

wurde Feinvak. angelegt, worauf bei  $80 - 95^{\circ}$  und 0,05 Torr 0,770 g Flüssigkeit überdestillierte, die auf die TTC-Reaktion ansprach, aber dc eine Reihe von Flecken ergab und nicht weiter untersucht wurde. Der Destillationsrückstand wog 2,54 g.

#### 5.) Pyrolyse von 8.

3,0 g 8 wurden in einen Destillierkolben gegeben und im Feinvakuum (0,03 Torr) schnell auf  $140^{\circ}$  Ölbadtemperatur erhitzt. Beim Schmelzen zersetzte sich die Substanz. Es wurde weiter erhitzt. Eine gelbe Substanz destillierte zwischen  $115$  und  $120^{\circ}$  über und kristallisierte in der Vorlage. Es wurden 800 mg aufgefangen. Der Schmp. betrug  $59^{\circ}$ . Das Produkt erwies sich laut IR- und NMR-Spektrum als 6. Das abgespaltene Styrol kondensierte in der Kühlfalle. Ausbeute 49 % d. Th.

6.) Charakterisierung von reinem 6. Schmp.  $80 - 81^{\circ}$  IR (KBr):  $3200\text{ cm}^{-1}$  (OH). NMR (in  $\text{CCl}_4$ ): breites Singulett bei 7,67 ppm: OH; breites Singulett bei 6,99 ppm: Phenyl; verbreitertes Singulett bei 3,94 ppm:  $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{-N}$ ; verbreitertes Singulett bei 2,94 ppm:  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

Anschrift: Prof. Dr. H. Stamm, 75 Karlsruhe, Kaiserstr. 12

[Ph 332]

P. Messinger

## Anlagerung von Sulfinsäuren an C=N- und N=N-Doppelbindungssysteme

### 4. Mitt. über Sulfone als chemische Transportformen germicid wirkender Stoffe.

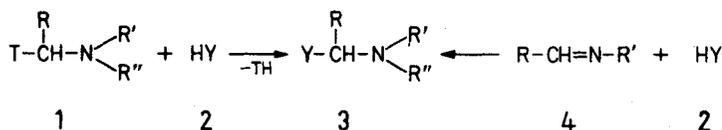
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg  
(Eingegangen am 18. Mai 1973)

Durch Anlagerung von Sulfinsäuren 5 an Azomethine 9, Arylsulfonylimine 11 und Azodicarbonsäure-Derivate 13 und 15 werden die entsprechenden Sulfonylderivate 10, 12, 14 und 16 erhalten. Die Struktur von 10 wird durch IR ermittelt.

#### The Addition of Sulfinic Acids to C=N- and N=N-Double Bond Systems

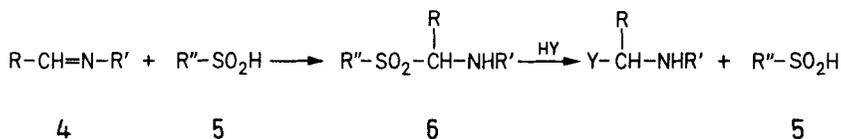
Addition of sulfinic acids 5 to azomethines 9 or arylsulfonylimines 11 and azodicarboxylic acid derivatives 13 and 15 leads to the corresponding sulfonyl-derivatives 10, 12, 14 and 16. The structure of 10 is determined by IR.

Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, daß Transaminoalkylierungsmittel **1** ausgeprägte tumorhemmende<sup>1)</sup> und antimikrobielle<sup>2)</sup> Aktivität besitzen. Ihre Wirkung beruht wahrscheinlich auf der Fähigkeit, Aminoalkylgruppen auf nucleophile Gruppen **2** lebenswichtiger Substrate im Organismus zu übertragen und damit zu inaktivieren. Sie können demzufolge als Transportformen (Transportteil = T) von Aminoalkylgruppen aufgefaßt werden:



Eine ähnliche Wirksamkeit sollte man auch von Verbindungen mit C=N-Doppelbindungen **4** erwarten können. Aufgrund ihrer Additionsfähigkeit lagern sie nucleophile Gruppen **2** an. Dabei entstehen die gleichen Produkte **3**, wie durch Umsetzung mit Transaminoalkylierungsmitteln **1**, bei denen R'' = H ist. Allerdings sind Azomethine häufig so reaktionsfähig, daß sie im Organismus durch unspezifische Reaktionen wie Hydrierung oder Hydrolyse inaktiviert werden, bevor sie in der gewünschten Weise reagiert haben. Eine bessere Wirksamkeit müßten deshalb solche Derivate besitzen, in denen die C=N-Doppelbindungen reversibel geschützt sind.

