

b) Aus (I) und Piperidin. 4,3 g 2-(Brom-methyl)-indan wurden in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, diese Lösung wurde mit 3,8 g Piperidin versetzt und zum Sieden erhitzt. Es schieden 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 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäurelösung ausgezogen. Hierauf wurde der salzaure Auszug mit Ammoniaklösung alkaliert, 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 Schmelzpunktserniedrigung beobachtet werden.

4,060 mg Subst. gaben 10,68 mg CO<sub>2</sub> und 3,24 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>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<sup>1)</sup> 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 SO<sub>2</sub> verseift. Sie haben phenolischen Charakter, bilden z. B. wasserlösliche Alkalosalze 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 Alkalosalze.

---

<sup>1)</sup> G. Schroeter, A. 418, 161 (1919).

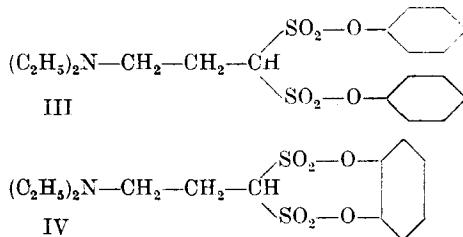
5. Dank der aktivierten Methylengruppe bilden die niederen Methionsäure-arylester und -alkylanilide benzollösliche Metallverbindungen, welche den Eintritt von Alkylgruppen, Halogen- und Acylresten erlauben.

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.

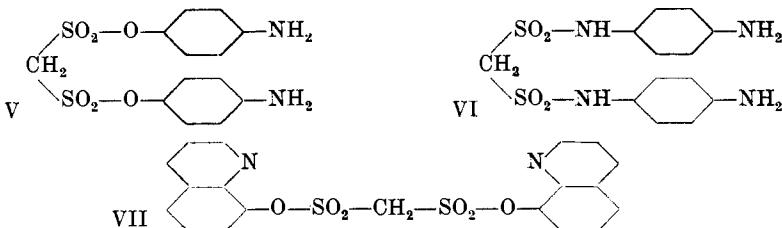
Bezüglich der Beweglichkeit des Wasserstoffes an der Methylengruppe steht die Disulfonsäure I (Methionsäure) in Analogie zur entsprechenden Dicarbonsäure II (Malonsäure). In Ausnutzung dieser Eigenschaft hatte *Schroeter* am Methylenkohlenstoff Substitutionen durch einfache Alkyl- und Alkylengruppen,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

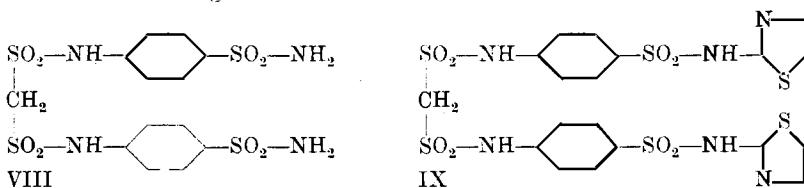


Eine zweite Gruppe von Derivaten bezweckte die Gewinnung basischer Abkömmlinge von Methionsäure-arylestern, welche den Stickstoff am Arylkern tragen. So stellte ich den Methionsäure-4,4'-diamino-diphenylester (V) und als Vertreter von Arylestern mit heterocyclischem Stickstoff den Methionsäure-dichinolyester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



Zu der Verbindung V kam ich durch Einwirkung von Acetamino-phenol 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)<sup>1</sup>) 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-thiazolylamidosulfondiphenyl-diamid, bilden leicht lösliche Alkalosalze. 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  $\alpha$ -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

<sup>1)</sup> 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 cm<sup>3</sup> Toluol, 1,32 g Natrium ein und erhitzte den Kolben am Rückflusskühler bis zum Verschwinden des Natriums. Hierauf versetzte man die Lösung bei Siedehitze unter mechanischem Röhren in einer Operation mit 25 g Diäthylamino-äthylchlorid, verdünnt mit 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt und zur Entfernung des Ausgangsmaterials gut ausgeäthert. Nach Zusatz weiterer 300 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 736 mm)  
C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>NS<sub>2</sub> Ber. N 3,27 Gef. N 3,39%

