1 -Aceturylsulfanilamid, dessen gesättigte, wäßrige Lösung (1,25%) schwach saure Reaktion zeigt (pH 4 bis 5), ist in allen Lipoidlösungsmitteln schwer löslich. Ausgezeichnet ist die Löslichkeit seines neutralen Lösungen bildenden Natriumsalzes in Wasser (1 g in 2 ccm Wasser bei 20°).

Wie Essigester reagiert auch ein fettaromatischer Vertreter, nämlich

³ M. L. Crossley, E. H. Northey und M. E. Hultquist, J. Amer. Chem. Soc. 61, 2950 (1939).

der Phenylessigsäureäthylester, zum N_1 -Phenylacetyl-sulfanilamid (IV) (Vers. 8). Bei orientierenden Versuchen mit Hydantoinäthylester, Carbaminsäureäthylester, Benzoesäureäthylester (Vers. 9) und Benzoesäurephenacylester konnte jedoch keine Reaktion erzielt werden.

Herstellung aromatischer N_1 -Acylderivate

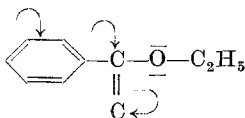
Besonders interessierte uns das Versagen des Benzoesäureäthylesters (Vers. 9). Eine Erklärung dafür kann darin gesehen werden, daß infolge des —E-Effektes^{3a} des Phenylkerns die Akzeptorfähigkeit der Carbonylgruppe im Benzoesäureester zu stark herabgesetzt ist. Tatsächlich ist Benzoesäureester auch bei der *Claisen*-Kondensation ein sehr träges Acylierungsmittel⁴.

Dieselbe Reaktionsträgheit wie der Benzoesäureäthylester sollten nun eventuell zwei Benzoesäureestertypen *nicht* zeigen:

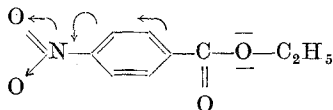
a) Die Substitution durch die 4-Nitrogruppe sollte kraft ihres +E-Effektes das Carbonyl-Kohlenstoffatom genügend reaktivieren, um schon mit dem Äthylester eine Acylierung zu ermöglichen.

b) Durch Ersatz des Alkoxy- durch den Phenoxyrest ist ebenfalls eine Reaktivierung zu vermuten; denn vom zweiten esterartig gebundenen Phenylkern ist ein +E-Effekt denkbar, der dem —E-Effekt des Benzoylphenylkerns entgegengesetzt, die Positivierung des Carbonyl-Kohlenstoffatoms wieder herstellt:

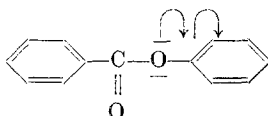
Nicht reaktiv



Reaktiv a



Reaktiv b



Die Versuche bestätigen vollauf die Erwartungen:

a) Sulfanilamid in Gegenwart von 2 Äquivalent Alkoholat 4-Nitrobenzoesäureäthylester in Alkohol erhitzt, lieferte das N_1 -4-Nitrobenzoyl-derivat (Vers. 10).

^{3a} Die Vorzeichengebung erfolgt im selben Sinn wie bei *M. J. S. Dewar* und *F. Klages*. (*M. J. S. Dewar*, *Elektronic Theorie of Organic Chemistry*, 54 (1949). — *F. Klages*, *Lehrbuch der org. Chemie II*, 186 (1954).

⁴ *C. Hauser*, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2271 (1942).

b) Sulfanilamidnatrium mit Arylcarbonsäure-phenylestern auf 150 bis 160° erhitzt, und zwar unter Anwendung molekularer Mengen der Reaktanten, reagierte in bis zu 90% Ausbeute zu den entsprechenden N₁-Benzoylderivaten. Das gebildete Phenol sublimiert quantitativ ab (Vers. 11, 12, 14, 15, 16).

Wir fanden, daß schon *Hauser*⁴ die Überlegenheit von Benzoesäurephenylester über Benzoesäureäthylester als Acylierungsmittel am Kohlenstoff erkannt hatte und nur dem noch reaktiveren Benzoylchlorid als nachstehend einordnete.

