

Neue Sulfonamide und neue Reaktionen am Sulfanilamid, 9. Mitt.:¹

N₁-Substitution mit Monoenoläthern von 1,3-Diketover-
bindungen

Von

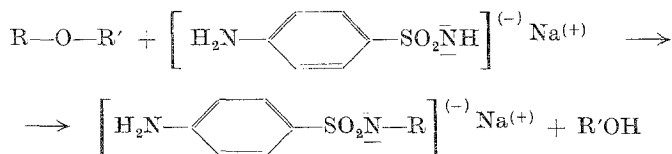
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(*Eingegangen am 18. Januar 1962*)

Zwei verschiedene Monoenoläther von 1,3-Cyclohexandionen werden mit Sulfanilamid-Natrium zu den N₁-vinylgen Acyl-derivaten umgesetzt. Mit 4n-Salzsäure lagern sich diese in die N₄-vinylgen Acylderivate um.

Wie bereits mitgeteilt, ist die selektive Substitution am N₁-Stickstoff des Sulfanilamides mit verschiedenen reaktiven Alkoxyverbindungen nach der Reaktionsgleichung



möglich. So wurden z. B. von uns verschiedene Carbonsäureester² und Äther wie Nitroanisol und Trimethoxytriazin³ für diese Reaktion herangezogen.

In Weiterverfolgung dieser Arbeitsrichtung wurden nun die Mono-Enoläther von Cyclohexandion-(1,3) und Dimethylcyclohexandion-(1,3) — welche auch als vinylge Carbonsäureester aufgefaßt werden können —

¹ W. Klötzer, 8. Mitt.: Mh. Chem. **92**, 1212 (1961).

² H. Bretschneider und W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 47 (1956).

³ H. Bretschneider und W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 120 (1956).

auf ihre Reaktivität dem Sulfanilamid gegenüber untersucht. Einfache „Amide“ dieser vinylogenen Säuren wurden bereits vor langer Zeit dargestellt⁴.

Die Monoenoläther von 1,3-Cyclohexandion⁵ und 5,5-Dimethylcyclohexandion-(1,3)⁶ reagieren mit Sulfanilamid-Na in absol. Methanol zu den neuen N₁-substituierten Sulfonamiden (I) und (II) (Vers. 1, 2). Die neuen Verbindungen gleichen in ihren Löslichkeitseigenschaften (NaHCO₃ und verd. HCl) etwa den N₁-Acylderivaten des Sulfanilamides. Die Verbindungen scheinen in alkalischer Lösung relativ stabil zu sein (vgl. Vers. 2).

Die IR-Spektren von (I) und (II) zeigen die Carbonylbanden vinylogener Säureamide [$\lambda_{\max}$ 6,15 für (I) und $\lambda_{\max}$ 6,07 für (II)]⁷.

Läßt man im Gegensatz zu obigen Versuchen freies Cyclohexandion-(1,3) bzw. Dimethylcyclohexandion (Dimedon) auf Sulfanilamid in essigsaurer Lösung (Vers. 3) oder alkohol.-mineralsaurer Lösung (ca. 1,5 n) (Vers. 4) einwirken, so bilden sich die N₄-Substitutionsprodukte (III) bzw. (IV). Die Verbindung (III) nimmt bei der quantitativen Mikrohydrierung 2 Mol H₂ auf⁸. Das IR-Spektrum von (III) zeigt das Vorliegen eines vinylogenen Säureamides an ($\lambda_{\max}$ 6,20)⁷.

Zu denselben Verbindungen (III) bzw. (IV) gelangt man auf dem Wege einer Umlagerung durch Behandlung der N₁-Substitutionsprodukte (I) bzw. (II) mit 4n HCl (Vers. 5, 6). Bei Anwendung von 2n Salzsäure tritt neben geringerer Bildung von (III) auch Sulfanilamid als Hydrolysenprodukt auf. Daneben kann mit Eisen(III)-chlorid auch Cyclohexandion-(1,3) nachgewiesen werden (Vers. 5).

Das bicarbonatlösliche N₁-Acetyl-N₄-cyclohexenonyl-derivat (V) läßt sich sowohl durch Acetylierung von (III) als auch durch Umsatz von N₁-Acetylsulfanilamid mit Cyclohexandion-(1,3) (Vers. 7) herstellen, womit gezeigt ist, daß sich in (III) der Cyclohexenonylrest in N₄-Stellung befindet.

