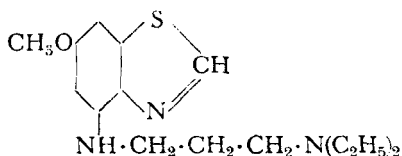


941. H. P. Kaufmann und H. J. Bückmann¹⁾:

Über die Rhodanierung des Sulfanilamids und einige Benzthiazolyl-sulfonamide.

Eingegangen am 6. Juni 1941.

In einer früheren Mitteilung²⁾ wurde die Darstellung des stark anästhesierenden 2-Amino-6-äthoxy-benzthiazols sowie einiger Benzthiazolyl-Harnstoffe beschrieben, die in der Absicht, therapeutisch wertvolle Schwefelverbindungen zu gewinnen, synthetisiert worden waren. Auch von anderer Seite ist bereits mehrfach versucht worden, den Benzthiazolylrest in Arzneimittel einzuführen. Meist wurde dabei an die im physikalischen und chemischen Verhalten auffallende Analogie zwischen Benzthiazol und Chinolin gedacht. So konnte z. B. M. T. Bogert³⁾ im 2-Phenyl-6-carboxy-benzthiazol einen dem Atophan ähnlichen Stoff gewinnen. J. L. Knujanz und S. W. Benewolenskaja⁴⁾ stellten das 4-(γ -Diäthylamino-propyl-amino)-6-methoxy-benzthiazol und das 2-Methyl-4-(γ -diäthylamino-propyl-amino)-6-methoxy-benzthiazol her. Ersteres



weist strukturell große Ähnlichkeit mit Plasmochin auf und gleicht ihm auch im physikalischen Verhalten. Die I. G. Farbenindustrie A.G. ließ sich ein Verfahren patentieren⁵⁾, nach dem in 2-Aminophenyl-benzthiazolen der Aminophenylrest in einen Chinolyl- bzw. Akridylrest übergeführt wird. Die erhaltenen Stoffe, beispielsweise das 2-(2-Methyl-4'-oxychinolyl-6')-6-methyl-benzthiazol oder das 2-(9'-Oxyakridyl-2')-6-methyl-benzthiazol, sollen für die Synthese von Heilmitteln wertvoll sein.

In neuerer Zeit erlangten Thiazolsulfonamide, z. B. Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol, bei der Bekämpfung von Streptokokken-, Staphylokokken- und Pneumokokken-Infektionen

¹⁾ Arzneimittelsynthetische Studien, 14. Mitteilung. Die beschriebenen Versuche sind in der Dissertation H. J. Bückmann, Münster, gedruckt 1940, niedergelegt. H. P. Kaufmann.

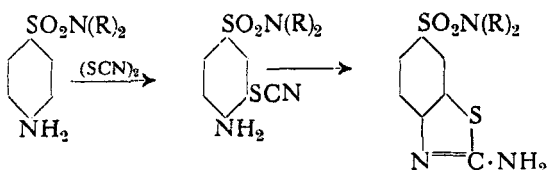
²⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 31 (1935).

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 47, 826 (1922).

⁴⁾ Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. (russ.) 7, 2471 (1937).

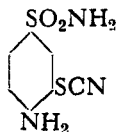
⁵⁾ Anmeldung J 35 527 (1930).

eine erhebliche Bedeutung⁶⁾. Wir stellten uns nun die Aufgabe, Benzthiazolsulfonamide zu synthetisieren. Zu diesem Zwecke wandten wir das von H. P. Kaufmann stammende Verfahren zur Rhodanierung organischer Verbindungen mit naszierendem Rhodan⁷⁾ auf das Sulfanilsäureamid und auf im Amidrest substituierte Sulfanilamide an, wobei die entstehenden o-Rhodan-amino-benzolsulfonamide durch Säuren in die isomeren Benzthiazolsulfonamide umgelagert wurden bzw. letztere im Schoße der sauren Lösungen direkt entstanden.



Beim Versuch, die Sulfanilsäure selbst zum Ausgangsprodukt für unsere Synthesen zu machen, stießen wir auf Schwierigkeiten. Trotz vielfacher Bemühungen (Rhodanierung in verschiedenen Lösungsmitteln, unter Bestrahlung mit U.-V.-Licht, nach dem Kupfer-rhodanidverfahren usw.) ließ sich der Rhodanrest nicht in das Sulfanilsäuremolekül einführen. Man müßte daher schon den Umweg über die o-Halogen-amino-benzolsulfonsäuren wählen, indem man in diesen das Halogen gegen Rhodan austauscht. Auch andere aromatische Sulfonsäuren, z. B. Benzolsulfonsäure, β -Naphthalinsulfonsäure, p-Phenolsulfonsäure u. a. m. reagieren unseren Untersuchungen zufolge nicht mit naszierendem Rhodan. Dagegen lassen sich p-Amino-benzol-sulfonamide glatt und oft in sehr guten Ausbeuten durch Rhodan substituieren.

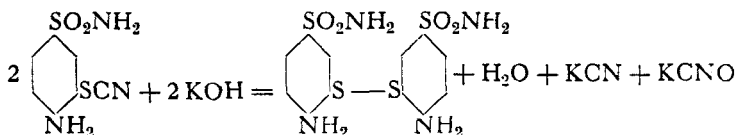
Als erstes Sulfonamid rhodanierten wir das in der Therapie der Infektionskrankheiten als Prontalbin bekannte p-Sulfanilsäureamid. Unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel wurde nach Zugabe von überschüssigem Ammoniumrhodanid unter Eiskühlung und Turbinieren eine Lösung von Brom in Methylalkohol zugetropft, das Reaktionsprodukt durch Wasserzugabe ausgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Das so erhaltene 4-Amino-3-rhodan-benzol-sulfonamid



⁶⁾ Über die diesbezüglichen Arbeiten chemischen und pharmakologischen Charakters liegt eine umfangreiche Literatur vor, auf die hier verwiesen werden muß.