Auch Phenylester aliphatischer Carbonsäuren reagierten ohne Lösungsmittel und Natriumüberschuß zu dem entsprechenden aliphatischen Acylderivat, z. B. ergab Essigsäurephenylester das N₁-Acetylsulfanilamid (I) (Vers. 13).

An bereits bekannten aromatischen Acylderivaten des Sulfanilamids wurden das Benzoyl- (VI) (Vers. 11) und das 3,4-Dimethylbenzoylderivat (VII) (Vers. 12) dargestellt.

Neu dargestellt wurde das N₁-(3,5-Dimethoxy-benzoyl)-sulfanilamid (VIII) (Vers. 14), das N₁-(3,5-Di-n-butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (IX) (Vers. 15) und das N₁-(4-n-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X) (Vers. 16).

Die Verbindung (VIII) zeigte die für ein N₁-aroyliertes Sulfanilamid charakteristischen Eigenschaften, wie relativ leichte Löslichkeit in Natriumbicarbonatlösung, Sodalösung, Natronlauge und verd. Salzsäure, während die Verbindungen (IX) und (X) besonders in Natronlauge sehr schwer lösliche Natriumsalze lieferten und in verd. Salzsäure fast unlöslich sind. Diese Hydrophobie der Natriumsalze von (IX) und (X) ließ eine für N₁-acylierte Sulfonamide ungewöhnliche Lipoidlöslichkeit erwarten. Tatsächlich ist die Löslichkeit der freien Verbindungen in Äther und Benzol sehr gut. Die Substanzen zeigen somit gegenüber den meisten Sulfonamiden veränderte physikalische Eigenschaften. Eine zufriedenstellende Löslichkeit in Wasser hingegen weisen die Diäthanolaminsalze auf. Die infolge der Schwerlöslichkeit in Salzsäure in Zweifel stehende, primäre, aromatische Aminogruppe konnte bei beiden Verbindungen durch Diazotieren in alkohol. Lösung und Kuppeln mit β -Naphthol zu einem roten Farbstoff sichergestellt werden.

Die zur Herstellung von (IX) und (X) nötigen Butoxy-substituierten Benzoesäurephenylester (XI) und (XII) wurden auf übliche Weise hergestellt (Vers. 17).

Orientierende bakteriologische Prüfung in vitro

Die Verbindungen (II, VIII, IX und X) wurden in vitro auf ihre chemotherapeutische Wirksamkeit in Verdünnungs-Testreihen im halb-

festen Nährmedium gegen *Staph. aureus* hämolyt. und *Bact. Coli commune* im Vergleich zu einem im Handel befindlichen Mischsulfonamid, zu gleichen Teilen bestehend aus N_1 -(4-Isopropoxy-benzoyl)-sulfanilamid und 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidin, geprüft. Die Verbindungen (VIII und IX) wurden außerdem noch gegen Tuberkelbazillen (Stamm H 37 RV) mit *Löwenstein-Jensen*-Nährboden getestet⁵.

Staph. aureus

Konzentration in Gamma/ccm	5000	2500	1250	600	300	150	70
Vergleichssubstanz	0	0	±	+	+	+	+
N_1 -Aceturyl-sulfanilamid (II)	0	±	+	+	+	+	+
N_1 -Dimethoxy-benzoyl-sulfanilamid (VIII)	0	0	+	+	+	+	+
N_1 -Dibutoxy-benzoyl-sulfanilamid (IX) ...	0	0	0	0	0	±	+
N_1 -(4-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X) ...	0	0	0	±	+	+	+

Bact. Coli

Konzentration in Gamma/ccm	5000	2500	1250	600	300	150
Vergleichssubstanz		±	+	+	+	+
N_1 -Aceturyl-sulfanilamid (II)	+	+	+	+	+	+
N_1 -Dimethoxy-benzoyl-sulfanilamid (VIII)		±	+	+	+	+
N_1 -Dibutoxy-benzoyl-sulfanilamid (IX)		0	0	+	+	+
N_1 -(4-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X)		0	+	+	+	+

Tuberkelbazillen

Konzentration in Gamma/ccm	100	10	1
N_1 -Dimethoxy-benzoyl-sulfanilamid (VIII)	0	+	+
N_1 -Dibutoxy-benzoyl-sulfanilamid (IX)	+	+	+

0 = kein Wachstum; ± = gehemmttes Wachstum; + = Wachstum.

