

16. 3-Methyl-cyclohexanol-(5)-1-carbonsäure:

3,2231 g 3-Methyl-cyclohexanon-(5)-1-carbonsäure wurden in 100 ml Methanol in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel bei 50° hydriert (Dauer der Hydrierung etwa 3 Tage).

Ber.: 463 ml H₂

Verbr.: 462 ml H₂ (760 mm Hg, 0° C).

Nach Filtration und Abziehen des Methanols wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und die Lösung mit Hilfe von Permutit RS (H-Form) vom Nickel befreit, das sich im Verlauf der Reaktion gelöst hatte.

Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand zweimal aus Wasser und zweimal aus Äther umkristallisiert. Fp. 137°. 0,0260 g (0,164 mMol) verbrauchten 1,65 ml 0,1 n KOH (0,165 mMol).

C₈H₁₄O₃ (158,19)

Ber.: C 60,74%

H 8,92%

Gef.: „ 59,80%

„ 8,75%.

Anschrift: Prof. Dr. K. E. Schulte, Pharmaz. Inst. der FU. Berlin, Technolog. Abt., Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Str. 2—4.

1628. Horst Baganz, Horst Peißker und Gerhard Beier

Wasserlösliche Sulfonamide

IV. Mitteilung *): Darstellung von Sulfanilylsarkosindiäthylamid und p-Nitrobenzolsulfonylaminosäure-isonicotinoylhydrazinen

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

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Bei der Umsetzung von Glycin mit Formaldehyd in salzsaurer Lösung wurde festgestellt, daß entgegen den Angaben von W. Löb¹⁾ nicht Methylen-bis-glycin, sondern Sarkosin gebildet wird. Diese Reaktion hat eine gewisse Parallele in der von Eschweiler²⁾ durchgeführten Darstellung von Trimethylamin durch Umsetzung von Ammoniumchlorid mit Formaldehyd unter Druck. A. Bolaffi³⁾ stellte unter biologischen Bedingungen ebenfalls eine methylierende Wirkung von Formaldehyd auf Glycin fest.

Auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse wurde folgende Arbeitshypothese aufgestellt: Im Sinne einer säurekatalysierten Aminomethylierung geht Glycin mit Formaldehyd über eine N-Methylolverbindung in ein metastabiles Carbeniumimmonium-Ion (A) über, das mit einem zweiten Molekül Formaldehyd unter Bildung der Struktur (B) reagiert. Unter Wasseranlagerung bildet (B) eine N,N-Dimethylolverbindung (C), die schließlich durch intramolekulare Reaktion in Sarkosinhydrochlorid übergeht.

*) III. Mitt. H. Baganz, H. Baganz und H. Uhle, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 571 (1957).

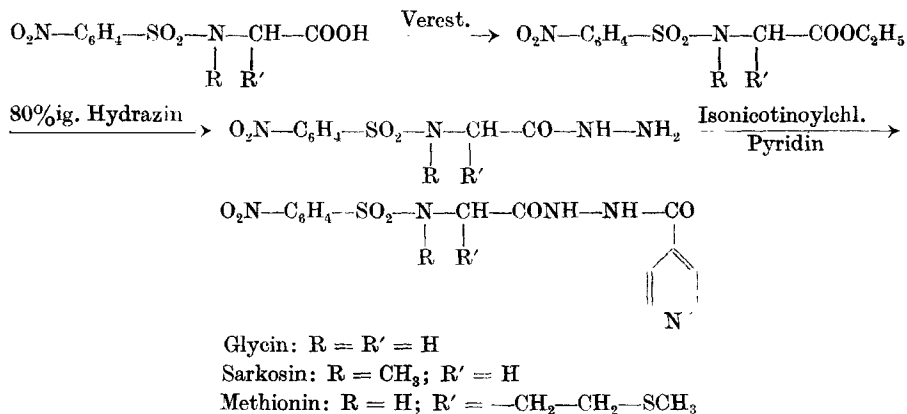
¹⁾ W. Löb, Biol. Z. 51, 122.

²⁾ W. Eschweiler, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 880 (1905).

