

(+) -Menthyl-(-)-menthyl-oxalat.

9,68 g (-)-Menthyl-methyl-oxalat wurden mit 50,6 cm³ einer 1,58-n. Kaliumcarbonat-Lösung und 40 cm³ Wasser versetzt und 45 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Die neutralen Anteile, das durch zu weitgehende Verseifung gebildete Menthol und das nicht verseifte Ausgangsmaterial wurden darauf durch Ausschütteln mit Äther entfernt und der saure Ester aus der wässrigen Lösung durch vorsichtiges Zutropfen von 2-n. Salzsäure in Freiheit gesetzt. Das durch Ausschütteln mit Äther gewonnene farblose und geruchlose Öl zeigte ein

$$[\alpha]_D^{20} = -83^\circ \text{ (c = 2,7 in Chloroform)}$$

Ausbeute 3,23 g.

4,13 g des so erhaltenen rohen Produktes wurden über Nacht mit 15 g Thionylchlorid stehen gelassen und dann 10 Minuten auf 50° erwärmt. Nach der Entfernung des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum gab man zu dem Rückstand 0,65 g (+)-Menthol in 10 cm³ absolutem Benzol und 2 cm³ trockenem Pyridin, wobei sich eine flockige, weisse Masse ausschied. Die Zersetzung des Reaktionsgemisches mit Wasser und übliche Aufarbeitung ergab 1,32 g eines neutralen, gelblichen Ols, welches aus Methanol schöne, farblose Platten vom Smp. 108,5—109° lieferte.

Zur Analyse wurde die optisch inaktive Verbindung aus demselben Lösungsmittel umgelöst, wobei sich der Schmelzpunkt nicht änderte.

3,666 mg Subst.	gaben 9,651 mg CO ₂	und 3,446 mg H ₂ O
C ₂₂ H ₃₈ O ₄	Ber. C 72,09	H 10,45%
	Gef. „ 71,85	„ 10,52%

Ein durch Eindampfen einer ätherischen Lösung gleicher Teile der Mesoform und des Racemates erhaltenes Gemisch schmolz bei 88—89°, ebenso wie es Naves und Korpí für ein Gemisch ihrer α- und ihrer β-Form angeben.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

37. Über ein Formaldehydderivat des Sulfathiazols

von Jean Druey.

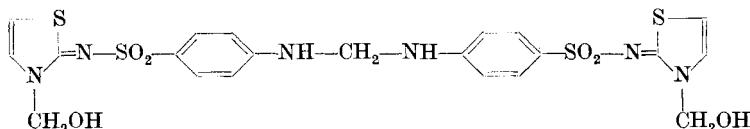
(20. XII. 47.)

Die meisten therapeutisch verwendeten Sulfanilamide gehören zu den Körpern, welche vom Organismus relativ rasch resorbiert und ausgeschieden werden. Die Erzielung einer Depotwirkung, welche in neuerer Zeit beim Penicillin besonderes Interesse beanspruchte, war also von Anfang an auch für die Sulfanilamide von Interesse. Unter einer grossen Anzahl von Substanzen, für deren chemotherapeutische Prüfung in unseren Laboratorien verschiedene Methoden von R. Meier und O. Alleman ausgearbeitet wurden, so die lokale intraperitoneale therapeutische Wirkung, die allgemeine Wirkung nach einmaliger subcutaner Application von Suspensionen u. s. w., hat besonders ein einfaches Derivat des Sulfathiazols, nämlich ein Umsetzungsprodukt mit Formaldehyd, sehr günstige Eigenschaften gezeigt.

