

b) Aus (I) und Piperidin. 4,3 g 2-(Brom-methyl)-indan wurden in 25 cm³ absolutem Benzol gelöst, diese Lösung wurde mit 3,8 g Piperidin versetzt und zum Sieden erhitzt. Es schied sich bald feine Krystalle von Piperidin-hydrobromid aus. Nach 4-stündiger Reaktionsdauer wurden diese abgenutscht, der Rückstand mit Benzol ausgewaschen und aus dem Filtrat die basischen Anteile durch 3-maliges Schütteln mit 5 cm³ 2-n. Salzsäurelösung ausgezogen. Hierauf wurde der salzsaure Auszug mit Ammoniaklösung alkalisiert, das ausfallende Öl in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Pottasche getrocknet, eingedampft und der Rückstand der Destillation unterworfen. Die Fraktion vom Sdp._{0,6 mm} 130—132° lieferte ein Hydrochlorid vom scharfen Smp. 224°. Im Gemisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt konnte keine Schmelzpunkts-erniedrigung beobachtet werden.

4,060 mg Subst. gaben 10,68 mg CO₂ und 3,24 mg H₂O

C ₁₅ H ₂₂ NCl	Ber. C 71,65	H 8,77%
	Gef. ,, 71,80	,, 8,93%

Die Analysen wurden unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel* in unserer analytischen Abteilung ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

212. Über stickstoffhaltige Derivate der Methionsäure

von **B. H. Ringier.**

(26. X. 44.)

*G. Schroeter*¹⁾ hat eine grosse Zahl funktioneller Derivate der Methionsäure (Methylen-disulfonsäure) von der Formel I dargestellt und die grundsätzlichen Möglichkeiten der Verwendung dieser Säure für Synthesen beschrieben. Auf ihn geht auch die Ausarbeitung eines Verfahrens zur Darstellung reiner Methionsäure in grösseren Mengen zurück. Seine Ergebnisse sind, soweit sie hier interessieren, kurz die folgenden:

1. Methionsäure-alkylester stellen ganz unbeständige Körper dar; sie werden schon in kaltem Wasser verseift.
2. Methionsäure-arylester dagegen sind äusserst beständig. Selbst mit starker Lauge werden sie nur sehr langsam und dann schliesslich unter Abspaltung von SO₂ verseift. Sie haben phenolischen Charakter, bilden z. B. wasserlösliche Alkalisalze und weisen eine gewisse Desinfektionswirkung auf.
3. Methionsäure-amid sowie dessen N-Alkylderivate sind beständige, krystallisierte Verbindungen. Ihre Darstellung gelingt häufig durch Umsetzung von Alkylaminen mit den beständigen Arylestern der Säure I, nicht aber durch Einwirkung dieser Basen auf das Methionsäure-chlorid.
4. Aus dem Methionsäure-chlorid lassen sich dagegen die Methionsäure-anilide gewinnen. Auch sie sind äusserst beständige Verbindungen, schwer verseifbar, selbst in starken Säuren und bilden, zufolge ihres phenolischen Charakters, wasserlösliche Alkalisalze.

¹⁾ *G. Schroeter*, A. **418**, 161 (1919).

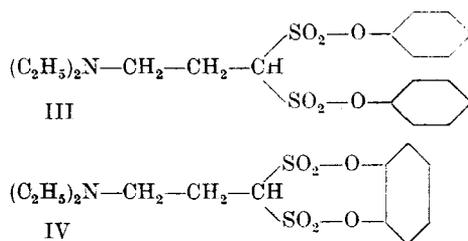
5. Dank der aktivierten Methylengruppe bilden die niederen Methionsäure-arylester und -alkylanilide benzollösliche Metallverbindungen, welche den Eintritt von Alkylgruppen, Halogen- und Acylresten erlauben.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit wurde ein Teil der Arbeiten aus *Schroeters's* Versuchsreihen reproduziert und in Übereinstimmung mit den zitierten Ergebnissen befunden. Als Lösungsmittel gelangte dabei Tetrachloräthan zur Anwendung an Stelle des von *Schroeter* empfohlenen Toluols.