³⁾ A. Bolaffi, Biochem. Therap. sperim. 22. 107—123 (1935).

Umsetzung von Aminosäuren mit Isonicotinsäurehydrazid Verbindungen entstehen, die im allgemeinen Wirksamkeit gegen Tuberkelbazillen entfalten. Dabei steigert der Aminosäuregehalt des Moleküls zum Teil wesentlich die Verträglichkeit der Präparate. Allerdings wurde in einigen Fällen auch eine Wirkungsverminderung gegenüber Isonicotinsäurehydrazid beobachtet.

Zur Synthese von 1-[p-Nitrobenzolsulfonylamino]-2-isonicotinoylhydrazinen wurden ausgehend von p-Nitrobenzolsulfonylglycin bzw. -methionin oder -sarkosin über die Ester die Hydrazide dargestellt. Durch Reaktion mit Isonicotinoylchlorid-hydrochlorid wurden dann aus den Hydraziden in guter Ausbeute 1-[p-Nitrobenzolsulfonylglycyl]-, 1-[p-Nitrobenzolsulfonylsarkosyl]- und 1-[p-Nitrobenzolsulfonylmethionyl]-2-isonicotinoylhydrazin erhalten.



Von den drei Verbindungen war das Sarkosinderivat am schwersten in Wasser löslich. Das Glycin- und Methioninderivat konnte in ein beständiges Hydrochlorid übergeführt werden, die beide gut wasserlöslich sind. Das Hydrochlorid des Sarkosinderivates unterliegt dagegen in Lösung allmählich der Hydrolyse unter Rückbildung der freien Base.

Durch Reaktion von Sulfanilylglycin- bzw. -methioninäthylester mit Hydrazinhydrat wurden die entsprechenden Sulfanilylamino-säurehydrazide erhalten. Sulfanilylglycinhydrazid wurde auch durch katalytische Reduktion von p-Nitrobenzolsulfonylglycinhydrazid in absol. Äthanol in Gegenwart von 80%igem Hydrazinhydrat und Palladiumkohle dargestellt⁸⁾.

Die wachstumshemmende Wirkung von 1-[p-Nitrobenzolsulfonylglycyl]-2-isonicotinoylhydrazinhydrochlorid und Sulfanilylglycinhydrazid gegen eine große Zahl von grampositiven und gramnegativen Kokken sowie Coli-, Salmonella-, Coryne- und Pseudomonasbakterien wurde im Vergleich mit bekannten Sulfonamiden und Antibiotica auf festen Nährböden getestet. Beide Präparate waren etwa gleich wirksam, blieben aber hinter den Vergleichspräparaten zurück. Die Prüfung auf antituberkulöse Wirkung erfolgte auf Hohn-Spezialnährböden in

⁸⁾ S. Pietra, Ann. di Chim. Vol. 45, 850 (1955).

Schrägröhrchen. Die Verbindungen erwiesen sich als bedeutend schwächer wirksam als die zum Vergleich herangezogenen üblichen Tuberkulosemittel.

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

Beschreibung der Versuche

Sarkosinhydrochlorid aus Glycin

37,5 g Glycin ($\frac{1}{2}$ Mol) wurden in einem 1-Liter-Rundkolben mit 250 ml 25%iger wäßriger Salzsäure und 180 ml 35%igem Formalin 5 Stunden unter kräftigem Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum weitgehend eingengt, wobei ein gelber Sirup zurückblieb, der nach ungefähr 2 Stunden erstarrte. Nach Umkristallisieren des Rückstands aus 150 ml Äthanol wurde eine Verbindung vom Schmp. 165—168° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit Sarkosinhydrochlorid, das aus Sarkosin durch Eindunsten mit konzentrierter Salzsäure dargestellt wurde, zeigte keine Depression; Ausbeute 44—47 g = 70—75% der Theorie [Lit.⁹⁾ Schmp. 168—170°].

