

Sulfanilyl-glycindiäthylamid

Die Darstellung erfolgte wie vorstehend durch mehrtägige Umsetzung des Sulfanilyl-glycinmethyl- oder -äthylesters mit 33%igem wäßrigem Diäthylamin. Wenn der Ester vollständig gelöst war, wurde unter wiederholter Alkoholzugabe im Vakuum eingedampft und schließlich der Rückstand aus Aceton-Wasser (94 : 6), Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert, Schmp. 155—156°; Ausbeute 80%. Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser und ist leicht wasserlöslich.

$C_{12}H_{19}O_3N_3S \cdot H_2O$ (303,20)	Ber.: C 47,53%	H 6,92%	N 13,85%	S 10,57%
	Gef.: „ 47,58%	„ 6,99%	„ 13,90%	„ 10,43%

Anschrift: Dr. Horst Baganz, Berlin-Frohnau, Kastanienallee 3.

1622. Horst Baganz, Hildegard Baganz und Helga Uhle

Wasserlösliche Sulfonamide

III. Mitteilung: *) Darstellung von racemischem p-Aminobenzolsulfonylmethionindiäthylamid und seinen optischen Antipoden

Aus dem organisch-chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Wie die pharmakologischen und bakteriologischen Untersuchungen des Sulfanilyl-glycindiäthylamids *) zeigten, hat diese leicht wasserlösliche Verbindung bei sehr guter Verträglichkeit eine ausgezeichnete wachstumshemmende Wirkung auf eine Reihe von Erregern. Es sollte nunmehr untersucht werden, ob entsprechende Derivate anderer Aminosäuren die gleiche bzw. noch größere Wirksamkeit besitzen. Zu diesem Zwecke wurde racemisches Sulfanilylmethionindiäthylamid dargestellt.

Nach *Kaplanski*¹⁾ besitzt Methionin selbst schon eine gewisse pharmakologische Wirksamkeit, indem es in täglichen Dosen von 0,5 bis 1 g sichtlich wirksam ist zur Wiederherstellung von gestörtem Eiweißstoffwechsel. Ferner beeinflusst es die Wirkung bestimmter Antibiotica, so z. B. die von Bacitracin, das nur in Gegenwart von 1% Methionin und 0,001% Caseinhydrolysat hemmend wirkt auf das Wachstum von *Serratia*²⁾.

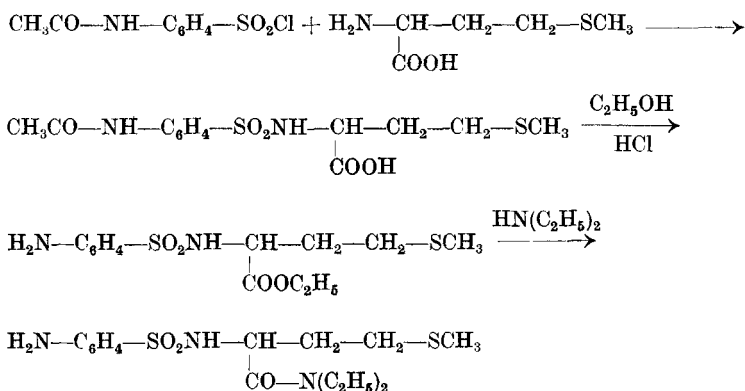
Zur Darstellung von Sulfanilylmethionindiäthylamid wurde Acetylsulfanilylchlorid mit racemischem Methionin in wäßriger Natronlauge einer Schotten-Baumannschen Reaktion unterworfen. p-Acetylsulfanilylmethionin, das hierbei in

*) Vgl. 2. Mitt. *Hildegard Baganz* und *Horst Baganz*, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 290, 567 (1957).

¹⁾ *S. Y. Kaplanski*, Voprosy Pitaniya 12 Nr. 1, 5—12 (1953); C. A. 1953, 7049f.

²⁾ *E. O. Weinberg*, Antibiotics and Chemotherapy 2, 130 (1952); vgl. C. A. 1953, 1773 g.

