

Über Sultame XIII¹⁾

Sultame von Xyridinen, von 2-Aminoanthrachinon und von p-Aminosalicylsäure

Von BURCKHARDT HELFERICH und IBRAHIM ZEID

Inhaltsübersicht

Die Synthese von Sultamen des p-Xyridins, des 2-Amino-1,3-dimethylbenzols, des 2-Aminoanthrachinons, der p-Aminosalicylsäure und der m-Aminosalicylsäure und einiger ihrer Derivate wird beschrieben. Aus den Butadien-(1,3)-sultamen von zwei Xyridinen konnten die entsprechenden N-Dimethylphenyl-pyrrole hergestellt werden.²⁾

Die Kondensation von 4-Chlor-n-butan-1-sulfochlorid mit p-Xyridin und mit 2-Amino-1,3-dimethylbenzol führt in glatter Reaktion zu entsprechenden 4-Chlor-n-butan-1-sulfamiden (Ia u. IIa). Auch mit dem 2-Aminoanthrachinon konnte diese Kondensation, wenn auch etwas schwieriger (in o-Dichlorbenzol als Lösungsmittel) durchgeführt werden (IIIa). Alle drei Sulfamide ergaben bei der Behandlung mit Alkali die entsprechenden Sultame. (Ib, IIb u. IIIb).

Durch Zusammenschmelzen von 2-Amino-1,3-dimethyl-benzol mit 2,4-Dimethyl-butadien-(1,3)-sulton entstand in glatter Reaktion das ungesättigte Sultam IVa. Dieses und das ungesättigte Butadiensultam des p-Xyridins²⁾ konnten durch Erhitzen auf höhere Temperatur mit Kupferpulver in die N-(Dimethylphenyl)-dimethyl-pyrrole übergeführt werden. (IVb u. IVc). Beide Verbindungen sind sehr beständig und lassen sich unzersetzt destillieren.

Der Umsatz der p-Aminosalicylsäure mit 4-Chlor-n-butan-1-sulfochlorid führte zu dem Chlorbutansulfonamid (Va), das in sehr glatter Reaktion bei Behandeln mit Alkali die p-(N-n-Butansultamyl-[1,4])-salicylsäure Vb ergab.

Um Derivate dieser Verbindung zu erhalten, wurde der p-Aminosalicylsäure-äthylester mit Benzaldehyd zur N-Benzalverbindung kondensiert (VIa). Bei Einwirkung von Benzoylchlorid und Alkali wurde die N-Benzoyl-

¹⁾ XII. Mittlg.: J. prakt. Chem., 4. Reihe, 19, 56 (1963).

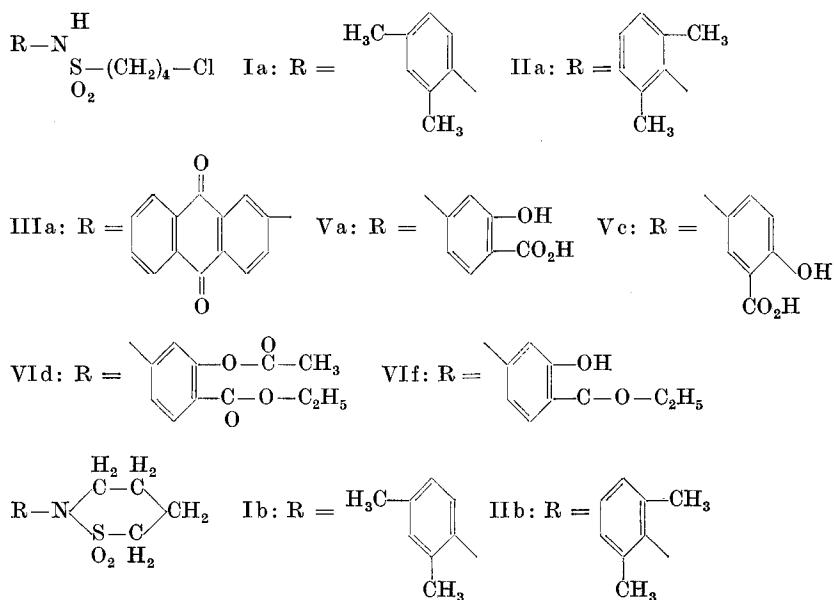
²⁾ Siehe III. Mittlg.: Liebigs Ann. Chem. 646, 45 (1961).

