

Neue Sulfonamide, 10. Mitt.¹:

N₁-(Dichlortriazinyl)-sulfonamide und deren Folgeprodukte

Von

W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingelangt am 10. Juli 1962)

Durch Umsatz von 2 Mol p-Methyl-, p-Acetamino- oder p-Nitrobenzol-sulfonamid-Na mit Cyanursäurechlorid in inerten Lösungsmitteln werden die neuen N₁-Dichlortriazinylsulfonamide (I), (II) und (III) erhalten. Durch Austausch der verbliebenen Chloratome gegen Methoxy-, Dimethylamino-, Hydroxy- oder n-Butylaminogruppen werden einige neue Verbindungen erhalten. Die Verbindung (IX) wurde auf antibakterielle, die Verbindung (VI) auf antidiabetische Wirksamkeit untersucht.

Die selektive N₁-Substitution von Sulfanilamid mit s-Triazinylresten gelang mit Trimethoxy- und Trithioalkyltriazinen². Bei der Einwirkung von Cyanursäurechlorid auf Sulfanilamid entstehen jedoch, wie gezeigt wurde³, die N₄-Substitutionsprodukte.

Zur Gewinnung weiterer N₁-Triazinylsulfonamide wurde zunächst die Reaktion von p-Toluolsulfonamid mit Cyanursäurechlorid untersucht. Es wurde gefunden, daß beim Umsatz von 2 Mol trockenem p-Toluolsulfonamid-Natriumsalz mit Cyanursäurechlorid in absol. Dioxan in guter Ausbeute das Natriumsalz des 4,6-Dichlor-2-(p-toluolsulfonamido)-s-triazins (I) entstand (Vers. 1).

In gleicher Weise reagierten auch die Na-Salze von p-Acetamino- und p-Nitrobenzolsulfonamid zu den entsprechenden Dichlortriazinylverbindungen (II) und (III) (Vers. 2 und 3).

¹ 9. Mitt.: W. Klötzer, Mh. Chem. **93**, 569 (1962).

² H. Bretschneider und W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 120 (1956).

³ G. F. D'Alelio und H. J. White, J. org. Chem. **24**, 643 (1959).

Die neuen Verbindungen (I), (II) und (III) können aus der neutralen wäßrigen Lösung ihrer Na-Salze durch Ansäuern mit HCl abgeschieden werden.

Von den vielen möglichen Umwandlungen an (I), (II) und (III) durch Austausch der verbliebenen zwei reaktiven Chlorsubstituenten wurden nur einige wenige untersucht.

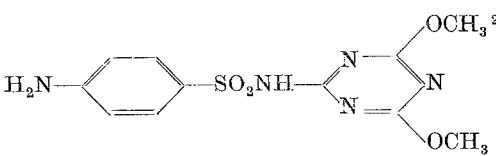
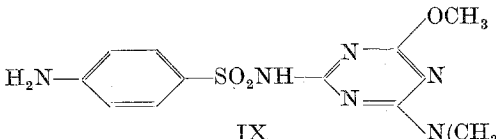
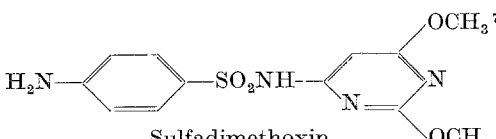
So wurde (I) mit 2 Mol Natriummethylat in Methanol (1 Mol wird zur Salzbildung verbraucht) in die nicht isolierte 4-Chlor-6-methoxyverbindung und diese durch Umsatz mit n-Butylamin im gleichen Reaktionsgefäß in das 4-(n-Butylamino)-6-methoxy-2-(p-toluolsulfonamido)-s-triazin (IV) verwandelt (Vers. 4).

Dieselbe Verbindung erhielt man aus (I) auch durch die umgekehrte Reaktionsfolge, nämlich durch Umsatz zur n-Butylaminochlorverbindung (V) (Vers. 5) und nachfolgende Methanolyse zu (IV) (Vers. 6).

Zur Hydrolyse von (V) zum 4-(n-Butylamino)-6-hydroxy-2-(p-toluolsulfonamido)-triazin (VI) erwies es sich als günstig, mit Trimethylamin zunächst das nicht isolierte 4-(n-Butylamino-6-trimethylammonium)-2-(p-toluolsulfonamido)-triazin-Salz und daraus durch relativ milde alkalische Hydrolyse die Hydroxyverbindung (VI) herzustellen (Vers. 7).