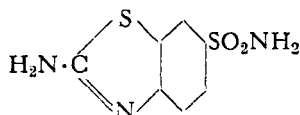
⁷⁾ S. z. B. Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 266, 197 (1928); Angew. Chem. 54, 168, 195 (1941).

bildet schneeweiße Nadelchen vom Schmp. 161.5 bis 162°⁸⁾. Es zeigt eine positive S ö d e r b ä c k - Probe⁹⁾, nach welcher organische Rhodanide beim Erwärmen mit alkalischer Bleitartrat-Lösung eine Gelbfärbung geben. Der neue Stoff konnte weiter durch die Überführung in ein Disulfid charakterisiert werden. Die Darstellung desselben nach



ließ sich durch Versetzen der alkoholischen Lösung des Rhodanids mit wenig n-alkoholischer Kalilauge und Neutralisation bewerkstelligen. Das Bis-(4-Amino-benzol-sulfonamid-3)-disulfid fiel in gelben Kriställchen vom Schmp. 244 bis 247° an.

Nahm man die Rhodanierung des p-Sulfanilamids in Eisessig vor, so lagerte sich das intermediär entstehende, vorstehend beschriebene Rhodanid sofort in das Thiazol-Isomere um. Dieses, das 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid



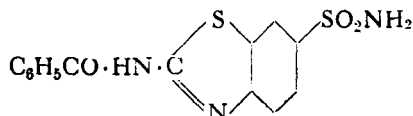
bildet verfilzte, weiße Kristallnadelchen vom Schmp. 278 bis 279°. Beim Erhitzen mit alkalischem Bleitartrat tritt keine Gelbfärbung auf. Der gleiche Stoff konnte erhalten werden, indem man das 4-Amino-3-rhodan-benzol-sulfonamid bis zur Lösung mit Eisessig erwärmte und die Lösung mit Soda neutralisierte.

Einer therapeutischen Verwendung des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids könnte seine schlechte Löslichkeit in Wasser hindernd im Wege stehen. Es wurde daher versucht, sie durch Salzbildung günstig zu beeinflussen. Das Chlorhydrat des neuen Sulfonamids ließ sich gewinnen, indem die Lösung der analysenreinen Base in möglichst wenig Salzsäure im Vakuumexsikkator über Phosphor-pentoxid und Atzkali stehen blieb. Das so erhaltene weiße Kristallpulver löst sich spielend und in jedem Verhältnis unzersetzt in Wasser, ist auch in Alkohol und Azeton gut löslich. Es zeigt schwach anästhesierende Eigenschaften. Etwas schwerer in Wasser löslich ist das neutrale Sulfat des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids, das beim Einengen einer Lösung der Base in verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbad in langen, weißen Nadeln kristallisierte. Schmp. 252 bis 253°. Die Tatsache, daß das 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid ein neutrales Sulfat zu bilden vermag, zeigt seine starke Basizität.

⁸⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert.

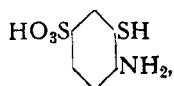
⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. 443, 156 (1925).

Zur Klärung der weiter unten erörterten Frage desmotropischerer Formen versuchten wir die Azetylierung des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids. Sie ließ sich durch zweistündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid durchführen. Das Reaktionsprodukt erwies sich als in Essigsäureanhydrid unlöslich und konnte so leicht erhalten werden. In Salzsäure löste es sich nicht mehr. Das 2-Azetyl-amino-benzthiazol-6-sulfonamid stellt ein weißes Kristallpulver vom Schmp. 308° dar. Das 2-Benzoylamino-benzthiazol-6-sulfonamid

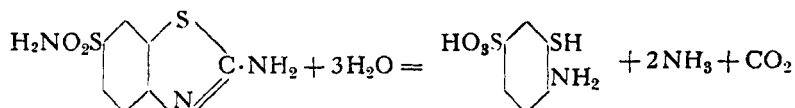


konnte durch Kondensation des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids mit Benzoylchlorid in Pyridin gewonnen werden. Die aus Pyridin umkristallisierte benzoyleerte Base bildet ein weißes Pulver, das bei 319 bis 320° unter teilweiser Zersetzung schmilzt.

Im Verlauf mehrerer Versuche zur Darstellung der freien 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonsäure, die uns bisher nicht gelang, unterwarfen wir das 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid der Verseifung mit 2-n alkoholischer Kalilauge. Man kochte etwa 50 Std. am Rückflußkühler, nach welcher Zeit der Ammoniakgeruch aufhörte, wusch den entstandenen ölig-kristallinen Niederschlag mit absolutem Alkohol aus, löste in wenig Wasser und säuerte mit verdünnter Salzsäure an. Hierbei fielen gelbe Kristalle aus, die bei 250 bis 253° unter Zersetzung schmolzen, in denen jedoch nicht die 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonsäure vorlag. Vielmehr handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um die 3-Merkapto-4-amino-benzolsulfonsäure



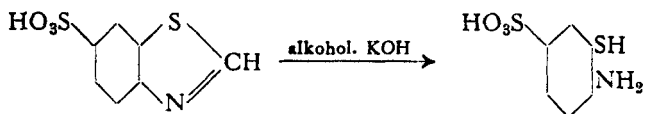
die in folgender Reaktion entstanden war:



Zu dieser Annahme berechtigen auch die Ergebnisse von B. R a s s o w und W. D ö h l e ¹⁰⁾, die drei von ihnen durch Sulfonierung des Benzthiazols dargestellte Benzthiazolsulfonsäuren, und zwar die Benzthiazol-4-sulfonsäure, die Benzthiazol-6-sulfonsäure und die Benzthiazol-7-sulfonsäure mit alkoholischer Kalilauge zu den entsprechenden Merkapto-amino-sulfonsäuren abbauten. Eine derselben, nämlich die aus der Benzthiazol-6-sulfonsäure erhaltene

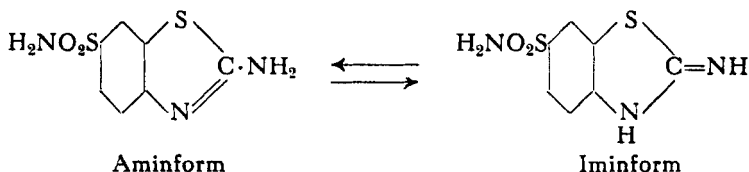
¹⁰⁾ J. prakt. Chem. 93, 183 (1916).

1,2,4-Amino-thiophenol-sulfonsäure, ist identisch mit der durch Abbau des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids vorstehend erhaltenen 3-Merkapto-4-amino-benzolsulfonsäure:



Die genannten Forscher geben leider keinen Schmelzpunkt an. Die Alkalisplattung und die dabei erhaltenen Stoffe sollen noch weiter untersucht werden.

