2450. B. Stanovnik und M. Tišler

Darstellung einiger Benzimidazol- und Benzthiazol-2-sulfonamide

Aus dem Chemischen Institut der Universität Ljubljana (Jugoslawien)

(Eingegangen am 7. September 1964)

Die Darstellung verschiedener Benzimidazol- und Benzthiazol-2-sulfonamide aus Sulfonylchloriden wurde untersucht. Die Sulfonylchloride konnten durch oxydierende Chlorierung entsprechender Thione (I), Disulfide (V), Bishydroxymethyl-Verbindungen oder Mannichbasen (IV) gewonnen werden. Die Überführung in die Sulfonamide (III) erfolgte auf übliche Weise. Hydroxy- und Aminomethylierung erfolgte beim Benzimidazolin-2-thion stets an beiden Stickstoff-Atomen. Die Struktur wurde durch Überführung der Bishydroxymethyl-Verbindung über die Bischlormethyl-Verbindung in das bekannte 1,3-Dimethyl-Derivat bewiesen.

Die Wirksamkeit heterocyclischer Sulfonamide wurde bereits häufig untersucht[1] [2]. Dabei sind verhältnismäßig wenige Sulfonamide bekannt, bei denen das Schwefel-Atom der Sulfogruppe direkt an den heterocyclischen Ring gebunden ist. In bezug auf unsere Arbeiten über Struktur und Reaktivität heterocyclischer Verbindungen, welche die Thioamid-Gruppe als Bestandteil des Ringes enthalten[3–5], und bezüglich des cytostatischen Effekts von Verbindungen mit einem N—C—N-Strukturelement[6] schien es wünschenswert, die Überführung einiger solcher Systeme in die entsprechende Sulfonamide eingehend zu studieren.

In den letzten Jahren wurde eine neue Gruppe von Sulfonamiden mit diuretischen Eigenschaften entwickelt und in die Therapie eingeführt. Besonders bekannt ist Acetazolamid® [7]. Weitere ähnliche Verbindungen aus dieser Reihe sind u. a. Methazolamid (Neptazane®), Butamid (SKF 4965) und Ethoxzolamid (Cardrase®).

Im Prinzip ist die Synthese von in Stellung 2 mit einer Sulfonamid-Gruppe substituierten Benzimidazolen auf zwei verschiedenen Wegen möglich. Entweder werden geeignete Ausgangsstoffe für die direkte Einführung der Sulfogruppe verwendet oder es wird die Thion-Gruppe der entsprechenden Benzimidazolin-2-thione durch Oxydation in die Sulfogruppe übergeführt. Dasselbe ist auch im Falle des Benzthiazolin-2-thions ausführbar. Wegen leichter Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe

[1] *E. H. Northey*, The Sulfonamides and Allied Compounds, Reinhold Publishing Co., New York 1948.

[2] *E. Jucker*, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 6, Birkhäuser Verlag, Basel 1963.

[3] *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, Arzneimittel-Forsch. *14*, 1004 (1964).

[4] *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, Analyt. Biochem. *9*, 68 (1964).

[5] *B. Stanovnik* und *M. Tišler*, Croat. Chem. Acta *36*, 81 (1964).

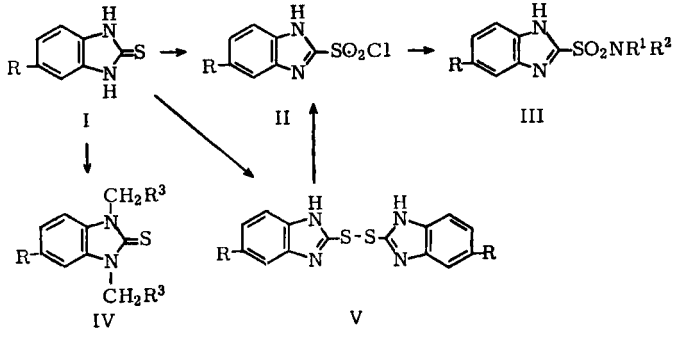
[6] *G. Weitzel, F. Schneider, K. Seynsche* und *H. Finger*, Z. physiol. Chem. *336*, 107 (1964).