In Fortsetzung der Untersuchungen über Sulfone als chemische Transportformen germicid wirkender Stoffe<sup>3)</sup> wurden zunächst an Verbindungen mit C=N-Doppelbindungen **4** Sulfinsäuren **5** angelagert in der Erwartung, daß die Additionsprodukte **6** einerseits genügend stabil, andererseits aber noch so reaktionsfähig sind, um unter Abspaltung von Sulfinsäure **5** mit Nucleophilen **2** reagieren zu können:



Derartige Anlagerungen sind bisher nur wenig untersucht worden. Knoevenagel und Römer<sup>4)</sup> haben Benzolsulfinsäure mit einigen Anilen in Äther umgesetzt und die Reaktionsprodukte als sulfinsäure Salze der Anile **7** aufgefaßt. Demgegenüber ist es

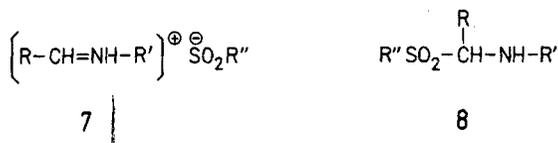
1 G. Weitzel, F. Schneider, K. Seynsche u. H. Finger, *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **336**, 107 (1964). H. Schönenberger u. A. Adam, *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 1168 (1964); **15**, 30 (1965).

2 N. Kreutzkamp u. H.-Y. Oei, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* **104**, 1387 (1964); *Arch. Pharmaz.* **299**, 906 (1966).

3 3. Mitteilung, P. Messinger, *Pharmazie* (im Druck).

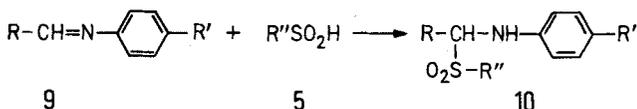
4 E. Knoevenagel u. A. Römer, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **56**, 215 (1923).

denkbar und auch aus analogen Reaktionen bekannt<sup>5)</sup>, daß Azomethine unter Aufhebung der Doppelbindung in einer 1,2-Addition mit Sulfinensäuren reagieren; danach sind die Reaktionsprodukte als  $\alpha$ -Aminosulfone **8** zu formulieren:



Eine Strukturentscheidung konnte mit Hilfe der IR-Spektren getroffen werden: Alle aus Schiff-schen Basen und Sulfinensäuren dargestellten Anlagerungsprodukte zeigen im Bereich von  $3300 - 3450 \text{ cm}^{-1}$  eine starke Bande, die durch die N-H-Valenzschwingung hervorgerufen wird. Außerdem besitzen sie ohne Ausnahme die für Sulfone charakteristischen Absorptionen bei  $1120 - 1150$  und  $1270 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ . In der Literatur<sup>6)</sup> ist für die zweite SO-Valenzschwingung ein Bereich von  $1290 - 1350 \text{ cm}^{-1}$  angegeben. Die bathochrome Verschiebung wird wahrscheinlich durch die  $\alpha$ -ständige Aminogruppe bewirkt. Dagegen fehlt für die Salze von Schiff-schen Basen typische Absorption der Imoniumgruppe zwischen  $2325$  und  $2500 \text{ cm}^{-1}$ . Danach kommt den Verbindungen die Struktur von  $\alpha$ -Aminosulfonen **8** zu.