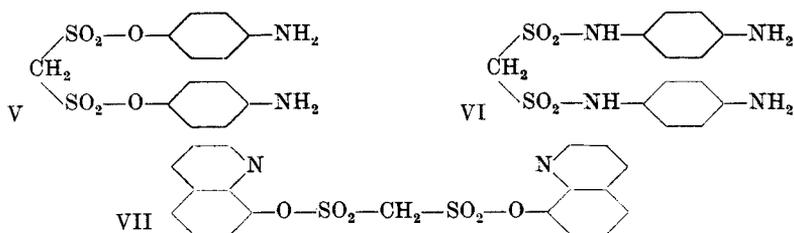
Bezüglich der Beweglichkeit des Wasserstoffes an der Methylengruppe steht die Disulfonsäure I (Methionsäure) in Analogie zur entsprechenden Dicarbonsäure II (Malonsäure). In Ausnützung dieser Eigenschaft hatte *Schroeter* am Methylenkohlenstoff Substitutionen durch einfache Alkyl- und Alkylengruppen, sowie durch Halogen- und Acylreste ausgeführt.



In Weiterentwicklung dieses Gedankens wurde in der hier vorliegenden Arbeit zunächst versucht, einen basischen Substituenten in die Methylengruppe von Arylestern der Methionsäure einzuführen. Als Beispiel kam der Diäthylamino-äthylrest zur Anwendung. Ich gelangte so zu dem gut krystallisierenden Diäthylaminoäthyl-methionsäure-diphenylester (III) und zum Diäthylaminoäthyl-methionsäure-brenzcatechinester (IV). Die Synthese hat aber nicht allgemeine Gültigkeit; nur die einfachsten Arylester der Methionsäure erwiesen sich als der Substitution durch basische Alkyle fähig. So war diese überall dort nicht durchführbar, wo die Arylgruppen ihrerseits schon stickstoffhaltige Substituenten oder Ringstickstoff trugen, und zwar gleichgültig, ob dieser Stickstoff in sauren oder basischen Gruppen vorlag.

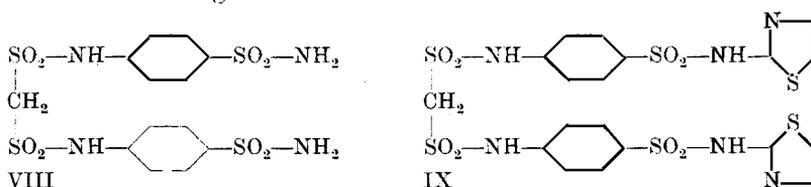


Eine zweite Gruppe von Derivaten bezweckte die Gewinnung basischer Abkömmlinge von Methionsäure-arylestern, welche den Stickstoff am Arylkern tragen. So stellte ich den Methionsäure-4,4'-diamino-diphenylester (V) und als Vertreter von Arylestern mit heterocyclischem Stickstoff den Methionsäure-dichinolyester (VII) dar.



Zu der Verbindung V kam ich durch Einwirkung von Acetaminophenol auf Methionsäure-chlorid in Anwesenheit von Pyridin als Kondensationsmittel und anschliessender alkalischer Verseifung der Acetylaminogruppen. Die Darstellung des Esters von der Formel VII erfolgte in gleicher Weise aus dem 8-Oxy-chinolin. In der Literatur ist das Methionsäure-4,4'-diaminodiphenyl-diamid (VI)¹⁾ erwähnt. Es wurde hier aus der entsprechenden Dinitroverbindung auf einem anderen Weg, nämlich durch Reduktion mittels Natriumdithionit bereitet. Wie zu erwarten, ist die alkalische Lösung dieses 4-Amino-anilids instabil; beim Stehen an der Luft erleidet die Verbindung Oxydation zu Chinon.

In den Methionsäure-amiden der Sulfanilamidreihe liegt eine dritte, im Rahmen dieser Untersuchung liegende Gruppe von Derivaten vor. Ich habe zwei bekannte Sulfanilamide, das einfache p-Amino-phenyl-sulfonamid und das Sulfathiazol (Cibazol) mit Methionsäure-chlorid umgesetzt. Die dabei entstandenen Verbindungen VIII und IX, das Methionsäure-4,4'-di-amidosulfondiphenyl-diamid und das Methionsäure-4,4'-di-thiazolylamid-sulfondiphenyl-diamid, bilden leicht lösliche Alkalisalze. Das Sulfathiazol büsst aber in Verbindung mit Methionsäure seine chemotherapeutischen Eigenschaften vollständig ein.



Schliesslich wurden, ausgehend von den Aminoverbindungen V und VI, auch einige Azofarbstoffe hergestellt. Wie das Amino-anilid VI, so lässt sich auch der Amino-arylester V in salzsaurer Lösung ohne Schwierigkeit diazotieren und hierauf in alkalischer Lösung kuppeln. Als Kupplungskomponenten kamen α -Naphthol, R-Säure und Acetyl-H-Säure zur Anwendung. Die erhaltenen roten und violetten Farbstoffe liessen sich alle mehr oder weniger leicht isolieren. Hier sei noch erwähnt, dass die Diazoniumsalze beider

¹⁾ G. T. Morgan und Mitarb., Soc. 97, 58 (1910).

