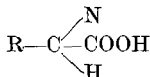


217. Über die Herstellung einiger N-substituierter Rhodaninderivate

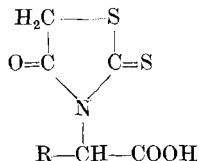
von Fr. Zuber und E. Sorkin.

(18. VI. 52.)

Über Verbindungen, die sich als strukturähnlich mit Aminosäuren formulieren lassen, und mit denen antagonistische Wirkungen erzielt wurden, liegt eine Reihe von Untersuchungen vor¹⁾²⁾. Im folgenden soll über einige Rhodanine berichtet werden, die aus Aminosäuren gewonnen wurden, und die insofern mit diesen als partiell ähnlich zu beschreiben sind, als sie noch das Profil



aufweisen. Der Stickstoff der NH_2 -Gruppe ist in diesen Verbindungen zum Ringstickstoff des 2-Thio-4-oxo-thiazolidins geworden.



An Verbindungen dieser Art sind bisher lediglich die vom Glykoll und Alanin sich ableitenden Rhodanine bekannt geworden³⁻⁶⁾. *Körner*³⁾ hat die N-Rhodaninessigsäure und *Holmberg*⁵⁾ und *Andreasch*⁴⁾ haben das Alaninderivat hergestellt. Versuche von *Andreasch*, N-Rhodaninderivate von anderen Aminosäuren zu erhalten, führten zu keinem Erfolg.

Die eigenen Untersuchungen mit 7 Aminosäuren als Ausgangsmaterial zeigten zunächst ebenfalls, dass nicht mit allen eine Rhodaninbildung gelingt, und dass die Reinigung der gebildeten Rhodanine sehr grosse Schwierigkeiten bereitet. Nur das DL-Phenylalaninderivat konnte als Säure kristallisiert erhalten werden. Anderseits gelang es aber, diese Rhodaninderivate, und zwar von DL-Tyrosin, DL-Valin sowie auch von p-Aminobenzoesäure und p-Amino-

¹⁾ R. O. Roblin jr., Chem. Rev. **38**, 255 (1946).

²⁾ D. W. Woolley, A Study of Antimetabolites, J. Wiley, New York 1952.

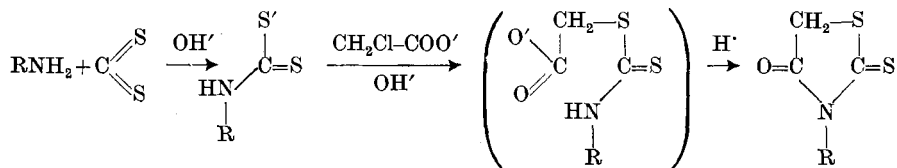
³⁾ H. Körner, B. **41**, 1904 (1908).

⁴⁾ R. Andreasch, M. **29**, 399 (1908); **31**, 785 (1911).

⁵⁾ B. Holmberg, C. r. Trav. Lab. Carlsberg Sér. Chim. **22**, 211 (1938).

⁶⁾ S. Kodama, Jap. J. of Chem. **1**, 81 (1922); C. **1923**, III, 205.

salicylsäure, in Form ihrer Ester kristallisiert zu erhalten. Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die zitierten Arbeiten von *Körner, Holmberg, Andreasch* und *Kodama*¹⁾.



Die öligen Produkte, die bei der Ringbildung aus DL-Valin, DL-Tyrosin, p-Aminobenzoesäure und p-Aminosalicylsäure entstanden, wurden mit Alkohol in Gegenwart von Salzsäure verestert. Selbst nach einer milden Verseifung dieser Ester konnten die gesuchten Säuren nicht rein isoliert werden²⁾.

Bei entsprechenden Versuchen mit DL-Leucin und DL-Norleucin wurde keines der gesuchten Rhodaninderivate erhalten³⁾.

Die biologische Untersuchung zeigte, dass DL- α -(Rhodanin-N)- β -(p-oxyphenyl)-propionsäure-äthylester auch in hohen Konzentrationen bei *E. coli* keine Wachstumshemmung bewirkt. DL- α -(Rhodanin-N)- β -phenylpropionsäure vermag dagegen an *Leuconostoc mesenteroides*, einem Phenylalanin essentiell benötigenden Mikroorganismus, eine L-Phenylalanin-ähnliche Wirkung zu entfalten. Wenn die wachstumsfördernde Wirkung von L-Phenylalanin als 1 angenommen wird, dann ist die Aktivität des DL-Rhodaninderivates 0,25.

Wir danken Herrn Dr. V. Kocher für die mikrobiologische Auswertung.

Experimenteller Teil⁴⁾.