[7] *R. O. Roblin* und *J. W. Clapp*, J. Amer. chem. Soc. *72*, 4890 (1950).

und relativ einfacher und eindeutiger Reaktionsweise schien der zweite Weg interessanter.

In der Reihe aliphatischer und aromatischer Schwefel-Verbindungen liegen experimentelle Ergebnisse über oxydierende Chlorierung verschiedener Schwefel-Verbindungen vor[8]). So wurde z. B. die Umwandlung von aliphatischen Mercaptanen und Disulfiden in die entsprechenden Sulfonylchloride durch oxydierende Chlorierung eingehend von *Douglass* und Mitarb.[9]) [10]) untersucht. Danach sollen in erster Oxydationsstufe und bei berechneter Chlormenge zuerst Disulfide entstehen und diese weiter über Sulfinylchloride in Sulfonylchloride überführt werden. Wir haben festgestellt, daß man im Falle der Benzthiazolin- oder Benzimidazolin-2-thione die entsprechenden Disulfide als Zwischenstufen der oxydierenden Chlorierung isolieren kann, jedoch konnten weitere Oxydationsprodukte, außer den Sulfonylchloriden, nicht gefaßt werden. Auch andere Oxydationsstufen, die neuerdings von *Allen* und *Brook*[11]) bei der stufenweisen Oxydation gefunden wurden, konnten in unserem Falle nicht festgestellt werden.

Durch Umsetzung von I (R = H oder CH_3) mit Chlor bei etwa 0° in verdünnter Essigsäure wurde das entsprechende Sulfonylchlorid II erhalten; II kann mit einer überschüssigen Menge primärer oder sekundärer, aliphatischer, aromatischer oder heterocyclischer Amine in alkoholischer Lösung zu verschiedenen Benzimidazol-2-sulfonamiden (III) umgesetzt werden.



Neben der direkten Behandlung von I und Überführung der Thioamid-Gruppe über die Sulfonylchloride in Sulfonamide wurden Versuche durchgeführt, entsprechende Mannich-Basen oder Bishydroxymethyl-Verbindungen und das Disulfid als Ausgangsstoffe zu verwenden.

---

[8]) *Houben-Weyl*, Methoden der organischen Chemie, Bd. IX, Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

[9]) *I. B. Douglass, B. S. Farah* und *E. G. Thomas*, J. org. Chemistry *26*, 1996 (1961).

[10]) *I. B. Douglass* und *B. S. Farah*, J. org. Chemistry *23*, 330 (1958).

[11]) *P. Allen* und *J. W. Brock*, J. org. Chemistry *27*, 1019 (1962).

Beim Benzimidazolin-2-thion tritt bekanntlich Aminomethylierung an beiden Stickstoff-Atomen[12]) ein, und auch das 5-Methyl-Derivat bildet sehr glatt Mannich-Basen, wenn es, in Äthanol gelöst, mit einem Amin und dann mit Formaldehyd versetzt wird. Auch hier verläuft die Reaktion an beiden Stickstoff-Atomen, was aus der positiven Jodazid-Reaktion[13]), Fehlen typischer C=N-Frequenzen im IR-Spektrum und Überführung der Bishydroxymethyl-Verbindung in das entsprechende 1,3,5-Trimethyl-Derivat ersichtlich ist.

Ähnlich verläuft die Hydroxymethylierung. Eine Lösung von I (R = H oder CH_3) in 35proz. Formaldehydlösung setzt sich in exothermer Reaktion spontan mit Formaldehyd um, und das dabei gebildete IV (R = H oder CH_3, R^3 = OH) kristallisiert bald aus. Allerdings fallen die Mannich-Basen und Hydroxymethyl-Verbindungen zunächst als Öle aus, die aber bald zu einer Kristallmasse erstarren. Durch Überführung der Bishydroxymethyl-Verbindung in die entsprechende Chlormethyl-Verbindung (IV, R = H oder CH_3, R^3 = Cl) und nachfolgende Reduktion mit Zink wurde die 1,3-Dimethyl-Verbindung erhalten und dadurch eindeutig der Verlauf der Hydroxymethylierung festgestellt.