Die Aminogruppe am 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid zeigt wie alle Abkömmlinge des 2-Amino-benzthiazols¹¹⁾ Tautomerie gemäß:



Ihre Reaktionsfähigkeit ist infolgedessen stark vermindert. Daher gelang eine quantitative Diazotierung nicht. Z. B. erfolgte bei Zugabe der äquivalenten Menge Kaliumjodid zu der Diazoniumlösung des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids Jodausscheidung, da die salpetrige Säure nur zu einem geringen Teil für die Diazotierungsreaktion gebraucht worden war. Das 2-Jod-benzthiazol-6-sulfonamid ließ sich nicht gewinnen; ebensowenig gelang die Darstellung des 2-Cyan-benzthiazol-6-sulfonamids mit Hilfe der Sandmeyer'schen Reaktion. Daß dagegen eine Diazotierung in geringem Umfange stattfindet, war aus der Tatsache ersichtlich, daß — im qualitativen Versuch — mit β -Naphthol und o-Phenol-sulfonsäure rote Farbstoffe entstanden. Über die Diazotierbarkeit von μ -Aminothiazolen siehe auch die Literaturzusammenstellung bei H. P. Kaufmann¹²⁾.

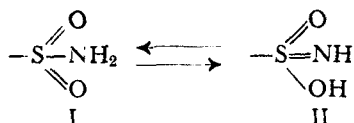
In scheinbarem Gegensatz zu der geringen Reaktionsfähigkeit der μ -Aminogruppe steht die Tatsache, daß das 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid sich acylieren läßt und mit Salz- bzw. Schwefelsäure sehr beständige Salze bildet. Die Erklärung kann darin gesehen werden, daß bei der zur Einführung des Acylrestes notwendigen Temperatur das Gleichgewicht zwischen Amino- und Iminoform sich schnell zugunsten der ersteren verschiebt, während die starke Basizität des Amino-benzthiazols-6-sulfonamids zum Teil dem Thiazolring selbst zuzuschreiben ist.

Wie Sulfanilamid sind 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid, ja selbst die Azetyl- und Benzoylverbindung des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids, p-Amino-m-rhodan-benzol-sulfonamid und schließlich das diesem entsprechende Disulfid leicht in Alkali löslich. Diese

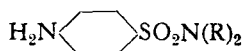
¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 249, 7 (1888).

¹²⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 41 (1935).

Verbindungen haben die freie $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ -Gruppe gemeinsam, in der man den Grund für die Alkalilöslichkeit zu erblicken hat. Man darf annehmen, daß sie gemäß:

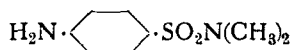


tautomer zu reagieren vermag. Der Iminogruppe kommen saure Eigenschaften zu; ihr Wasserstoff kann durch Metall ersetzt werden. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht auch die Tatsache, daß die homologen Dialkylsulfonamide

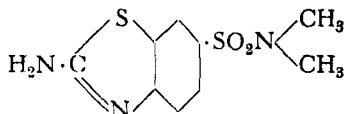


nicht alkalisch löslich sind.

Nummehr sollte auch das bereits bekannte p-Amino-benzolsulfonsäure-dimethylamid

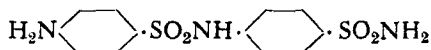


in ein Benzthiazol überführt werden. Es wurde über das p-Azetyl-amino-benzolsulfochlorid durch Umsetzung mit Dimethylamin und darauffolgende Abspaltung des Azetylrestes gewonnen. Die Rhodanierung erfolgte in Eisessig bei 35 bis 40°. Aus der sauren Lösung ließ sich das wasserunlösliche 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonsäure-dimethylamid



in Kristallen vom Schmp. 230° ausfallen. Das unscharf zwischen 215° und 232° schmelzende Hydrochlorid ist in Wasser etwas besser löslich. Das in gleicher Weise aus Sulfanilsäure-diäthylamid dargestellte 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonsäure-diäthylamid bildet ein weißes, kristallines Pulver vom Schmp. 197 bis 197.5°, sein Hydrochlorid ein Salz vom Schmp. 174 bis 176°, das in Wasser nur mäßig löslich ist.

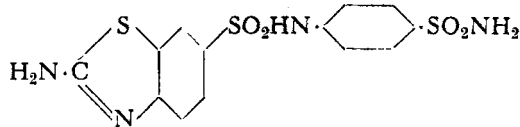
In der Therapie der Infektionskrankheiten hat das Disep-tal C¹³, das N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-sulfanilamid



einige Bedeutung erlangt. Es erschien von Interesse, diese Verbindung zu rhodanieren und das o-Amino-rhodanid in das ent-

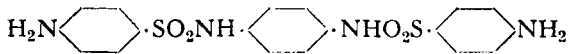
¹³) Chem. Ztrbl. 1937, II, 1191.

sprechende Benzthiazol überzuführen, Das Diseptal wurde durch Kupplung des N-Azetylsulfanilsäure-chlorids mit Sulfanilamid gewonnen. Die entstehende Azetylverbindung schmilzt bei 280°. Nach Abspaltung des Azetylrestes mit 5-n Salzsäure kristallisierte beim Erkalten das Hydrochlorid des Amins aus. Schmp. 224°. Die daraus mit Ammoniak freigemachte Base schmilzt bei 132 bis 136°. Die Rhodanierung in Eisessig verlief bei 40° normal. Nach dem Neutralisieren schied sich das N-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-sulfanilamid

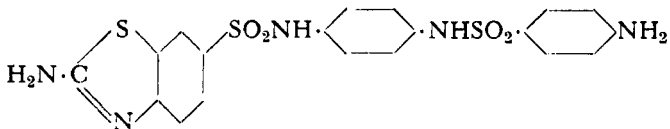


in Form eines weißen, weichen Kristallpulvers vom Schmp. 246.5° ab. Das Chlorhydrat ist in Wasser nur mäßig löslich.