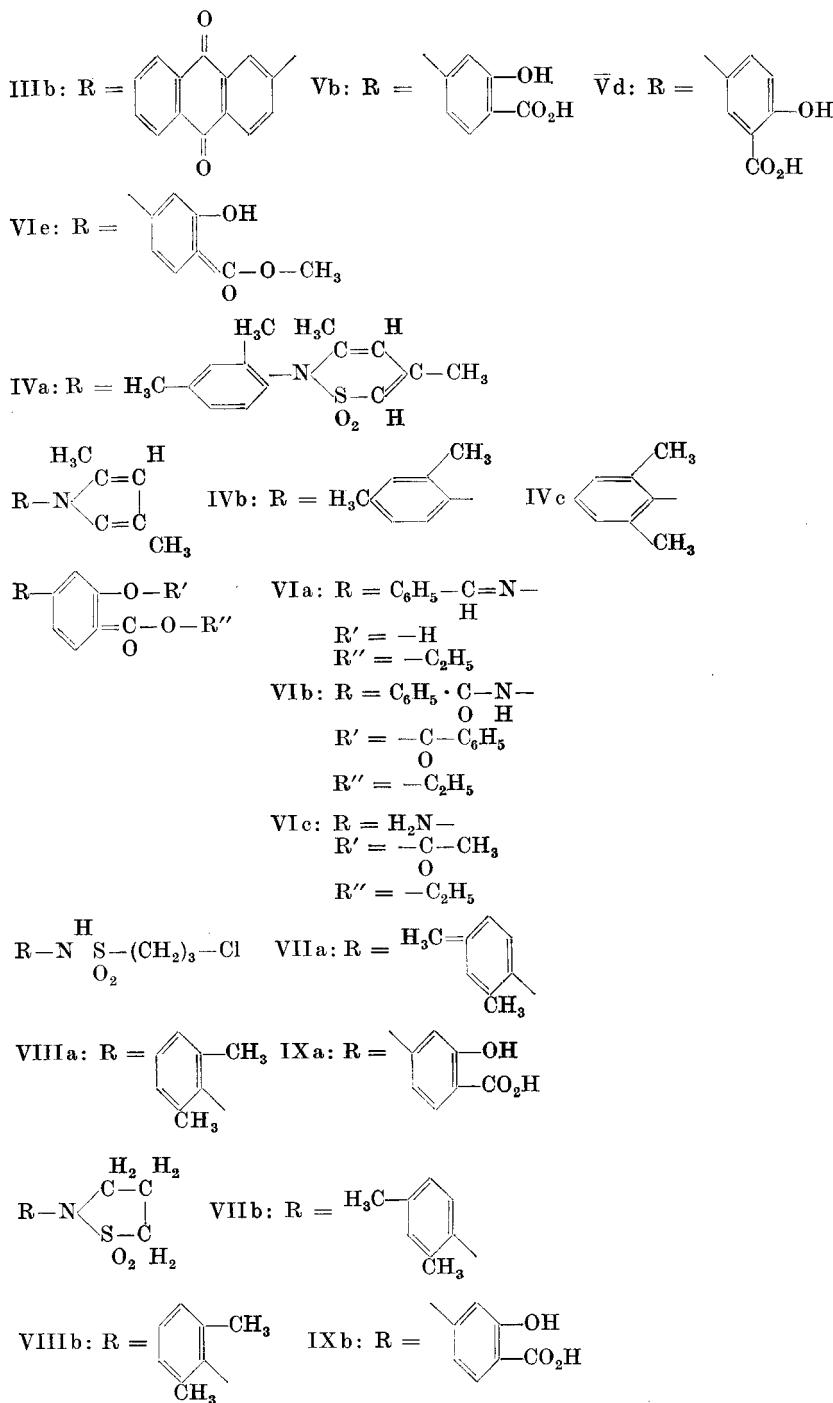
O-benzoyl-verbindung des p-Aminosalicylsäure-äthylesters erhalten (VIb). Der Umsatz von VIa mit Acetanhydrid und Natriummethylat ergab unter Abspaltung der Benzalgruppe den p-Amino-O-acetyl-salicylsäure-äthylester VIc. Dieser konnte ohne Abspaltung der O-Acetylgruppe mit 4-Chlorbutan-sulfochlorid (in Benzol mit Pyridin): in den entsprechenden N-Chlorbutan-sulfonamid-äthylester VIId und dann mit Na-Methylat, unter gleichzeitiger Umesterung, in den Sultamyl-methylester (VIe) übergeführt werden. K_2CO_3 in Wasser-Methanol führt von VIId zum N-(4-Chlorbutan-sulfonyl)-p-aminosalicylsäure-äthylester. (VIIf).

Auch von der m-Aminosalicylsäure konnte die N-(4-Chlor-n-butan-1-sulfonyl)-verbindung (Vc) und daraus das entsprechende Sultam (Vd) hergestellt werden.

