

Neue Reaktionen am Sulfanilamid und neue N₁-substituierte Sulfanilamide

IV. Mitteilung: N₁-substituierte, Betain-artige Derivate des Sulfanilamides¹

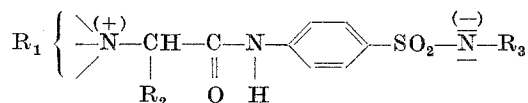
Von
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 12. Dezember 1955)

Es werden verschiedene Verfahren zur Herstellung neuer, am N₁-Stickstoff acylierter 4-Amino- bzw. 4-Nitrobenzolsulfonamide von Betaincharakter beschrieben. Die Acylreste sind in α -Stellung durch quartäre Trialkylammonium- oder Pyridiniumgruppen substituierte Acetyl- oder Propionylreste.

Vor einigen Jahren wurde von anderer Seite über die Herstellung von am N₄-Stickstoff durch einen Betainylrest substituierten Sulfonamiden berichtet, deren N₁-Amidogruppe durch verschiedene Reste substituiert ist² und welche der untenstehenden allgemeinen Formel, bzw. von dieser abgeleiteten Salzen entsprechen:



R₁ = quartäre Ammoniumgruppe,

R₂ = H oder Alkyl,

R₃ = H oder heterocyclische Reste, wie z. B. Thiazolyl bzw. Pyrimidyl.

¹ Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei.

² M. W. Goldberg, S. D. Heinemann und N. Grier, E. Borell-Festschrift S. 341 (1946).

³ G. Soo-Hoo, N. Ercoli und R. J. Schnitzer, E. Borell-Festschrift S. 359.

Die Analysenwerte, die mehr oder weniger große (12- bis 1%ige) Wasserlöslichkeit der Verbindungen (I, II, III) und die überall positiv ausgefallene Nachweisreaktion auf die freie, primäre Aminogruppe (Diazotierung und Kupplung mit β -Naphthol) lassen an dem Vorliegen der betainartigen Struktur keinen Zweifel. In weiterer Übereinstimmung mit ihrem inneren Salzcharakter sind die Verbindungen relativ hochschmelzend und in organischen Solventien (Benzol, Äther und Alkohol) schwer bzw. unlöslich.

Der endgültige Konstitutionsbeweis für das Vorliegen N_1 -betainylierter Verbindungen wurde schließlich an Hand von (II) durch dessen Zweitsynthese, die Reduktion von (IV), erbracht (Vers. 6).

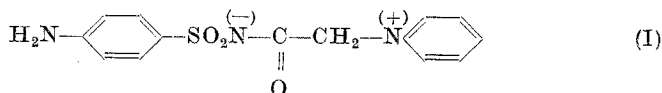
Die eine 4-Aminogruppe besitzenden Verbindungen (I bis III) dürften einstufig wohl nur auf den genannten Wegen zugänglich sein. Analoge Verbindungen, in welchen die 4-Aminogruppe durch eine 4-Nitrogruppe ersetzt ist (IV und V), können sowohl nach dem Esteracylierungsverfahren (Vers. 4 und 5), als auch einfacher aus dem N_1 -Chloracetyl-4-nitrobenzolsulfonamid⁶ durch Umsatz mit Tertiäramin (Pyridin) erhalten werden (Vers. 7).

Durch diesen Übergang von den 4-Amino- zu den 4-Nitroderivaten sinkt die Wasserlöslichkeit, wie zu erwarten, stark ab.

Orientierende bakteriologische Prüfung in vitro⁷

Die Verbindungen (I, II und III) wurden im Semisolid-Agar-Nährmedium im Röhrchenverdünnungstest gegen *Bact. coli commune*, *Staph. aureus*, *S. paratyphi B* (*Schottmüller*) und *Shigella sonnei* im Vergleich zu Phthalylsulfathiazol geprüft und als unwirksam bei Konzentrationen von 5000 γ /ccm befunden. Somit erreichten die Verbindungen (I, II und III) nicht die Hemmgrenzen der Vergleichssubstanz. Die Unwirksamkeit der getesteten Verbindungen in vitro schließt eine in vivo-Aktivität nicht aus. Auch bei den eingangs erwähnten² Verbindungen konnte nur eine in vivo-Wirksamkeit festgestellt werden⁸.

Formelübersicht

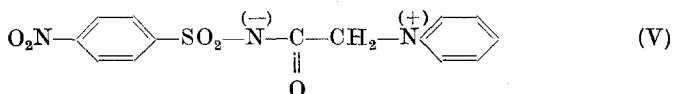
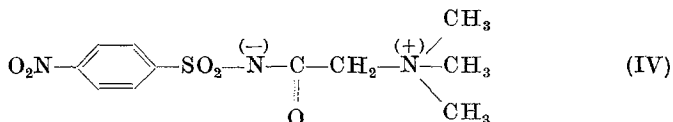
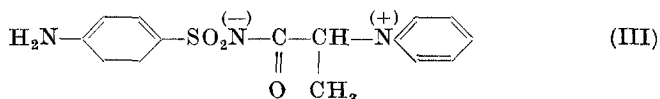
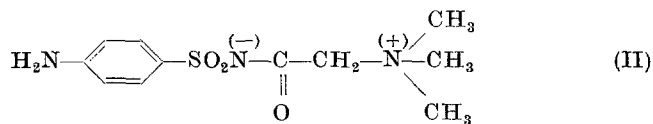


⁵ C. A. Bischoff, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 3831 (1906).