Um zu weiteren Sulfonamiden des 2-Amino-benzthiazols zu gelangen, wurde zunächst, ausgehend vom p-Phenylendiamin, durch Kondensation mit Acetyl-sulfanilsäure-chlorid in Pyridin das N,N'-Bis-(p-amino-benzolsulfonyl)-p-phenylendiamin

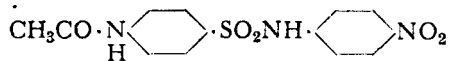


als weißes Kristallpulver vom Schmp. 263.5° dargestellt. Die intermediär auftretende Azetylverbindung erwies sich als äußerst schwerlöslich; sie konnte nicht analysenrein gewonnen werden und wurde daher alsbald der Verseifung mit Salzsäure unterworfen. Die unter geeigneten Bedingungen (siehe experimentellen Teil) durchgeführte Rhodanierung ergab in saurer Lösung das N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-N'-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-p-phenylendiamin



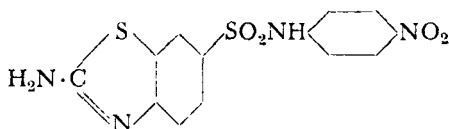
Dasselbe bildet weiße Kristalle von einem Schmp. über 320° (unter Zersetzung).

Durch Umsetzung des N-Azetyl-sulfanilsäure-chlorids mit p-Nitroanilin in einem Pyridin-Äther-Gemisch gelangte man weiter zum N-(p-Azetylamino-benzolsulfonyl)-p-nitranilin



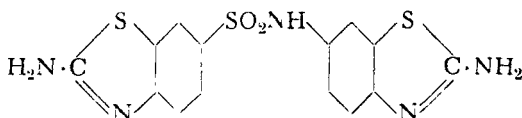
das weiße, bei 239 bis 240° unter Zersetzung schmelzende Kristalle bildet. Der Azetylrest konnte durch Salzsäure abgespalten werden, wobei das N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-p-nitranilin in Form weißer Kriställchen vom Schmp. 165° entstand.

Die Angliederung des Thiazolringes ließ sich bei 40° ohne Schwierigkeiten bewerkstelligen. Das entstehende N-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-p-nitranilin



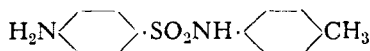
fiel in schwach gelben Kristallen vom Schmp. 237.5 bis 238.5° an.

Es war beabsichtigt, die Nitrogruppe des Thiazols zu reduzieren, um durch erneute Rhodanierung zu folgender Verbindung zu gelangen:

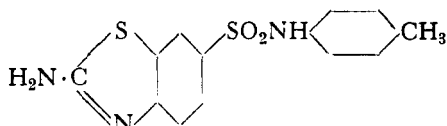


Diese Reduktion ist bislang nicht gelungen. Beim Versuch, mit Zink und Säure zu reduzieren, wurde die $-\text{SO}_2\text{NH}-$ Gruppe offenbar angegriffen, vermutlich unter Bildung einer Sulfinsäure oder eines Mercaptans. Eine alkalische Reduktion mit Natriumsulphydrat führte auch nicht zum Ziel; die Nitrogruppe blieb unversehrt¹⁴⁾.

Anschließend wurde das N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-p-toluidin



rhodaniert und in das entsprechende Thiazol-Derivat übergeführt. Das Amin und seine Azetylverbindung, beide bekannt, konnten durch Kupplung von N-Azetyl-sulfanilsäure-chlorid mit p-Toluidin in Pyridin und Verseifung des Azetylderivates zugänglich gemacht werden. Schmelzpunkt des Toluidids 184°. Dasselbe ließ sich bei 40° rhodanieren, wobei das N-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-p-toluidin



¹⁴⁾ S. a. Houben-Weyl: Die Methoden d. org. Chemie, II, 378.

entstand. Die Verbindung bildet schöne, weiße Kristalle vom Schmp. 206°.

Die Versuche werden fortgesetzt. Über das Ergebnis der pharmakologischen Prüfung der neuen Stoffe soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil.

4-Amino-3-rhodan-benzol-sulfonamid.

Zur Lösung von 10 g Sulfanilamid und 16 g Ammoniumrhodanid in 180 ccm Methanol läßt man langsam unter Rühren und Kühlen mit Eis 3.86 ccm Brom in 30 ccm Methanol zutropfen. Am Ende der Reaktion liegt eine klare, orangegelbe Lösung vor, die $\frac{1}{2}$ Stunde sich selbst überlassen bleibt und dann zur Entfernung des kolloid ausgeschiedenen polymeren Rhodans mit Kohle geschüttelt und filtriert wird. Unter Umschwenken verdünnt man mit der acht- bis zehnfachen Menge Wasser, wobei das Rhodanid sich allmählich in glitzernden Blättchen abscheidet. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus verdünntem Methylalkohol unter Kohlezusatz gewinnt man den Stoff in schneeweißen Nadelchen vom Schmp. 161.5° bis 162°. Ausbeute 75%.

Löslich in Methanol, Azeton, verd. Natronlauge. Leidlich löslich in Äthylalkohol. Schwer löslich in Äther und Benzol. In Säuren an sich schwer löslich; beim Erhitzen Lösung unter Thiazolringschluß.

0.03716 g Sbst.: 0.049595 g CO₂, 0.01033 g H₂O. — 7.43 mg Sbst.: 1.176 ccm N₂ (760 mm, 24.5° C).

C₇H₇O₂N₃S₂. Ber.: C 36.63%. H 3.08%. N 18.33%.
Gef.: C 36.41%. H 3.11%. N 18.16%.

Bis-(4-Amino-benzol-sulfonamid-3)-disulfid.

1 g p-Amino-m-rhodan-benzol-sulfonamid wird in möglichst wenig Alkohol warm gelöst und Wasser bis zur Trübung zugegeben. Dann läßt man etwa 1 ccm normale alkoholische Kalilauge zutropfen, wobei sich die Lösung gelb färbt. Man neutralisiert mit verd. Salzsäure annähernd, worauf sich beim Verdünnen und Reiben mit einem Glasstab das Disulfid langsam abscheidet. Es wird mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und besitzt dann die zur Analyse notwendige Reinheit. Gelbe Kriställchen vom Schmp. 244 bis 247°. Ausbeute 45%.

Leicht löslich in Natronlauge. Schwer löslich in Wasser, Alkohol und Äther.

6.62 mg Sbst.: 0.755 ccm N₂ (760 mm, 18.5° C).

C₁₂H₁₄O₄N₄S₄. Ber.: 13.78%. Gef.: N 13.40%.