Die Anlagerung von Sulfinensäuren **5** an Schiff-sche Basen **9** verlief bereits bei Raumtemperatur ohne zusätzliche Katalyse. Allerdings war es notwendig, unter Ausschluß von Wasser zu arbeiten:



- 10 a) R = R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = H  
 b) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = H; R'' = p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 c) R = p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = H; R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 d) R = p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = H; R'' = p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 e) R = o-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = H; R'' = p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 f) R = p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = Cl; R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 g) R = p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = Cl; R'' = p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 h) R = R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO  
 i) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO; R'' = p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Die entstandenen  $\alpha$ -Aminosulfone **10** werden mehr oder weniger leicht zu Aldehyd und sulfinsaurem Amin hydrolysiert. Beim Erwärmen tritt zusätzlich Disproportionierung der Sulfinensäure ein, so daß anstelle des sulfinsauren Amins ein sulfonsaures

5 G. Pieper in Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie; Bd. 11/2 S. 92 - 99 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

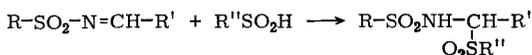
6 L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, S. 270, Dr. D. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.

Amin als Hydrolyseprodukt erhalten wird. Die gleiche Beobachtung haben auch Knoevenagel und Römer gemacht<sup>4)</sup>.

Mit aliphatischen Sulfinsäuren gelang unter gleichen Bedingungen die Anlagerung nicht, es konnten stets nur die sulfinsäuren Amine isoliert werden. Erfolgos waren bisher auch Versuche, Sulfinsäuren an Azomethine mit aliphatischer Aminkomponente oder an Azine zu addieren. Während von ersteren nur Hydrolyseprodukte erhalten wurden, trat bei den Azinen auch unter forcierten Reaktionsbedingungen keine Umsetzung ein; sie ließen sich unverändert zurückgewinnen.

Bredereck, Bäder und Hermann<sup>7)</sup> haben  $\alpha$ -Aminosulfone in einer Drei-Komponenten-Reaktion aus Sulfinsäuren, Amin und Formaldehyd erhalten. Dieses Verfahren scheint aber nicht ohne weiteres auf andere Aldehyde übertragbar zu sein. Ihre Versuche, Benzaldehyd, Zimtaldehyd und Acrolein mit *p*-Toluolsulfinsäure und Anilin umzusetzen, verliefen negativ, und mit höheren aliphatischen Aldehyden erhielten sie statt der erwarteten  $\alpha$ -Aminosulfone Verbindungen, denen sie aufgrund der Analyse und chemischen Eigenschaften die Struktur von Sulfonyl-Derivaten Schiffischer Basen zuschrieben.

Noch schneller als an Schiffische Basen lagerten sich die Sulfinsäuren an N-Sulfonylimine **11** an. Oft fielen die  $\alpha$ -Sulfonamidossulfone **12** bereits nach wenigen Minuten aus. Sie sind wesentlich stabiler als  $\alpha$ -Aminosulfone **10** und konnten ohne größere Schwierigkeiten umkristallisiert werden. Ihre Darstellung ist auch, wie Olijnsma et al.<sup>8)</sup> gezeigt haben, aus Sulfonamid, Aldehyd und Natr.-sulfinat in verdünnter Ameisensäure möglich.



- |       | 11   | 5   | 12  |
|-------|--|---|---|
| 12 a) | R = R' = R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                         |   |   |
| b)    | R = R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ;                             |   | R'' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                      |
| c)    | R = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;       |   | R' = R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |
| d)    | R = R'' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; |   | R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |
| e)    | R = <i>o</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;       |   | R' = R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |
| f)    | R = <i>o</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;       |   | R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; R'' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |
| g)    | R = <i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;                     |   | R' = R'' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |
| h)    | R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ;                                  | R' = <i>m</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; | R'' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                      |
| i)    | R = R'' = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; |   | R' = CCl <sub>3</sub>   |

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen interessierte auch das Verhalten von Sulfinsäuren gegenüber N=N-Doppelbindungssystemen. Hantzsch und Glogauer<sup>9)</sup>, sowie Borsche<sup>10)</sup> haben an verschiedene Azo-Verbindungen Benzolsulfinsäure zu den entsprechenden Benzolsulfonsäurehydraziden angelagert. Hierbei reagierten De-