70%iger Ausbeute erhalten wurde, wurde anschließend mit alkoholischer Salzsäure verestert, wobei gleichzeitig die Acetylgruppe abgespalten wurde. Der Ester wurde mit 33%igem wäßrigem Diäthylamin in das Sulfanilylmethionindiäthylamid übergeführt, das in 73%iger Ausbeute erhalten wurde. Die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser, besitzt einen Schmelzpunkt von 146° und ist leicht wasserlöslich.



Die bakteriologische Untersuchung der Verbindung zeigte aber, daß das racemische Sulfanilylmethionindiäthylamid wesentlich geringer auf Bakterien einwirkt als Sulfanilylglycindiäthylamid. Daraufhin wurde nun untersucht, ob die beiden optisch aktiven Formen des Sulfanilylmethionindiäthylamids einen besseren Effekt besitzen oder ob mit ihnen modifizierte pharmakologische Wirkungen erzielt werden können.

Samdahl und *Berg*³⁾ stellten z. B. in ihren Arbeiten über stereoisomere Sulfonamide fest, daß die linksdrehende Form des N¹-Phenyläthylacetylsulfonamids eine stärkere antibakterielle Wirkung gegen Streptokokken besitzt als die rechtsdrehende Form und das Racemat.

Zur Synthese der beiden optischen Antipoden des Sulfanilylmethionindiäthylamids wurde vom d-(—) bzw. l-(+)-Methionin ausgegangen. Dadurch war es möglich, festzustellen, ob auf dem Herstellungswege die optische Aktivität der Präparate erhalten blieb oder ob Racemisierung eintrat. Als Ausgangsmaterial diente racemisches Methionin, das mit Hilfe des Ammoniumsalzes der α -Brom-d-campher- π -sulfonsäure gespalten wurde. Nach *Wheeler* und *Ingersoll*⁴⁾ wurden hierzu äquimolare Mengen Methionin und Sulfonat in der Wärme in 1—1,5 n-Salzsäure gelöst, worauf nach Stehen über Nacht das Salz aus l-Methionin und α -Brom-d-campher- π -sulfonsäure ausfiel. Zur Isolierung des freien l-Methionins wurde das Salz in heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Ammoniak

³⁾ B. *Samdahl* und B. *Berg*, Bull. Soc. chim. France, Mem. (5) 16, 461 (1949).

⁴⁾ G. P. *Wheeler* und A. W. *Ingersoll*, J. Amer. chem. Soc. 73, 4604 (1951).

auf p_H 6 eingestellt. Nach Zugabe von Methanol kristallisierte l-(+)-Methionin aus, das nach einmaligem Umkristallisieren aus einem Methanol-Wasser-Gemisch als schimmernde Kristallblättchen vom $[\alpha]_D^{18} + 23,39^\circ$ (n HCl) rein erhalten wurde.

Das Salz des d-(—)-Methionins mit der Sulfosäure konnte jedoch aus den Mutterlaugen nach Einengen, Ausfällen des Ammonchlorids mit absol. Alkohol und Einengen der alkoholischen Lösung nicht isoliert werden. Aufnehmen des Rückstands in Wasser und Zersetzung mit Ammoniak lieferte unreines d-Methionin, das durch Kristallisation aus 80%igem Methanol in drei Fraktionen vom Drehwert $[\alpha]_D^{14} - 17,65^\circ$, $[\alpha]_D^{16} - 17^\circ$ und $[\alpha]_D^{16} - 3,68^\circ$ zerlegt werden konnte. Der Drehwert der 1. Fraktion, der durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht mehr erhöht werden konnte, stimmte im wesentlichen mit den Angaben von *Wheeler* und *Ingersoll* überein. Es wurde daher nunmehr versucht, durch wiederholte Spaltung mit Ammonium- α -brom-d-campher- π -sulfonat aus dem unreinen Antipoden, das optisch reine d-(—)-Methionin zu gewinnen. Durch zwei- bis dreimalige Spaltung wurde dies erreicht und eine Verbindung vom Drehwert $[\alpha]_D^{16} - 23,24^\circ$ erhalten. Bemerkenswert ist, daß d-(—)-Methionin etwas süßlich, l-(+)-Methionin dagegen bitter schmeckt.