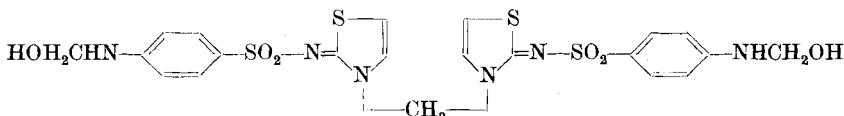
Der Gedanke, das Sulfanilamid-Molekül in der Weise zu blockieren, dass im Organismus allmählich der freie, wirksame Grundkörper wieder frei wird, beschäftigte die Forschung schon frühzeitig. Erfolge in dieser Richtung stellen das Succinyl- und das Phtalylsulfathiazol dar, welche lokal im Darm eine sehr gute antibakterielle Wirkung entfalten. Werden diese Präparate *in vitro* auf Wunden oder parenteral als Depot appliziert, so ist die Spaltung jedoch offenbar ungenügend, um eine therapeutisch verwertbare Wirkung zu entfalten. In dieser Hinsicht, wie auch als Darmdesinfizienz, erwies sich nun das Sulfathiazol-Formaldehydderivat als interessant. Die antiseptische Wirkung des Formaldehyds mag unter gewissen Umständen ebenfalls in Betracht kommen.

Über die pharmakologische Prüfung der Stoffe dieser Reihe wurde von *R. Meier*¹⁾ kurz berichtet; eingehender wird über die Ergebnisse dieser Untersuchungen von *R. Meier* und Mitarb. an anderer Stelle berichtet werden.

Das neue Sulfathiazol-Derivat, das demnächst unter dem markengeschützten Namen Formo-Cibazol in den Handel kommt²⁾, ist im Gegensatz zum Sulfathiazol in Säuren und bei kurzer Einwirkung auch in Alkalien unlöslich. Daraus geht hervor, dass der Formaldehyd sowohl mit der p-Aminogruppe wie mit der Sulfamidgruppe oder wohl eher dem Ringstickstoffatom des Thiazolringes in Reaktion getreten ist. Die letztere Möglichkeit halten wir nach den Erfahrungen bei der Alkylierung von Sulfathiazol³⁾ für sehr viel wahrscheinlicher. Der bei der Reaktion sich bildende Körper stimmt nach der Analyse am besten auf die Summenformel $C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$, wie sich aus einer grossen Anzahl von Bestimmungen vieler verschiedener Muster ergab. Es ist daraus zu folgern, dass sich 2 Moleküle Sulfathiazol mit 3 Molekülen Formaldehyd umsetzen, unter Austritt von einem Molekül Wasser. Wir halten die folgende Konstitutionsformel für wahrscheinlich:



Sehr wohl denkbar ist jedoch auch, dass die Methylenegruppe die zwei Ringstickstoffatome des Thiazolringes verbindet und dass sich die Methylolgruppen an den Aminogruppen der beiden Sulfathiazol-hälften befinden, im Sinne der Formel:

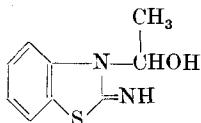


¹⁾ Schweiz. med. Wochenschr. **76**, 695 (1946).

²⁾ Der Gegenstand wurde am 29. November 1945 zum Patent angemeldet.

³⁾ *K. A. Jensen* und *Th. Thorsteinsson*, Dansk Tidsskr. Farm. **15**, 41 (1941); *Helv. 24*, 1249 (1941); *M. Hartmann* und *J. Druey*, *Helv. 24*, 536 (1941); *J. Druey*, *Helv. 24*, 226 E (1941).

Dass der Ringstickstoff derartiger tautomer reagierender Verbindungen mit Aldehyden in Reaktion tritt, geht auch aus der Einwirkung von Acetaldehyd auf Aminobenzthiazol hervor; nach *Wagner-Jauregg* und *Helmert*¹⁾ bildet sich dabei ein Anlagerungsprodukt, welchem die Formel:



zugeschrieben wird.

Das Reaktionsprodukt $C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$ erhielten wir auch bei der Einwirkung von Hexamethylentetramin auf Sulfathiazol. Es wies in jeder Hinsicht die gleichen Eigenschaften auf. Die Präparate wurden nicht nur analysiert, sondern stets auch im Mäuseversuch vergleichend geprüft, wobei sie sich als gleich wirksam erwiesen.

Diese Umsetzung mit Hexamethylentetramin steht im Gegensatz zur Tatsache, dass das unsubstituierte Sulfanilamid damit eine sehr leicht lösliche Anlagerungsverbindung liefert²⁾.