Das 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-4,6-dichlortriazin (II) wurde mit Na-Methylat in das Chlormethoxyderivat (VII) (Vers. 8) und dieses

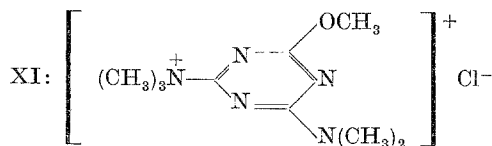
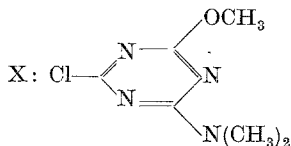
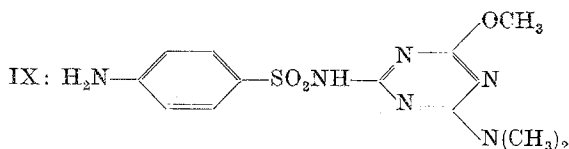
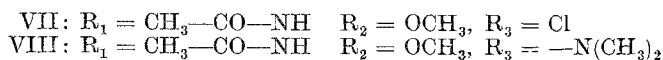
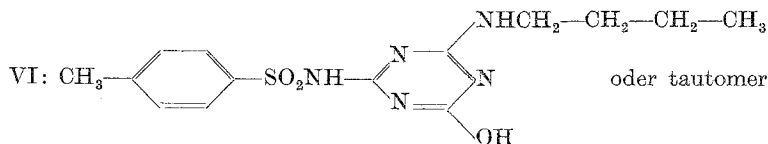
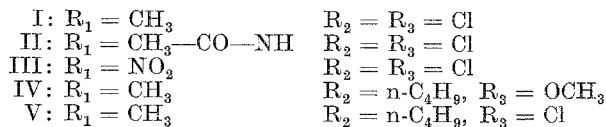
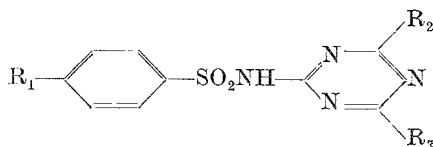
Tabelle 1⁴

	pK _a in Methylcellosolve/H ₂ O (80:20)	pK _a in H ₂ O
	6,85 ± 0,10	4,68 ± 0,10
 IX	8,46 ± 0,10	6,29 ± 0,10
 Sulfadimethoxin	8,15 ± 0,10	5,98 ± 0,10

⁴ Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Dr. *Chopard dit Jean* (Hoffmann-La Roche A. G., Basel) für die ausgeführten Messungen verbindlichst.

mit wäßriger Dimethylaminlösung in das 2-(p-Acetaminobenzolsulfonamido)-4-dimethylamino-6-methoxytriazin (VIII) verwandelt (Vers. 9). Die alkalische Hydrolyse von (VIII) ergab in mäßiger Ausbeute das gewünschte 2-Sulfanilamido-4-dimethylamino-6-methoxytriazin (IX) (Vers. 10). Da alkalische Verseifungsversuche an ähnlichen 2-(N₄-Acetylsulfanilamido)-triazinen erfolglos verliefen^{2,5}, ist bei (IX) ein stabilisierender Effekt der Dimethylaminogruppe auf das Triazinylsulfonamid-system anzunehmen. Ein weiterer Unterschied gegenüber nicht basisch

Formelübersicht



⁵ R. O. Roblin, J. amer. chem. Soc. **64**, 2902 (1942).

substituierten Sulfatriazinen besteht in der deutlich herabgesetzten Acidität von (IX), welches zum Unterschied von z. B. (II) oder 2-Sulfanil-amido-4,6-dimethoxy-s-triazin² mit CO₂ aus sodaalkalischen Lösungen gefällt werden kann, sich in seiner Acidität also mehr den Sulfapyrimidinen nähert (vgl. Tabelle).

Die Verbindung (IX) konnte in Spuren auch durch partielle Dimethylaminolyse von 2-Sulfanilamido-4,6-dimethoxy-s-triazin² erhalten werden. Als ergiebigste Darstellung für (IX) erwies sich jedoch der Umsatz von 2,4-Dichlor-6-methoxytriazin⁶ mit Dimethylamin in Benzol zum 2-Chlor-4-dimethylamino-6-methoxy-s-triazin (X), dessen Verwandlung in das Trimethylammoniumsalz (XI) (Vers. 11) und schließlich die Kupplung⁷ des Quartärsalzes mit Sulfanilamid-Natrium in Acetamid zu (IX) (Vers. 12).