7 H. Bredereck u. E. Bäder, Chem. Ber. 87, 129 (1954).

E. Bäder u. H. Hermann, Chem. Ber. 88, 41 (1955).

8 T. Olijnsma, J. Engberts u. J. Strating, Rec. Trav. Chim. 86, 463 (1967).

9 A. Hantzsch u. R. Glogauer, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 2548 (1897); 31, 636 (1898).

10 W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. 334, 143 (1904).



Tabelle 1: Dargestellte  $\alpha$ -Aminosulfone 10

Nr.	Solvens	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen (o. Ber. u. Gef.)		
					Cl	N	S
10a	Methanol	0,9 g (28)	84 – 85 a)	$C_{19}H_{17}NO_2S$ (323,4)		4,33 4,06	9,91 9,99
10b	THF	2,3 g (68)	96 – 98 b)	$C_{20}H_{19}NO_2S$ (337,4)		4,15 4,09	9,50 9,35
10c	THF	2,5 g (68)	122–123 THF/Petrol- äther	$C_{19}H_{16}N_2O_4S$ (368,4)		7,60 7,64	8,70 8,78
10d	THF	2,7 g (71)	136–138 Methanol	$C_{20}H_{18}N_2O_4S$ (382,4)		7,32 7,34	8,38 8,45
10e	Dioxan	1,6 g (45)	149–152 b)	$C_{20}H_{19}NO_3S$ (353,4)		3,96 3,74	9,07 9,25
10f	Methanol	3,6 g (92)	126–127 Äthanol	$C_{19}H_{15}Cl_2NO_2S$ (392,3)	18,07 18,09	3,57 3,65	8,17 8,31
10g	THF	2,3 g (57)	138 Methanol	$C_{20}H_{17}Cl_2NO_2S$ (406,3)	17,45 17,34	3,45 3,43	7,89 7,66
10h	THF	1,9 g (48)	124–127 Äthanol	$C_{22}H_{21}NO_4S$ (395,5)		3,54 3,54	8,11 7,99
10i	THF	2,0 g (49)	112–115 Äthanol	$C_{23}H_{23}NO_4S$ (409,5)		3,42 3,39	7,83 7,97

a) mit wenig kaltem Methanol gewaschen.

b) mit wenig Wasser und Äther gewaschen.

#### *N-p-Toluolsulfonyl-hydrazodicarbonsäure-diäthylester 14*

1,56 g (0,01 Mol) *p*-Toluolsulfinssäure und 1,74 g (0,01 Mol) Azodicarbonsäure-diäthylester wurden in 10 ml THF gelöst und mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Es trat starke Erwärmung ein. Nach 24 stdg. Stehen bei Raumtemperatur hatte sich die Mischung entfärbt. Es wurde eingengt und der farblose Rückstand aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 115 – 116°. Ausbeute: 2,2 g (66 % d. Th.).



Ber.: N 8,48; S 9,71 ; Gef.: N 8,59; S 9,81.

#### *N-Benzolsulfonyl-hydrazodicarbonsäure-bismorpholid 16a*

Aus einer Lösung von 1,3 g (0,005 Mol) Azodicarbonsäure-bismorpholid und 0,71 g (0,005 Mol) Benzolsulfinssäure in 10 ml Dioxan fielen nach 12 stdg. Stehen bei Raumtemperatur farblose

Tabelle 2: Dargestellte  $\alpha$ -Sulfonamidossulfone 12

Nr.	Solvens	Ausbeute (% d. Th.)	Schmp. (krist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen (o. Ber. u. Gef.)		
					Cl	N	S
12a	THF	2,2 g (57)	103–104	$C_{19}H_{17}NO_4S_2$ (387,5)	3,62	3,67	16,55
			Äthanol		3,67		16,68
12b	THF	3,6 g (90)	131–132	$C_{20}H_{19}NO_4S_2$ (401,5)	3,49	3,35	15,97
			Äthanol		3,35		16,11
12c	THF	3,4 g (85)	127–128	$C_{20}H_{19}NO_4S_2$ (401,5)	3,49	3,44	15,97
			MeOH/Aceton		3,44		16,01
12d	THF	3,4 g (82)	129–130	$C_{21}H_{21}NO_4S_2$ (415,5)	3,37	3,26	15,43
			Dioxan/AcOH		3,26		15,46
12e	THF	3,2 g (80)	97–98	$C_{20}H_{19}NO_4S_2$ (401,5)	3,49	3,49	15,97
			MeOH/Aceton		3,49		16,15
12f	THF	1,8 g (43)	109–111	$C_{21}H_{21}NO_4S_2$ (415,5)	3,37	3,27	15,43
			Dioxan		3,27		15,36
12g	THF	3,1 g (73)	130	$C_{19}H_{16}ClNO_4S_2$ (421,9)	8,40	3,32	15,20
			Äthanol		8,61		3,24
12h	Dioxan	3,2 g (72)	121–122	$C_{20}H_{18}N_2O_6S_2$ (446,5)	6,27	6,15	14,36
			Dioxan		6,15		14,42
12i	Äther	1,5 g (33)	125–126	$C_{16}H_{16}Cl_3NO_4S_2$ (456,8)	23,28	3,07	14,04
			a)		23,23		3,20