Das Präparat $C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$, das in sehr einfacher Weise durch Zutropfen von wässrigem Formaldehyd in eine saure Sulfathiazollösung, Absaugen, Waschen und Trocknen erhalten wird, ist ein weisses, sehr feines, geschmackloses Pulver. Im Hochvakuum bei 100° getrocknet, verliert es 8—10% seines Gewichtes; die Summenformel $C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$ bezieht sich auf ein in dieser Weise getrocknetes Präparat. Beim Liegen an der Luft nimmt es wieder etwa 5% Feuchtigkeit auf. Der Schmelzpunkt liegt bei etwa 265 — 270° (Zersetzung), bei ziemlich raschem Erhitzen im Schmelzblock. Die Löslichkeit in kaltem Wasser ist sehr gering. Eine siedend heiße Suspension in Wasser setzt nach dem Klarfiltrieren wenig eines feinen Depots ab, das bei der Analyse immer noch recht gut auf $C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$ stimmt.

Natronlauge löst das Präparat in der Kälte erst nach längerem Schütteln, rascher dagegen in der Hitze. Es tritt dabei Aufspaltung ein, und es ist möglich, auf diese Weise freies Sulfathiazol zu regenerieren.

Da wohl die Wirkung *in vivo* auf einer ähnlichen Spaltung beruht (worüber eingehendere Untersuchungen im Gange sind), schien es von Interesse, die Einwirkung verschiedener aufspaltender Agenzien *in vitro* zu prüfen. Als Mass diente die Bestimmung der frei werdenden Aminogruppen an Hand des kolorimetrischen Testes für Sulfathiazol von *Druey* und *Oesterheld*³⁾. Selbstredend kann das als Sulfathiazol bestimmte Produkt allenfalls z. B. im Ringstickstoff noch eine Methylogruppe aufweisen. Die folgende Tabelle hat daher nur orientierenden Charakter.

¹⁾ B. 75, 935 (1942).

²⁾ Sie wurde von der Firma *Sanabo* (Wien) unter dem Namen „Septurit“ in den Handel gebracht. Öst. Pat. 156 368, C. 1939 II, 2946, Chem. Abstr. 33, 7963^b (1939).

³⁾ Helv. 25, 753 (1942).

Tabelle.

Einwirkung verschiedener Lösungsmittel bei 37° auf das Formaldehydderivat des Sulfathiazols (1 g in 100 cm³). Die Zahlen bedeuten mg freies „Sulfathiazol“ in 100 cm³ Filtrat. Bei vollständiger Spaltung müsste dieser Wert 797 betragen bei einem Feuchtigkeitsgehalt des Präparates von 9%.

Lösungsmittel	Dauer des Schüttelns			
	1 Std.	3 Std.	12 Std.	24 Std.
Wasser	3,4	4,8	5,7	8,7
n-Essigsäure	5,6	6,7	8,8	10,4
n-Salzsäure	53,5	81,0	118,5	—
Natriumbicarbonat 5%	4,8	15,0	18,5	40,0
n-Soda	58,0	123,0	131,0	149,0
n-NaOH	530,0	650,0	665,0	740,0

Bemerkenswert ist, dass beim anhaltenden Schütteln mit n.-Natronlauge schon nach einer Stunde völlige Auflösung eingetreten war, der Gehalt an Sulfathiazol bei längerem Schütteln aber trotzdem noch stieg. Es scheint dies darauf hinzudeuten, dass in diesem Falle zunächst die ringstickstoffgebundenen Formaldehydreste abgespalten werden und hierauf allmählich die Freisetzung der aromatischen Aminogruppe erfolgt. Auch nach 24 Stunden ist dieser Vorgang noch nicht quantitativ.

Bei 20° erfolgt die Spaltung auf der alkalischen Seite bereits wesentlich langsamer, in saurem Medium ist der Unterschied gering.

Im Gegensatz zum Sulfathiazol geben verschiedene andere heterocyclisch substituierte Sulfanilamide mit Formaldehyd alkali-lösliche Verbindungen, so beispielsweise die 2-Sulfapyrimidine. Dem Sulfathiazol am nächsten scheinen in ihrem Verhalten die Sulfathiodiazole zu stehen. Wir behalten uns vor, auf gewisse dieser Verbindungen, deren antibakterielle Wirkung ebenfalls Interesse bietet, später zurückzukommen.