Zur Darstellung der optisch aktiven Sulfonamidderivate wurde der gleiche Weg eingeschlagen, wie bei der racemischen Verbindung beschrieben. Da die Gefahr bestand, daß bei der Reaktion nach Schotten-Baumann im alkalischen Medium Racemisierung eintritt, wurde zur Kontrolle je eine Probe l-(+)- und d-(—)-Methionin von konstantem Drehwert unter den gleichen Bedingungen wie bei der Kondensation behandelt. Beim l-(+)-Methionin lag nach zwei Stunden die spezifische Drehung um $0,9^\circ$ und bei d-(—)-Methionin um $1,3^\circ$ tiefer als vorher. Man kann daher wohl annehmen, daß bei der Schotten-Baumannschen Reaktion keine nennenswerte Racemisierung eintritt.

Sulfanilyl-l-(+)-methionindiäthylamid wurde in fast farblosen, wohlausgebildeten Nadeln erhalten und besitzt einen Schmelzpunkt von 167° . Die Rotationsdispersion wurde im 1-dm-Rohr bei einer Konzentration von $c = 10$ in 50%igem Alkohol bestimmt. Die erhaltenen Werte für Sulfanilyl-l-(+)-methionindiäthylamid betragen: $[\alpha]_C^{18} + 33,37$; $[\alpha]_D^{18} + 42,17$; $[\alpha]_{Hg}^{18} + 50,69$; $[\alpha]_F^{18} + 69,75$. Die Rotationsdispersion der unter den gleichen Bedingungen hergestellten linksdrehenden Verbindung zeigte dagegen wesentlich tiefer liegende spezifische Drehwerte: $[\alpha]_C^{19} - 19,91$; $[\alpha]_D^{19} - 25,51^\circ$; $[\alpha]_{Hg}^{19} - 31,40^\circ$; $[\alpha]_F^{19} - 42,99^\circ$. Die Derivate des d-(—)-Methionins mußten also danach auf dem Wege der präparativen Darstellung des d-(—)-Diäthylamids teilweise racemisiert worden sein. Es gelang aber schließlich auf dem gleichen Weg jedoch unter wesentlich schonenderen Bedingungen optisch reines Sulfanilyl-d-(—)-methionindiäthylamid darzustellen. Sein Schmelzpunkt beträgt 165 – 166° . Die spezifischen Drehwerte zeigten eine recht gute Übereinstimmung mit denen der rechtsdrehenden Form. Die graphische Darstellung der beiden Rotationsdispersionen veranschaulicht dieses deutlich.

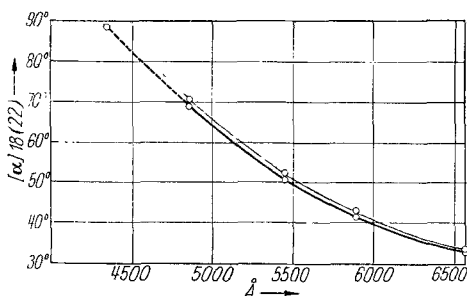


Abb. 1. Rotationsdispersionen für die l-(+)-
und d-(—)-Sulfanilylmethionindiäthylamide
—— l (+) Amid ——— d (—) Amid
(untere Kurve) (obere Kurve)

Die bakteriologische Untersuchung des Racemats und der optischen Antipoden*) erfolgte im Röhrentest, wobei ein halbsynthetisches Medium verwendet wurde. Die Höhe des Wachstums wurde durch Trübungsmessung im lichtelektrischen Kolorimeter nach B. Lange bestimmt. Alle drei Verbindungen wiesen keine großen Unterschiede bei der Wachstumshemmung von *Enterococcus Stei* auf. Eine Hemmung wurde bei einer Konzentration von 66 γ /ml beobachtet, jedoch konnte auch mit großen Mengen (ungefähr 250 γ /ml) kein vollständiger Wachstumsstillstand festgestellt werden. Unter gleichen Bedingungen hemmt Sulfathiazol schon bei 0,16 γ /ml deutlich und mit 0,66 γ /ml vollständig.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, der Fa. Dr. Kade, Pharmazeutische Fabrik, Berlin, für die tatkräftige Förderung dieser Untersuchungen zu danken.