Acetylsulfanilylsarkosin

12,5 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Sarkosinhydrochlorid wurden in einem 400-ml-Becherglas mit 50 ml Wasser unter Rühren auf einem Magnetrührer gelöst. Dann wurden 12 g ($\frac{3}{10}$ Mol) Natriumhydroxyd unter Rühren dazugegeben und die Lösung mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt. Der ungefähr 30° warmen Lösung wurden dann 40 g technisches Acetylsulfanilylchlorid mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 40% portionsweise zugesetzt, wobei die Temperatur auf 50—60° anstieg. Nach 1stdg. Rühren und Erkalten wurde die Lösung mit konz. Salzsäure auf p_H 2 eingestellt. Nach weiterem Rühren schied sich die Säure aus der Lösung ab, Schmp. 216—218° (Wasser); Ausbeute 20—25 g = 70—80% der Theorie.

$C_{11}H_{14}O_5N_2S$ (296,3)	Ber.: C 46,15%	H 4,93%	S 11,2%
	Gef.: „ 46,26%	„ 5,07%	„ 11,32%

Sulfanilylsarkosinäthylester

14,3 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Acetylsulfanilylsarkosin wurden mit 140 ml 15%iger alkoholischer Salzsäure überschichtet und langsam bis zum gelinden Rückfluß angeheizt. Nach 2 Stunden war die Substanz in Lösung gegangen. Dann wurde das stark nach Essigester riechende Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, wobei sich das Hydrochlorid (17 g) ausschied.

Das freie Amin wurde durch Eintragen des Hydrochlorids in eine Lösung von 20 g Natriumacetat in 100 ml Wasser erhalten; Schmp. 112—113° (Nadeln aus Wasser) [Lit.¹⁰⁾ Schmp. 115°]; Ausbeute 10—11 g = 74—81,5% der Theorie.

$C_{11}H_{16}O_4N_2S$ (272,3)	Ber.: C 48,52%	H 5,92%	N 10,29%	S 11,78%
	Gef.: „ 48,34%	„ 5,83%	„ 10,4%	„ 11,83%

Sulfanilylsarkosindiäthylamid

13,6 g ($\frac{1}{20}$ Mol) Sulfanilylsarkosinäthylester wurden mit 40 ml 50%iger wäßriger Diäthylaminlösung versetzt und bis zur Lösung erwärmt. Die Lösung blieb dann 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen und wurde unter mehrmaligem Zusatz von Äthanol im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende Sirup erstarrte allmählich in der Kälte. Der nunmehr feste Rückstand wurde in Äthanol heiß gelöst und langsam abgekühlt, wobei sich das Amid kristallin abschied. Um miteingeschlossene Verunreinigungen zu entfernen, wurde noch dreimal aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Die Ver-

⁹⁾ H. Scheibler und H. Neef, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1504 (1926).

¹⁰⁾ W. Cocker, J. chem. Soc. [London] 1940, 1576.

bindung kristallisiert mit 2 Mol Kristallwasser und besitzt einen Schmelzpunkt von 155—156°; Ausbeute 7—8 g = 41,8 bis 47,7% der Theorie.

$C_{13}H_{25}O_5N_3S$ (335,4)	Ber.: C 46,85%	H 7,51%	N 12,53%	S 9,56%
	Gef.: „ 47,11%	„ 7,23%	„ 12,11%	„ 9,99%

p-Nitrobenzolsulfonylsarkosin

12,5 g ($1/10$ Mol) Sarkosinhydrochlorid wurden in einem 400-ml-Becherglas, das sich auf einem Magnetrührer befindet, mit 50 ml Wasser übergossen und unter Rühren mit 12 g Natriumhydroxyd (0,3 Mol) versetzt. In die nun ungefähr 35° warme Lösung wurden 30 g technisches p-Nitrobenzolsulfochlorid von 75%iger Reinheit eingetragen, wobei die Temperatur auf 50—60° anstieg. Unter Rühren wurde auf 40° abgekühlt und vom unlöslichen p,p'-Dinitrodibenzoldisulfoxyd abgesaugt. Das Filtrat wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und dann auf pH 2 mit konz. Salzsäure eingestellt, wobei die Verbindung auskristallisierte; Schmp. 183—184° (Wasser). Ausbeute 23—25 g = 84—91% der Theorie.