Verbindungen mit Naphthylaminsulfonsäuren selbst in stark alkalischer Umgebung nur sehr unvollständig kuppeln. Die Kupplung gelingt jedoch leicht, wenn acetylierte Naphthylaminsulfonsäuren zur Anwendung kommen.

Experimenteller Teil.

Diäthylaminoäthyl-methionsäure-diphenylester (III).

Man trug in die Lösung von 19 g Methionsäure-diphenylester (dargestellt nach *Schroeter*: loc. cit.) und 100 cm³ Toluol, 1,32 g Natrium ein und erhitze den Kolben am Rückflusskühler bis zum Verschwinden des Natriums. Hierauf versetzte man die Lösung bei Siedehitze unter mechanischem Rühren in einer Operation mit 25 g Diäthylamino-äthylchlorid, verdünnt mit 25 cm³ Toluol. Nachdem die Reaktion nachgelassen hatte, kochte man einige Minuten weiter, liess erkalten und filtrierte vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab. Die Lösung wurde hierauf im Vakuum konzentriert, mit 1,5 Liter Wasser und 10 cm³ konz. Salzsäure versetzt und zur Entfernung des Ausgangsmaterials gut ausgeäthert. Nach Zusatz weiterer 300 cm³ konz. Salzsäure krystallisierte das Hydrochlorid des Diäthylamino-methionsäure-diphenylesters beim Stehen über Nacht in weissen Flocken aus. Smp. 142—145°. Die Ausbeute betrug 11,6 g. Aus dem Hydrochlorid liess sich die Base durch Soda leicht in Freiheit setzen. Ihr Schmelzpunkt lag bei 90°.

4,201 mg Subst. gaben 0,127 cm³ N₂ (22°, 736 mm)
 C₁₉H₂₅O₆NS₂ Ber. N 3,27 Gef. N 3,39%

Diäthylaminoäthyl-methionsäure-brenzcatechinester (IV).

Zu der Lösung von 10 g Brenzcatechin in 15 cm³ Tetrachloräthan und 7,2 g Pyridin liess man bei Zimmertemperatur 9,7 g Methionsäure-chlorid, verdünnt mit 10 cm³ Tetrachloräthan, eintropfen. Der starken Selbsterwärmung wurde durch Kühlen von aussen begegnet. Schliesslich erwärmte man das Reaktionskölbchen noch 2 Stunden auf 70° und liess langsam abkühlen. Bei mehrstündigem Stehen krystallisierte der Ester des Brenzcatechins in grosser Reinheit aus. Man filtrierte ihn auf der Nutsche ab und wusch ihn mit Äther, worin er vollständig unlöslich war, nach. Sein Schmelzpunkt lag bei 195—200°. Ausbeute 6,6 g.

4,853 mg Subst. gaben 5,99 mg CO₂ und 1,08 mg H₂O
 C₇H₈O₆S₂ Ber. C 33,60 H 2,40%
 Gef. „ 33,68 „ 2,48%

Von dieser Methylenverbindung wurden 10,9 g in 20 cm³ Wasser und 5 g NaOH gelöst. Man fügte 100 cm³ Aceton hinzu und liess in die Lösung bei Eiskühlung unter Rühren 15 g Chloräthyl-diäthylamin-hydrochlorid in 20 cm³ Wasser eintropfen. Man erwärmte hierauf allmählich auf 120°, belies die Reaktionsmischung 2 Stunden bei dieser Temperatur, filtrierte nach dem Erkalten von den ausgeschiedenen, anorganischen Salzen ab und destillierte das Lösungsmittel im Vakuum weg. Der Trockenrückstand wurde samt den anorganischen Salzen mit 500 cm³ 1-n. Salzsäure ausgekocht. Man filtrierte heiss und schüttelte den HCl-Auszug nach dem Erkalten mit Äther aus. Schliesslich wurde er stark konzentriert und der Krystallisation überlassen. Das sehr schön krystallisierte Hydrochlorid des Diäthylaminoäthyl-methionsäure-brenzcatechinesters liess sich aus Alkohol umkrystallisieren. Die Ausbeute betrug 6,5 g. Die Base selber liess sich aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids durch Soda ausfällen und hierauf ausäthern. Ihr Schmelzpunkt lag bei 161°.