Dieser Befund wurde zunächst in Zweifel gestellt durch die Diazotierbarkeit von (III), (IV) und (V) (mit nachfolgender Kupplung zu einem tiefroten Farbstoff beim Alkalisieren), die Farbreaktion mit *Ehrlichs* Reagens und durch die glatte Löslichkeit von (III), (IV) und (V) in 4n HCl.

Zur Klärung dieser Frage (Vers. 3) wurde (III) in 4n HCl gelöst und die Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Beim nachfolgenden Neu-

⁴ D. Vorländer und J. Erig, Ann. Chem. **294**, 315 (1897).

⁵ H. Stetter und W. Drierichs, Ber. dtsch. Chem. Ges. **85**, 69 (1952).

⁶ D. Vorländer und M. Kohlmann, Ann. Chem. **322**, 253 (1902).

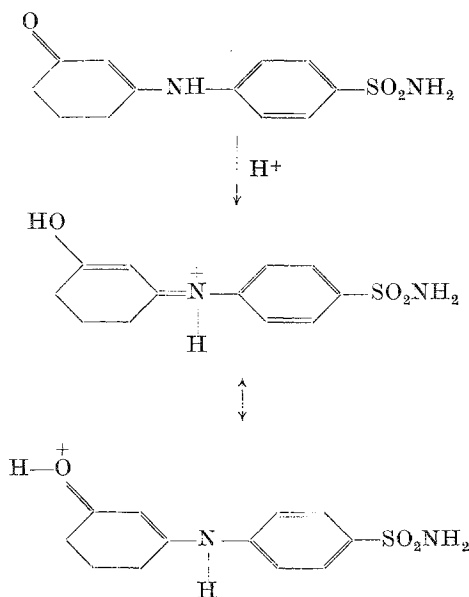
⁷ Für die IR-Spektren wird Herrn Doz. Dr. K. Hohenlohe am hiesigen Institut bestens gedankt.

⁸ Die Mikrohydrierung, die mit einer am hiesigen Institut entwickelten Apparatur ausgeführt wurde, verdanke ich Dr. Mr. N. Karpitschka.

tralisieren der salzsauren Lösung erhielt man den größten Teil des eingesetzten (III) rein zurück.

Die ätherische Lösung enthielt spurenweise Cyclohexandion-(1,3), was auf eine nur schwache Dissoziation von (III) in Sulfanilamid und Cyclohexandion hindeutet. Die Einwirkung von 1 Mol Natriumnitrit auf die salzsaure Lösung von (III) (Vers. 8) ergibt in mäßiger Ausbeute ein in Alkali mit tieferer Farbe lösliches Azokupplungsprodukt (VI), welches auch direkt aus diazotiertem Sulfanilamid und Cyclohexandion-(1,3) in saurer Lösung erhältlich ist⁹ (Vers. 9).

Die bemerkenswerte Tatsache, daß der Cyclohexenonylrest in N₁-Stellung des Sulfanilamides als vinyloger Acylrest fungiert (erhöhte Acidität, Löslichkeit in NaHCO₃), während derselbe Rest in N₄-Stellung praktisch keine Basizitätsvernichtung hervorruft (Löslichkeit in verd. HCl), mag mit der Oxonium—Ammonium-Mesomerielage der protonierten Form zusammenhängen.



Wie beim N₄-Cyclohexenonylderivat das Kation resonanzstabilisiert ist, ist es beim N₁-Cyclohexenonylderivat das Anion.

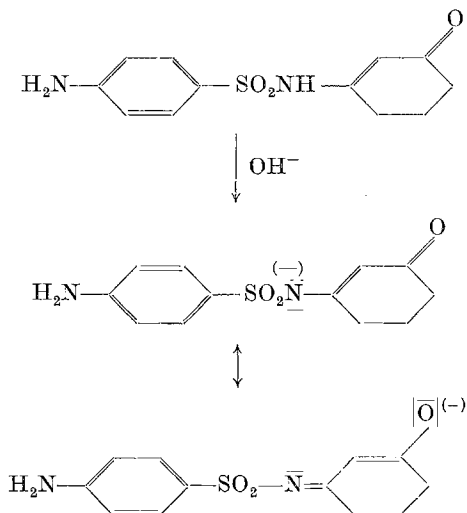
Einige weitere Typen von vinylogen Estern, z. B. die Monoenoläther der α -Methyltetronsäure¹⁰, der γ -Phenyltetronsäure¹¹ und der Benzo-

⁹ J. Lifschitz, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1401 (1914).