$C_9H_{10}O_6N_2S$ (274,2)	Ber.: C 39,41%	H 3,67%	S 11,69%
	Gef.: „ 39,46%	„ 3,70%	„ 11,58%

p-Nitrobenzolsulfonylsarkosinäthylester

13,7 g (0,05 Mol) p-Nitrobenzolsulfonylsarkosin wurden in einem 250-ml-Rundkolben mit 140 ml 10%iger alkoholischer Salzsäure übergossen und langsam erhitzt. Bei 2stdg. Sieden am Rückfluß ging die Verbindung in Lösung und wurde nach dem Erkalten auf 250 g Eis gegossen. Danach wurde solange gerührt, bis der anfangs schmierige Niederschlag kristallin erstarrte. Sobald alles Eis geschmolzen war, wurde abgesaugt und aus Äthanol-Petroläther umkristallisiert, Schmp. 68—70°. Ausbeute 12—13 g = 79,5—86% der Theorie.

$C_{11}H_{14}O_6N_2S$ (302,3) Mol.-Gew.-Bestimmung nach *Rast* 325,5

Ber.: C 43,7%	H 4,67%	N 9,27%	S 10,6%
Gef.: „ 43,92%	„ 4,72%	„ 9,4%	„ 10,66%

p-Nitrobenzolsulfonylsarkosindiäthylamid

15 g ($1/20$ Mol) p-Nitrobenzolsulfonylsarkosinäthylester wurden mit 40 ml 50%igem wäßrigem Diäthylamin übergossen und bis zur völligen Lösung erwärmt. Die Lösung blieb dann bei Zimmertemperatur 36 Stunden stehen und wurde anschließend im Vakuum eingedampft, wobei 18 g des Diäthylamids in feinen Nadeln auskristallisierten. Die Substanz wurde mehrmals aus Propanol mit etwas Aktivkohle umkristallisiert und in Form von Schuppen isoliert. p-Nitrobenzolsulfonylsarkosindiäthylamid ist wasserlöslich und muß vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Es enthält 1 Mol Kristallwasser. Bei der Schmelzpunktsbestimmung findet ab 150° kontinuierlich Kristallwasserabgabe statt, bis die Substanz bei 173—175° unter Aufschäumen schmilzt. Ausbeute 10 g = 57,5% der Theorie.

$C_{13}H_{21}O_6N_3S$ (347,4)	Ber.: C 44,98%	H 6,1%	N 12,1%
	Gef.: „ 45,24%	„ 6,14%	„ 11,99%

p-Nitrobenzolsulfonyl-aminosäurehydrazide

Die Darstellung der p-Nitrobenzolsulfonyl-aminosäurehydrazide erfolgte durch Lösen von $1/20$ Mol des entsprechenden p-Nitrobenzolsulfonyl-aminosäureäthylesters in 50 ml heißem Äthanol und Zugabe von 10 ml 80%igem Hydrazinhydrat. Nach kurzem Aufkochen wurde die Lösung langsam auf Zimmertemperatur abgekühlt und nach Stehen über Nacht das ausgeschiedene Hydrazid abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

p-Nitrobenzolsulfonyl-sarkosinhydrazid

Schmp. 173—175°, Ausbeute 94—98%.

$C_8H_{12}O_5N_4S$ (288,3)	Ber.: C 37,55%	H 4,19%	N 19,45%	S 11,12%
	Gef.: „ 37,65%	„ 4,43%	„ 19,82%	„ 11,16%

p-Nitrobenzolsulfonyl-glycinhydrazid

Gelbliche Nadeln vom Schmp. 194° (Zers.), Ausbeute 97,9%.

$C_8H_{10}O_5N_4S$ (274,25)	Ber.: C 35,03%	H 3,68%	N 20,43%	S 11,69%
	Gef.: „ 35,27%	„ 3,95%	„ 20,48%	„ 11,86%

p-Nitrobenzolsulfonyl-methioninhydrazid

Schmp. 157,5°, Ausbeute 83,4%.