Die Verbindungen von Typ IV lassen sich ebenfalls durch Behandeln mit Chlor in verdünnter Essigsäure glatt in das entsprechende Sulfonylchlorid und weiter in die Sulfonamide überführen. Im Falle des Sulfoanilids (III, R = CH_3, R^1 = H, R^2 = C_6H_5) ergab sich, daß fast dieselben Ausbeuten im Falle des Disulfids (V, R = CH_3), der Bishydroxymethyl-Verbindung (IV, R = CH_3, R^3 = OH) und der Mannich-Base (IV, R = CH_3, , R^3 = —N⟨ ⟩O) als Ausgangssubstanz erreicht wurden; im Falle der Grundsubstanz (I, R = CH_3) war aber die Ausbeute die beste.

Ähnlich konnten die entsprechenden Sulfonamide aus Benzthiazolin-2-thion bzw. seinen Derivaten gewonnen werden.

Untersuchungen der pharmakologischen Effekte dieser Substanzen sind noch im Gange.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmp. wurden mit Hilfe des Koflerschen Heizmikroskops bestimmt.

A) Darstellung der Sulfonamide der Benzimidazolin-2-thion-Reihe

Benzimidazolin-2-thion (0,01 Mol) wurde in 20 ml 20proz. Essigsäure (oder n HCl) suspendiert und auf 0° abgekühlt. Unter Rühren leitete man durch eine Kapillare Chlor mit einer Geschwindigkeit von 3—5 l/Std. in die Suspension ein; durch Eiskühlung wurde die Temperatur auf 0° bis + 5° gehalten. Nach 30 Min. wurde das Sulfochlorid abgetrennt, mit wenig Eiswasser gewaschen und gut abgesaugt. Das rohe Sulfonylchlorid wurde seiner Unbeständigkeit wegen sofort zu den Sulfonamiden verarbeitet. Zu einer Lösung des entsprechenden Amins (0,02 Mol in 20 ml Äthanol), die auf 0° gekühlt war, wurde unter Rühren portionsweise das Sulfonylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde einige Std. im Kühlschrank sich selbst überlassen, filtriert und aus Äthanol-Wasser (2 : 1) umkristallisiert.

---

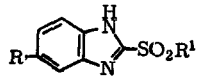
[12]) *H. Zinner, O. Schmitt, W. Schritt* und *G. Remharz*, Chem. Ber. *90*, 2852 (1957).

[13]) *F. Feigl*, Spot Tests, Vol. II, Organic Applications, Elsevier, Amsterdam 1954, S. 198.

In Tab. 1 sind die Sulfonamide zusammengestellt, die auf diese Weise synthetisiert wurden.

Tabelle 1

N-Substituierte Benzimidazol-2-sulfonamide



Subst. Nr.	R	R^1	Schmp. °	Ausbeute %	Summenformel	Ber.: N / Gef.: N	S / S
1	H	m-Cl-C_6H_4-NH-	242	18	$C_{13}H_{10}ClN_3O_2S$	13,65 13,66	10,40*) 10,95
2	H	H_5C_6NH-	248	73	$C_{13}H_{11}N_3O_2S$	15,38 15,88	11,71 11,72
3	H	m-H_3C-C_6H_4NH-	232	52	$C_{14}H_{13}N_3O_2S$	14,63 14,60	11,14 11,00
4	H		184	18	$C_{11}H_{13}N_3O_3S$	15,71 15,45	11,98 11,81
5	H	H_5C_6-N- CH_3	160	70	$C_{14}H_{13}N_3O_2S$	14,63 14,71	11,14 11,32
6	H	H_3C-CH_2NH-	194	45	$C_9H_{11}N_3O_2S$	18,66 18,89	14,21 14,40
7	H	$H_3C(CH_2)_2NH$-	198	45	$C_{10}H_{13}N_3O_2S$	17,57 17,88	14,38 14,16
8	CH_3		197	21	$C_{12}H_{15}N_3O_3S$	14,94 14,90	11,40 11,22

