

feltrioxyd wurde portionsweise aus den in fl. Luft stehenden Fallen entnommen und in fl. Ammoniak eingeworfen, das sich in dem langen Reaktionsrohr befand, welches wir für die Umsetzung zwischen in Nitromethan gelöstem SO_3 und fl. NH_3 benutzten. Die Reaktion verlief mit lautem Geräusch unter Bildung weißer Nebel. Nachdem in dieser Weise 90 g SO_3 umgesetzt waren, ließen wir das überschüssige NH_3 verdunsten. Mit 5 g des festen Reaktionsproduktes wurde die quantitative Analyse auf die einzelnen Schwefel-Stickstoff-Verbindungen ausgeführt. Wir fanden vom gesamten Schwefeltrioxyd 5.2:5.8% als Sulfat, 82.2:84.6% als Imidosulfonat, 2.2:1.4% als Amidosulfonat, 10.4:9.2 als Sulfamid wieder. Die Hauptmenge des festen Reaktionsproduktes wurde im Soxhlet-Apparat 45 Min. mit Aceton extrahiert. Nach Abdampfen des Acetons verblieben 7 g Sulfamid, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 92° schmolz.

58. Wilhelm Dirscherl und Klaus Otto: Zur Kenntnis des 1.4-Butansultams und einiger aliphatischer Aminosulfohalogenide

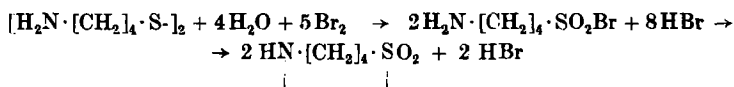
[Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 6. Oktober 1955)

Herrn Professor Karl Freudenberg zum 70. Geburtstag gewidmet

Die bei der Oxydation von Bis-[δ -amino-butyl]-disulfid mit Chlor bzw. Brom zu 1.4-Butansultam als Zwischenprodukte angenommenen δ -Amino-butylsulfohalogenide wurden in Form der kristallisierten Hydrochloride dargestellt. Sie ließen sich durch wäßriges Alkali oder trocknes Erhitzen in 1.4-Butansultam überführen. Ferner wurden *N*-Chlor- und *N*-Brom-1.4-butansultam sowie die *N*-Kaliumverbindung gewonnen.

Bei der Oxydation von Bis-[δ -amino-butyl]-disulfid durch Brom oder Chlor haben wir¹⁾ neben δ -Amino-butansulfonsäure 1.4-Butansultam erhalten:



Als Zwischenprodukt wurde das entsprechende Sulfohalogenid angenommen. Es ist uns inzwischen gelungen, das Sulfobromid und das Sulfochlorid in Form ihrer kristallisierten Hydrochloride zu isolieren. Bei Einwirkung eines großen Überschusses von Brom auf die wäßrige Lösung von Bis-[δ -amino-butyl]-disulfid-dihydrochlorid in der Kälte scheidet sich das Hydrochlorid des δ -Amino-butylsulfobromids ölig ab; es läßt sich nach Entfernung des überschüssigen Broms zur Kristallisation bringen. Im Gegensatz zum Sulfobromid fällt das Sulfochlorid nach längerem Einleiten von Chlor in die gekühlte Lösung des Disulfids-dihydrochlorids – allerdings nur bei größtmöglicher Reinheit desselben – in reiner kristallisierter Form aus.

Neutralisiert man die methanolische Lösung des Sulfohalogenid-hydrochlorids, so entsteht in guter Ausbeute 1.4-Butansultam. Auch durch trockenes Erhitzen im Vakuum, eventuell unter Zusatz von Kaliumcarbonat, läßt sich der Ringschluß herbeiführen.

¹⁾ W. Dirscherl, F. W. Weingarten u. K. Otto, Liebigs Ann. Chem. 588, 200 [1954].

Mit der Isolierung der Sulfohalogenide und ihrer Überführung in Butansultam ist die Rolle der Sulfohalogenide als Zwischenprodukte bewiesen.