2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid.

a) 15 g Sulfanilamid und 31.5 g Natriumrhodanid. aq. werden unter gelindem Erwärmen in 130 ccm Eisessig (94%ig) gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren läßt man nun 17.4 g = 5.85 ccm Brom in 25 ccm Eisessig im Verlauf von 15 bis 20 Min. zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird dann mit der 3- bis 4fachen Menge Wassers ver-

dünnt und nach $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen kurze Zeit gekocht, zum Schluß unter Zusatz von Tierkohle, wobei das ausgeschiedene polymere Rhodan in eine leicht filtrierbare Form übergeht. Nach dem Absaugen neutralisiert man mit fester Soda, wobei sich gelbe Kristallflocken ausscheiden, die nach dem Waschen aus viel heißem Wasser oder aus verd. Alkohol mit Kohle umkristallisiert werden. Schmp. 278 bis 279°. Ausbeute nach dem Umkristallisieren 58 bis 60%.

b) 1 g 4-Amino-3-rhodan-benzol-sulfonamid suspendiert man in 40 ccm Eisessig und kocht, bis alles in Lösung gegangen ist. Die beim Neutralisieren mit Ammoniak oder fester Soda sich ausscheidenden weißen Kristalle werden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 278 bis 279°.

Der Stoff ist schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol, Chloroform und Petroläther; löslich in Äthanol, Methanol, Azeton, Eisessig; leicht löslich in verd. Ätzalkalien und Mineralsäuren.

0.03845 g Sbst.: 0.05177 g CO₂, 0.01072 g H₂O. — 0.0563 g Sbst.: 0.1126 g BaSO₄. — 0.1225 g Sbst.: 0.2497 g BaSO₄.

C₇H₇O₂N₃S₂. Ber.: C 36.63%. H 3.08%. S 27.99%.

Gef.: C 36.72%. H 3.12%. S 27.50%, 27.90%.

Hydrochlorid: 5 g der analysenreinen Base werden in wenig Salzsäure (1:1) gelöst und im Vakuumexsikkator über Phosphorpenoxyd und Ätzkali stehen gelassen. Schmp. nicht scharf, Sintern ab 155 bis 158°, Schmelzen zwischen 195 bis 200°. Ausbeute quantitativ.

Löslich in Wasser, Alkohol und Azeton.

Titration mit 0.1-n alkoholischer Kalilauge gegen Methylrot:

0.0537 g Sbst.: 2.48 ccm (log F.: 0.9093 — 1). — 0.0589 g Sbst.: 2.74 ccm.

C₇H₇O₂N₃S₂ · HCl. Ber.: HCl 13.75%.

Gef.: HCl 13.76%, 13.75%.

Sulfat: 5 g der Base werden in einem geringen Überschuß verd. Schwefelsäure gelöst. Beim Einengen der Lösung auf dem Wasserbad scheidet sich das Sulfat in weißen Nadeln aus. Man kristallisiert aus wenig Wasser um. Schmp. 252 bis 253°. Ausbeute 85%.

Löslich in viel Wasser.

Titration mit 0.1-n alkoholischer Kalilauge gegen Methylrot:

(C₇H₇O₂N₃S₂)₂ · H₂SO₄. Ber.: H₂SO₄ 17.6%. Gef.: H₂SO₄ 16.8%.

Dagegen saures Salz: Ber.: H₂SO₄ 30.0%.

2-Azetylamino-benzthiazol-6-sulfonamid.

Man kocht 5 g des 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamids mit 50 g Essigsäureanhydrid (großer Überschuß) 2 Stunden am Rückflußkühler. Die Substanz löst sich nicht im Essigsäureanhydrid. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Man zieht dann die Substanz mit verd. Salzsäure aus und kocht sie nach dem Waschen mit 200 ccm Methanol auf, wodurch noch vorhandener Ausgangsstoff sicher entfernt wird. Nach dem Trocknen über Phosphorpenoxyd schneeweißes Kristallpulver vom Schmp. 307 bis 308°. Ausbeute 60%.

Löslich in verd. Natronlauge und heißem Pyridin; schwer löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Azeton, Benzol, Wasser und verd. Salzsäure.

0.1931 g Sbst.: 0.3334 BaSO₄.

C₉H₉O₃N₃S₂. Ber.: S 23.65%. Gef.: S 23.71%.

2-Benzoylamino-benzthiazol-6-sulfonamid.

3 g 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid werden in einem Schliffkolben mit 5 g Pyridin angerührt; ein Teil löst sich darin. Man fügt dann langsam 2 g Benzoylchlorid hinzu, wobei die Reaktion unter starkem Erwärmen eintritt. Vorübergehend geht alles gelb in Lösung; nach einigen Minuten aber fällt das Reaktionsprodukt aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man Äther zu, saugt ab und wäscht mit Äther nach. Zur Entfernung von nicht acylierter Base zieht man dann mit verdünnter Salzsäure aus und kocht kurz mit Methanol. Durch Umkristallisieren aus Pyridin mit Tierkohle und Nachwaschen mit Alkohol kann der Stoff ganz rein erhalten werden. Weißes Pulver vom Schmp. 319 bis 320°. Ausbeute 76%.

Löslich in verdünnter Natronlauge, siedendem Pyridin und siedendem Eisessig; schwer löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Äther, Azeton, Benzol und Salzsäure.

0.1508 g Sbst.: 0.2092 g BaSO₄.

C₁₄H₁₁O₃N₃S₂. Ber.: S 19.25%. Gef.: S 19.06%.

4-Amino-3-merkapto-benzol-sulfonsäure.

4 g 2-Amino-benzthiazol-6-sulfonamid kocht man mit 50 ccm 2-n alkoholischer Kalilauge am Rückflußkühler, bis der Ammoniakgeruch aufgehört, wozu etwa 48 Stunden erforderlich sind. Der ölig-kristalline Niederschlag wird mit absolutem Alkohol ausgewaschen, in Wasser gelöst und vorsichtig mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die ausfallenden gelben Kristalle lassen sich aus Alkohol umkristallisieren; doch kann so die Amino-merkapto-sulfonsäure nicht ganz rein gewonnen werden. Gelbe Nadelchen vom Schmp. 250 bis 253° (unter Zersetzung). Ausbeute schlecht.

Löslich in Wasser und Alkalien; unlöslich in verdünnter Salzsäure.

0.04210 g Sbst.: 0.05508 g CO₂, 0.014145 g H₂O. — 0.1232 g Sbst.: 0.2736 g BaSO₄.

C₈H₇O₃NS₂. Ber.: C 35.40%. H 3.44%. S 31.20%
Gef.: C 35.68%. H 3.76%. S 30.51%.

p-Amino-benzolsulfonsäure-dimethylamid.