*) Ber.: C 50,73 H 3,28 Gef.: C 50,88 H 3,41

5-Methyl-benzimidazol-2-sulfonanilid (III, R = CH_3, R^1 = H, R^2 = C_6H_5)

a) Aus 5-Methyl-benzimidazolin-2-thion

Das rohe Sulfonylchlorid, hergestellt aus 1,64 g 5-Methyl-benzimidazolin-2-thion, wurde portionsweise in eine eiskalte Lösung von 1,86 g Anilin in 20 ml Äthanol gegeben. Das aus dem Reaktionsgemisch ausgeschiedene Produkt wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (2 : 1) gereinigt. Schmp. 218—220°, Ausbeute 1,1 g (39%).

$C_{14}H_{13}N_3O_2S$ (287,3) Ber.: C 58,53 H 4,56 N 14,63 S 11,14
Gef.: C 58,27 H 4,49 N 14,47 S 11,09

b) Aus 1,3-Bis(N-morpholino-methyl)-5-methyl-benzimidazolin-2-thion

Zur Reaktion wurde eine Suspension von 1,64 g 5-Methyl-benzimidazolin-2-thion in 15 ml Methanol gebracht. Nach Zugabe von 2 ml Morpholin und 5 ml 35proz. Formaldehydlösung setzte die exotherme Reaktion sofort ein und die Ausgangssubstanz löste sich. Man ließ erkalten, wobei sich ein Niederschlag der Mannich-Base bildete. Das Rohprodukt wurde zuerst aus 20 ml Methanol und dann aus 5 ml Tetrahydrofuran umkristallisiert. Ausbeute 83%. Schmp. 150—152°.

$C_{18}H_{26}N_4O_2S$ (362,5) Ber.: C 59,64 H 7,23 S 8,85
Gef.: C 59,44 H 7,17 S 8,89

1,85 g dieser Mannich-Base wurden in 35 ml 20proz. Essigsäure suspendiert, auf 0° gekühlt und unter Rühren durch eine Kapillare Chlor so eingeleitet, daß die Temperatur 5° nicht überschritt. Nach 25 Min. filtrierte man das Sulfonylchlorid ab. Inzwischen wurde eine eiskalte Lösung von 1,85 g Anilin in 20 ml Äthanol vorbereitet und zu dieser portionsweise das Sulfonylchlorid zugegeben. Nach einiger Zeit wurde der Niederschlag abfiltriert und durch Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser (2 : 1) gereinigt. Ausbeute 0,45 g (31% d. Th. ber. auf die Mannich-Base). Schmp. 218—220°. Die so erhaltene Substanz war identisch mit dem Produkt, das nach a) hergestellt wurde.

c) Aus 1,3-Bis(hydroxymethyl)-5-methyl-benzimidazolin-2-thion

Zu einer Suspension von 1,64 g 5-Methyl-benzimidazolin-2-thion in 20 ml heißem Wasser wurden 5 ml 35proz. Formaldehydlösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbade erhitzt, nach 45 Min. filtriert und 40 ml Wasser zugegeben. Man erhielt 2,25 g des rohen Produktes mit unscharfem Schmp. über 100° (Zers.).

Die obige Menge wurde in 35 ml 20proz. Essigsäure suspendiert und der Chlorierung unterworfen. Nach Umsetzung des erhaltenen Sulfonylchlorids mit einer eisgekühlten äthanol. Lösung von Anilin (1,86 g in 20 ml Äthanol) wurden die erhaltenen Kristalle wie oben angeführt gereinigt. Schmp. 217—219°. Ausbeute 0,9 g (31% d. Th.). Das so erhaltene Produkt ist identisch mit der nach a) hergestellten Substanz.

d) Aus 2,2'-Dithio-bis(5-methyl-benzimidazol)

3,28 g 5-Methyl-benzimidazolin-2-thion wurde in einer wäßrigen alkalischen Lösung, die 0,8 g NaOH enthielt, mit einer Jodlösung zum Disulfid oxydiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit kaltem Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Schmp. 281—283°. Ausbeute fast quantitativ. Anstatt Jod kann man auch die berechnete Menge Chlor als Oxydationsmittel verwenden.