Die Kondensation von 3-Chlorpropan-1-sulfochlorid mit p-Xylidin, mit 2,6-Dimethylanilin und mit p-Aminosalicylsäure führte zu den entsprechenden N-(3-Chlorpropan-1-sulfonyl)verbindungen (VIIa, VIIIa und IXa), die ebenfalls durch Erhitzen mit NaOH in die Sultame übergeführt wurden. (VIIb, VIIIb und IXb).

Zu danken haben wir der Farbenfabriken Bayer AG. für die Überlassung von Aminosalicylsäure, den Herren LUDWIG BETTIN und MANFRED MÜLLER für Unterstützung bei einigen der Arbeiten und vor allem der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Gewährung eines Forschungsstipendiums an Herrn ZEID und für Gewährung von Mitteln für das Forschungsvorhaben.





Beschreibung der Versuche

4-Chlor-n-butan-1-sulfonsäure-p-xylidid Ia

Vorbemerkung: Das in den folgenden Versuchen eingesetzte 4-Chlorbutan-1-sulfochlorid war nur 73proz. und wurde als solches berechnet.

In ein Gemisch einer klaren Lösung von 12 g (0,1 Mol) p-Xylidin in Salzsäure (100 cm³ Wasser + 43 cm³ 2n HCl) mit 19 g (0,1 Mol) 4-Chlor-n-butan-1-sulfonsäurechlorid werden bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren im Lauf einer Stunde 200 cm³ einer 10proz. Natriumacetatlösung eingetropft und noch eine Stunde weiter gerührt. Der dabei entstandene zum Teil kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 23,6 g, das ist 86% d. Th. Nach Umkristallisieren (10 g aus etwa 50 cm³ Methanol) schmilzt das Xyliidid, farblose Nadeln, bei 108–109°. Die Substanz ist leicht löslich in Äthanol, Aceton, Benzol und Chloroform, unlöslich in Wasser, löslich in 2n NaOH.

$C_{12}H_{18}ClNO_2S$ (275,8) ber.: N 5,08; S 11,63;
gef.: N 5,52; S 11,64.

N-(p-xylyl)-butansultam-(1,4) Ib

5 g Ia werden in 250 cm³ 2n NaOH 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Sultam scheidet sich in der Wärme als Öl ab, kristallisiert bei Erkalten (Ausbeute 4,1 g) das ist 95% d. Th.) und schmilzt nach Umkristallisieren aus etwa 50 cm³ Methanol bei 106°. Es ist leicht löslich in Aceton, Benzol und Chloroform, unlöslich in Wasser und NaOH. Es kann auch aus dem rohen, nicht umkristallisierten Xyliidid Ia gewonnen werden.

$C_{12}H_{17}NO_2S$ (239,3) ber.: C 60,22; H 7,16; N 5,85; S 13,40;
gef.: C 60,71; H 7,35; N 6,42; S 13,48.

4-Chlor-butan-1-sulfonsäure-2',6'-dimethylanilid IIa

Die Verbindung wird wie bei Ia beschrieben aus 4-Chlor-n-butan-1-sulfonsäurechlorid und 2',6'-Dimethylanilin dargestellt, doch muß im ganzen 4 Stunden lang gerührt und dann noch einige Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Ausbeute aus 12 g Xylidin 16,6 g, das ist 60% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol, 5 g aus 45 cm³, schmilzt die Substanz bei 91–92°. Sie ist leicht löslich in Äthanol, Methanol, Aceton und Chloroform, unlöslich in Wasser, leicht löslich in 2n NaOH.

$C_{12}H_{18}ClNO_2S$ (275,8) ber.: N 5,08; S 11,63;
gef.: N 5,40; S 11,78.

N-[2',6'-Dimethylphenyl(I')]-butansultam-(1,4) IIb

Der Ringschluß von IIa zum Sultam IIb wird wie bei Ib beschrieben durchgeführt. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmilzt die Substanz bei 131–132°. Löslichkeiten wie bei Ib.

$C_{12}H_{17}NSO_2$ (239,3) ber.: C 60,22; H 7,16; N 5,85; S 13,40;
gef.: C 60,60; H 7,40; N 6,24; S 13,64.

N-(4-Chlor-n-butan-1-sulfonyl)-2'-aminoanthrachinon IIIa

Zu einer Suspension von 4,5 g (0,002 Mol) 2-Aminoanthrachinon und 1,5 g (0,002 Mol) abs. Pyridin in 50 cm³ o-Dichlorbenzol wird unter kräftigem Rühren und Erhitzen im Ölbad

von 100—105° eine Lösung von 4 g (0,002 Mol) in 10 cm³ o-Dichlorbenzol im Lauf von etwa 1 Stunde zugetropft und noch etwa 5 Stunden bei gleicher Temperatur weitergerührt. Es scheidet sich Pyridin-HCl und ein Öl ab. Nach dem Erkalten kann das Gemisch als halbfeste Masse abgesaugt werden (Nd. a). Weitere Verarbeitung siehe unter III b.