Von den dargestellten Verbindungen wurden (VI) und (IX) auch pharmakologisch untersucht⁸.

(VI) zeigte eine im Vergleich zu den bekannten Sulfonylharnstoffen bescheidene blutzuckersenkende Wirkung.

(IX) wurde auf antibakterielle Wirksamkeit untersucht und zeigte dabei schwächere Wirksamkeit als die Sulfapyrimidine.

Experimenteller Teil

Versuch 1

57,9 g trockenes, fein gepulvertes p-Toluolsulfonamid-Na werden in eine Lösung von 28,5 g Cyanurchlorid in 220 ml absol. Dioxan unter Schütteln eingetragen, wobei die anfangs exotherme Reaktion durch Kühlen gemäßigt wird. Nach 6 Stdn. Schütteln wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Äther gewaschen. Die Na-Salze werden in 800 ml Wasser gelöst, die Lösung mit CO₂ neutralisiert und von einer Trübung filtriert. Durch Ansäuern mit verd. HCl (30 ml konz. HCl + 100 ml H₂O) erhält man, erst amorph, bald aber kristallisierend, 44,9 g (93% d. Th.) an (I) vom Schmp. 202—205°. Zur Analyse wird aus 80proz. Alkohol umgelöst. Schmp. 204—207°.

C₁₀H₈Cl₂N₄O₂S (319,17). Ber. Cl 22,22, S 10,05. Gef. Cl 22,04, S 10,17.

Versuch 2

Analog werden 47,2 g N₄-Acetylsulfanilamid-Na mit 18,4 g Cyanurchlorid in 250 ml Dioxan behandelt. Nach 5 Stdn. Schütteln mit der Maschine und 36 Stdn. Stehen bei 20° werden die abgesaugten Na-Salze in 500 ml H₂O gelöst. Darauf wird mit CO₂ neutralisiert, vom ausgeschiedenen N₄-Acetylsulfanilamid filtriert und mit 20 ml 5*n*-HCl angesäuert. 29,5 g (81% d. Th.) (II), Zersp. 235°.

⁶ I. R. Dudley, J. amer. chem. Soc. **73**, 2986 (1951).

⁷ W. Klötzer und H. Bretschneider, Mh. Chem. **87**, 136 (1956).

⁸ Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Basel und Wien, sei an dieser Stelle für die Förderung dieser Arbeit und für die pharmakologischen Prüfungen gedankt.

Zur Analyse wird aus Dioxan umgelöst. Die zunächst mit Kristalldioxan kristallisierende Verbindung zeigte nach gutem Trocknen im Vak. einen Zersp. von 235°.

$C_{11}H_9Cl_2N_5O_3S$ (362,19). Ber. Cl 19,54, S 8,85. Gef. Cl 20,23, S 8,73.

Versuch 3

22,4 g p-Nitrobenzolsulfonamid-Na werden wie oben mit 9,2 g Cyanurchlorid in 150 ml Dioxan umgesetzt. Nach 8stdg. Schütteln mit der Maschine unter Feuchtigkeitsausschluß wird filtriert, die mit Äther gewaschenen Na-Salze in 300 ml H_2O gelöst, nach Neutralisieren der Lösung mit CO_2 filtriert und mit verd. HCl angesäuert. Die Fällung wird mit 150 ml Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterlösung wird nach dem Trocknen im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus einer Mischung von 30 ml Essigester und 150 ml Benzol umgelöst. Man erhält so 10,0 g (III) (57% d. Th.). Die Verbindung hydrolysiert leicht an der Luft unter HCl-Abspaltung.

Zur Analyse wird aus Benzol umgelöst (Schmp. 195—199°, Umwandlung bei 160°).

$C_9H_5Cl_2N_5O_4S$ (350,14). Ber. Cl 20,25, S 9,15. Gef. Cl 19,39, S 9,21.