Beachtenswert erscheint neben der für ein Sulfonamid sehr hohen Wirksamkeit von (IX) auch der Umstand, daß die tuberkulostatische Wirksamkeit von (VIII) durch Ersatz der Methoxygruppe durch die lipophilen Butoxyreste (Verbindung IX) bei sonst gleicher Struktur zur Abschwächung der Wirksamkeit führt.

⁵ Die Prüfungen führte Herr Dr. E. Semenitz (B. Bakt.-serolog. Untersuchungsanstalt, Innsbruck) durch. Wir danken ihm dafür auch an dieser Stelle.

Formelübersicht

$R_1-NH-\text{C}_6\text{H}_4-SO_2-NH-R_2$	
(I) $R_1 = H$	$R_2 = CH_3-CO-$
(II) $R_1 = H$	$R_2 = CH_3-CO-NH-CH_2-CO-$
(III) $R_1 = CH_3-CO-$	$R_2 = CH_3-CO-NH-CH_2-CO-$
(IV) $R_1 = H$	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5-CH_2-CO-$
(V) $R_1 = H$	$R_2 = O_2N-\text{C}_6\text{H}_4-CO-$
(VI) $R_1 = H$	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5-CO-$
(VII) $R_1 = H$	$R_2 = CH_3-\text{C}_6\text{H}_3(CH_3)-CO-$
(VIII) $R_1 = H$	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_3(CH_3O)_2-CO-$
(IX) $R_1 = H$	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_3(n-C_4H_9O)_2-CO-$
(X) $R_1 = H$	$R_2 = n-C_4H_9O-\text{C}_6\text{H}_4-CO-$
(XI)	$n-C_4H_9O-\text{C}_6\text{H}_3(CH_2COO-C_6\text{H}_5)_2$
(XII)	$n-C_4H_9O-\text{C}_6\text{H}_4-COO-C_6\text{H}_5$

Experimenteller Teil

Versuch 1 (I): Zu einer Lösung von 4,6 g (0,2 Mol) Natrium in 100 ccm Methanol werden 17,2 g (0,1 Mol) Sulfanilamid und 40 ccm Methylacetat gegeben. Die erstarrte Mischung wird nunmehr am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß während 22 Stdn. mit aufgesetztem Rückflußkühler zum Sieden erhitzt.

Nach Ablauf dieser Zeit wird das methylacetathaltige Lösungsmittel abdestilliert (Rest im Vak.). Der Trockenrückstand (schaumige, zähe Masse) wird mit 50 ccm Wasser versetzt und zusammen mit Tierkohle 30 Min. im Wasserbad auf 90 bis 95° (Badtemp.) erhitzt. Darauf wird filtriert und die klare, gelbe Lösung nach dem Erkalten mit HCl auf pH 8 gebracht. Nach längerem Stehen in Eis erhält man 4,1 g (24% d. Th.) Sulfanilamidregenerat.

Die Mutterlauge der Sulfanilamidfällung wird mit konz. HCl bis zur kongosauren Reaktion angesäuert, nach einigem Stehen in Eis von ausgeschiedenem N_1, N_4 -Diacetylsulfanilamid (0,6 g, 2,3% d. Th.) filtriert und durch Zugabe von fester Soda auf pH 4 zurückgebracht.

Man erhält 12,8 g reines N_1 -Acetylsulfanilamid (60% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle erhält man das N_1 -Acetylsulfanilamid (I) vom Schmp. 179 bis 182°⁶ (Lit. 180 bis 182°).

Versuch 2: 3,88 g Sulfanilamidnatrium (0,02 Mol) wurden mit 10 ccm absol. alkoholfreiem Essigsäureäthylester 22 Stdn. rückflußerhitzt. Der auch zu diesem Zeitpunkt noch inhomogene Ansatz wurde zur Trockne gebracht. Nach Versetzen mit Wasser und Neutralisieren erhielt man quantitativ unverändertes Sulfanilamid.