Das Filtrat wird i. V. (Bad 100°) eingedampft, der ölige Rückstand in 700 cm³ 2 n NaOH aufgenommen und die filtrierte Lösung mit 134 cm³ konz. HCl angesäuert. Die Verbindung III a fällt in gelben Kristallen aus. (0,5 g), die nach dem Umkristallisieren aus etwa 50 cm³ Benzol bei 215° schmelzen (Kupferblock). Die Substanz ist schwer löslich in Wasser, löslich in NaOH, mäßig in Chloroform und in Aceton.

$C_{18}H_{16}ClNO_4S$ (377,8) ber.: N 3,71; S 8,49;
gef.: N 3,88; S 8,49.

2 -(N-butansultamyl-(1,4))-anthrachion III b

Der Niederschlag a der vorstehenden Vorschrift wird mit 300 cm³ Wasser bei Raumtemperatur aufgenommen, die Lösung von 2,2 g unverändertem Aminoanthrachinon abgesaugt und nach Zusatz von 200 cm³ 2 n NaOH 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei scheiden sich 1,8 g des Sultams III b in hellbraunen Kristallen ab, die nach Umkristallisieren aus etwa 250 cm³ Methanol bei 196° schmelzen (Kupferblock). Die Verbindung wird auch aus III a durch Erhitzen in NaOH gewonnen. Sie ist leicht löslich in Chloroform, etwas löslich in Aceton, unlöslich in Wasser und NaOH.

$C_{18}H_{15}NO_4S$ (341,4) ber.: C 63,32; H 4,43; N 4,10; S 9,39;
gef.: C 63,58; H 4,70; N 4,22; S 9,28.

N-[2',4'-Dimethylphenyl-(1')]-2,4-dimethyl-butadien-(1,3)-sultam-(1,4) IV a

4 g (0,025 Mol) 2,4-Dimethyl-butadien-(1,3)-sulton und 3 g p-Xylidin (0,025 Mol) werden gut gemischt im Ölbad langsam erhitzt. Bei 45—50° tritt Lösung ein, bei etwa 130° beginnt die Kondensation unter Wasserabspaltung: Die Temperatur wird auf 170—175° erhöht und bei dieser Temperatur 20 Minuten gehalten. (Dauer im ganzen 30 Minuten.) Die abgekühlte Schmelze wird mit 10 cm³ 2 n HCl, dann mit Wasser gewaschen und ohne zu trocknen in 5 cm³ heißem Methanol gelöst. Bei Raumtemperatur kristallisiert das Sultam IV a aus: Ausbeute 4,8 g, das ist 71,5% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus 20 cm³ Methanol schmelzen die farblosen Kristalle bei 129—130°. Sie sind leicht löslich in Aceton, Benzol, Essigester, Chloroform und Äther, mäßig in Methanol und Alkohol, unlöslich in Wasser.

$C_{14}H_{17}NO_2S$ (263,35) ber.: C 63,86; H 6,54; N 5,32; S 12,18;
gef.: C 63,99; H 6,69; N 5,28; S 12,12.

N-[2',4'-Dimethylphenyl-(1')]-2,4-dimethyl-pyrrol IV b

5 g des Sultams IV a werden, mit 2,5 g Kupferbronzpulver innig gemischt, im Metallbad langsam erhitzt. Bei 130° Badtemperatur schmilzt die Substanz, bei etwa 200° beginnt die SO₂-Entwicklung, die durch Erhitzen für 40 Minuten auf 250° vervollständigt wird (im ganzen etwa 1 Stunde). Durch Aufnehmen mit Äther, Abfiltrieren des Kupfers, Abdampfen des Äthers und Destillieren des zurückbleibenden Öls, Sdp._{0,005} Torr bei 95°, erhält man das Pyrrolderivat IV b in einer Ausbeute von 2,9 g, das ist 76% d. Th., als hellgelbes Öl. Nach nochmaliger Destillation, Sdp._{0,002} Torr bei 84°, ist die Verbindung rein. Sie zeigt positive Fichtenspahnreaktion. An der Luft färbt sie sich langsam über gelb nach braun.

Sie ist unlöslich in Wasser, löslich in Säuren, leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

$C_{14}H_{17}N$ (199,3) ber.: C 84,36; H 8,60; N 7,03;
gef.: C 84,46; H 8,53; N 7,27.