$C_{11}H_{16}O_5N_4S_2$ (348,5)	Ber.: C 37,65%	H 4,63%	N 16,08%	S 18,4%
	Gef.: „ 37,68%	„ 4,84%	„ 16,45%	„ 18,47%

Sulfanilylglycinhydrazid

a) 58 g ($\frac{1}{5}$ Mol) Sulfanilylglycinäthylester wurden in 250 ml heißem absol. Äthanol gelöst, mit 15 ml 80%igem Hydrazinhydrat versetzt und 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Darauf ließ man das Reaktionsgemisch über Nacht stehen, wobei der Kolbeninhalt völlig erstarrte. Nach Absaugen wurde mit wenig Alkohol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 159°. Die Rohausbeute betrug 54 g = 97,5% der Theorie.

b) 4 g p-Nitrobenzolsulfonylglycinhydrazid wurden in 50 ml Äthanol und 15 ml 80%igem Hydrazinhydrat aufgeschlämmt und auf 45—50° erwärmt. Darauf gab man unter Umschütteln 0,25 g 5%ige Palladiumtierkohle hinzu, worauf eine heftige Reaktion eintrat, die nach etwa 10 Min. beendet war. Danach wurde noch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, filtriert und der Alkohol im Vakuum auf dem Wasserbad vertrieben. Durch wiederholte Zugabe von Alkohol und Eindampfen wurde überschüssiges Hydrazinhydrat entfernt und schließlich zur Trockne eingedampft und mit Alkohol angerieben; Ausbeute 3,6 g = 98,4% der Theorie. Nach Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Norit wurde eine Verbindung vom Schmp. 159° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit der nach a) erhaltenen Verbindung wies keine Depression auf.

$C_8H_{12}O_3N_4S$ (244,27)	Ber.: C 39,30%	H 4,95%	N 22,97%	S 13,11%
	Gef.: „ 39,43%	„ 4,87%	„ 23,04%	„ 12,89%

Die Verbindung kristallisiert in farblosen, glänzenden Nadeln, die sehr leicht löslich in Dimethylformamid, wenig löslich in Wasser und schwer löslich in Methanol und Äthanol sind.

Sulfanilylmethioninhydrazid

13 g (0,0475 Mol) Sulfanilylmethioninäthylester wurden in 50 ml heißem absol. Alkohol gelöst und mit 4 ml 80%igem Hydrazinhydrat $1\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Stehen über Nacht wurde langsam mit 500 ml Äther unter Rühren versetzt, wobei 5 g = 40% der Theorie (bezogen auf angewandten Ester) des Sulfanilylmethioninhydrazids ausfielen (69,5% bezogen auf umgesetzten Ester); Schmp. 143° (Wasser).

$C_{11}H_{18}O_3N_4S_2$ (318,41)	Ber.: C 41,5%	H 5,67%	S 20,15%
	Gef.: „ 41,70%	„ 5,40%	„ 20,40%

1-[p-Nitrobenzolsulfonylamino-säure]-2-isonicotinoylhydrazine

a) In einem 250-ml-Dreihalskolben, der mit Rührer, Thermometer und Chlorcalciumrohr versehen war, wurde $\frac{1}{20}$ Mol des entsprechenden p-Nitrobenzolsulfonylamino-säurehydrazids in 100 ml wasserfreiem Pyridin mit $\frac{1}{20}$ Mol Isonicotinoylchloridhydrochlorid unter Rühren und Wasserkühlung versetzt, so daß die Temperatur nicht über 40° anstieg. Nach weiterem 3stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde auf 1000 g Eis gegossen, intensiv mit dem Glasstab gerührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

b) 0,1 Mol der entsprechenden p-Nitrobenzolsulfonylaminosäure wurden in 200 ml absol. Chloroform gelöst und mit 0,1 Mol Triäthylamin versetzt. Zu der Lösung wurde dann 0,1 Mol Chlorameisensäureäthylester allmählich zugegeben, so daß die Temperatur 35° nicht überstieg. Nach Abkühlen unter Rühren wurde 0,1 Mol Isonicotinsäurehydrazid bei höchstens 35° zugefügt und das Gemisch 2 Stunden gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde zweimal mit je 150 ml 2n-Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden mit Äther extrahiert und anschließend die wäßrige Lösung mit Natronlauge auf p_H 5—5,2 eingestellt.