#### Diäthylaminoäthyl-methionsäure-brenzcatechinester (IV).

Zu der Lösung von 10 g Brenzcatechin in 15 cm<sup>3</sup> Tetrachloräthan und 7,2 g Pyridin liess man bei Zimmertemperatur 9,7 g Methionsäure-chlorid, verdünnt mit 10 cm<sup>3</sup> Tetrachloräthan, eintropfen. Der starken Selbsterwärmung wurde durch Kühlen von aussen begegnet. Schliesslich erwärmt 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 CO<sub>2</sub> und 1,08 mg H<sub>2</sub>O  
C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 33,60 H 2,40%  
Gef. „, 33,68 „, 2,48%

Von dieser Methylenverbindung wurden 10,9 g in 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 g NaOH gelöst. Man fügte 100 cm<sup>3</sup> Aceton hinzu und liess in die Lösung bei Eiskühlung unter Röhren 15 g Chloräthyl-diäthylamin-hydrochlorid in 20 cm<sup>3</sup> Wasser eintropfen. Man erwärmt hierauf allmählich auf 120°, beliess 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 742 mm)  
C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>NS<sub>2</sub> Ber. N 4,01 Gef. N 4,20%

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

Zu der Lösung von 60 g Acetaminophenol in 70 cm<sup>3</sup> Tetrachloräthan und 21 g Pyridin liess man unter Röhren langsam 24 g Methionsäure-chlorid in 30 cm<sup>3</sup> des gleichen Lösungsmittels zufließen. Die Reaktion war heftig. Nach Beendigung der Zugabe erwärme 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 cm<sup>3</sup> 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 Acetylarnino-Gruppen wurden 23,5 g dieses Esters ohne weitere Reinigung in 800 cm<sup>3</sup> 0,2-n. Natronlauge während 6 Stunden in Stickstoff-Atmosphäre erhitzt. Man fällte hierauf mit Essigsäure, nutzte 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 cm<sup>3</sup> Essigester aufgelöst, von einer beträchtlichen Menge einer dunklen, flockigen Beimengung abgetrennt und nach dem Vertreiben des Lösungsmittels aus 25 cm<sup>3</sup> Methanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 141—146°. Ausbeute 9,5 g.

2,992 mg Subst. gaben 0,206 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 739 mm)  
C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 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 Röhren mit 60 g festem Natriumdithionit versetzt. Schon nach wenigen Minuten begann sich das Sulfonamid krystallisch auszuscheiden. Nach 30 Minuten langem Stehen wurde filtriert. Das weisse Krystallpulver zersetze sich bei 230° unter Aufschäumen, ohne vorher zu schmelzen. Die Ausbeute betrug 4,8 g.

1,347 mg Subst. gaben 0,186 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 742 mm)  
C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 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. salzsaurer 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 cm<sup>3</sup> Tetrachloräthan und 8,2 g Pyridin wurden in üblicher Weise mit 11 g Methionsäure in 15 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 735 mm)  
C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 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-oxychinolyester in einer Ausbeute von 6,7 g. Schmelzpunkt 161—167°.

3,491 mg Subst. gaben 0,176 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 739 mm)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 739 mm)

C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Ber. N 9,11 Gef. N 8,97%

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

Eine Lösung von 20 g Sulfanilamid in 80 cm<sup>3</sup> Dioxan und 9,5 g Pyridin wurde bei 50° tropfenweise mit 12,4 g Methionsäure-chlorid in 40 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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-thiazolylamidosulfondiphenyl-diamid (IX).

Man liess in eine Lösung von 81 g Sulfathiazol (Cibazol), 24 g Pyridin und 1 Liter Tetrachloräthan bei 120° unter Röhren 33 g Methionsäure-chlorid in 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und liess sie bei Zimmertemperatur während 3 Stunden am Rührwerk stehen, um alles überschüssige Sulfathiazol herauszulösen. Hierauf nutzte man das rohe Amid ab, löste es in 2 Liter heissen 95-proz. Alkohol und trennte 7 g unlösliche Verunreinigungen durch Filtration ab. Aus der alkoholischen Lösung wurde das Amid durch vorsichtiges Hinzufügen von 750 cm<sup>3</sup> 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 CO<sub>2</sub> und 1,26 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 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.