DL- α -(Rhodanin-N)- β -phenylpropionsäure. 8,2 g DL-Phenylalanin werden mit einer Lösung von 6 g KOH in 50 cm³ Wasser neutralisiert und die mit 4 g Schwefelkohlenstoff gemischte Lösung schüttelt man über Nacht. Die rotbraune, homogen gewordene Flüssigkeit versetzt man dann mit 5 g Chloressigsäure und 7,5 g Soda in 25 cm³ Wasser und lässt 10 Std. bei 20° stehen. Die aufgehellte Lösung wird jetzt mit Essigsäure angesäuert, das ausgeschiedene Öl ausgeäthert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene ölige Rückstand wurde mit Benzol-Petroläther kristallisiert erhalten. Ausbeute 6,5 g vom Smp. 170—173°. Zur Analyse wurde die DL- α -(Rhodanin-N)- β -phenylpropionsäure mehrmals im Hochvakuum bei 170° Badtemperatur sublimiert.

4,123 mg Subst. gaben 7,71 mg CO₂ und 1,45 mg H₂O

7,710 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N₂ (25°, 742 mm)

C₁₂H₁₁O₃NS₂ Ber. C 51,23 H 3,94 N 4,98%

Gef. „ 51,04 „ 3,94 „ 4,83%

¹⁾ Über die begrenzenden Faktoren dieser Reaktion vgl. *N. Campbell & J. McKail*, Soc. **1948**, 1251.

²⁾ Vgl. *J. Ginsburg & S. Bondzynski*, B. **19**, 114, 117 (1886).

³⁾ Aus Leucin wurde eine kristallisierte Verbindung gewonnen, deren Analyse auf die Formel C₁₃H₂₃O₄NS₂ stimmt, und die vermutlich den ringoffenen Ester darstellt.

⁴⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

DL- α -(Rhodanin-N)- β -(p-oxyphenyl)-propionsäure-äthylester. 9 g DL-Tyrosin werden mit 9 g KOH in 50 cm³ Wasser versetzt, und die erkaltete Lösung schüttelt man mit 4 g Schwefelkohlenstoff über Nacht. Die vom überschüssigen Schwefelkohlenstoff befreite rotbraune Lösung wird mit 5 g Chloressigsäure und 7,5 g Soda in 15 cm³ Wasser versetzt und weitere 10 Std. stehengelassen. Das mit 5-n. Salzsäure versetzte Reaktionsgemisch (kongosauer) wird ausgeäthert, die ätherische Lösung mit 2-n. Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute 10,2 g Öl.

5 g dieses Öls werden in 50 cm³ abs. Alkohol und unter Einleiten von trockenem Salzäuregas 8 Std. gekocht. Der überschüssige Alkohol wird im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und der Ester mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen über Natriumsulfat und nach Verdampfen des Äthers erhaltene Öl kristallisiert nach einigem Stehen. Ausbeute 1,62 g. Aus Alkohol Kristalle vom Smp. 135°.

4,110 mg Subst. gaben 7,835 mg CO₂ und 1,686 mg H₂O

6,588 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N₂ (23°, 727 mm)

C₁₄H₁₅O₄NS₂ Ber. C 51,70 H 4,60 N 4,30%

Gef. „ 51,91 „ 4,58 „ 4,19%

DL- α -(Rhodanin-N)-isovaleriansäure-äthylester. 10 g DL-Valin werden mit 12 g KOH in 50 cm³ Wasser versetzt und mit 4 g Schwefelkohlenstoff über Nacht geschüttelt. Am anderen Tag wird die Lösung vom nicht umgesetzten CS₂ abgetrennt und mit 10 g Chloressigsäure und 6 g Natriumcarbonat in 15 cm³ Wasser versetzt. Nach 2 Std. wird das Gemisch mit 5-n. Salzsäure angesäuert, das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Der durch Verdampfen des Äthers gewonnene ölige Rückstand wird in 75 cm³ abs. Alkohol gelöst und in die siedende Lösung 8 Std. trockenes Salzäuregas eingeleitet. Nach dem Verdampfen des Alkohols erhält man einen Rückstand, der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Äther extrahiert wird. Die ätherische Lösung gibt nach dem Eindampfen ein Öl, das nach einigen Tagen kristallisiert. Ausbeute 2,5 g. Hochvakuumsublimation bei 50° Badtemperatur und Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser gab Kristalle vom Smp. 50—53°.

3,160 mg Subst. gaben 5,320 mg CO₂ und 1,67 mg H₂O

5,685 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (21°, 730 mm)

C₁₀H₁₁O₃NS₂ Ber. C 45,98 H 5,79 N 5,36%

Gef. „ 45,94 „ 5,91 „ 5,29%

N-(α -Carbäthoxy-isoamyl)-carbäthoxymethyl-dithiocarbaminat (?) 13,1 g DL-Leucin werden mit einer Lösung von 8 g Natriumhydroxyd in 50 cm³ Wasser neutralisiert. Die erhaltene Lösung schüttelt man mit 10 g CS₂ über Nacht. Am nächsten Tag wird die Mischung vom überschüssigen CS₂ abgetrennt und mit einer Lösung von 10 g Chloressigsäure, welche mit 15 g Soda in 50 cm³ Wasser neutralisiert waren, versetzt. Nach weiteren 12 Std. wird die hellgelb gewordene Lösung mit 50 cm³ 5-n. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers werden 21 g ölicher Rückstand erhalten.