Versuch 3: 1,72 g p-Toluolsulfamid, 2 g Essigsäureäthylester und 10 ccm absol. Methanol wurden im Druckrohr 6 Stdn. auf 95 bis 100° erhitzt. Darauf wurde der Trockenrest hergestellt und dieser mit Bicarbonatlösung extrahiert. Zurück blieben 1,6 g (94%) Ausgangsmaterial (Schmp. 135°), während die bicarbonatalkalische Lösung beim Ansäuern keine auf N_1 -Acylierung deutende Fällung ergab.

Versuch 4: 1,94 g Sulfanilamidnatrium wurden mit 8 ccm absol. Methanol und 15 ccm Essigsäureäthylester 7 Stdn. im Druckrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde in Wasser aufgenommen, auf pH 8 eingestellt und im Eisbad mehrere Stdn. belassen. Man erhielt 1,5 g (88%) unverändertes Sulfanilamid, während die bicarbonatalkalische Mutterlauge beim Ansäuern auf pH 5 keine Abscheidung ergab (keine N_1 -Acylierung).

Versuch 5 (II): Zu einer Lösung von 23 g (1 Mol) Natrium in 500 ccm absol. Methanol werden nacheinander 86 g (0,5 Mol) Sulfanilamid und 87 g (0,6 Mol) Acetursäureäthylester gegeben. Dann wird der Ansatz am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt, wobei innerhalb längstens 15 Min. vollständige Lösung eintritt. Nach 1 Stdn. Kochdauer tritt starke Kristallisation ein. Die Gesamtkochdauer beträgt 4 bis 5 Stdn.

Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit etwas kaltem, trockenem Methanol gewaschen. Man erhält 98 g (67% d. Th.) schwach gelbliches N_1 -Acetylsulfanilamidnatrium (Na-Salz von II), welches durch anhaftendes Na-Methylat in wäbr. Lösung noch alkalisch reagiert. Die Mutterlauge wird auf dem Wasserbad eingengt und der letzte Rest des Lösungsmittels im

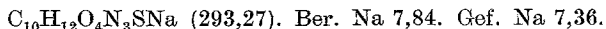
⁶ Alle Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind korrigiert.

Vak. entfernt. Sodann wird in zirka 150 bis 200 ccm Wasser aufgenommen und mit konz. HCl auf pH 8 (Universalindikator) eingestellt. Durch längeres Stehen im Eis erhält man 22 g (25,5% d. Th.) Sulfanilamidregenerat.

Zur Herstellung der freien Verbindung (II) aus dem rohen Na-Salz wird die nicht zu konzentrierte Lösung (50 g Salz in zirka 200 ccm Wasser) auf pH 4 bis 5 angesäuert und nach Stehen bei 0° filtriert. Der Rückstand wird nach dem Absaugen in der 7- bis 8fachen Gewichtsmenge siedendem Wasser gelöst, mit Tierkohle filtriert und auf Eis gestellt. Die Verluste betragen 10 bis 20%. Das Produkt ist farblos und schmilzt bei 194 bis 195° unter Zers. (zu 1,25% löslich in Wasser).



Das oben erhaltene Na-Salz kann auch durch direktes Umkristallisieren gereinigt werden. Dazu werden 100 g davon in 500 ccm Methanol, enthaltend 150 ccm Wasser, in der Hitze gelöst, mit Tierkohle filtriert und kalt gestellt. Man erhält so ein farbloses, neutral reagierendes Salz (zu 50% löslich in Wasser).