¹⁰ L. J. Haynes und J. R. Plimmer, Quart. Rev. [Chem. Soc.] **14**, 309 (1960).

¹¹ A. W. Nineham und R. A. Raphael, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 118.

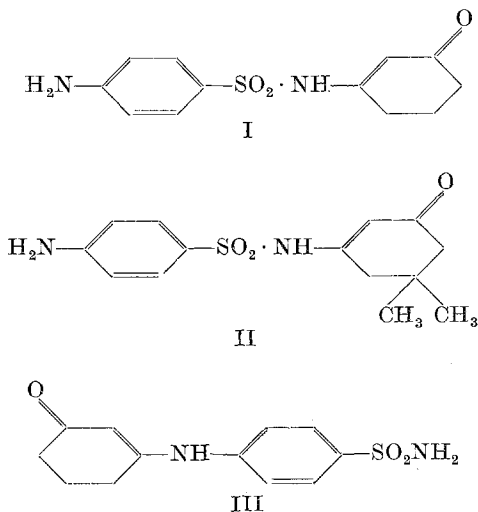
tetronsäure¹² ergaben unter den für (I) und (II) angegebenen Bedingungen nicht die gewünschten Reaktionsprodukte.



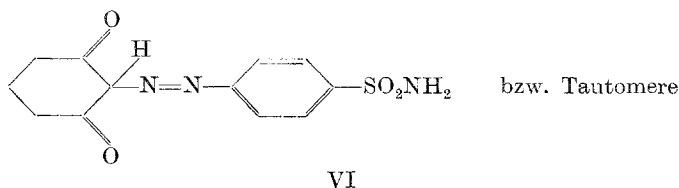
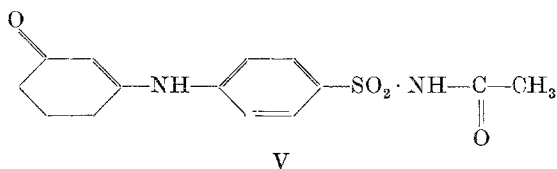
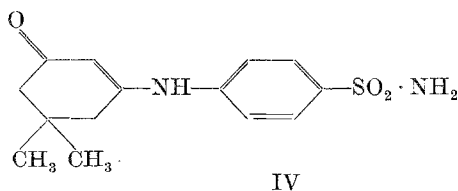
Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für wertvolle Diskussionen zu dieser Arbeit.

Der Firma Hoffmann-La Roche A. G. Wien-Basel, sei auch an dieser Stelle verbindlich für ihr förderndes Interesse an dieser Arbeit gedankt.

Formelübersicht



¹² *I. M. Heilbron* und *D. W. Hill*, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 1707.



Experimenteller Teil

Versuch 1: 1-(N₁-Sulfanilamido)-cyclohexen-(1)-on-(3) (I)

4,6 g Na (0,2 g Atom) werden in 220 ml absol. Methanol gelöst und mit 34,4 g Sulfanilamid (0,2 Mol) versetzt. Nach Zugabe von 24 g Monomethyläther des Cyclohexandions-(1,3)⁵ (0,19 Mol) wird unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußerhitzt. Aus der anfangs homogenen Lösung beginnt nach ca. 30 Min. Kristallabscheidung, nach 2 Stdn. ist fast alles fest. Nach 6 Stdn. Kochzeit wird der Methylalkohol abdestilliert, der Rückstand in 350 ml Wasser gelöst und bei 0° durch Einleiten von CO₂ auf pH 8 neutralisiert. Das Filtrat von 14,0 g Sulfanilamid (regener., 40% d. Th.) wird mit 25 ml Eisessig versetzt. Die isolierte rohe Verbindung (I) wiegt 19,0 g (38% d. Th.), Schmp. 216—220° (bei raschem Erhitzen); durch Umlösen aus verd. Alkohol (120 ml Alkohol und 100 ml Wasser) erhält man 16,2 g reines (I) vom Schmp. 220°.

C₁₂H₁₄N₂O₃S (266,31). Ber. N 10,52, S 12,04. Gef. N 10,60, S 11,96.

Die Verbindung (I) ist in verd. NaHCO₃-Lösung und in verd. HCl leicht löslich und läßt sich nach dem Diazotieren mit β-Naphthol zu einem roten Farbstoff kuppeln.