Beschreibung der Versuche

Acetylsulfanilylmethionin

13 g (0,087 Mol) Methionin wurden mit 7 g (0,175 Mol) Natriumhydroxyd in 45 ml Wasser gelöst und unter Umschütteln portionsweise mit 20,5 g (0,087 Mol) trockenem Acetylsulfanilylchlorid versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde mit verdünnter Salzsäure auf p_H 2—3 eingestellt und über Nacht stehen gelassen. Das Kondensationsprodukt wurde abgesaugt, getrocknet und aus Wasser unter Zusatz von Norit umkristallisiert. Es bildet Büschel von Nadeln vom Schmp. 160,5—161°; Ausbeute 21 g = 70% der Theorie.

$C_{13}H_{18}O_5N_2S_2$ (356,25)	Ber.: C 45,08%	H 5,23%	N 8,09%
	Gef.: „ 45,06%	„ 5,30%	„ 8,17%

Sulfanilylmethionindiäthylester

40 g (0,11 Mol) Acetylsulfanilylmethionin wurden in 200 ml absol. Äthanol gelöst. In die Lösung wurde dann unter Eis-Kochsalz-Kühlung bis zur Sättigung trockener Chlor-

*) Durchgeführt von Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Wacker, Organ. chem. Inst. der Techn. Universität Berlin-Charlottenburg.

wasserstoff eingeleitet, wobei die Temperatur unter 5° gehalten wurde. Danach wurde das ausgeschiedene Esterhydrochlorid durch Zugabe von Äthanol in Lösung gebracht, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung des Chlorwasserstoffs mehrmals in Alkohol aufgenommen und die Lösung wieder im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Esterhydrochlorid wurde dann in Wasser suspendiert und bis zur schwach alkalischen Reaktion Ammoniak zugefügt. Das sich ausscheidende gummiartige Produkt wurde nach Reiben mit dem Glasstab fest. Nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Norit schied sich der Ester zunächst wieder ölig ab, kristallisierte aber beim allmählichen Abkühlen unter Rühren, Schmp. $77,5-78^{\circ}$; Ausbeute 31 g = 72% der Theorie.

$C_{15}H_{22}O_5N_2S_2$ (384,27)	Ber.: C 46,98%	H 6,02%	N 8,43%
	Gef.: „ 47,10%	„ 6,14%	„ 7,85%

Sulfanilylmethioninmethylester

Die Darstellung des Mylesters erfolgte analog der Darstellung des Äthylesters, jedoch bei höchstens $38,5^{\circ}$ und Eindampfen im Vakuum bei 30° . Nach viermaliger Zugabe von absol. Methanol und Eindampfen im Vakuum wurden 49 g Rohprodukt erhalten (theoretisch 45,6 g). Nach Aufnehmen des Esterhydrochlorids in Wasser und Neutralisation mit Ammoniak fiel der freie Ester aus. Er besitzt nach Umkristallisieren aus Wasser und wenig Aceton und dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser einen Schmelzpunkt von $113,5-115^{\circ}$.

$C_{14}H_{20}O_5N_2S_2$ (370,26)	Ber.: C 45,28%	H 5,66%	N 8,8%
	Gef.: „ 45,30%	„ 5,77%	„ 8,9%

Sulfanilylmethionindiäthylamid

90 g (0,234 Mol) Sulfanilylmethioninäthylester wurden mit 400 ml 33%igem wäßrigen Diäthylamin 20 Stunden in einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Rundkolben im Wasserbad auf 60° erhitzt. Danach wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat unter wiederholter Alkoholzugabe bei 40° im Vakuum eingedampft, bis der Kolbeninhalt erstarrte. Nach Absaugen wurde das Produkt mit wenig Alkohol zu einem Brei verrührt. Dieser wurde auf einer Nutsche abgesaugt und solange mit wenig Alkohol gewaschen, bis eine rein weiße Substanz zurückblieb. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum zur Trockne eingedampft und eine halbe Stunde in Alkohol mit Norit im Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde dann filtriert, im Vakuum bis zum Erstarren eingengt und der Kristallbrei wie vorstehend weiterbehandelt. Diese Prozedur wurde solange fortgesetzt, bis die erhaltene Kristallmenge weniger als 3 g betrug und nicht mehr farblos war. Die vereinigten Fraktionen des Sulfanilylmethionindiäthylamids wurden dann noch einmal mit wenig Alkohol verrieben, abgepreßt und getrocknet, Schmp. 146° ; Ausbeute 74 g = 72,5% der Theorie.