Versuch 6 (III): 2,36 g N_4 -Acetylsulfanilamidnatrium (0,01 Mol) wurden mit 1,45 g Acetursäureester verrieben und im Ölbad mit aufgesetztem Steigrohr auf 180° (Badtemp.) erhitzt, wobei der Kolbeninhalt homogen schmolz. Dann wurde die Badtemp. auf 160° eingestellt und zirka 5 Stdn. belassen. Nach dem Abkühlen wurde die dunkle Schmelze mit zirka 10 ccm Wasser verrieben, wobei sofort Kristallisation eintrat. Das Kristallisat (1 g) war nach Schmp. und Mischprobe mit N_4 -Acetylsulfanilamid identisch. Die Mutterlauge (pH = 7 bis 8) wurde kongosauer gemacht, wobei eine Fällung entstand (1 g), die nach dem Trocknen bei 240 bis 245° unter Zers. schmolz. Durch Umkristallisieren aus Alkohol (zirka 40 ccm) stieg der Zersp. auf 251 bis 253°. Ausbeute 0,9 g (= 25% d. Th.).



Das so erhaltene N_4 -Acetyl- N_1 -acetyl-sulfanilamid (III) ist leicht löslich in Bicarbonatlösung und unlöslich in verd. HCl. Der Verdacht, daß es sich um N_4 - N_1 -Diacetylsulfanilamid handeln könnte (Schmp. 253 bis 255° ohne Zers.), wurde durch Mischprobe (Depression auf 230°) entkräftet. Ein bezüglich der Reaktionsprodukte und Ausbeuten ganz gleicher Reaktionsverlauf wurde beobachtet, als die Reaktion nicht im Schmelzfluß, sondern durch Rückflußkochen in methanolischer Lösung durchgeführt wurde. Der wie oben bereitete Ansatz wurde in 20 ccm Methanol 48 Stdn. rückflußgekocht, das Lösungsmittel abgedampft, mit der angegebenen Menge Wasser versetzt und wie oben aufgearbeitet.

Ein durch Acetylierung von (II) mit Essigsäureanhydrid erhaltenes Produkt (Zersp. 251 bis 253°) war nach Mischprobe ident mit der hier erhaltenen Substanz (III).

Versuch 7: 0,2 g (III) wurden nach der von *Crossley* und *Northey*³ für N_1 -Acetylsulfanilamid angegebenen Methode verseift (2,5 ccm 10%ige NaOH, 1 Std. Rückfluß). Die alkalische Hydrolysenlösung wurde auf pH 5 angesäuert, wobei 0,13 g Fällung entstanden. Die Fällung wurde mit verd. HCl digeriert und filtriert. Der Rückstand (0,04 g) schmolz bei 215 bis 219° und erwies sich als N_4 -Acetylsulfanilamid. Das Filtrat wurde mit Bicarbonat auf pH 7 bis 8 gebracht, kalt gestellt und filtriert. Man erhielt 0,1 g weiße Kristalle vom Schmp. 166°. Die Mischprobe ergab keine Depression mit

Sulfanilamid. Die neutralisierte Mutterlauge ergab kräftige Ninhydrinreaktion auf Glycin.

Auch die Verseifung mit 4%iger HCl⁷ (2 Min. auf 90° erhitzt) ergab fast quantitativ Sulfanilamid.

Versuch 8 (IV): 1,72 g (0,01 Mol) Sulfanilamid wurden in 20 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,46 g (0,02 Mol) Natrium, gelöst und 2,5 g (0,015 Mol) Phenyllessigsäureäthylester hinzugefügt. Die Lösung wurde in ein Bombenrohr eingeschlossen und 70 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vak. vertrieben und das zurückbleibende Natriumsalzgemisch zur Entfernung von restlichem Ester mit Äther extrahiert. Dann wurde der Rückstand in Wasser gelöst und die alkalische Lösung mit HCl auf pH 4 (eben kongograu) gebracht und die entstandene Fällung abgesaugt. Nach dem Trocknen dieser Fällung (1,6 g) extrahierte man diese mit Äther, wobei ein Großteil in Lösung ging. Zurück blieben 0,4 g Substanz vom Schmp. 165 bis 175°. Durch Umkristallisieren aus zirka 30 ccm Wasser erhielt man 0,35 g (12%) N₁-Phenylacetylsulfanilamid (IV) vom Schmp. 181 bis 182° in Übereinstimmung mit den Literaturangaben⁸ (bicarbonatlöslich, HCl-löslich). Der Ätherextrakt wurde eingedampft und ergab 1,0 g Phenyllessigsäure vom Schmp. 74 bis 76°.