N-[2',6'-Dimethylphenyl-(1')]-2,4-dimethyl-pyrrol IVc

Ein inniges Gemisch von 8,5 g N-(2',6'-Dimethylphenyl)-2,4-dimethylbutadien-(1,3)-sultam-(1,4)²) mit 4,5 g Kupfer-Bronze-Pulver wird im Metallbad erhitzt. Gegen 135° Badtemperatur tritt Schmelze ein, bei etwa 215° beginnt die SO_2 -Entwicklung; die Temperatur wird auf 250° gesteigert und eine Stunde gehalten, dann noch 10 Minuten bei 300° erhitzt. (Im ganzen 75 Minuten.) Es destilliert das Pyrrol-derivat bei gew. Druck bei 248 bis 252° ab. Ausbeute 5,85 g, das ist 91% d. Th. Sdp. bei nochmaliger Destillation bei 0,002 Torr 64,5—65°. Das farblose Öl gibt die Fichtenspahn-Reaktion.

$C_{14}H_{17}N$ (199,3) ber.: C 84,36; H 8,60; N 7,03;
gef.: C 84,15; H 8,56; N 7,51.

N-(4 Chlor-butan-1-sulfonyl)-p-aminosalicylsäure Va

Eine Lösung von 10,3 g des Natriumsalzes der p-Aminosalicylsäure · 2 H_2O (0,05 Mol) in 30 cm³ Wasser werden unter sehr kräftigem Rühren mit 13,7 g 4-Chlor-n-butan-1-sulfochlorid (etwa 73proz., = 0,05 Mol) versetzt. Nach weiteren 8 Stunden Rühren wird der entstandene Niederschlag (A) abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über KOH und $CaCl_2$ getrocknet: Schmp. 165—175°. Die Mutterlauge ergibt nach Versetzen mit 5 cm³ konz. HCl 1 g eines schon wesentliche reineren Produktes (Schmp. 182—187°) (B). Der Niederschlag A wird in 90 cm³ heißem abs. Methanol gelöst, nach Zusatz von 80 cm³ Wasser 1 Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann werden unter Rühren im Lauf einer Stunde bei mehrfachem Animpfen 120 cm³ Wasser zugetropft. Dabei fällt die Verbindung Va kristallin aus. Ausbeute 9,3 g, das ist, zusammen mit A (s. o.) 10,3 g = 67% d. Th. Durch Eindampfen der Mutterlauge auf etwa $1/3$ werden weitere 2,6 g erhalten. Nach mehrfachem Umkristallisieren schmilzt die reine Verbindung bei 186—187°. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Methanol, Aceton und Essigester, schwer in Benzol und Xylol, etwas in heißem Wasser, so gut wie unlöslich in kaltem Wasser, löslich in NaOH.

$C_{11}H_{14}ClNO_5S$ (307,7) ber.: N 4,55; S 10,39;
gef.: N 5,07; S 10,38.

p-[N-Butansultamyl-(1,4)]-salicylsäure Vb

10,1 g der Verbindung Va werden in 71,4 cm³ 2n NaOH 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, nach Abkühlen mit 83 cm³ 2n HCl angesäuert und der nach etwa 4 Stunden durchkristallisierte Niederschlag abgesaugt und i. V. getrocknet. Ausbeute 8,6 g, das ist 89% d. Th. Schmp. 201—207°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Essigester (etwa 14. Vol.-ltn.) schmilzt die farblose Substanz bei 212—213°. Sie ist leicht löslich in Methanol und Aceton, so gut wie unlöslich in Benzol und Wasser, löslich in NaOH. Die Reaktion mit $FeCl_3$ ist positiv.

$C_{11}H_{13}NO_5S$ (271,3) ber.: C 48,69; H 4,83; N 5,16; S 11,82;
gef.: C 48,73; H 4,63; N 5,21; S 11,85.