Experimenteller Teil.**Herstellung der Verbindung C₂₁H₂₂O₆N₆S₄.****a) Aus Sulfathiazol und Formaldehyd.**

50 g Sulfathiazol wurden in verdünnter Salzsäure (aus 500 cm³ Wasser und 50 cm³ konz. Säure) gelöst und unter Röhren langsam mit 25 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Das Reaktionsprodukt schied sich sofort als sehr feiner, weißer Niederschlag ab. Sobald aller Formaldehyd zugegeben war, wurde mit Natronlauge neutralisiert und abgesaugt oder abgeschwungen. Das Produkt liess sich mit Wasser gut waschen. Nach 24-stündigem Trocknen im Vakuum bei 60° wurden 53 bis 55 g eines reinweissen, zu einem äusserst feinen Pulver zerfallenden Präparates erhalten, F. Zers. etwa 265—270°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C₂₁H₂₂O₆N₆S₄ Ber. C 43,28 H 3,81 N 14,42 S 22,01%
 Gef. , , 43,32 , , 3,61 , , 14,30 , , 22,05%

b) Aus Sulfathiazol und Hexamethylentetramin.

In eine heiße Lösung von 14 g Hexamethylentetramin in 60 cm³ 50-proz. Alkohol wurden auf einmal unter Umschwenken 25 g Sulfathiazol gegeben. Nach kurzem Aufkochen trat klare Auflösung ein. Die Reaktionslösung wurde hierauf in 800 cm³ kaltes

Wasser langsam eingegossen, wobei sich ein weisser, flockiger Niederschlag abschied, welcher nach mehrstündigem Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_6N_6S_4$	Ber. C 43,28	H 3,81	N 14,42	S 22,01%
	Gef. „	43,34	„ 3,41	„ 14,41 „ 22,18%

Spaltung mit Natronlauge.

10 g Sulfathiazol-Formaldehyd-Kondensationsprodukt wurden in 1 Liter n.-Natronlauge suspendiert und 14 Stunden auf 80° erwärmt. Schon nach kurzer Zeit war alles in Lösung gegangen. Hierauf wurde mit Eisessig lackmussauer gestellt, und nach längerem Stehen in der Kälte abgesaugt. Es wurden 6,5 g rohes Sulfathiazol gewonnen, dessen Schmelzpunkt nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 200—201° lag.

Einstündiges Sieden mit der halben Menge 2-n. Natronlauge führte zum gleichen Ergebnis.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

38. Trennung von teilweise racemisiertem Phenylalanin in optisch aktive und optisch inaktive Form

von K. Vogler und H. Koenig.

(20. XII. 47.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Trennung von *d,l*- und *l*-Methionin mit Hilfe von 4'-Methyl-4-nitro-diphenylamin-2-sulfosäure. Inzwischen konnte diese Trennungsmethode mit Diphenylaminsulfosäuren auf teilweise racemisiertes Phenylalanin übertragen werden, worüber in dieser Mitteilung die Rede sein soll.

In Vorversuchen mit einer grösseren Anzahl verschiedenster Diphenylaminsulfosäuren stellten wir am optisch aktiven und optisch inaktiven Phenylalaninsalz der 4'-Chlor-2-nitrodiphenylamin-4-sulfosäure eine ausserordentlich grosse Löslichkeitsdifferenz fest. Das *d,l*-Phenylalaninsalz krystallisierte aus Wasser sehr gut, während die Krystallisation der *l*-Komponente vorerst Schwierigkeiten bereitete.

Da *l*-Phenylalanin auch in siedendem Wasser beschränkt löslich ist (9,9 g pro 100 cm³ Wasser bei 100° C)²⁾, musste die wässrige Salzlösung, entstanden durch Zusammengießen der Komponenten in Wasser, im Vakuum eingeengt werden, was meistens zu einem ölichen

¹⁾ K. Vogler und F. Hunziker, Helv. **30**, 2013 (1947).

²⁾ J. B. Dalton und C. L. A. Schmidt, J. Biol. Chem. **109**, 241 (1935).