a) mit Äther gewaschen

Kristalle aus, die mit Äther und Methanol gewaschen wurden. Schmp. 207°. Ausbeute: 1,1 g (55 % d. Th.).

$C_{16}H_{22}N_4O_6S$  (398,4) Ber.: N 14,06; S 8,05; Gef.: N 13,94; S 8,17.

In analoger Weise wurden erhalten:

*N-p-Toluolsulfonyl-hydrazodicarbonsäure-bismorpholid 16b*

Schmp.: 218 – 220° (mit heißem Äthanol gewaschen). Ausbeute: 1,8 g (87 % d. Th.).

$C_{17}H_{24}N_4O_6S$  (412,5) Ber.: N 13,58; S 7,77; Gef.: N 13,94; S 7,63.

*N-p-Chlorbenzolsulfonyl-hydrazodicarbonsäure-bismorpholid 16c*

Als Lösungsmittel wurde THF verwandt. Schmp.: 211 – 212° (mit heißem Äthanol gewaschen). Ausbeute: 1,4 g (65 % d. Th.).

$C_{16}H_{21}ClN_4O_6S$  (432,9) Ber.: Cl 8,19; N 12,94; S 7,41; Gef.: Cl 8,23; N 12,85; S 7,44.

*N-Cyclohexansulfonyl-hydrazodicarbonsäure-bismorpholid 16d*

Lösungsmittel: THF. Schmp.: 188 – 190° (mit Methanol gewaschen). Ausbeute: 1,1 g (54 % d. Th.).

$C_{16}H_{28}N_4O_6S$  (408,5) Ber.: N 13,85; S 7,93; Gef.: N 13,65; S 8,07.

Anschrift: Dr. P. Messinger, 2 Hamburg 13, Laufgraben 28

[Ph 319]

K. Lührs

**Wirkt Tolnaftat gegenüber Dermatophyten fungizid?**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg  
(Eingegangen am 22. Juni 1973)

Tolnaftat (Tonofтал<sup>®</sup>) wird mit Hilfe zweier unterschiedlicher Methoden auf seine *fungizide* Aktivität gegenüber Dermatophyten geprüft.

Dabei werden fungizide Qualitäten nur sichtbar, wenn den Pilzen während des Testes nicht nur die Noxe, sondern auch Nährstoffe angeboten werden. Die Dermatophyten müssen wachsen, damit sie vom Tolnaftat getötet werden.

Bietet man dagegen die Noxe in sehr hoher Dosierung in HMPT den Dermatophyten an, können diese lebend rückisoliert werden.

**Has Tolnaftate a Fungicidal Effect against Dermatophytes?**

The *fungicidal* activity of tolnaftate (Tonofтал<sup>®</sup>) against dermatophytes has been tested by 2 different methods.

Fungicidal qualities are only discernible when nutrients are available to the fungi during the test. Growth of the dermatophytes is necessary before they can be killed by tolnaftate.

On the other hand dermatophytes can be reisolated alive when the noxa in high concentration in HMPT is offered during the test.

O-2-Naphthyl-N-methyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamat = Tolnaftat INN (USP XVIII, BP Add. 1969, Brit. Pharm. Codex Suppl. 1971) ist der Wirkstoff der Arzneispezialität Tonofтал<sup>®</sup>, die als Monopharmakon 1 % dieser Substanz enthält. Die Herstellerfirma