

204. Horst Baganz, Hildegard Baganz und Emil Vorwerk: Notiz über die Darstellung von *N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionin und Spaltung des Racemats in seine optischen Antipoden

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität, Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 8. Mai 1953)

Die Darstellung von *N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionin aus Carbäthoxysulfanilylchlorid und *rac.* Methionin und seine Spaltung in die optischen Antipoden werden beschrieben.

Im Rahmen einer Arbeit über Sulfanilsäure-Derivate natürlicher Aminosäuren wurde *N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionin als Ausgangsmaterial benötigt. Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Umsetzung von *rac.* Methionin¹⁾ mit *N*-Carbäthoxy-sulfanilylchlorid, das aus Phenylurethan und Chlorsulfonsäure gewonnen wurde.

Zur Spaltung des *rac.* *N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionins in die optischen Antipoden wurden verschiedene Alkaloide auf ihre Eignung geprüft. Eine vollständige Spaltung gelang durch fraktionierte Kristallisation des Brucinsalzes in Äthanol bei erhöhter Temperatur.

Die fraktionierten Kristallisationen wurden nach dem bekannten Dreieckschema durchgeführt. Die Trennung in Kristallisat und Mutterlauge erfolgte nach mehrstündigem Tempern bei 45–50°. In der Mutterlauge wurde die entsprechende Fraktion der vorhergehenden Kristallisations-Reihe gelöst und die Probe nach Impfen mit optisch reineren Kristallen erneut getempert. Von der achten Horizontal-Reihe ab blieben die spez. Drehungen des schwerlöslichen Salzes und der darin enthaltenen linksdrehenden Säure innerhalb der Meßgenauigkeit konstant (vergl. Tafel 1) (die Drehung des Brucinsalzes ist stark konzentrationsabhängig). Die aus den Endmutterlauen isolierten leichtlöslichsten Brucinsalz-Anteile lieferten nach Zerlegung rechtsdrehendes *N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionin gleichen Drehwertes (Tafel. 1).

Tafel 1. Spez. Drehungen des (\pm)-*N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionins und seiner Brucinsalze

	$[\alpha]_D$ Salz $c \approx 2.5$	$[\alpha]_D$ Säure $c \approx 2.5$
8. Krist.-Reihe	-34.4°	-19.0°
9. „ „	-34.9°	—
10. „ „	-34.6°	-18.8°
10. „ „	-3.1°	+18.9°

Die Identität der spez. Drehung der aus Spitzen- und Endfraktionen gewonnenen Säuren konnte jedoch noch nicht als Beweis für die optische Reinheit der Präparate angesehen werden. Aus diesem Grunde wurden die erhaltenen Antipoden erneut als Salze anderer Basen umkristallisiert. Aus der (-)-Säure wurde das Cinchonidin- und aus der (+)-Säure das Chininsalz dargestellt, da sich aus den Vorversuchen ergeben hatte, daß diese Alkaloide mit den jeweiligen Säuren die schwerlöslichen Diastereomeren bilden. Diese

¹⁾ *rac.* Methionin wurde uns von der Fa. Degussa, Frankfurt/Main, zur Verfügung gestellt.

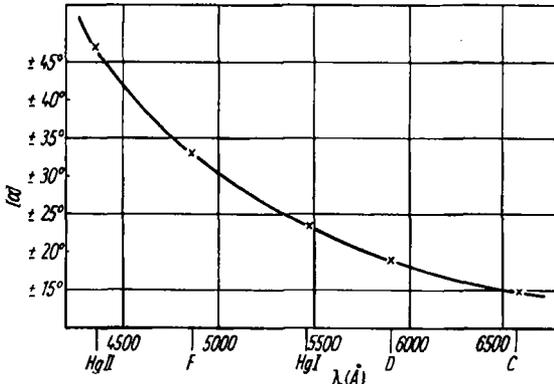
Salze boten also nicht nur den experimentellen Vorzug der Schwerlöslichkeit, in beiden Fällen mußte darüber hinaus bei weiterer Aufspaltung die reinere Säure in der Kopf-Fraktion vorliegen.

In beiden Fällen wurden nach zweimaliger Kristallisation sowohl aus dem Kristallisat als auch aus den gelöst verbliebenen Salz-Anteilen Säurefraktionen mit unveränderten Drehwerten gegenüber den Ausgangsubstanzen wiedergewonnen.

Die Rotationsdispersionen der aus Brucin-, Cinchonidin- und Chininsalzen isolierten Säuren sind in Tafel 2 und Abbild. 1 zusammengestellt.