2,296 mg Subst. gaben 0,085 cm³ N₂ (21°, 742 mm)
 C₁₃H₁₉O₆NS₂ Ber. N 4,01 Gef. N 4,20%

Methionsäure-4,4'-diaminodiphenyl-ester (V).

Zu der Lösung von 60 g Acetaminophenol in 70 cm³ Tetrachloräthan und 21 g Pyridin liess man unter Rühren langsam 24 g Methionsäure-chlorid in 30 cm³ des gleichen Lösungsmittels zufließen. Die Reaktion war heftig. Nach Beendigung der Zugabe erwärmte man allmählich bis auf 120° und belies den Kolben 6 Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Erkalten setzte man ½ Liter Äther zu und schüttelte die Lösung mit 300 cm³ 2-n. Natronlauge aus. Der Methionsäure-4,4'-diacetamino-diphenylester wurde hierauf aus der wässrigen Lösung seines Natriumsalzes mittels Salzsäure ausgefällt. Nach der Filtration wurde er noch mit Alkohol ausgewaschen. Sein Schmelzpunkt lag bei 212—215°. Ausbeute 20,3 g.

Zur Verseifung der Acetylamino-Gruppen wurden 23,5 g dieses Esters ohne weitere Reinigung in 800 cm³ 0,2-n. Natronlauge während 6 Stunden in Stickstoff-Atmosphäre erhitzt. Man fällte hierauf mit Essigsäure, nutschte ab, wusch mit Wasser nach und brachte den Methionsäure-4,4'-diamino-diphenylester durch Auskochen mit 2-n. Salzsäure in Lösung. Man verdünnte noch mit Wasser, filtrierte die lauwarme Lösung von etwas Unverseiftem ab, und fällte den Ester mit Pottasche wieder aus. Zur weiteren Reinigung wurde er in 100 cm³ Essigester aufgelöst, von einer beträchtlichen Menge einer dunklen, flockigen Beimengung abgetrennt und nach dem Vertreiben des Lösungsmittels aus 25 cm³ Methanol umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 141—146°. Ausbeute 9,5 g.

2,992 mg Subst. gaben 0,206 cm³ N₂ (22°, 739 mm)

C₁₃H₁₄O₆N₂S₂ Ber. N 7,80 Gef. N 7,70%

Die Substanz ist löslich in 1 Äquivalent NaOH. Zur Auflösung in Salzsäure ist ein Überschuss an HCl notwendig. In verd. salzsaurer Lösung ist sie diazotierbar. Das so entstandene Diazoniumsalz wurde in Natronlauge gekuppelt mit α -Naphthol, R-Säure und Acetyl-H-Säure.

Methionsäure-4,4'-diaminodiphenyl-diamid (VI).

10 g Methionsäure-dinitrodiphenyl-diamid (dargestellt nach *Morgan* bzw. *Schroeter*, loc. cit.) wurden in 1 Liter Wasser im Beisein von 14 g Soda gelöst, gut gekühlt und unter Rühren mit 60 g festem Natriumdithionit versetzt. Schon nach wenigen Minuten begann sich das Sulfonamid krystallinisch auszuscheiden. Nach 30 Minuten langem Stehen wurde filtriert. Das weisse Krystallpulver zersetzte sich bei 230° unter Aufschäumen, ohne vorher zu schmelzen. Die Ausbeute betrug 4,8 g.

1,347 mg Subst. gaben 0,186 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₁₃H₁₆O₄N₄S₂ Ber. N 15,72 Gef. N 15,60%

Die Verbindung ist löslich in 1 Äquivalent wässriger Natronlauge; die Lösung erleidet jedoch beim Stehen Autoxydation. In überschüssiger Salzsäure tritt ebenfalls Auflösung ein und die verd. salzsaure Lösung des Diamids ist diazotierbar, was schon von *Morgan* erkannt worden ist. Das so entstandene Diazoniumsalz wurde in Natronlauge gekuppelt mit α -Naphthol, R-Säure und Acetyl-H-Säure.

Methionsäure-di-8-oxy-chinolyester (VII).

15 g 8-Oxy-chinolin, 25 cm³ Tetrachloräthan und 8,2 g Pyridin wurden in üblicher Weise mit 11 g Methionsäure in 15 cm³ Lösungsmittel versetzt. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 70° wurde abgenutscht, mit Äther nachgewaschen und der rohe Ester des Oxychinolins zweimal aus alkalischer Lösung mit Essigsäure umgefällt. Man gewann 6,5 g des Esters vom Schmelzpunkt 140—150°.