1,64 g des so erhaltenen Disulfids wurde nach dem obigen Verfahren in das Sulfonanilid verwandelt; Ausbeute 0,95 g (33% d. Th.); identisch mit der nach a) hergestellten Substanz.

1,3-Bis(chlormethyl)-5-methyl-benzimidazolin-2-thion (IV, $R = CH_3$, $R^3 = Cl$)

Zu 4,4 g 1,3-Bis(hydroxymethyl)-5-methyl-benzimidazolin-2-thion wurden langsam 16 ml Thionylchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei — 10° stehengelassen, das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit Eis gekühlt. Die ausgeschiedene Kristallmasse wurde abgesaugt, in Methanol suspendiert, zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Die übriggebliebenen Kristalle (0,5 g) wurden mit Methanol gewaschen, Schmp. 206°. Das Filtrat wurde mit 50 ml Äther versetzt, daraus wurden weitere 3,5 g erhalten.

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2S$ (261,2)	Ber.:	C 46,00	H 3,86	N 10,79	S 12,27
	Gef.:	C 46,04	H 3,58	N 10,88	S 12,13

1,3,5-Trimethyl-benzimidazolin-2-thion (IV, $R = CH_3$, $R^3 = H$)

Ein Gemisch aus 0,2 g der obigen Verbindung, 10 ml Benzol, 10 ml Eisessig und 2 g Zinkpulver wurde 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt und dann auf dem Wasserbade bei 50° $^1/_2$ Std. unter ständigem Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Rückstand gründlich mit Benzol gewaschen, zum Filtrat etwas Wasser zugefügt und die Benzollösung abgetrennt. Nach Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde die Lösung i. Vak. eingeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Benzol umkristallisiert; Ausbeute 0,1 g, Schmp. 155°. Die Jodazid-Reaktion war positiv.

$C_{10}H_{12}N_2S$ (192,3)	Ber.:	C 62,48	H 6,29	N 14,58	S 16,65
	Gef.:	C 62,21	H 6,56	N 14,33	S 16,50

1,3-Dimethyl-benzimidazolin-2-thion (IV, R = H, R^3 = H)

Diese Verbindung wurde wie vorstehend beschrieben, hergestellt. Schmp. 153°. Die Substanz war identisch mit dem nach *Zinner* und Mitarb.[12]) hergestellten Produkt.

N-Phenyl-N-carbäthoxy-benzimidazol-2-sulfonamid (III, R = H, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = COOC_2H_5$)

Zu einer Lösung von 0,2 g NaOH in 15 ml abs. Äthanol wurden 0,87 g Benzimidazol-2-sulfonanilid zugefügt. Zu dem entstandenen Natriumsalz gab man 0,3 g Chlorameisensäureäthylester und erhitzte das Gemisch auf dem Wasserbade am Rückflußkühler. Nach 10 Min. wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt, aus Äthanol-Wasser (2 : 1) umkristallisiert, bildet farblose Kristalle vom Schmp. 140—141°. Ausbeute 20% d. Th.

$C_{16}H_{15}N_3O_4S$ (345,4) Ber.: N 11,57 S 9,28
Gef.: N 11,46 S 9,49

B. Darstellung der Sulfonamide der Benzthiazolin-2-thion-Reihe

Benzthiazol-2-sulfonylchlorid wurde am besten aus Benzthiazolin-2-thion folgenderweise bereitet: Eine Suspension von 1,67 g (0,01 Mol) Benzthiazolin-2-thion in 20 ml 33proz. Essigsäure wurde auf — 5° abgekühlt. Unter ständigem Rühren wurde Chlor mit einer Geschwindigkeit von 3—5 l/Std. während 3 Std. eingeleitet. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde in einem Temperaturbereich von — 5 bis — 1° gehalten. Das gewonnene Sulfonylchlorid wurde abgesaugt und ergab nach dem Trocknen i. Vak. 1,9 g (81% d. Th.) eines rohen Produktes, Schmp. 101—105°.