Versuch 2: 1-(N₁-Sulfanilamido)-5,5-dimethylcyclohexen-(1)-on-(3) (II)

Zur Lösung von 7,5 g Na in 250 ml absol. Methanol werden 56 g Sulfanilamid und 53 g Dimedonmonomethyläther⁶ gegeben. Nach 22stdgm. Rückflußkochen unter Feuchtigkeitsausschluß wird im Vak. der Trockenrückstand hergestellt und dieser zwischen 500 ml Wasser und 200 ml Äther verteilt. Die wäßrige Phase wird noch 2 mal mit Äther nachgeschüttelt. Die getrockneten Ätherphasen hinterlassen 32 g (d. s. 57% d. Th.) Dimedonmonomethyläther als Regenerat. Die wäßrig-alkal. Lösung wird bei 0° mit CO₂ auf pH 8

neutralisiert, wobei 38 g Sulfanilamid (68% d. Th.) rückgewonnen werden. Das bicarbonatalkalische Filtrat wird mit Eisessig angesäuert, wobei zunächst eine amorphe — nach einigen Stunden bei 0° aber kristallin werdende — Fällung auftritt. Das rohe (II) wird isoliert und mit Äther gut gewaschen; 22,0 g (20,3% d. Th.). Schmp.₁ 90—100°, Schmp.₂ 180—189°.

Zur Reinigung wird die Verbindung in 70 ml Methanol gelöst und durch langsame Zugabe von insgesamt 200 ml Wasser wieder gefällt. Nach dem Waschen mit Äther auf der Nutsche erhält man 18,5 g (II) vom Schmp. 186—189° (Hydratwasser ab bei 90—100°).

$C_{14}H_{18}N_2O_3S \cdot H_2O$ (312,37). Ber. C 53,83, H 6,45, N 8,96.

Gef. C 53,98, H 6,50, N 8,83.

Die Verbindung (II) ist in $NaHCO_3$ und verd. HCl löslich und gibt nach dem Diazotieren mit β -Naphthol einen roten Farbstoff.

0,15 g (II) werden zur Überprüfung der Alkalistabilität mit 2,5 ml 1 n-NaOH 15 Min. am sied. Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verd. HCl eben angesäuert, wobei man 0,13 g reines (II) zurückerhält.

Versuch 3: 1-(N_4 -Sulfanilamido)-cyclohexen-(1)-on-(3) (III)

1,72 g Sulfanilamid und 1,26 g Cyclohexandion-(1,3) werden in 25 ml Alkohol nach Zusatz von 2 ml Eisessig 30 Min. rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten kristallisieren 1,5 g (III); die zur Analyse aus verd. Alkohol umgelöste Verbindung zeigt einen Zersp. von 264—268°.

$C_{12}H_{14}N_2O_3S$ (266,31). Ber. C 54,12, H 5,29, N 10,52, S 12,04.

Gef. C 54,48, H 5,68, N 9,96, S 11,72.

(III) ist unlöslich in Bicarbonat- und Sodalösung, dagegen leicht löslich in verd. NaOH und daraus durch Neutralisieren rückfällbar.

Zur Überprüfung der Stabilität in saurer Lösung werden 1,0 g (III) in 10 ml 4 n-HCl gelöst und die Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt ca. 10 mg Cyclohexandion-(1,3). Die wäßrige saure Lösung wird mit Natriumacetat abgestumpft, wobei 0,75 g (III) rein zurückerhalten werden.

Die diazotierte salzsaure Lösung gibt beim Alkalisieren einen tiefroten Farbstoff (vgl. Versuch 8, 9).

Versuch 4: 1-(N_4 -Sulfanilamido)-5,5-dimethylcyclohexen-(1)-on-(3) (IV)

1,72 g Sulfanilamid (0,01 Mol) und 1,42 g Dimedon (0,01 Mol) werden mit 15 ml Alkohol und 2 ml konz. HCl versetzt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen, der Rückstand in 15 ml Wasser gelöst und die Lösung mit NaOH neutralisiert. Das zunächst amorphe, bald aber kristallisierende rohe (IV) wiegt 2,3 g, Schmp. 220—245°.

Zur Analyse wird aus Alkohol umgelöst. Zersp. 240—245° (Umwandlung bei 220°).

$C_{14}H_{18}N_2O_3S$ (294,36). Ber. S 10,89. Gef. S 11,04.