Versuch 9: 1,72 g Sulfanilamid wurden in 15 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,46 g Na (0,02 Mol), gelöst und mit 3 g Benzoesäureäthylester versetzt. Der Ansatz wurde im Bombenrohr 70 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Ansatz vom Lösungsmittel befreit und das zurückbleibende Salzgemisch mit Äther zur restlosen Entfernung von Benzoesäureäthylester gewaschen. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, auf pH 9 gebracht und nach längerer Kühlung mit Eis vom nicht umgesetzten Sulfanilamid abfiltriert. 1,55 g (89% d. Th.). Beim nachfolgenden Ansäuern auf pH 1 erhielt man 0,54 g Benzoesäure. Die darauffolgende Einstellung des pH auf 5 ergab keine Fällung an N₁-Benzoylsulfanilamid.

Versuch 10 (V): 2 g Sulfanilamidnatrium und 5 g p-Nitrobenzoesäureäthylester wurden mit 40 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,25 g Natrium, versetzt. Der Ansatz (inhomogen) wurde 21 Stdn. unter Feuchtigkeitsschluß zum Sieden erhitzt. Der Eindampfrückstand wurde mit 100 ccm Wasser versetzt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt (in Äther überschüssiger p-Nitrobenzoesäureester). Die wäßr. Lösung wurde auf pH 8 (bicarbonatalkalisch) eingestellt und mehrere Stdn. kalt gestellt. Nach der Filtration wurde mit konz. HCl auf pH 4 bis 5 eingestellt. Die entstandene Fällung wurde nach dem Trocknen mit Äther gewaschen (in Lösung geht p-Nitrobenzoesäure). Der gelbliche Rückstand schmolz aus Alkohol umkristallisiert bei 236 bis 240° (0,7 g). Der in der Literatur angegebene Schmp. für N₁-p-Nitrobenzoylsulfanilamid⁸ (V) ist 238 bis 240°.

Zur Identifizierung wurde mit Essigäthydrat das N₁-Acetyl-N₁-(p-Nitrobenzoyl)-sulfanilamid hergestellt. Schmp. 270 bis 273° (Literatur 270°)⁸.

Dieses Acetylderivat zeigte sich ident mit einem Produkt, das aus N₁-Acetylsulfanilamid und p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin erhalten wurde.

Versuch 11 (VI): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium und 2,5 g Benzoesäurephenylester (0,012 Mol) wurden zusammen fein verrieben und 3 Stdn. im Ölbad auf 160° erhitzt. Dabei destilliert fast quantitativ reines Phenol

⁷ Brit. Chem. Abstr. 1943, B 2, 174 (Brit. Pat. 551524).

⁸ Brit. Pat. 541958. E. H. Northey, The Sulfonamides and allied Compounds, S. 101, Tabelle 46.

ab. Der äußerlich nicht veränderte Kolbeninhalt wird nach dem Erkalten mit Äther gewaschen und in 20 ccm Wasser gelöst. Die ein pH von 7 bis 8 aufweisende Lösung wird von einer Trübung abfiltriert und mit konz. HCl auf pH 3 bis 4 gebracht. Dabei scheiden sich 2,55 g (92% d. Th.) N₁-Benzoylsulfanilamid vom Schmp. 175 bis 180° ab. Durch Umkristallisieren aus 60%igem Alkohol steigt der Schmp. auf 181 bis 182° (Schmp. nach Literatur 181 bis 182°)³.

Versuch 12 (VII): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium wurden mit 2,7 g (0,012 Mol) 3,4-Dimethyl-benzoesäure-phenylester innig verrieben und 3 Stdn. auf dem Ölbad auf 160° erhitzt. Das dabei destillierende Phenol stellt nahezu die theoretisch zu erwartende Menge dar. Der nur leicht gelb gefärbte Kolbeninhalt wird nach dem Auswaschen mit Äther in 20 ccm Wasser gelöst und von einer Trübung filtriert. Die nunmehr klare, neutrale Lösung scheidet beim Ansäuern (auf pH 3 bis 4) 2,5 g (83% d. Th.) N₁-Dimethyl-benzoyl-sulfanilamid vom Schmp. 211 bis 214° ab. Durch Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Schmp. auf 217°. Die Mischprobe mit derselben Verbindung anderer Herkunft ergab keine Depression.