Anstatt der Grundsubstanz kann auch das Disulfid, 2,2'-Dithio-bis(benzthiazol), verwendet werden; daraus wurde das Sulfonylchlorid mit einer Ausbeute von 79% erhalten.

Benzthiazol-2-sulfonanilid

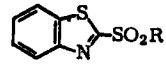
1,86 g (0,02 Mol) Anilin wurden in 20 ml abs. Äthanol gelöst und die Lösung auf — 4° gekühlt. Unter ständigem Rühren wurden 2,33 g (0,01 Mol) Benzthiazol-2-sulfonylchlorid portionsweise zugegeben. Dabei soll die Temperatur 0° nicht überschreiten. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Eis gehalten, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und aus Äthanol-Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausbeute 59% d. Th., Schmp. 205—207°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$ (290,4) Ber.: C 53,77 H 3,47 N 9,66
Gef.: C 53,83 H 3,53 N 9,89

Ähnlich wurden auch alle anderen Sulfonamide auf der Basis des Benzthiazolin-2-thions synthetisiert. Die Schmp. und Analysenwerte sind aus Tab. 2 ersichtlich.

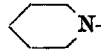
Tabelle 2

N-substituierte Benzthiazol-2-sulfonamide



Subst. Nr.	R	Schmp. °	Ausbeute %	Summenformel	Ber.: N / Gef.: N	S / S
1	H_5C_6—CH_2NH—	134	55	$C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$	9,21 9,26	20,98 20,56
2	m—H_3C—C_6H_4NH—	170	56	$C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$	9,21 9,35	20,98 20,58
3	o—H_3CO—C_6H_4NH—	148	56	$C_{14}H_{12}N_2O_3S_2$	8,75 8,56	20,05 20,46

Fortsetzung von Tabelle 2

Subst. Nr.	R	Schmp. °	Ausbeute %	Summenformel	Ber.: N / Gef.: N	S / S
4	o—Cl—C_6H_4NH—	145	23	$C_{13}H_9ClN_2O_2S_2$	8,62 8,36	19,74 20,16
5	p—H_5C_2O—C_6H_4NH—	172	70	$C_{15}H_{14}N_2O_3S_2$	8,40 8,52	19,20 19,57
6	H_5C_6—N(—CH_3)—	140	78	$C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$	9,21 9,03	*)
7		112	27	$C_{12}H_{14}N_2O_2S_2$	9,94 9,92	22,70 22,56
8	H_3C—$(CH_2)_2NH$—	101,5	80	$C_{10}H_{12}N_2O_2S_2$	10,93 10,93	24,98 24,82

*) Ber.: C 55,24 H 3,97 Gef.: C 55,22 H 4,23

Anschrift: Prof. Dr. M. Tišler, Ljubljana (Jugoslawien), Murnikova 6. [Ph 086]

2451. S. P. Hiremath, S. Siddappa und M. Sirsi

Synthese und pharmakologische Aktivität einiger Nitroindolderivate*)

Aus der Chemischen Abteilung der Karnatak Universität, Dharwar (Indien), und dem Pharmakologischen Laboratorium des Indischen Institutes der Wissenschaften, Bangalore (Indien)

(Eingegangen am 8. September 1964)

Es wurden Nitroindol-3-aldehyd-thiosemicarbazone, -semicarbazone und Nitroindol-2-carbohydrazide hergestellt und ihre Wirkung auf das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis untersucht.

Die Entdeckung von *Domagk*[1]), daß Thiosemicarbazone von parasubstituiertem Benzaldehyd sowohl in vitro als auch in vivo gegen Mycobacterium tuberculosis wirksam sind, führte zu ausgedehnten Versuchen, wirksamere und weniger toxische Derivate zu finden. Wir haben eine Reihe einfacher Nitroindol-3-aldehyd-thiosemicarbazone und -semicarbazone und Nitroindol-2-carbohydrazide hergestellt. Die

*) Von der Redaktion aus dem Englischen übersetzt.

[1]) *G. Domagk*, Naturwissenschaften *33*, 315 (1946); *R. Behnisch, F. Mietzsch* und *M. Schmidt*, Angew. Chem. *60*, 113 (1948).