Dieser Auffassung scheint die Tatsache zu widersprechen, daß zur Darstellung der Sulfohalogenide ein viel größerer Überschuß an Halogen notwendig ist als nach unserer ursprünglichen Vorschrift zur Darstellung des Sultams. Wir hatten damals eher den Eindruck, daß ein Überschuß an Halogen die Sultamausbeute vermindert. Das scheint aber eine Frage der Temperatur zu sein. Arbeitet man, wie bei unseren jetzigen Versuchen, unter Eiskühlung, so wird bei Halogenüberschuß die Gesamtausbeute an Sultam (aus abgeschiedenem und in Lösung verbliebenem Sulfochlorid) erhöht.

Während die Sulfohalogenide unter den Bedingungen ihrer Darstellung relativ beständig sind, werden sie in reinem Wasser rasch zu δ -Amino-butan-sulfonsäure hydrolysiert, in Alkali in Sultam umgewandelt.

Auf Grund unserer jetzigen Erfahrungen läßt sich unsere ursprüngliche Vorschrift zur Darstellung von 1.4-Butansultam verbessern. Wenn man, wie zur Gewinnung des Sulfochlorids, längere Zeit chloriert und anschließend den Reaktionsansatz durch Eingießen in Alkali neutralisiert, läßt sich die Ausbeute an Sultam auf etwa 60 % steigern.

Schließlich haben wir noch *N*-Halogen-butansultame dargestellt. Durch Einleiten von Chlor in eine wäßrige, nicht zu verdünnte Lösung von 1.4-Butansultam unter Eiskühlung erhält man ein kristallisiertes Chlorsultam in guter Ausbeute. Das Bromderivat läßt sich in ähnlicher Weise erhalten, jedoch nur bei Zusatz von Alkalihydroxyd. Für die Bildung des Chlorsultams ist Anwesenheit von Alkalihydroxyd nicht notwendig, aber förderlich. Beide Halogensultame spalten in Substanz und in Lösung allmählich Halogen ab, was im Einklang mit den Eigenschaften anderer *N*-Halogenverbindungen steht. Gute Analysenresultate lassen sich, wie bei den Sulfohalogeniden, nur mit frisch dargestellten Substanzen erhalten.

Da die Löslichkeit von 1.4-Butansultam in Alkali wesentlich größer als in Wasser ist, war im Hinblick auf die leichte Substituierbarkeit des Amidwasserstoffs an die Bildung einer Alkaliverbindung zu denken. Nach Eindampfen äquivalenter Mengen von Sultam und Kaliumhydroxyd und Umkristallisation aus Dimethylformamid wurde 1.4-Butansultam-kalium als sehr leicht wasserlösliche und hygroskopische Substanz erhalten.

Anhangsweise sei noch erwähnt, daß wir in analoger Weise β -Aminoäthylsulfochlorid (Taurylchlorid; Schmp. 155°) und -bromid (Schmp. 139°), γ -Aminopropylsulfochlorid (Schmp. 147°) und -bromid (Schmp. 134°) sowie ϵ -Aminamylsulfochlorid (Schmp. 116°) in Form ihrer kristallisierten Hydrochloride dargestellt haben. Mit der Überführung dieser Sulfohalogenide in die entsprechenden Sultame sind wir beschäftigt.

Beschreibung der Versuche

δ -Amino-butylsulfochlorid: Durch eine Lösung von 3 g Bis-[δ -amino-butyl]-disulfid-dihydrochlorid²⁾ in 30 ccm Wasser wird unter Kühlung mit Eis-Kochsalz ein flotter Chlor-Strom geleitet. Nach etwa 15 Min. tritt allmählich ein Niederschlag

auf. Nach 1 Stde. wird kurze Zeit Luft durchgesaugt und anschließend das Sulfochlorid abgenutscht, das nach mehrmaligem Waschen mit viel Chloroform aus Methanol mit Chloroform umgefällt wird. Farblose Kristalle vom Schmp. 153° (Zers.). Ausb. 1.27 g (29% d. Th.).

$C_4H_{10}O_2NClS \cdot HCl$ (208.1) Ber. C 23.08 H 5.33 N 6.73 Cl 34.07 S 15.39

Gef. C 23.14 H 5.50 N 6.73 Cl 34.20 S 15.33

Aus dem Filtrat lassen sich nach Neutralisation in der früher beschriebenen Weise Sultam und Aminobutylsulfonsäure gewinnen. Ausbeute an Sultam 40% d. Theorie.