Das Diäthylamid kann auch durch Kristallisation aus Butanol oder Lösen in Aceton und Zugabe von absol. Äther bis zur Trübung gereinigt werden, jedoch sind diese Verfahren weniger geeignet. Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Kristallwasser und ist leicht wasserlöslich.

$C_{16}H_{25}O_3N_3S_2 \cdot H_2O$ (377,27)	Ber.: C 47,7%	H 7,16%
	Gef.: „ 47,7%	„ 7,59%

Spaltung von d,l-Methionin

a) l-(+)-Methionin

29,8 g (0,2 Mol) d,l-Methionin und 65,6 g (0,2 Mol) Ammonium- α -brom-d-campher- π -sulfonat wurden unter Rühren in 200 ml warme n-Salzsäure eingetragen. Nach beendeter

Zugabe wurde noch 15 Min. weiter erwärmt bis alles gelöst war und dann abgekühlt. Das nach Stehen über Nacht ausgeschiedene α -brom-d-campher- π -sulfonsaure Salz des l-(+)-Methionins wurde abgesaugt, aus 2,5 Teilen heißem Wasser umkristallisiert und getrocknet; $[\alpha]_D^{22} + 61,27^\circ$.

Zur Isolierung des l-(+)-Methionins wurden 44 g des Salzes in 180 ccm heißem Wasser gelöst und die Lösung mit halbkonzentriertem Ammoniak auf pH 6 eingestellt. Nach Abkühlen wurde mit der vierfachen Menge Methanol versetzt und 12 Stunden stehen gelassen. Nach Umkristallisieren aus 80%igem Methanol wurden 42–45% der Theorie (bezogen auf die insgesamt angewandte Menge Methionin) an l-(+)-Methionin mit dem Drehwert $[\alpha]_D^{18} + 23,39^\circ$ (n HCl) erhalten [Lit.⁴] $[\alpha]_D^{25} + 23,4^\circ$ (n HCl)].

b) d-(—)-Methionin

Die Filtrate mehrerer Spaltungsansätze der ersten Kristallfraktion wurden vereinigt und vorsichtig auf dem Wasserbad eingengt. Die auf diese Weise erhaltenen drei Kristallfraktionen erwiesen sich nach Umkristallisieren auf Grund ihres Drehwertes als mehr oder weniger reines Ammonium- α -brom-d-campher- π -sulfonat. Da durch weiteres Einengen der Lösung keine Kristallisation des d-(—)-Methioninsalzes erreicht wurde, wurde unter Alkoholzusatz zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit absol. Alkohol behandelt und das unlösliche Ammoniumchlorid abfiltriert. Danach wurde der Alkohol abgedampft, das Salz in Wasser aufgenommen und mit Ammoniak zerlegt. Nach Zugabe von Methanol fiel d-(—)-Methionin aus. Das Produkt war aber auch nach Umkristallisieren aus 80%igem Methanol optisch noch nicht rein. Die Verbindung ließ sich in drei Fraktionen aufspalten, von denen die reinste den Drehwert $[\alpha]_D^{16} - 17,95^\circ$ (n HCl) besaß [4] $[\alpha]_D^{25} - 17,5^\circ$ und $-19,2^\circ$ (n HCl)].

Zur weiteren Reinigung wurden 50 g der 1. Fraktion noch zweimal nach der oben beschriebenen Methode gespalten. Nach Absaugen der beiden ersten Kristallfraktionen und Aufarbeitung des Filtrats in der üblichen Weise wurde reines d-(—)-Methionin mit dem Drehwert $[\alpha]_D^{18} - 23,24^\circ$ (n HCl) erhalten; Ausbeute 15,5 g = 31% der Theorie (bezogen auf angewandtes d-(—)-Methionin).

Acetylsulfanilyl-l-(+)-methionin

Die Darstellung erfolgte wie bei der racemischen Verbindung angegeben; Schmp. $170,5^\circ$ bis 171° (Wasser); Ausbeute 90 g = 76% der Theorie; $[\alpha]_D^{20} + 19,14^\circ$ (c 5,172; Äthanol).