Tafel 2. Rotationsdispersionen

Säure aus	(C)	5893 A (D)	5460 A (Hg I)	4861 A (F)	4358 A (Hg II)
1) schwererlöst. Brucinsalz ...	-14.7°	-19.0°	-22.8°	-32.8°	(-46°)
2) schwererlöst. Cinchonidinsalz	-14.6°	-18.7°	-22.7°	-31.8°	—
3) Mutterlauge nach 2	—	-18.6°	—	—	—
4) leichterlöst. Brucinsalz	+14.6°	+18.9° +19.1° +18.9°	+23.0° +23.3° —	+33.0° +33.8° —	(+47°) (+48°) —
		+71.5°	+86.7°	±127°	(±180°)



Abbild. 1. Rotationsdispersion des (±)-*N*-Carbäthoxy-sulfanyl-methionins in Alkohol

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse kann mit einiger Sicherheit gesagt werden, daß die Antipoden-Spaltung gelungen ist und die reinen Enantiostereomeren des *N*-Carbäthoxy-sulfanyl-methionins durch die spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} : \pm 19.0^\circ (\pm 0.5^\circ)$ ($c \approx 2.5$ in Äthanol) und die molare Drehung $[M]_D^{20} \pm 71.5^\circ (\pm 1.5^\circ)$ ($c \approx 2.5$ in Äthanol) charakterisiert sind.

Aus Tafel 3 ist zu ersehen, daß die Säure in alkalisch-wäßriger Lösung, also als Salz einer inakt. Base, im entgegengesetzten Sinn dreht wie die freie Säure in Alkohol.

Tafel 3. Optische Drehung der Säure in alkal.-wäßr. Lösung

Lösungsmittel:	6563 A (C)	5893 A (D)	5460 A (Hg I)	4861 A (F)	4358 A (Hg II)
Alkohol	-14.7 ⁰	-18.7 ⁰	-22.7 ⁰	-31.8 ⁰	(-46 ⁰)
0.1 n KOH	+10.1 ⁰	+12.8 ⁰	+15.3 ⁰	+20.8 ⁰	(+30 ⁰)
1.0 n KOH	+34.6 ⁰	+44.2 ⁰	+53.9 ⁰	+74.7 ⁰	(+110 ⁰)
10-proz. Kalilauge	+38.0 ⁰	+48.1 ⁰	+59.1 ⁰	+82.2 ⁰	(+118 ⁰)
10-proz. Kalilauge	-38.5 ⁰	-48.7 ⁰	-58.8 ⁰	-80.5 ⁰	(-115 ⁰)
Alkohol	+14.8 ⁰	+19.1 ⁰	+23.2 ⁰	+33.4 ⁰	(+48 ⁰)

Die Umkehrung der Drehrichtung beim Übergang von der freien Säure zum Alkalisalz entspricht dem Verhalten der unsubstituierten Aminosäure. *l*(-)-Methionin (gemessen in Wasser) ist in 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung rechtsdrehend²⁾.

Zur Erklärung der starken Abhängigkeit der spez. Drehung von der OH-Ionen-Konzentration kann die Fähigkeit der Säure zur Bildung zweibasischer Salze herangezogen werden, denn neben der Carboxygruppe ist die Sulfonamidgruppe zur Salzbildung befähigt. Im vorliegenden Fall ist die Rotationsdispersion in 0.1 n KOH wahrscheinlich dem einbasischen Salz zuzuordnen, da die Meßlösung bei den gewählten Konzentrationsbedingungen etwa äquivalente Mengen Säure und Base enthält. Auf Grund der großen Drehwertänderung um etwa den vierfachen Betrag beim Übergang von 0.1 n KOH zu 1 n KOH kann angenommen werden, daß die Sulfonamidgruppe unter diesen Bedingungen an der Salzbildung teilnimmt.

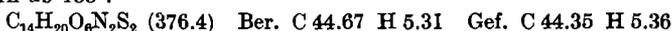
Dem Senator für Kreditwesen möchte ich an dieser Stelle für die Bereitstellung von E.R.P.-Mitteln zur Durchführung dieser Aufgabe meinen Dank sagen.

Beschreibung der Versuche

N-Carbäthoxy-sulfanyl-methionin

3 g (0.02 Mol) Methionin wurden mit 1.6 g (0.04 Mol) Natriumhydroxyd in 50 ccm Wasser gelöst und allmählich in einer Glasstöpselflasche mit der Lösung von 5.1 g (0.0194 Mol) *N*-Carbäthoxy-sulfanylchlorid in 40 ccm Aceton versetzt. Dabei trat eine deutliche Erwärmung des Reaktionsgemisches auf. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Salzsäure angesäuert (p_H 3), wobei eine milchig weiße Emulsion entstand, aus der sich allmählich eine Ölschicht am Boden absetzte. Nach Stehen über Nacht war diese zu einem festen Kuchen erstarrt, auf dem sich noch eine weitere Menge Reaktionsprodukt in Form von lockeren Flocken befand. Der ausgeschiedene Stoff wurde mit Wasser gewaschen, gepulvert und im Vak.-Trockenschrank getrocknet; Ausb. 5.2 g (78% d.Th., bez. auf Sulfochlorid von 90-proz. Reinheit).