N-(4-Chlorbutan-1-sulfonyl)-m-aminosalicylsäure Vc

Zu einer Lösung von 3 g m-Aminosalicylsäure (0,02 Mol) in 20 cm³ Wasser + 20 cm³ n NaOH (0,02 Mol) werden im Lauf von etwa 10 Minuten bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren 5 g 4-Chlor-n-butan-1-sulfochlorid (73proz. = 0,02 Mol) zugetropft; nach weiteren 4 Stunden Rühren (pH dann = etwa 6) wird der entstandene Nd. — 5,2 g — abgesaugt (Mutterlauge A, s. u.) und mit 70 cm³ heißem Aceton aufgenommen. Es bleiben 1,1 g des unveränderten Ausgangsmaterials zurück. Die Acetonlösung wird auf etwa 40 cm³ eingedampft. Nach Abkühlen kristallisieren 0,4 g vom Schmp. 228° aus. Die Aceton-Mutterlauge wird zur Trockene verdampft (i. V.) und der Rückstand, 2,4 g, aus 40 cm³ Benzol-Aceton, 2:1, umkristallisiert. 1,3 g vom Schmp. 173°. Die Mutterlauge A (s. o.) ergibt beim Ansäuern mit 2 cm³ n HCl 0,3 g vom Schmp. 170°, die nach Umkristallisieren aus 15 cm³ Benzol-Aceton, 2:1, 0,28 g vom Schmp. 173° ergeben.

$C_{11}H_{14}ClNO_5S$ (291,7) ber.: N 4,55; S 10,39;
Verbindung vom Schmp.: 228 gef.: N 4,29; S 9,97;
Verbindung vom Schmp. 173°: gef.: N 4,59; S 10,55.

Die hochschmelzende Verbindung geht beim Umkristallisieren aus Wasser in die niedrigschmelzende Verbindung über. Es handelt sich vielleicht also um Dimorphie. Beide Substanzen ergeben positive $FeCl_3$ -Reaktion und sind gegen $NaHCO_3$ sauer. Beim Umkristallisieren aus Wasser wird gelegentlich auch der Schmp. 181—182° beobachtet.

m-[N-Butansultamyl-(1,4)]-salicylsäure Vd

Beide Verbindungen Vc (Schmp. 173° und 228°) ergeben beim zweistündigen Erhitzen in n- oder 2n NaOH auf dem siedenden Wasserbad nach Ansäuern mit 2n HCl das gleiche Sultam in einer guten Ausbeute. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus 100 Vol.-tln. Benzol 170—171°.

$C_{11}H_{13}NO_5S$ (255,2) ber.: C 48,69; H 4,83; N 5,16; S 11,82;
gef.: C 49,02; H 5,17; N 5,52; S 11,81.

N-Benzal-p-aminosalicylsäure-äthylester VIa

2 g p-Aminosalicylsäure-äthylester (0,01 Mol) werden mit 3 cm³ (0,02 Mol) Benzaldehyd bei 110—115° zusammengeschmolzen, bis kein Wasser mehr abdestilliert (1 Stunde). Der nach Abkühlen kristalline Rückstand, nach dem Waschen mit Petroläther 1,9 g, das ist 65% d. Th.) wird aus 40 cm³ Petroläther umkristallisiert: 1,7 g Schmp. 57—58°. Die Substanz ist löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, mäßig in Petroläther, unlöslich in Wasser, löslich in sehr verdünnter NaOH. Mit 2n NaOH fällt ein Na-Salz aus. Reaktion mit $FeCl_3$ positiv.

$C_{16}H_{15}NO_3$ (269,3) ber.: C 71,35; H 5,79; N 5,22;
gef.: C 71,21; H 5,79; N 5,48.

N-Benzoyl-p-amino-O-benzoylsalicylsäure-äthylester VIb

2 g (0,075 Mol) der Benzalverbindung VIa in 40 cm³ 0,5n NaOH werden mit 2 cm³ (0,15 Mol) Benzoylchlorid 2 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Der abgesaugte und mit Wasser gewaschene Niederschlag (2,1 g, das ist 75% d. Th.) schmilzt nach Umkristallisieren aus 10 cm³ Methanol bei 157—158°. Die Verbindung ist löslich in Aceton, in Alkohol

und in heißem Benzol, unlöslich in Wasser und NaOH. Reaktion mit FeCl_3 negativ. Keine Kuppelung mit β -Naphthol.

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (389,4) ber.: C 70,94; H 4,92; N 3,60;
gef.: C 71,06; H 5,08; N 3,79.

p-Amino-O-acetyl-salicylsäure-äthylester VIe

2,7 g der Benzalverbindung VIa (0,01 Mol) werden in einer Mischung von 1,5 g Acet-anhydrid (0,015 Mol) und 3 cm³ abs. Pyridin 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Zusatz von Eiswasser fällt ein Öl, das zweimal mit Wasser gewaschen in Äther aufgenommen wird und nach Trocknen mit Na_2SO_4 , Verdampfen des Äthers und kristallisieren aus 30 cm³ Methanol-Wasser, (1:1) 2,1 g der Verbindung VIe (67% d. Th.) ergibt. Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich. FeCl_3 -Reaktion negativ, kuppelt mit β -Naphthol. In Wasser nur sehr wenig löslich (pH = etwa 9) Schmp. 100–101°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (223,2) ber.: C 59,19; H 5,87; N 6,28;
gef.: C 59,12; H 5,96; N 6,68.