Um festzustellen, ob l-(+)-Methionin sich in 14%iger Natronlauge, wie sie bei der Kondensation verwandt wurde, nennenswert racemisiert, wurden 1,6 g l-(+)-Methionin in eine Lösung von 0,8 g Ätznatron in 6 ml Wasser eingetragen und 2 Stunden geschüttelt. Nach Fällern mit Salzsäure und Waschen mit Methanol besaß das l-(+)-Methionin einen Drehwert von $[\alpha]_D^{24} + 22,94$ gegenüber $[\alpha]_D^{20} + 23,8^\circ$ vor dem Versuch.

Acetylsulfanilyl-d-(—)-methionin

Darstellung wie vorstehend, jedoch unter 25° , Schmp. 170° (Wasser). Nach Behandlung mit 14%iger Natronlauge besitzt d-(—)-Methionin einen Drehwert von $[\alpha]_D^{22} - 15,60^\circ$ gegenüber $[\alpha]_D^{16} - 16,92^\circ$ vor der Umsetzung.

Sulfanilyl-1-(+)-methioninäthylester

34,6 g (0,1 Mol) Acetylsulfanilyl-1-(+)-methionin wurden in 250 ml absol. Alkohol gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt, so daß die Temperatur 30° nicht überstieg. Die Isolierung des Esters erfolgte wie bei der racemischen Verbindung beschrieben. Zu seiner Reinigung wurde er in Äthanol gelöst und die stark gekühlte Lösung tropfenweise bis zur bleibenden Trübung mit Wasser versetzt. Nach dreitägigem Stehen im Kühlschrank wurde der Ester als feinkristallines, farbloses Pulver vom Schmp. 113—114° erhalten; $[\alpha]_D^{21} + 1,15^\circ$ (c 1,740, Äthanol); $[\alpha]_D^{18} + 1,63^\circ$ (c 5,06, Aceton).

Die Verbindung ist leicht löslich in Äthanol und Propanol, fast unlöslich in Wasser.

Sulfanilyl-d-(—)-methioninäthylester

Die Darstellung des Esters erfolgte wie vorstehend beschrieben. Nach Ausfällen mit Ammoniak unter starker Kühlung fiel er als gelbliches Öl aus, das nach 15stdg. Stehen im Kühlschrank und häufigem Reiben mit dem Glasstab noch zum größten Teil eine klebrige, helle Masse blieb. Er wurde ohne weitere Reinigung zum Diäthylamid umgesetzt.

Sulfanilyl-1-(+)-methionindiäthylamid

Eine Mischung von 18,7 g (0,25 Mol) Diäthylamin in 57 ml Wasser und 21,5 g (0,06 Mol) Sulfanilyl-1-(+)-methioninäthylester wurden 24 Stunden auf 60° erwärmt und dann die Lösung unter wiederholter Alkoholzugabe zur Trockne eingedampft. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Butanol und einmal aus Propanol wurden Nadeln erhalten, die noch zweimal aus Alkohol unter Zusatz von Norit und viermal aus Äthanol umkristallisiert wurden. Auf diese Weise wurden fast farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 167° erhalten; Ausbeute 20,9 g = 91% der Theorie; $[\alpha]_D^{18} + 42,17^\circ$ (50%iges Äthanol).

Die Verbindung ist leicht wasserlöslich, schwerlöslich in kaltem Alkohol, Propanol, Butanol und Aceton und unlöslich in Äther. Sie kristallisiert mit einem Mol Kristallwasser.

$C_{15}H_{25}O_3N_3S \cdot H_2O$ (377,4)	Ber.: C 47,72%	H 7,20%	N 11,13%	S 16,98%
	Gef.: „ 47,74%	„ 7,26%	„ 10,87%	„ 16,94%

Sulfanilyl-d-(—)-methionindiäthylamid

Der rohe Sulfanilyl-d-(—)-methioninäthylester wurde in überschüssigem 33%igem wäßrigem Diäthylamin suspendiert und 15 Stunden lang auf dem Wasserbad auf 40—45° erwärmt. Das Filtrat wurde im Vakuum unter wiederholter Alkoholzugabe eingedampft und das Diäthylamid durch Kochen mit Äthanol-Propanol unter Zusatz von Norit und dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt, Schmp. 165—166°. Die Verbindung kristallisiert in Nadeln und besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{22} - 43,41^\circ$ (50%iger wäßriger Alkohol).