Man rührt 20 g N-Azetyl-sulfanilsäure-chlorid mit absolutem Äther an und bringt es mit einer eisgekühlten, ätherischen Lösung von 10 g Dimethylamin unter Schütteln und Kühlen nach und nach in Reaktion. Der Äther wird von dem weißen Reaktionsprodukt abdestilliert und dasselbe mit 300 ccm Salzsäure (2:3) ½ Std. gekocht. Beim Neutralisieren mit 20%igem Ammoniak fällt das Sulfanilsäure-dimethylamid weiß, kristallin aus. Man kristallisiert aus Wasser um. Schmp. 168°.

2-Amino-benzthiazol-6-sulfonsäure-dimethylamid.

In eine Lösung von 3 g Sulfanilsäure-dimethylamid und 6 g Natriumrhodanid. aq. in 100 ccm Eisessig wird bei 30 bis 40° unter heftigem mechanischem Rühren langsam 1 ccm Brom in 20 ccm Eisessig eingetroppt. Man verdünnt die Reaktionslösung mit dem gleichen Volumen Wasser und erhitzt unter Kohlezugabe 5 Minuten zum Sieden. Nach dem Absaugen wird weiter verdünnt und mit

fester Soda neutralisiert. Das anfallende Reaktionsprodukt läßt sich aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle in weißen Kristallen gewinnen. Schmp. 230°. Ausbeute nach einmaligem Umkristallisieren 70 bis 75%.

Löslich in Äthanol, Methanol, Azeton, verdünnter Salzsäure und Eisessig; schwer löslich in Äther, Benzol, Chloroform und Natronlauge.

0.03265 g Sbst.: 0.05010 g CO₂, 0.012565 g H₂O. — 0.1596 g Sbst.: 0.2856 g BaSO₄.

C₉H₁₁O₂N₃S₂. Ber.: C 42.00%. H 4.31%. S 24.93%.
Gef.: C 41.85%. H 4.51%. S 24.58%.

Hydrochlorid: 5 g der Base werden in überschüssiger Salzsäure (1:1) gelöst und im Exsikkator über Phosphorpentoxyd und Ätzkali getrocknet. Das Hydrochlorid bildet weiße Kristalle ohne scharfen Schmelzpunkt. Ausbeute quantitativ.

Schlecht löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol.

Titration mit 0.1-n alkoholischer Kalilauge gegen Methylrot.

C₉H₁₁O₂N₃S₂.HCl. Ber.: HCl 12.40%. Gef.: HCl 12.00%.

2-Amino-benzthiazol-6-sulfonsäure-diäthylamid.

Man löst 2 g Sulfanilsäure-diäthylamid sowie 5 g Natriumrhodanid. aq. in 80 ccm Eisessig und läßt bei 40° unter mechanischem Rühren 0.6 ccm Brom in 20 ccm Eisessig eintropfen. Die mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnte Reaktionsflüssigkeit wird kurze Zeit zum Sieden erhitzt, zum Schluß unter Zusatz von Kohle. Nach dem Durchsaugen neutralisiert man unter zeitweiligem weiteren Verdünnen mit fester Soda. Das ausgeschiedene Amino-benzthiazol-sulfonsäure-diäthylamid wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und fällt in weißen Kriställchen an. Schmp. 197 bis 197.5°. Ausbeute nach dem Umkristallisieren 80%.

Löslich in Äthyl- und Methylalkohol, Azeton, verdünnter Salzsäure und Eisessig; schwer löslich in Benzol, Chloroform, Äther und Alkalien.

0.1112 g Sbst.: 0.1834 g BaSO₄.

C₁₁H₁₅O₂N₃S₂. Ber.: S 22.49%. Gef.: S 22.65%.

Hydrochlorid: 3 g Base löst man in wenig Salzsäure (1:1) und läßt im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd und Ätzkali bis zur völligen Trocknung stehen. Weißes Salz vom Schmp. 174 bis 176°. Ausbeute quantitativ.

Leicht löslich in Alkohol; in Wasser verhältnismäßig schwer löslich.

Titration mit 0.1-n alkoholischer Kalilauge gegen Methylrot:

C₁₁H₁₅O₂N₃S₂.HCl. Ber.: HCl 11.35%. Gef.: HCl 11.11%.

N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-sulfanilamid.

Zu einer Aufschwemmung von 10 g Azetyl-sulfanilsäure-chlorid und 7.4 g Sulfanilamid in Wasser gibt man 3 g Pyridin. Nach längerem Schütteln des Gemisches wird noch ½ Std. auf dem Wasserbad erwärmt, das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Kohle aus 50%-igem Alkohol umkristallisiert. Schmp. der Azetylverbindung 280°.

Das Azetylderivat läßt sich durch $\frac{1}{2}$ stünd. Kochen mit überschüssiger 5-n Salzsäure entacylieren. Beim Erkalten kristallisiert das Chlorhydrat des Amins aus, das man in wenig Wasser aufschwemmt und mit Ammoniak in geringem Überschuß versetzt. Nach kurzer Zeit ist das N-(p-Amino-benzol-sulfonyl)-sulfanilamid ausgefallen. Man kristallisiert aus verdünntem Alkohol um. Schmp. 132 bis 136°.

N - (2 - Amino - benzthiazol - 6 - sulfonyl) -
sulfanilamid.

Eine Lösung von 5 g N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-sulfanilamid und 7 g Natriumrhodanid . aq. in 100 ccm Eisessig erwärmt man auf 35 bis 40° und läßt unter Rühren langsam 1.02 ccm Brom in 20 ccm Eisessig zutropfen. Nach Beendigung der Reaktion verdünnt man mit dem gleichen Volumen Wasser und kocht kurze Zeit unter Zusatz von Tierkohle. Die filtrierte Lösung scheidet beim Neutralisieren mit fester Soda das neue Thiazol aus, das, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, ein weißes Kristallpulver darstellt. Schmp. 246.5°. Ausbeute 65%.

Löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Azeton, Eisessig und verdünnter Natronlauge, schlechter in Salzsäure. Schwer löslich in Äther, Benzol, Chloroform.

0.04112 g Sbst.: 0.06139 g CO₂, 0.01132 g H₂O. — 0.1565 g Sbst.: 0.2836 g BaSO₄.