Versuch 4

Zu einer Lösung von 0,23 g Na in 15 ml absol. Methanol werden 1,6 g (I) unter Kühlung zugegeben. Nach 2 Stdn. bei 20° wird die neutrale Lösung mit 2 ml n-Butylamin versetzt und weitere 48 Stdn. bei 20° belassen. Dann wird bei 0° 5n-Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion zugegeben und die klare Lösung mit 100 ml H_2O verdünnt. Das isolierte rohe (IV) wird in verd. Na_2CO_3 -Lösung gelöst, von einer Trübung filtriert und mit CO_2 übersättigt. Man erhält so 1,3 g (IV).

Zur Analyse wird aus Methanol umgelöst (Schmp. 157—159°, Umwandlung bei 140°).

$C_{15}H_{21}N_5O_3S$ (351,42). Ber. N 19,92, OCH_3 8,83. Gef. N 19,89, OCH_3 8,71.

Versuch 5

13,5 g (I) werden in 170 ml Alkohol suspendiert und unter Rühren mit 8,2 ml n-Butylamin versetzt, wobei vollständige Lösung eintritt. Nach 5 Stdn. Stehen bei 20° werden die ausgeschiedenen Anteile durch leichtes Erwärmen in Lösung gebracht. Nach rascher Abkühlung auf 20° wird mit 80 ml n-NaOH versetzt und die klare Lösung auf einmal in verd. HCl (25 ml HCl konz. + 400 ml H_2O) eingegossen. Man erhält zunächst ölig, bald aber kristallin werdend, rohes (V), das in 120 ml heißem Alkohol gelöst und mit heißem Wasser bis zur beginnenden Kristallabscheidung versetzt wird. 10,5 g (V) (70% d. Th.).

Zur Analyse wird aus Methanol umgelöst (Schmp. 160—162°).

$C_{14}H_{18}ClN_5O_2S$ (355,84). Ber. N 19,68, Cl 9,96. Gef. N 19,48, Cl 9,84.

Versuch 6

Zu einer Lösung von 2,0 g Na in 250 ml. absol. Methanol werden 14,2 g (V) gegeben und 70 Min. zum Sieden erhitzt, wobei klare Lösung eintritt. Nach Einengen auf 30—50 ml wird mit 400 ml H_2O verdünnt und filtriert. Durch Einleiten von CO_2 in das Filtrat erhält man 10,5 g (IV), Schmp. 155—157° (Umwandlung bei 140°). Die Mischprobe mit der im Versuch 4 gewonnenen Verbindung ergab keine Depression.

Versuch 7

9,2 g (V) werden in 20 ml 96proz. Alkohol suspendiert und mit 4 g Trimethylamin in 50 ml Benzol versetzt. Nach 14 Stdn. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. bei maxim. 40° abdestilliert, der Rückstand mit Äther 3mal digeriert und dekantiert. Der halbfeste Rückstand (Trimethylammoniumsalz) wird mit 20 ml H₂O und 70 ml 1n NaOH versetzt, wobei alles in Lösung geht und Trimethylamingeruch auftritt. Nach 30 Min. Stehen bei 20° wird das ausgeschiedene Na-Salz mit 500 ml H₂O durch Erwärmen in Lösung gebracht und die heiße klare Lösung mit 25 ml Eisessig versetzt. Man erhält so 9,2 g rohes (VI), daraus durch Umlösen aus halbverd. Alkohol 8,2 g (VI) (88% d. Th.).

Die Verbindung ist wegen Bildung des Na-Salzes wenig löslich in Na₂CO₃-Lösung, besser löslich aber in LiCO₃-Lösung. Zur Analyse wird 2mal aus 50proz. Alkohol umgelöst. Schmp. 255—257° (H₂O wird bei 130—140° unter Paraffinöl abgegeben).

C₁₄H₁₉N₅O₃S · H₂O (355,39). Ber. N 19,80, S 9,20. Gef. N 19,71, S 9,03.

Versuch 8

Zu einer eiskalten Lösung von 2,54 g Na in 120 ml absol. Methanol werden 20 g (II) unter gutem Umschütteln gegeben, wobei sich die Verbindung löst und NaCl abscheidet. Nach 3—4 Stdn. Stehen bei 20° ist die Lösung neutral. Der Methylalkohol wird im Vak. abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Wasser gelöst und die Lösung mit verd. HCl angesäuert. Die amorphe Fällung kristallisiert nach mehreren Stunden. Das isolierte Rohprodukt (VII) wird aus 200 ml Methanol umgelöst: 16,0 g (80% d. Th.). Zur Analyse wird nochmals aus Methanol umgelöst (Zersp. 222—225°).