1.4-Butansultam aus δ -Amino-butylsulfochlorid. a) mit Alkali: Eine Lösung von 208 mg Sulfochlorid in 4 ccm Methanol gibt man tropfenweise zu 20 ccm n_{10} NaOH. Nach Eindampfen zur Trockene wird 5 mal mit je 10 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte liefern nach Einengen auf wenige ccm und Versetzen mit Petroläther 111 mg Butansultam (82% d. Th.).

b) durch trocknes Erhitzen: 50 mg Sulfochlorid werden mit etwa der gleichen Menge K_2CO_3 im Sublimationsapparat („Kalter Finger“) etwa 30 Min. auf 160 bis 170° (Außentemp.) i. Vak. erhitzt. Das erhaltene Sublimat ist weitgehend rein. Ausb. 25 mg (77% d. Th.).

δ -Amino-butylsulfobromid: Zu einer Lösung von 4 g Bis-[δ -amino-butyl]-disulfid-dihydrochlorid in 40 ccm Wasser läßt man unter Eiskühlung im Verlaufe von 10 Min. unter dauerndem Schütteln 8 ccm Brom zutropfen. Das dabei entstandene, von überschüss. Brom rotbraun gefärbte Öl wird abgetrennt und an der Wasserstrahlpumpe bei Zimmertemperatur von Brom möglichst weitgehend befreit. Dabei wird das Sulfobromid kristallin und kann aus absol. Alkohol mit Chloroform umgefällt werden. Nach nochmaligem Umfällen erhält man weiße, perlmutt-ähnlich glänzende Blättchen vom Schmp. 129–130° (Zers.). Ausb. 1.72 g (24% d. Th.).

Die wäßrige Phase kann wie oben auf Sultam bzw. Aminosulfonsäure aufgearbeitet werden.

$C_4H_{10}O_2NBrS \cdot HCl$ (252.6) Ber. N 5.55 Halogen 45.75 S 12.69

Gef. N 5.52 Halogen 44.58 S 12.72

N-Chlor-1.4-butansultam: 1 g 1.4-Butansultam, gelöst in 25 ccm Wasser, wird unter Eiskühlung chloriert, bis keine Vermehrung des grünlich-weißen Niederschlages mehr auftritt. Man filtriert ab, wäscht mit eiskaltem Wasser nach und trocknet auf Ton. Die Umkristallisation erfolgt am besten aus Tetrachlorkohlenstoff, evtl. unter Zusatz von etwas Petroläther. Ausb. 0.63 g (50% d. Th.). Farblose, harte Kristalle vom Schmp. 48°.

$C_4H_9O_2NClS$ (169.6) Ber. N 8.27 Cl 20.90 S 18.90 Gef. N 8.37 Cl 20.60 S 18.90

Löst man statt in Wasser in der äquivalenten Menge Alkalihydroxyd, so erhöht sich die Ausbeute an Chlorsultam auf etwa 65%.

N-Brom-1.4-butansultam: Nach Zugabe etwa der äquivalenten Menge Brom zu einer Lösung von 0.54 g 1.4-Butansultam in 8 ccm 0.5*n* KOH unter Kühlung fällt das Bromsultam ölig aus. Der Reaktionsansatz wird an der Wasserstrahlpumpe von überschüssigem Brom befreit, wobei Kristallisation eintritt. Nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff liegt der Schmp. bei 59–60°. Gelblich weiße Blättchen. Ausb. 0.49 g (57% d. Th.).

$C_4H_9O_2NBrS$ (214.1) Ber. N 6.54 Br 37.35 S 14.97 Gef. N 6.66 Br 37.40 S 14.85

N-Kalium-1.4-butansultam: Eine Lösung von 0.54 g 1.4-Butansultam in 20 ccm 0.2*n* KOH wird i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird aus 20 ccm absol. Dimethylformamid umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 270°. Ausb. 0.46 g (66% d. Th.).

$C_4H_9O_2NSK$ (173.3) Ber. N 8.08 K 22.55 Gef. N 8.00 K 22.44

²⁾ W. Dirscherl u. F. W. Weingarten, Liebigs Ann. Chem. 574, 131 [1951].