C₁₃H₁₂O₄N₄S₃. Ber.: C 40.59%. H 3.15%. S 25.03%.
Gef.: C 40.71%. H 3.08%. S 24.89%.

N, N' - Bis - (p - amino - benzolsulfonyl) -
p - phenylendiamin.

Man löst 1.62 g p-Phenylendiamin in 2.4 g Pyridin und 200 ccm Wasser und fügt unter Schütteln 7 g Azetyl-sulfanilsäure-chlorid im Verlauf von 7 Min. zu. Nach darauffolgendem $\frac{1}{2}$ stünd. Erhitzen auf dem Wasserbad wird das rötlich gefärbte Reaktionsprodukt, die Diazetylverbindung, abgesaugt. Man kocht sie mit überschüssiger Salzsäure (1 : 1) etwa 2 Std., nach welcher Zeit alles entacyliert und in Lösung gegangen ist. Das beim Erkalten auskristallisierende Hydrochloridd wird in Wasser aufgeschwemmt und bis zur Lösung mit konzentriertem Ammoniak versetzt. Man gibt dann verdünnte Salzsäure zu, bis der Ammoniakgeruch nur noch schwach vorherrscht. Das hierbei ausfallende Diamin wird abgesaugt und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Weißes Kristallpulver vom Schmp. 263.5°.

Löslich in Azeton, weniger gut in Äthyl- und Methylalkohol sowie Eisessig. Schwer löslich in Äther, Wasser, Benzol, verdünnter Salzsäure.

0.0571 g Sbst.: 0.0622 g BaSO₄. — 7.22 mg Sbst.: 0.8267 ccm N (758 mm, 21°).

C₁₈H₁₈O₄N₄S₂. Ber.: S 15.33%. N 13.40%.
Gef.: S 14.96%. N 13.26%.

N - (p - Amino - benzolsulfonyl) - N' - (2 - Amino - benzthiazol - 6 - sulfonyl) - p - phenylendiamin.

2.7 g N,N'-Bis-(p-amino-benzolsulfonyl)-p-phenylendiamin werden in 130 ccm Eisessig heiß gelöst und nach dem Abkühlen auf 40° 6.5 g Natriumrhodanid. aq. zugefügt. Ein Teil des Diamins kommt wieder heraus. Zu dieser Lösung läßt man langsam und unter heftigem Rühren 1.04 ccm Brom in 20 ccm Eisessig zutropfen. Nach beendeter Reaktion darf neben polymeren Rhodan nur noch wenig Diamin ungelöst sein. Man kocht ohne zu verdünnen 10 Min. unter Zugabe von Kohle, saugt ab und neutralisiert nach dem Verdünnen mit fester Soda. Das ausfallende Reaktionsprodukt ist in allen Lösungsmitteln, ausgenommen in heißem Eisessig und in heißer Salzsäure, unlöslich. Man reinigt die Verbindung deshalb über das Chlorhydrat, indem man in der notwendigen Menge heißer Salzsäure (1 : 1) löst, filtriert und ammoniakalisch macht. Die wiederausfallende Base wird mit Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschen. Weiße Kristalle mit einem Schmp. über 320° unter Zersetzung. Ausbeute 40%.

0.03811 g Sbst.: 0.06723 g CO₂, 0.01185 g H₂O. — 0.0848 g Sbst.: 0.1270 g BaSO₄.

C₁₉H₁₇O₄N₅S₃. Ber.: C 47.96%. H 3.67%. S 20.80%.
Gef.: C 48.11%. H 3.48%. S 20.57%.

N - (p - Azetyl amino - benzolsulfonyl) - p - nitranilin.

Zur Lösung von 8.4 g p-Nitranilin in 35 ccm Pyridin und 50 ccm Äther gibt man im Verlauf von 10 Min. unter Schütteln 15 g N-Azetyl-sulfanilsäure-chlorid. Es bilden sich 2 Schichten, die untere, dunkelbraun und viskos, die obere ätherische klar. Man dampft den Äther ab und fügt zum Reaktionsprodukt das Gemisch von 250 ccm Wasser und 40 ccm konzentrierter Salzsäure. Der ausfallende Stoff wird mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen, um überschüssiges Pyridin und p-Nitranilin zu entfernen. Besonders letzteres verunreinigt hartnäckig die erhaltene Verbindung, welche erst nach 4- bis 5maligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol unter Zusatz von Kohle rein erhalten wird. Schmp. 239 bis 240°. Ausbeute 82%.

Leicht löslich in Azeton, löslich in heißem Äthyl- und Methylalkohol; schwer löslich in Wasser und Äther.

0.1156 g Sbst.: 0.0805 g BaSO₄.

C₁₄H₁₃O₃N₃S. Ber.: S 9.57%. Gef.: S 9.56%.

N - (p - Amino - benzolsulfonyl) - p - nitranilin.

Die Azetylverbindung wird mit überschüssiger Salzsäure (1 : 1) etwa 1 Std. gekocht, bis alles in Lösung gegangen ist. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag, das Hydrochlorid des N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-p-nitranilins wird abgesaugt, gut ausgewaschen und mehrfach aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Man schwemmt den Stoff dann in Wasser auf und fügt Ammoniak hinzu, bis dessen Geruch schwach vorwaltet. Das ausgeschiedene Amin wird mit Alkohol gewaschen und bildet weiße Kristalle vom Schmp. 165°.

Löslich in Methanol, heißem Äthylalkohol, Azeton, Äther, schwerer in Eisessig; in Wasser und Benzol schwer löslich.

7.13 mg Sbst.: 0.8763 ccm N₂ (748 mm, 19°).

C₁₂H₁₁O₄N₃S. Ber.: N 11.33%. Gef.: N 14.14%.

N-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-
p-nitranilin.

Man läßt bei 40° zur Lösung von 5.6 g N-(p-Amino-benzol-sulfonyl)-p-nitranilin und 9 g Natriumrhodanid. aq. in 100 ccm Eisessig 1.58 ccm Brom, in 20 ccm Eisessig gelöst, unter mechanischem Rühren zutropfen. Die klare Reaktionsflüssigkeit wird dann nach Zusatz von Kohle aufgeköcht, filtriert und unter zeitweiligem Verdünnen mit Soda neutral gestellt. Das ausfallende Thiazol läßt sich durch mehrfaches Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol mit Kohle rein erhalten und bildet schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 237.5 bis 238°. Ausbeute 68%.