⁶ J. P. English, D. Chappell, P. H. Bell und R. O. Roblin, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2516 (1942).

⁷ Herrn Dr. E. Semenz, Bundesstaatl. Bakteriolog.-serolog. Untersuchungsanstalt, Innsbruck, sei auch an dieser Stelle für die Durchführung der bakteriologischen Prüfung gedankt.

⁸ Anm. 3, S. 375.



Experimenteller Teil

Versuch 1 (I): 18,4 g Natrium (0,8 Mol) werden in 400 ccm Methanol gelöst und die Lösung mit 34,4 g (0,2 Mol) Sulfanilamid unter Rühren versetzt. Diese Suspension wird zu dem inzwischen durch Vereinigung von 32,0 g Pyridin (0,4 Mol) und 68 g Chloressigsäurephenylester (0,4 Mol) bei 60° und anschließendes, mehrstündiges Stehenlassen bereiteten, harzartigen Reaktionsprodukt gegeben. Man läßt unter gelegentlicher Durchmischung stehen, bis der harzartige Bodensatz völlig in Lösung gegangen ist und ein kristalliner Niederschlag sich abgeschieden hat. Nach weiterem 1stünd. Stehen wird filtriert und mit Alkohol gewaschen. Das NaCl-haltige Rohprodukt wird in 500 ccm siedendes Wasser eingetragen und die entstandene Lösung mit Kohle geklärt. Nach dem Abkühlen erhält man 50 g, das sind 86% d. Th., an N₁-Pyridiniumacetyl-sulfanilamid (I) als leicht gelbliche, bei 270° u. Zers. schmelzende Kristalle.

Die Verbindung ist zu 1% neutral in Wasser von 20° löslich, leicht löslich in verd. Salzsäure, während Zusatz von Bicarbonat, Soda oder Lauge die Löslichkeit nicht erhöht. Unlöslich ist die Substanz in allen organischen Solventien. Beim Diazotieren und Kuppeln mit β-Naphthol erhält man einen roten Farbstoff. Die Analyse bestätigt die angenommene Betainstruktur.

Zur Analyse wird aus Wasser umkristallisiert (Zersp. 270°).

C₁₃H₁₃O₃N₃S (291,31). Ber. C 53,59, H 4,50, N 14,43.

Gef. C 53,71, H 4,55, N 14,36.

Versuch 2 (II): 5,16 g Sulfanilamid (0,03 Mol) werden zu der Auflösung von 0,69 g (0,03 Mol) Natrium in 20 ccm absol. Methanol unter Erwärmen gegeben und die etwas abgekühlte Lösung mit 6,9 g Trimethylammonium-essigsäure-phenylesterchlorid (0,03 Mol) versetzt. [Zur Herstellung dieser Verbindung werden zu einer Lösung von 2,0 g Trimethylamin in 40 ccm absol. Benzol 5,66 g Chloressigsäurephenylester gegeben. Nach 12stünd. Stehen des Ansatzes bei 20° werden die ausgeschiedenen Kristalle isoliert und mit Äther gewaschen. Ausbeute 7,2 g (95% d. Th.), Zersp. 185°.] Der Ansatz wurde sodann mit einer kalten Lösung von 1,38 g Natrium (0,06 Mol) in

20 ccm absol. Methanol versetzt und nach Impfen bis zur Beendigung der Kristallisation stehengelassen (zirka 12 Stdn.). Nach dem Filtrieren wird mit Alkohol und etwas Äther gewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wird in 50 ccm Alkohol suspendiert und in der Siedehitze bis zur vollständigen Lösung heißes Wasser zugegeben. Die klare Lösung scheidet beim Abkühlen 3,2 g an N_1 -Betainylsulfanilamid (II) vom Zersp. 250 bis 260° ab (39% d. Th.). Unter Berücksichtigung der aus der methanol. Mutterlauge zurückgewonnenen Sulfanilamidmenge (2,55 g) beträgt die Ausbeute an Reaktionsprodukt 88% d. Th.

Die Substanz ist zu 15% löslich in Wasser von 20°. Die Lösung reagiert ganz schwach alkalisch (pH 7 bis 8). Durch Zusatz von Salzsäure wird die Wasserlöslichkeit erhöht, während Alkalien keinen Einfluß darauf haben. Die diazotierte Verbindung gibt mit β -Naphthol einen ziegelroten Farbstoff.

Zur Analyse wird aus 80% Alkohol umkristallisiert (Zersp. 253 bis 255°).

$C_{11}H_{17}O_3N_3S$ (271,33). Ber. N 15,49, S 11,81. Gef. N 15,42, S 11,75.