C₁₂H₁₂ClN₅O₄S (357,77). Ber. Cl 9,90, S 8,96. Gef. Cl 9,48, S 9,32.

Versuch 9

16,0 g (VII) werden in einem Gemisch aus 5,5 g NaOH, 12 g Dimethylaminchlorhydrat und 120 ml H₂O gelöst. Nach 16 Stdn. Stehen bei 20° wird das ausgeschiedene Dimethylaminsalz durch Zusatz von 200 ml H₂O und Erwärmen in Lösung gebracht und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Man erhält so 16 g rohes (VIII). Zur Analyse wird es in wäßrigem Na₂CO₃ gelöst, mit CO₂ gefällt und dann aus 50proz. Methanol umgelöst (Schmp. 216—218°).

C₁₄H₁₈N₆O₄S (366,39). Ber. S 8,75. Gef. S 8,63.

Versuch 10

12,5 g (VIII) werden in 150 ml n-NaOH 90 Min. am sied. Wasserbad erhitzt (Innentemp. 90°). Nach dem Abkühlen wird mit verd. HCl (20 ml konz. HCl + 50 ml H₂O) angesäuert, wobei nach vorübergehender Fällung wieder Lösung eintritt. Nach mehrstdg. Stehen bei 0° wird filtriert (Trübung), mit NaOH eben alkalisiert (Fällung und neuerliche Lösung) und mit CO₂-Gas übersättigt. Man erhält so 7,0 g rohes (IX), nach Umlösen aus 50proz. Alkohol 5,5 g reines (IX) (50% d. Th.) vom Schmp. 214—216°.

Zur Analyse wird nochmals aus 50proz. Alkohol umgelöst.

C₁₂H₁₆N₆O₃S (324,35). Ber. N 25,91, S 9,88, OCH₃ 9,57.
Gef. N 26,07, S 9,69, OCH₃ 9,42.

Die Verbindung (IX) ist in wäßrigem Na₂CO₃ und in verd. HCl löslich und gibt, diazotiert und mit β-Naphthol gekuppelt, einen roten Farbstoff.

Versuch 11

14,7 g 2,4-Dichlor-6-methoxy-s-triazin⁶ werden in 100 ml Benzol gelöst und mit 160 ml 5proz. benzol. Dimethylaminlösung bei 10° unter gutem Rühren versetzt. Nach 14 Stdn. Stehen wird filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Wasser digeriert. Ungelöst bleiben 6,7 g (X). Einengen der benzol. Mutterlauge auf ca. 30 ml gibt noch 5,5 g (X) vom Schmp. 150°; Gesamtausb. 12,2 g (79% d. Th.).

Zur Analyse wird aus Methanol umgelöst (Schmp. 155°).

$C_6H_9ClN_4O$ (188,62). Ber. Cl 18,80, OCH_3 16,45. Gef. Cl 19,02, OCH_3 16,60.

Durch Versetzen einer benzol. Lösung von (X) mit überschüss. benzol. Trimethylaminlösung erhält man in quantit. Ausbeute das Quartärsalz (XI). Beim Stehen an der Luft zieht die Verbindung 4 Mol H_2O an.

Zur Analyse wird aus 96proz. Alkohol umgelöst; Schmp. 135—140° (ab 100° H_2O -Abspaltung).

$C_9H_{18}ClN_5O \cdot 4 H_2O$ (319,79). Ber. Cl 11,09. Gef. Cl 11,00.

Versuch 12

4 g trockenes Sulfanilamid-Natriumsalz werden in 6 g Acetamid bei 140° gelöst mit 1 ml Dimethylformamid versetzt, auf ca. 30° abgekühlt und mit 1,3 g wasserfreiem Quartärsalz (XI) versetzt. Nach 3stdg. Stehen bei 20° wird langsam am Wasserbad bis zur Beendigung der Trimethylaminentwicklung erhitzt. Darauf wird in 50 ml Wasser gelöst, sodaalkalische Reaktion eingestellt, 2 Stdn. bei 0° belassen, von ausgeschiedenem Sulfanilamid filtriert (2,0 g Regenerat) und dann mit Essigsäure neutralisiert.

Man erhält so 1,7 g (IX) (87% d. Th.). Nach Umlösen aus 50proz. Alkohol erweist sich die Verbindung (Schmp. 214—216°) als ident mit der in Versuch 10 dargestellten.