Dieses Öl wird in 20 g abs. Alkohol und 100 cm³ Chloroform gelöst und in einem Veresterungsapparat¹⁾ mit 0,5 g Sulfosalicylsäure auf dem siedenden Wasserbad umgesetzt. Es schied sich in mehreren Versuchen die 1,5—2fache Menge der für die Veresterung der erwarteten DL- α -(Rhodanin-N)-isocaprönsäure berechneten Menge Wasser ab.

Nach 6 Std. Kochen werden das Chloroform und der Alkohol verdampft und der Rückstand in Äther gelöst. Die sauren Anteile werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgetrennt und die ätherische Schicht mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Aus dem öligen Rückstand konnten 7,85 g

¹⁾ Zur Veresterung wurde die in Org. Synth. Coll. Vol. I, p. 247 und 422, beschriebene Apparatur verwendet.

Kristalle gewonnen werden¹⁾. Wiederholtes Umkristallisieren aus Petroläther gab 7,2 g Kristalle vom Smp. 66–67°.

4,631 mg Subst. gaben 8,26 mg CO₂ und 3,12 mg H₂O
 6,840 mg Subst. gaben 0,258 cm³ N₂ (20°, 744 mm)
 4,018 mg Subst. verbrauchten 2,59 cm³ 0,02-n. J₂-Lösung
 C₁₃H₂₃O₄NS₂ Ber. C 48,60 H 7,17 N 4,36 S 19,90%
 Gef. „ 48,67 „ 7,54 „ 4,30 „ 20,66%

p-(Rhodanin-N)-benzoesäure-äthylester. 27,4 g p-Aminobenzoessäure werden mit 18 g KOH in 100 cm³ Wasser neutralisiert. Die erkaltete Lösung wird über Nacht mit 17 g Schwefelkohlenstoff geschüttelt, darauf vom unverbrauchten CS₂ befreit und mit 20 g Chloressigsäure und 12 g NaOH in 50 cm³ Wasser versetzt. Das bei Zimmertemperatur weitere 10 Std. sich selbst überlassene Reaktionsgemisch wird dann mit 5-n. Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, zunächst mit 2-n. Salzsäure und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Es wird im mit Schwefelsäure beschickten Exsikkator getrocknet. Ausbeute 26,4 g (54% d. Th.). Smp. zwischen 120° und 130°. Die Substanz konnte nicht analysenrein gewonnen werden.

13 g unreine Säure werden in 50 cm³ abs. Alkohol gelöst und in die siedende Lösung 8 Std. trockenes HCl-Gas langsam eingeleitet. Der nach dem Einengen kristallisierende p-(Rhodanin-N)-benzoesäure-äthylester wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 122°. Ausbeute 19,8% (bezogen auf p-Aminobenzoessäure).

2,706 mg Subst. gaben 5,04 mg CO₂ und 0,96 mg H₂O
 4,600 mg Subst. gaben 0,183 cm³ N₂ (24°, 733 mm)
 C₁₂H₁₁O₃NS₂ Ber. C 51,23 H 3,94 N 4,98%
 Gef. „ 50,83 „ 3,97 „ 4,87%

p-(Rhodanin-N)-salicylsäure-äthylester. 20 g p-Aminosalicylsäure wurden mit 21 g KOH in 100 cm³ Wasser neutralisiert. Die Lösung wurde 10 Std. mit 8,5 g Schwefelkohlenstoff geschüttelt. Die vom CS₂ befreite Lösung wurde mit 13 g Chloressigsäure und 7,5 g Natriumcarbonat in 50 cm³ Wasser versetzt. Nach 10 Std. erhält man beim Ansäuern einen Niederschlag, der abgenutscht, zweimal mit 2-n. Salzsäure und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen wurde.

3,5 g der rohen Säure wurden in 50 cm³ abs. Alkohol gelöst und in die siedende Lösung ein schwacher Strom von trockenem HCl-Gas während 8 Std. eingeleitet. Nach dieser Zeit kristallisiert beim Einengen 1,1 g Ester aus. Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser gab goldgelben p-(Rhodanin-N)-salicylsäure-äthylester vom Smp. 161–163°.

2,867 mg Subst. gaben 5,060 mg CO₂ und 1,000 mg H₂O
 3,757 mg Subst. gaben 0,161 cm³ N₂ (21°, 724 mm)
 C₁₂H₁₁O₄NS₂ Ber. C 48,48 H 3,73 N 4,71%
 Gef. „ 48,16 „ 3,90 „ 4,74%

Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer danken wir für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel) und dem Mikroanalytischen Laboratorium der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel.

Zusammenfassung.

Es wurden Rhodaninderivate von einigen Aminosäuren und aromatischen Aminen bereitet.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

¹⁾ Impfkristalle vom Smp. 66° wurden durch chromatographische Reinigung über Aluminiumoxyd und Elution mit Benzol erhalten.