N-(4-Chlor-butan-1-sulfonyl)-p-amino-O-acetyl-salicylsäure-äthylester VIId

Zu einer siedenden Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) der Verbindung VIe in 20 cm³ abs. Benzol und 0,79 g (0,01 Mol) abs. Pyridin wird im Lauf von 15 Minuten eine Lösung von 1,9 g (0,01 Mol) 4-Chlor-n-butan-1-sulfochlorid in 10 cm³ abs. Benzol zugetropft. Nach weiteren 6 Stunden Kochen, Eindampfen der Lösung i. V., Waschen des ölichen Rückstandes mit verd. HCl und Kristallisieren aus 30 cm³ Methanol-Wasser (2:1) erhält man 2,6 g (68% d. Th.) der Verbindung VIId. Sie schmilzt, nach nochmaligem Umkristallisieren unter Verwendung von Kohle aus 50 cm³ Methanol-Wasser (1:1), bei 104–105°, ist löslich in Aceton, Benzol, Alkohol und 2n NaOH, unlöslich in Wasser und gibt mit FeCl_3 und mit NaHCO_3 keine Reaktion.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6\text{S}$ (377,8) ber.: N 3,71; S 8,49;
gef.: N 4,27; S 8,36.

Bei 2-stündigem Erhitzen der Verbindung VIId in 4 Äquivalenten 2n NaOH und Ansäuren der abgekühlten Lösung erhält man unter Ringschluß zum Sultam und Verseifung der beiden Estergruppen das Sultam Vb der p-Aminosalicylsäure.

p-[N-Butansultamyl-(1,4)]-salicylsäure-methylester VIe

0,9 g der Verbindung VIId werden in 30 cm³ einer Natriummethylatlösung (0,11 g Na in 30 cm³ Methanol) 4 Stunden rückgekocht. Nach Eindampfen der Lösung i. V. und Aufnehmen des Rückstandes mit 30 cm³ Wasser bleiben ungelöst 0,1 g der neuen Verbindung VIe zurück. Die Hauptmenge fällt aus der wässrigen Lösung nach Ansäuern mit 2 cm³ 2n HCl. Ausbeute 0,6 g, das ist 74% d. Th. Schmp. nach Umkristallisieren aus 30 cm³ Methanol 156–157°. Löslich in Aceton, Methanol, Alkohol und Benzol, schwerer in Äther, unlöslich in Wasser. FeCl_3 positiv. Die Verseifung mit NaOH führt zum Sultam Vb.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$ (285,3) ber.: C 50,52; H 5,26; N 4,90; S 10,12;
gef.: C 50,51; H 5,44; N 5,18; S 11,07.

N-(4-Chlorbutan-1-sulfonyl)-p-aminosalicylsäure-äthylester VIIf

1 g der Verbindung VIId in 30 cm³ Methanol und 1 g K_2CO_3 in 4 cm³ Wasser werden 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der bei Zusatz der Pottaschelösung zunächst

entstehende Niederschlag geht dabei wieder in Lösung. Nach Eindampfen i. V., Aufnehmen des ölichen Rückstandes mit 40 cm³ Äther, Waschen der Ätherlösung mit Wasser, Eindampfen i. V. zur Trockne und Umkristallisieren des festen Rückstandes aus 25 cm³ Methanol-Wasser (2:1) erhält man 0,6 g der Substanz VI f, das ist 68% d. Th., vom Schmp. 108—109°. Sie ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser nur sehr wenig in der Hitze. FeCl_3 positiv, NaHCO_3 negativ.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5\text{S}$ (335,8) ber.: C 46,49; H 5,40;
gef.: C 46,24; H 5,02.

3-Chlorpropan-1-sulfonyl-2',4'-dimethylanilid VIIa

Zu einer Lösung von 6 g 2,4-Dimethylanilin (0,05 Mol) in 50 cm³ Wasser + 21,5 cm³ 2n HCl (pH = etwa 5) werden unter Kühlung auf etwa +5° unter Röhren 7,2 g 3-Chlorpropansulfochlorid (0,04 Mol) zugegeben und dann 8,5 g (0,08 Mol) Na_2CO_3 , gelöst in 50 cm³ Wasser innert 30 Minuten zugetropft. Nach weiteren 2 Stunden Röhren wird der entstandene kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 8,95 g. 5 g, umkristallisiert aus 40 cm³ Methanol-Wasser (2:1): 3,7 g vom Schmp. 110—111°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ (261,8) ber.: N 5,34; S 11,22;
gef.: N 5,52; S 12,23.