3,580 mg Subst. gaben 0,204 cm³ N₂ (22°, 735 mm)

C₁₉H₁₄O₆N₂S₂ Ber. N 6,50 Gef. N 6,38%

In gleicher Weise erhielten wir aus 10 g 5-Chlor-8-oxychinolin, 4,4 g Pyridin und 6 g Methionsäure-chlorid den entsprechenden Di-chlor-oxychinoly-lester in einer Ausbeute von 6,7 g. Schmelzpunkt 161—167°.

3,491 mg Subst. gaben 0,176 cm³ N₂ (22°, 739 mm)

C₁₉H₁₂O₆N₂S₂Cl₂ Ber. N 5,60 Gef. N 5,67%

Und die Veresterung von 29 g 5-Chlor-7-acetamino-8-oxychinolin mit 13 g Methionsäure-chlorid im Beisein von 10 g Pyridin und dem üblichen Lösungsmittel ergab ein tief goldgelb gefärbtes Derivat, welches unterhalb seiner Zersetzungstemperatur von 200° nicht schmolz.

1,918 mg Subst. gaben 0,153 cm³ N₂ (22°, 739 mm)

C₂₃H₁₈O₈N₄S₂Cl₂ Ber. N 9,11 Gef. N 8,97%

Methionsäure-4,4'-di-amidosulfondiphenyl-diamid (VIII).

Eine Lösung von 20 g Sulfanilamid in 80 cm³ Dioxan und 9,5 g Pyridin wurde bei 50° tropfenweise mit 12,4 g Methionsäure-chlorid in 40 cm³ Dioxan versetzt. Nach 2-stündigem Erhitzen auf 90—100° goss man die Lösung ab, wusch den Bodenkörper mit frischem Dioxan nach, löste ihn in 300 cm³ Wasser und überliess ihn der Krystallisation. Die ausgeschiedenen Anteile waren nur zum Teil krystallinisch; durch Aufnehmen in Alkohol konnten diese jedoch leicht von den amorphen Teilen getrennt werden. Der Schmelzpunkt lag bei 260—265°. Die Ausbeute betrug 7,9 g. Das Amid bildet eine wasserlösliche Natriumverbindung von schwach alkalischer Reaktion. Seine Bildung war immer mit dem Entstehen einer grösseren Menge von Methionsäure-4-amidosulfon-mono-phenylamid verbunden, von dem es nicht zu trennen war. Gute Analysenwerte können daher von dieser Verbindung nicht mitgeteilt werden.

Methionsäure-4,4'-di-thiazolylamid-sulfondiphenyl-diamid (IX).

Man liess in eine Lösung von 81 g Sulfathiazol (Cibazol), 24 g Pyridin und 1 Liter Tetrachloräthan bei 120° unter Rühren 33 g Methionsäure-chlorid in 200 cm³ dieses Lösungsmittels eintropfen. Nach beendetem Eintragen wurde das Gemisch nicht mehr weiter erhitzt. Man destillierte das Tetrachloräthan ab, kochte den Trockenrückstand mit 4 Liter Wasser aus, welches verworfen wurde und brachte ihn schliesslich durch Erwärmen mit 2 Liter 0,4-n. Natronlauge in Lösung. Nachdem man die Lösung noch von Beimengungen abfiltriert hatte, wurde das Amid durch Zusatz von Essigsäure sorgfältig ausgefällt. In diese Aufschlammung brachte man nun 200 cm³ konz. Salzsäure und liess sie bei Zimmertemperatur während 3 Stunden am Rührwerk stehen, um alles überschüssige Sulfathiazol herauszulösen. Hierauf nutschte man das rohe Amid ab, löste es in 2 Liter heissem 95-proz. Alkohol und trennte 7 g unlösliche Verunreinigungen durch Filtration ab. Aus der alkoholischen Lösung wurde das Amid durch vorsichtiges Hinzufügen von 750 cm³ 0,5-n. alkoholischer Natronlauge in Form seines Natriumsalzes zur Abscheidung gebracht. Die Ausbeute betrug 55 g. Die wässrige Lösung des Salzes hat schwach alkalische Reaktion. Aus ihr ist das reine Amid nun leicht zu gewinnen. Dieses schmilzt ziemlich scharf bei 210°.

4,878 mg Subst. gaben 6,27 mg CO₂ und 1,26 mg H₂O

C₁₉H₁₈O₈N₆S₂ Ber. C 35,08 H 2,78%
Gef. „ 35,13 „ 2,90%

Die Analysen wurden in unserer analytischen Abteilung unter Leitung von Hrn. Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.