Die Reinigung der Säure erfolgte durch Lösen in der 6–12fachen Menge heißem Aceton, Kochen mit Aktivkohle, Filtration und Zugabe von heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung. Nach 3–5-maliger Kristallisation schmolz die Säure bei 163.5–164⁰ nach Sintern ab 155⁰.



Bei größeren Ansätzen erwies sich nachstehende Arbeitsmethode als zweckmäßig:

Zu 56 g (0.38 Mol) Methionin und 45 g (0.8 Mol) Kaliumhydroxyd in 300 ccm Wasser wurden allmählich unter Umschütteln 85 g (0.34 Mol) *N*-Carbäthoxy-sulfanylchlorid in 250 ccm Aceton zugegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung unter 50⁰

²⁾ W. Windaus, C. S. Marvel, J. Amer. chem. Soc. 53, 3490 [1931].

gehalten wurde. Nach mehrstdg. Stehenlassen wurde die kalte Reaktionslösung in etwa 3.5 l vorgekühlte verd. Salzsäure (50 ccm konz. Salzsäure enthaltend) eingegossen. Die milchig weiße Flüssigkeit wurde darauf von harzartigen Zusammenballungen befreit und reichlich angeimpft. Auf diese Weise wurde die Säure in Form von lockeren Flocken isoliert; Ausb. 91 g (83% d.Th., bez. auf Sulfochlorid von 90-proz. Reinheit).

Bei Anwendung von äquiv. Mengen Aminosäure und reinem *N*-Carbäthoxy-sulfanylchlorid betrug die Ausbeute 74%, bei Reaktion von 1 Mol. Methionin mit 0.8 Mol. reinem Sulfochlorid 75%.

N-Carbäthoxy-sulfanyl-methionin ist in Wasser, Äther und Benzol nahezu unlöslich, in Alkoholen mäßig löslich und in Dioxan, Essigester, Chloroform und Aceton leicht löslich.

Darstellung und fraktionierte Kristallisation des Brucinsalzes des *N*-Carbäthoxy-sulfanyl-methionins

34 g (0.09 Mol) *N*-Carbäthoxy-sulfanyl-methionin wurden in 800 ccm und 50 g Brucin in 2700 ccm frisch dest. absol. Äthanol gelöst und die warmen Lösungen vereinigt. Nach Zugabe einiger Impfkristalle, die aus Vorversuchen erhalten wurden, begann das Salz sofort auszukristallisieren.

Die systematischen Kristallisationen zur Zerlegung des Salzes wurden nach dem bekannten Dreieckschema durchgeführt. Hierzu wurde jeweils die erste Salzfraktion jeder Kristallisationsreihe in der rund 50fachen Menge heißem Alkohol gelöst. Die Lösung wurde nach Abkühlung auf 50° geimpft und in einem Wasserbad großer Wärmecapazität 2–4 Stdn. bei 45–50° gehalten. In der nach Abtrennung des Kristallisats verbliebenen Mutterlauge wurde die nächste Fraktion der Ausgangskristallisations-Reihe gelöst und die Probe nach Impfen erneut getempert usw.; aus den Mutterlauen der letzten Kristallisation jeder Reihe wurden die bei Zimmertemperatur kristallisierenden Anteile vor dem Eindampfen abgetrennt. Nach zahlreichen Routine-Kristallisationen bis zur 10. Kristallisations-Reihe wurden Spitzen- und Endfraktionen mit unveränderlichen Drehwerten erhalten (vergl. Tafel 1).

Spitzenfraktion:

Salz, α : -1.73° ; $[\alpha]_D^{20}$: -34.6° ($c = 2.49$, in Chloroform)

Säure, α : -0.94° ; $[\alpha]_D^{20}$: -18.8° ($c = 2.505$, in Alkohol)

Endfraktion:

Salz, α : -0.32° ; $[\alpha]_D^{20}$: -3.1° ($c = 5.01$, in Chloroform)

Säure, α : $+0.95^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$: $+18.9^\circ$ ($c = 2.50$, in Alkohol)

Abhängigkeit von der OH-Ionen-Konzentration (Tafel 3)

100.0 mg reine (-)-Säure in 4 ccm 0.1 *n* KOH ($c = 2.50$)

99.2 „ „ (-) „ „ 4 ccm 1 *n* KOH ($c = 2.48$)

101.0 „ „ (-) „ „ 4 ccm 10-proz. Kalilauge ($c = 2.525$)

100.1 „ „ (+) „ „ 4 ccm 10-proz. Kalilauge ($c = 2.50$)