Versuch 13 (I): 1,94 g (0,01 Mol) Sulfanilamidnatrium und 1,5 g (0,012 Mol) Essigsäurephenylester wurden im Ölbad mit aufgesetztem Steigrohr 3 Stdn. auf 150 bis 160° erhitzt. Die entstehende Schmelze wurde in Wasser gelöst, ausgeäthert, auf pH 7 bis 8 gebracht und kalt gestellt. Dabei schied sich 0,21 g (12,5% d. Th.) Sulfanilamid ab. Beim nachherigen Ansäuern auf pH 4 ergaben sich 1,55 g (72% d. Th.). N₁-Acetylsulfanilamid und 0,01 g N₁,N₄-Bisacetylsulfanilamid (0,5%).

Versuch 14 (VIII): 1,94 g Sulfanilamidnatrium und 2,6 g 3,5-Dimethoxybenzoesäure-phenylester, Schmp. 65° (aus 3,5-Dimethoxybenzoesäure⁹, mit SOCl₂ das Säurechlorid, dann Umsatz mit Phenol), wurden gut vermischt und im Ölbad 3 Stdn. auf 160° (Badtemp.) erhitzt. Dabei destilliert Phenol ab. Der Kolbeninhalt wird abgekühlt, mit 150 ccm Wasser digeriert und mit etwas Tierkohle filtriert. Beim Ansäuern des Filtrats mit Essigsäure erhält man 2,5 g (das sind 75% d. Th.) rohes N₁-(3,5-Dimethoxybenzoyl)-sulfanilamid (VIII). Schmp. 210°.

Aus 30%igem Alkohol umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 211°. Sie ist leicht in Bicarbonatlösung, Sodalösung und verd. Natronlauge löslich, schwerer in verd. Salzsäure.

C₁₅H₁₆O₅N₂S (336,35). Ber. N 8,33, OCH₃ 18,45. Gef. N 8,52, OCH₃ 18,62.

Versuch 15 (IX): 1,7 g 3,5-Di-n-butoxy-benzoesäure-phenylester (XI) und 1,1 g Sulfanilamidnatrium wurden in gleicher Weise wie in vorigen Versuchen 4 Stdn. auf 170 bis 175° (Bad) erhitzt. Der feste Kolbeninhalt wurde mit 10 ccm Äther gewaschen (1,9 g Rückstand). Die Substanz wurde sodann in 250 ccm kochendem Wasser gelöst (Lösung A), filtriert und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Nach längerem Stehen wird die zuerst amorphe Fällung kristallin. 1,3 g, Schmp. 130°. (Tritt an dieser Stelle keine Kristallisation ein, so kann die Isolierung durch Ausschütteln mit Äther erfolgen. Beim Abdampfen der getrockneten Ätherlösung kristallisiert die Verbindung erfahrungsgemäß sicher.) Das rohe N₁-(3,5-Dibutoxy-benzoyl)-sulfanilamid (IX) wird durch Umkristallisieren aus verd. Methanol (50 ccm Methanol und 15 ccm Wasser für 1,3 g Rohprodukt) gereinigt und schmilzt bei 156 bis 159° (Ausbeute 0,9 g = 43% d. Th.). Die freie Verbindung ist in verd. und konz. Salzsäure sehr schwer löslich, gut jedoch in Äther, Benzol und besonders in Essigester.

⁹ F. Mauthner, J. prakt. Chem. 87, 404 (1913).

$C_{21}H_{28}O_3N_2S$ (420,51). Ber. N 6,66, S 7,62, *Van Slyke-N* 3,82.
Gef. N 6,82, S 7,46, *Van Slyke-N* 3,32.

Durch Eintropfen der heißen, wäßr. Lösung (A) der Substanz, die bei der obigen Darstellung anfällt, in 10%ige Sodalösung, erhält man das kristallisierte Natriumsalz.