Die Substanz ist leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, außer Petroläther, unlöslich in Wasser, leicht löslich in NaOH.

N-[2',4'-Dimethylphenyl-(1)]-propansulfam-(1,3) VIIb

1,3 g der Verbindung VIIa in 5 cm³ n NaOH (Molverh. 1:1) werden auf dem siedenden Wasserbad 1 Stunde erhitzt. Das zunächst ölige Reaktionsprodukt kristallisiert beim Erkalten 1,1 g, umkristallisiert aus 25 cm³ Methanol-Wasser (1:1) 1,0 g, das ist 90% d. Th. Schmp. 91—92°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ (225,3) ber.: C 58,65; H 6,71; N 6,22; S 14,22;
gef.: C 59,00; H 7,09; N 6,59; S 13,89.

Die Substanz ist unlöslich in Wasser und Petroläther, leicht löslich in den meisten sonstigen organischen Lösungsmitteln.

3-Chlorpropan-1-sulfonyl-2',6'-dimethylanilid VIIIa

Eine Lösung von 3 g 2,6-Dimethylanilin (0,025 Mol) in 25 cm³ Wasser + 12,7 cm³ 2n HCl wird nach Zugabe von 3,6 g 3-Chlorpropansulfochlorid (0,02 Mol) und 4,25 g Na_2CO_3 , gelöst in 25 cm³ Wasser, 2 Stunden bei ca +5° gerührt. Das dabei ausfallende Öl wird in 60 cm³ Äther mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Verdampfen des Äthers mit 30 cm³ Petroläther zur Kristallisation gebracht. 2,3 g vom Schmp. 72—74°, nach dem Umkristallisieren aus 65 cm³ Ligroin: 2,1 g vom Schmp. 82—83°, das ist 35% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ (261,8) ber.: N 5,34; S 11,22;
gef.: N 5,57; S 12,00.

Die gleiche Substanz entsteht aus denselben Materialien in Benzol unter Zusatz von Pyridin, in der Siedehitze.

N-[2',6-Dimethylphenyl-(1')-propansultam-(1',3') VIIIb

Beim Erhitzen von 1 g der Verbindung VIIIa in 4 cm³ n NaOH eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad scheidet sich die Verbindung als in der Kälte kristalliner Niederschlag ab: 0,85 g, Schmp. 104–105°, nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther (1:1): 106–107°.

$C_{11}H_{15}NO_2S$ (225,3) ber.: C 58,65; H 6,71; N 6,22; S 14,2;
gef.: C 59,28; H 6,98; N 6,45; S 14,11.

N-(3-Chlorpropan-1-sulfonyl)-p-aminosalicylsäure IXa

Zu einer Lösung von 10,5 g (0,05 Mol) des Na-salzes der p-Aminosalicylsäure. 2 H₂O in 25 cm³ Wasser werden 9 g (0,05 Mol) 3-Chlorpropansulfochlorid unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft (30 Minuten). Schon nach 10 Minuten beginnt das Kondensationsprodukt sich abzuscheiden. Nach weiterem Rühren — etwa 5 Stunden — können 11,4 g der kristallinen Verbindung (7,48% d. Th.) vom Schmp. 140–143° abgesaugt werden. Sie kann aus Methanol-Wasser (1:1) umkristallisiert werden. Schmp. 166–168°.

$C_{10}H_{12}ClNO_5S$ (293,7) ber.: N 4,76; S 10,91;
gef.: N 4,71; S 10,94.

Die Substanz ist löslich in NaOH, ebenso in den üblichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther, schwer in Wasser.

p-[N-Propansultamyl-(1,3)]-salicylsäure IXb

1 g der Verbindung IXa in 7 cm³ n NaOH wird 2 Stunden auf dem siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt beim Ansäuern mit 2 cm³ n HCl das Sultam kristallin aus. 0,6 g vom Schmp. 192–194° (unter Zersetzung), nach Umkristallisieren aus 15 cm³ Methanol-Wasser (1:1): 0,5 g, Schmp. 228° unter Zersetzung.

$C_{10}H_{11}NO_5S$ (257,2) ber.: C 46,69; H 4,30; N 5,44; S 12,46;
gef.: C 47,30; H 4,53; N 5,54; S 12,64.

Die Verbindung ist leicht löslich in NaOH, Alkohol und Aceton, schwer in Essigester und Wasser, so gut wie unlöslich in Äther, Chloroform und Petroläther. Die Reaktion mit FeCl₃ ist positiv, ebenso die Probe auf Säure mit NaHCO₃.

Bonn, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. Oktober 1967.