Cinchonidinsalz des linksdrehenden *N*-Carbäthoxy-sulfanyl-methionins

2.2 g linksdrehende Säure ($[\alpha]_D$: -19.0° ; Schmp. 145–147°) wurden mit 3 g Cinchonidin ($[\alpha]_D$: -113.6° , $c = 1.13$, in Alkohol) in etwa 100 ccm heißem absol. Alkohol gelöst. Aus der über Nacht im Eisschrank gekühlten Lösung schieden sich etwa 4 g säulenförmige, farblose Kristalle aus. Diese wurden zweimal aus 70–80 ccm absol. Alkohol umkristallisiert. Die Kristalle wurden mit viel Alkohol gewaschen und im heizbaren Vak.-Exsiccator über Calciumchlorid und Blaugel bis zur Gewichtskonstanz getrocknet; Ausb. etwa 2 g, Schmp. 195°.

$C_{23}H_{42}O_7N_4S_2$ (670.8) Ber. S 9.55 Gef. S 9.15

Aus den Mutterlauen konnten 1.7–1.8 g einer 2. Fraktion isoliert werden. Aus den beiden Fraktionen konnte die freie Säure zurückgewonnen werden. Das Salz ging jedoch im Gegensatz zum Brucinsalz bei der Alkali-Behandlung nicht vollständig in Lösung.

Die Ausbeuten betragen:

1. Fraktion 0.7–0.8 g vom Schmp. 146–147^o,

2. Fraktion 0.5–0.6 g vom Schmp. 145–146^o.

Die Ergebnisse der optischen Untersuchungen (für beide Fraktionen $c \approx 2.5$ in Alkohol) sind in der Tafel 2 enthalten.

(Chininsalz des rechtsdrehenden *N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionins

Die Darstellung des Salzes erfolgte aus 2.3 g (+)-*N*-Carbäthoxy-sulfanilyl-methionin und 3 g Chinin in 80 ccm absol. Äthanol entsprechend der Darstellung des vorstehenden Salzes.

1. Fraktion: 1.8 g kleiner Nadeln und Säulen; Schmp. 164–167^o,

2. Fraktion: 1.5 g.

$C_{34}H_{44}O_8N_4S_2$ (700.8) Ber. S 9.15 Gef. S 9.16

Durch die übliche Aufarbeitung wurden aus beiden Fraktionen je 0.6–0.7 g Säure (Schmp. 145–147^o) isoliert. Die Ergebnisse der optischen Untersuchungen sind in der Tafel 2 enthalten.

205. Dieter Klamann und Gertrude Hofbauer: Reduktive Spaltungen von Sulfamiden

[Aus dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Wien]

(Eingegangen am 9. Juli 1953)

Sulfamide aliphatischer und aromatischer Amine werden durch reduktive Spaltung sowohl in alkalischem Medium (durch Natrium und Alkohole) als auch in saurer Lösung (durch Zink und Säuren, Zinn(II)-chlorid) glatt zu den betreffenden Aminen zerlegt. Zum Studium des Reaktionsverlaufes wurde das Verhalten der möglichen Zwischenprodukte untersucht; demnach dürfte die Primärreaktion unter Bildung von Amin und Sulfinsäure verlaufen. Im sauren Medium erfolgt neben der reduktiven eine katalytische Spaltung.

N-Alkyl-sulfanilide lassen sich auch durch Natriumamylat glatt unter Bildung von Amin und Sulfonsäure aufspalten.

Die reduktive Spaltung von Sulfamiden ist bisher präparativ mit Hilfe von Natrium und Amyl- oder Butylalkohol nur in wenigen Fällen durchgeführt worden, wenn andere Spaltungsmethoden (vor allem mit Säuren) mißlingen¹⁾.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Alkylierungen und Spaltungen von Sulfamiden²⁾ haben wir kürzlich festgestellt, daß bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure die von E. Fischer³⁾ angenommene primäre Re-

¹⁾ C. Howard u. W. Marckwald, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2031 [1899]; J. M. Janbikow, Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. (russ.) **8** (70), 1545 [1939]; A. W. Ruddy, A. Weston u. C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. **65**, 674 [1943]; nach Abschluß unserer vorliegenden Arbeiten auch H. Stetter, Chem. Ber. **86**, 197, 380 [1953].

²⁾ D. Klamann, G. Hofbauer u. F. Drahowzal, Mh. Chem. **83**, 870 [1952]; D. Klamann u. G. Hofbauer, Mh. Chem. **84**, 62 [1953]; Liebigs Ann. Chem. **581**, 182 [1953]. Bezüglich weiterer Sulfamid-Literatur vergl. C. M. Suter, The organic Chemistry of Sulfur, Tetravalent Sulfur Compounds, J. Wiley and Sons, New York, 3. Aufl. 1948, S. 581ff.

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 93 [1915].