Versuch 16 (X): In gleicher Weise wie oben beschrieben, werden 1,1 g Sulfanilamidnatrium und 1,35 g 4-n-Butoxy-benzoesäure-phenylester (XII) zur Reaktion gebracht. Der mit Äther gewaschene Kolbeninhalt (1,7 g) wird in 100 ccm kochendem Wasser gelöst und filtriert. Beim nachfolgenden Ansäuern mit Essigsäure erhält man 1,3 g rohes N₁-(4-Butoxy-benzoyl)-sulfanilamid (X), Schmp. 140 bis 150°. Durch Umkristallisieren aus verd. Methylalkohol (30 ccm Methanol und 20 ccm Wasser) erhält man 1,1 g reines Produkt vom Schmp. 168° (63% d. Th.). — Die Verbindung (X) ist in Alkalien und Mineralsäuren etwas leichter löslich als oben beschriebene (IX). Das Vorhandensein einer freien Aminogruppe wurde durch Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol zu einem roten Farbstoff nachgewiesen.

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$ (348,4). Ber. N 8,04. Gef. N 7,94.

Versuch 17 (XI): Zur Herstellung von (XI) wurden 15,4 g 3,5-Dihydroxy-benzoesäure¹⁰ in 30 ccm Methanol gelöst und mit 6,9 g Natrium in 50 ccm Methanol versetzt. Das Lösungsmittel wurde darauf abdestilliert (Rest im Vak.), der Rückstand (hygroskopisch) rasch gepulvert und mit 50 ccm n-Butylchlorid und 0,5 g Natriumjodid im Stahlautoklaven 12 Stdn. auf 180 bis 190° (Bad) erhitzt. Der Autoklaveninhalt wurde nach dem Abkühlen zwischen Wasser und Äther verteilt, die wäßr. Lösung 2mal mit Äther nachgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Lösungen getrocknet und abdestilliert. Der ölige Rückstand (25 g) wurde fraktioniert und ergab 18,5 g 3,5-Di-n-butoxy-benzoesäure-butylester. Sdp._{0,7} 210 bis 215°.

8,5 g dieses Esters wurden mit 10 ccm Alkohol, 2,5 g NaOH und 20 ccm Wasser 3 Stdn. rückflußerhitzt. Dann wurde die Lösung mit 300 ccm Wasser verdünnt, mit Tierkohle filtriert und angesäuert. Bei 0° kristallisieren 6,8 g 3,5-Dibutoxybenzoesäure, Schmp. zirka 40°.

Die rohe Säure (2,5 g) wurde mit 10 ccm Benzol und 3 ccm reinem Thionylchlorid 1 Std. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vak. am Wasserbad abdestilliert, 1,5 g Phenol und 10 ccm Benzol zugesetzt und wiederum 1 Std. rückflußerhitzt. Der Ansatz wurde nach dieser Zeit mit 50 ccm Äther verdünnt und 3mal mit sehr verd. Natronlauge ausgeschüttelt (Emulsionsbildung). Die organische Schicht wurde nach dem Neutralerschütteln mit Wasser und nach Trocknen verdampft und hinterließ 2,7 g eines dunklen Öles, welches im Kugelrohr destilliert wurde (Sdp._{0,01} 205°), Ausbeute 1,9 g. Die Analysensubstanz wurde im Kugelrohr redestilliert.

$C_{21}H_{26}O_4$ (342,42). Ber. C 73,66, H 7,66. Gef. C 73,58, H 7,50.

Zur Darstellung von (XII) wurde in gleicher Weise 4-hydroxybenzoesaures Dinatriumsalz butyliert, der entstandene Butylester verseift und die 4-Butoxybenzoesäure (Schmp. 146 bis 147°) über das nicht isolierte Säurechlorid in den Phenylester verwandelt (Schmp. 90 bis 92° aus Methanol). Ausbeute 50 bis 60% d. Th.

$C_{17}H_{18}O_3$ (270,31). Ber. C 75,53, H 6,71. Gef. C 75,66, H 6,63.

¹⁰ Org. Synth., Coll. Vol. III, 288 (1955).