Die Darstellung der Hydrochloride erfolgte durch Lösen der Hydrazine bei 40° in einem Gemisch der berechneten Menge 1/10n alkoholischer Salzsäure mit dem gleichen Volumen destilliertem Wasser und Eindampfen im Vakuum bei 40° unter wiederholter Alkoholzugabe: 1-[p-Nitrobenzolsulfonylsarkosyl]-2-isonicotinoylhydrazin. Schmp. 185—186° (Äthanol); Ausbeute 69—71% nach a).

$C_{15}H_{15}O_6N_5S$ (393,4)	Ber.: C 45,8%	H 3,84%	N 17,8%	S 8,15%
	Gef.: „ 45,81%	„ 4,14%	„ 17,54%	„ 8,09%

1-[p-Nitrobenzolsulfonylglycyl]-2-isonicotinoylhydrazin

Die Darstellung erfolgte nach a), jedoch wurde nach Zugabe des Isonicotinoylchloridhydrochlorids 2 Stunden auf 60° erhitzt und nach dem Erkalten mit 1 Liter Wasser verdünnt. Das hierbei zunächst ölig ausfallende 1,2-Bis-[p-Nitrobenzolsulfonylglycyl]-hydrazin wurde abgetrennt und aus Wasser unter Zusatz von Norit umkristallisiert; Schmp. 249—250°.

$C_{16}H_{16}O_{10}N_6S_2$ (516,46)	Ber.: C 37,18%	H 3,12%	N 16,28%	S 12,39%
	Gef.: „ 37,41%	„ 3,03%	„ 15,95%	„ 12,44%

Einstellen des Filtrats mit festem Kaliumcarbonat auf p_H 8, Eindampfen im Vakuum unter wiederholter Wasserzugabe, Lösen des Rückstands in 750 ml Wasser und Einstellen mit konz. Salzsäure auf p_H 4 führte zur Abscheidung von 1-[p-Nitrobenzolsulfonylglycyl]-2-isonicotinoylhydrazin; Schmp. 209° (Wasser); Ausbeute 79%, nach b) 39,6% der Theorie.

$C_{14}H_{13}O_6N_5S$ (379,34)	Ber.: C 44,35%	H 3,46%	N 18,48%	S 8,46%
	Gef.: „ 44,23%	„ 3,28%	„ 18,21%	„ 8,51%

Hydrochlorid:

Zersetzt sich bei 218° nach Sintern bei 168°; Ausbeute 93%.

Ber.: Cl 8,54%	Gef.: Cl 8,87%
----------------	----------------

1-[p-Nitrobenzolsulfonylmethionyl]-2-isonicotinoylhydrazin

Die Darstellung erfolgte wie unter a) angegeben, jedoch durch 2stdg. Erwärmen auf 60° nach Zugabe des Säurechlorids und Gießen in 1 Liter Wasser nach dem Erkalten. Das sich abscheidende Öl erstarrte nach Kühlen und Behandlung mit Äther und wurde aus wenig Alkohol umkristallisiert. Die Verbindung wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol in Form von gelblichen Nadeln vom Schmp. 199—200° erhalten.

Durch Einstellen der Mutterlauge auf p_H 8, Einengen unter wiederholter Wasserzugabe auf 200 ml, Einstellen mit konz. Salzsäure auf p_H 6 und Sättigung mit Kochsalz wurde eine weitere Menge der Verbindung isoliert. Gesamtausbeute 48,5%, nach b) 25,2%.

$C_{17}H_{19}O_6N_5S_2$ (453,48)	Ber.: C 45,10%	H 4,23%	N 15,95%	
	Gef.: „ 45,24%	„ 4,50%	„ 15,47%	

Hydrochlorid:

Zersetzt sich bei 129° unter Aufschäumen. Ausbeute 92%.

Ber.: Cl 7,24%	Gef.: Cl 7,09%
----------------	----------------

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