Löslich in heißem Alkohol, Azeton und Methanol, schlechter in Eisessig; schwer löslich in Schwefelkohlenstoff, Benzol, verdünnter Salzsäure, Wasser und Äther.

0.02914 g Sbst.: 0.04766 g CO₂, 0.007422 g H₂O. — 0.095 g Sbst.: 0.1285 g BaSO₄.

C₁₃H₁₀O₄N₄S₂. Ber.: C 44.53%. H 2.88%. S 18.31%.
Gef.: C 44.61%. H 2.85%. S 18.46%.

N-(p-Amino-benzolsulfonyl)-p-toluidin.

Zur Lösung von 2.28 g p-Toluidin in 15 g Pyridin gibt man unter Schütteln 5 g N-Azetyl-sulfanilsäure-chlorid nach und nach zu. Es löst sich alles. Nach ½stünd. Erhitzen der roten Flüssigkeit auf dem Wasserbad verdünnt man mit Wasser, wobei das N-(p-Azetylamino-benzolsulfonyl)-p-toluidin erst ölig herauskommt, beim Kühlen aber fest wird. Man kocht dann die rote Acylverbindung etwa 1 Std. mit Salzsäure (2:3), wobei die Rotfärbung verschwindet und alles in Lösung geht. Nach dem Filtrieren und Abkühlen scheidet sich das Hydrochlorid der Base teilweise ab. Man fügt bis zur schwach alkalischen Reaktion Ammoniak zu und kristallisiert die ausfallende Base aus verdünntem Alkohol um. Weiße Kristalle vom Schmp. 183 bis 184°. Ausbeute nach dem Umkristallisieren 86%.

N-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-
p-toluidin.

Man löst unter Erwärmen 4.8 g Sulfanilsäure-p-toluidid sowie 8.5 g Natriumrhodanid. aq. in 100 ccm Eisessig und läßt nach dem Abkühlen auf 40° unter Rühren langsam 1.22 ccm Brom in 20 ccm Eisessig zutropfen. Nach dem Kochen mit Kohle und Filtrieren des Reaktionsgemisches neutralisiert man unter Verdünnen mit fester Soda. Das N-(2-Amino-benzthiazol-6-sulfonyl)-p-toluidin scheidet sich dabei in plastischen gelben Brocken ab, die aus verdünntem Alkohol unter Kohlezusatz in Form schöner weißer Kristalle gewonnen werden können. Schmp. 206 bis 206.5°. Rohausbeute 75%.

Löslich in Alkohol, Methanol, Azeton, verdünnter Natronlauge und Eisessig, schwerer in Salzsäure. Schwer löslich in Äther und Benzol.

0.03232 g Sbst.: 0.05776 g CO₂, 0.01170 g H₂O. — 0.1168 g Sbst.: 0.1738 g BaSO₄.

C₁₃H₁₃O₂N₃S₂. Ber.: C 48.86%. H 4.11%. S 20.10%.
Gef.: C 48.74%. H 4.05%. S 20.44%.

Bücherschau.

Die Praxis des organischen Chemikers. Von L. Gattermann. 27. Auflage, bearbeitet von Heinrich Wieland, Berlin. Walter de Gruyter & Co., 1940. 443 S. mit 58 Abb. im Text. Preis 12 RM. — Berichterstatter: F. Biedebach, Frankfurt a. M.

Wieder liegt eine Neuauflage des altbewährten Werkes vor uns und wieder sehen wir es voll auf der Höhe der Zeit. An vielen Stellen ist der Inhalt durchgefeilt worden, auch stößt man auf zahlreiche wertvolle Erweiterungen des Textes. Von präparativen Methoden finden wir einige neu aufgenommen, die in den letzten Jahren Bedeutung gewonnen und die in Zukunft wohl eine noch größere Rolle spielen werden, z. B. die Oxydation mit SeO₂ oder die Verwendung von Lithium-organischen Verbindungen zu Synthesen. Vielleicht wäre es möglich, in Zukunft auch ein Beispiel für eine Dehydrierung mit Selen oder Schwefel anzugeben, deren Anwendung doch immerhin recht häufig geworden ist. Als besondere Neuerung treffen wir eine kurze Anleitung zur Ausführung der organischen Gruppenanalyse, die auch pädagogisch wichtig ist, weil sich hier erweisen kann, was der Praktikant gelernt hat. — Es ist sicher, daß auch diese Neuauflage überall wieder dieselbe Wertschätzung finden wird, wie ihre zahlreichen Vorgänger.

Handbuch der Enzymologie. Unter Mitwirkung von Fachgenossen bearbeitet und herausgegeben von F. F. Nord und R. Weidenhagen. In 2 Teilen gebunden. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschaft Becker & Erler, Komm.-Ges., 1940. XVI, 1545 S., mit 163 Abb. Preis 120 RM., Lw. 124 RM. — Berichterstatter: F. Biedebach, Frankfurt a. M.

Die einzelnen Kapitel des Werkes sind so gegliedert, daß zunächst das allgemeine, rein Theoretische und Biologische behandelt wird. Es folgt sodann die Besprechung der einzelnen Enzyme selbst, die klassenweise gruppiert sind, während die letzten Abschnitte der Anwendung der Enzyme in der Medizin und Technik gewidmet sind. Das Werk bietet eine großartige Zusammenfassung unseres gesamten Wissens über dieses wichtige Gebiet, wofür schon die Tatsache bürgt, daß die einzelnen Kapitel von hervorragenden Sachkennern verfaßt sind. Die Enzympräparate, die speziell die Pharmazie interessieren, sind auf 10 Seiten abgehandelt. Das mag etwas kurz erscheinen, jedoch ist reichlich auf leicht zugängliche Zusammenfassungen oder auf andere Stellen des Buches verwiesen. Der pharmazeutisch interessierte Leser wird auch sonst in dem Werke viel Anregung und Belehrung finden, so sind z. B. eigene Kapitel der Blutgerinnung, der Immunchemie, den Gärungen usw. gewidmet. Wenn man bedenkt, daß das Werk von 24 Mitarbeitern verfaßt wurde, so ist in der Darstellung des Stoffes eine erstaunliche Einheitlichkeit festzustellen, was der Lektüre nur zugute kommt. Das vorliegende Handbuch ist berufen, eine empfindliche Lücke unserer Literatur auszufüllen, und kann jedem, der sich mit Enzymen beschäftigen will, warm empfohlen werden.