Die Verbindung (IV) gleicht in ihren Löslichkeiten dem in Versuch 3 beschriebenen (III). Die diazotierte salzsaure Lösung gibt beim Alkalisieren einen tiefroten Farbstoff.

Versuch 5: Umlagerung von (I) zu (III)

1,5 g (I) werden in 10 ml 4 n HCl gelöst, bei 20° 16 Stdn. belassen und dann 15 Min. am sied. Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte und auf pH 5

gebrachte Lösung scheidet 1,4 g (III) ab (93% d. Th.). Durch Umlösen aus Alkohol steigt der Zersp. auf 260—266° an. Die Mischprobe mit in (Vers. 3) erhaltenem (III) ergab Identität.

Läßt man 7 ml 2 n HCl auf 0,15 g (I) zuerst 16 Stdn. bei 20° und dann 15 Min. bei 90—95° einwirken, so erhält man beim Neutralisieren das Umlagerungsprodukt (III) vom Zersp. 255° (0,07 g, 46% d. Th.). Aus der Mutterlauge kristallisieren nach dem Einengen 20 mg Sulfanilamid, außerdem zeigt das Filtrat starke Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Versuch 6: Umlagerung von (II) in (IV)

0,3 g Dimedonderivat (II) werden mit 10 ml 2 n Salzsäure 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird neutralisiert, wobei eine zunächst amorphe, bald aber kristallisierende Fällung von rohem (IV) entsteht. 150 mg, Zersp. 230—240°, (Umwandlung bei 220°). Aus Alkohol umgelöst, schmilzt die Verbindung bei 239—244° (unter Zers.). Identifiziert mit (IV) aus (Vers. 4) durch Mischprobe.

Die Mutterlauge (positive Eisenchloridreaktion) wird mit einigen Tropfen Formalin versetzt, wobei Kristallisation eintritt. Die isolierte Verbindung erweist sich nach dem Umlösen aus Alkohol als ident mit der Dimedonformaldehydverbindung (Schmp. 188°).

Versuch 7: Darstellung von (V)

2,14 g N₁-Acetylsulfanilamid und 1,2 g Cyclohexandion-(1,3) werden in 10 ml Alkohol nach Zusatz von 1 ml Eisessig 30 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich 1,8 g (V) ab. Der Zersp. (247—256°) steigt durch Umlösen aus Alkohol auf 264—268°.

C₁₄H₁₆N₂O₄S (308,34). Ber. S 10,40. Gef. S 10,51.

Dieselbe Verbindung (V) erhält man durch Acetylierung von (III) in Pyridin mit Essigsäureanhydrid (Zersp. 263—268°; Mischprobe gibt keine Depression).

Die Verbindung ist in NaHCO₃-Lösung und 2 n HCl löslich. Die diazotierte salzsaure Lösung gibt beim Alkalisieren eine tiefrote Farbreaktion.

Versuch 8: Behandlung von (III) mit HNO₂, Bildung von (VI)

1,33 g (III) werden in HCl (3 ml konz. HCl + 7 ml H₂O) gelöst und bei 0° mit 0,35 g NaNO₂ in 5 ml Wasser versetzt. Nach 20 Min. Stehen bei 0° wird von einer geringen Fällung filtriert und der langsam tieftrot werdende Ansatz 4 Stdn. bei 20° belassen. Die Filtration ergibt 0,8 g dunkelrotes Produkt.

Dieses wird in 5proz. Na₂CO₃-Lösung mit Tierkohle 2 Stdn. geschüttelt, filtriert und das Filtrat mit Eisessig angesäuert, wobei man 0,2 g (VI) als gelbe Kristalle vom Zersp. 235—236° erhält.

C₁₂H₁₃N₃O₄S (295,31). Ber. N 14,23, S 10,86. Gef. N 14,10, S 10,82.

Die Verbindung (VI) ist mit tiefroter Farbe in Alkali löslich.

Versuch 9: Zweitsynthese von (VI)

1,7 g Sulfanilamid werden in verd. HCl (6 ml H₂O + 4 ml konz. HCl) gelöst, diazotiert und mit einer Lösung von 1,2 g Cyclohexandion-(1,3) in 5 ml Alkohol bei 0° versetzt. Nach 1 Stde. isoliert man 1,8 g (VI) vom Zersp. 230—236°. Die Verbindung ist nach Mischprobe ident mit der im Versuch 8 gewonnenen.