Versuch 3 (III): 22,8 g (0,1 Mol) α -Brompropionsäurephenylester⁵ und 7,9 g (0,1 Mol) Pyridin werden vermisch und 12 Stdn. bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen. Das glasartige Quartärsalz wird im Kolben belassen und mit 8,6 g Sulfanilamid (0,05 Mol) und einer Lösung von 4,6 g Natrium (0,2 Mol) in 100 ccm absol. Methanol versetzt. Nach 30 Min. Schütteln ist der glasartige Bodenkörper und das Sulfanilamid gelöst. Aus der dunklen Lösung kristallisiert nach 1 Std. 10 bis 11 g kochsalzhaltiges N_1 -(α -Pyridylpropionyl)-sulfanilamid-natrium (III). Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man gelbliche Kristalle vom Zersp. 275° (130° Umwandlung), 70% d. Th. Nach der Analyse liegt zum Unterschied von den anderen Verbindungen hier ein Hydrat vor.

$C_{14}H_{15}O_3N_3S \cdot H_2O$ (323,34). Ber. C 52,0, H 5,30, N 12,94.
Gef. C 52,6, H 5,42, N 12,95.

Versuch 4 (IV): 2,02 g p-Nitrobenzolsulfonamid (0,01 Mol) werden in 10 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,23 g Natrium (0,01 Mol), gelöst, mit 4,6 g Trimethylammonium-essigsäure-phenylesterchlorid (0,02 Mol) und darauf mit 15 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,69 g Natrium (0,03 Mol), versetzt. Die nach 24stünd. Stehen bei Zimmertemp. abgeschiedene Kristallmasse wird filtriert, mit Alkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 1,35 g farblose Kristalle vom Zersp. 230 bis 231° (45% d. Th.). Das so erhaltene N_1 -Betainyl-4-nitrobenzol-sulfonamid (Formel IV) ist zu 0,3% mit neutraler Reaktion in Wasser (20°) löslich. Etwas leichter löslich ist die Verbindung in verd. Salzsäure, während Alkalien die Löslichkeit nicht erhöhen.

Zur Analyse wird nochmals aus Wasser umkristallisiert (Zersp. 233 bis 235°).

$C_{11}H_{15}O_5N_3S$ (301,31). Ber. C 43,84, H 5,02, N 13,95.
Gef. C 43,98, H 5,18, N 13,80.

Versuch 5 (V): 2 g trockenes p-Nitrobenzolsulfonamid-Kaliumsalz und 2 g Trimethylammonium-essigsäure-phenylesterchlorid werden gut vermisch und im Ölbad auf 140° (Badtemp.) 3 Stdn. lang erhitzt. Dabei sublimiert Phenol ab. Der zähe, gelbbraune Bodenkörper wird mit Alkohol angerieben, wobei Kristallisation eintritt. Nach dem Filtrieren, Waschen mit Alkohol und wenig Wasser wird das N_1 -Betainyl-4-nitrobenzol-sulfonamid (IV) aus Wasser umkristallisiert (Ausbeute 1,3 g = 51% d. Th.). Zersp. 233

bis 235°. Nach Mischprobe ist die Substanz identisch mit dem im Vers. 4 erhaltenen Produkt (IV).

Versuch 6 (II): 250 mg N₁-Betainyl-4-nitrobenzol-sulfonamid (IV) werden in 40 ccm warmem Wasser gelöst und an 0,1 g Palladiumkohle (10%ig) bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Die theoretische Wasserstoffaufnahme (55 ccm) ist nach 15 Min. erreicht. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird am Wasserbad im Vak. auf zirka 2 ccm eingeeengt. Beim Versetzen mit 20 ccm Alkohol erhält man eine Kristallabscheidung (0,2 g), welche nach Umkristallisieren aus 90%igem Alkohol bei 253 bis 255° u. Zersp. schmilzt. Die diazotierte Verbindung gibt mit β -Naphthol einen roten Farbstoff und ist nach Mischprobe ident. mit (II) (Zersp. 255°).

Versuch 7 (V): 2,78 g N₁-Chloracetyl-4-nitrobenzol-sulfonamid⁶ (0,01 Mol) werden mit 4 ccm Pyridin versetzt. Nach vorhergehender Lösung, hervorgerufen durch Selbsterwärmung, kristallisiert das Pyridinsalz des Ausgangsmaterials. Beim nachfolgenden Erwärmen des Ansatzes auf zirka 100 bis 110° setzt plötzlich heftige Reaktion unter Festwerden ein. Die Substanz wird mit kochendem Alkohol ausgewaschen und dann aus Wasser umkristallisiert. Man erhält so 3,1 g farblose Kristalle vom Zersp. 197°, 96% d. Th. Das N₁-Pyridylacetyl-4-nitrobenzol-sulfonamid-betain (V) ist bei 20° zu 0,025% mit neutraler Reaktion in Wasser löslich.

Zur Analyse wird nochmals aus Wasser umkristallisiert. Zersp. 197°.

C₁₃H₁₁O₅N₃S (321,30). Ber. C 48,59, H 3,45, N 13,08.

Gef. C 48,43, H 3,66, N 13,15.

Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und jederzeitige Unterstützung.