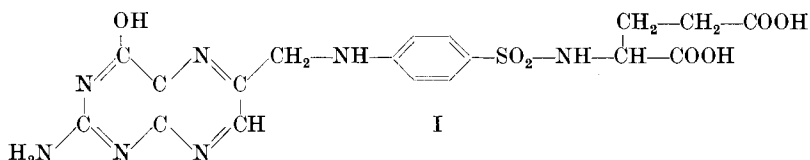


112. Synthèse de l'acide ptéroylsulfo-L(+)-glutamique,

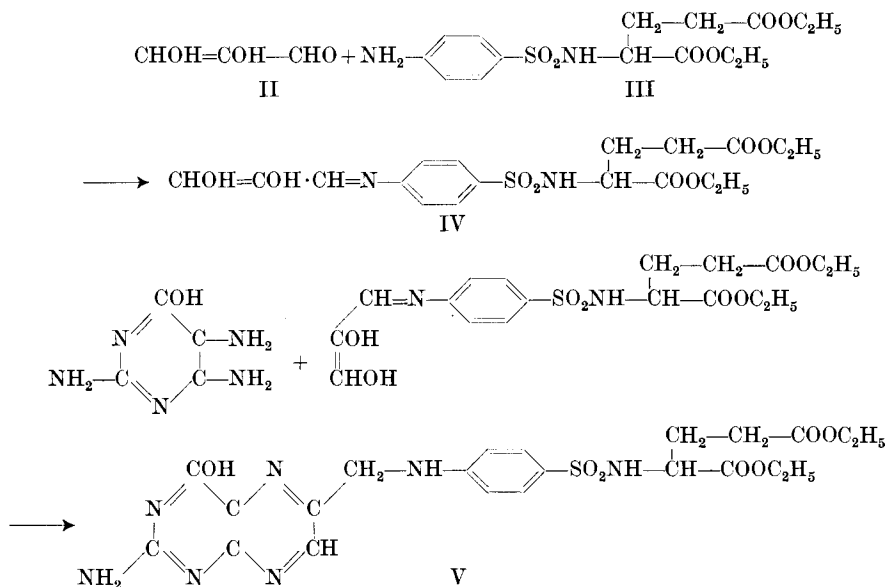
par Max Viscontini et Jean Meier.

(24 XII 48)

Dans le cadre d'une des théories édifiées pour expliquer le mode d'action des antibiotiques, et plus particulièrement celui des sulfamides, il était intéressant de réaliser la synthèse d'un corps I analogue à l'acide ptéroylglutamique mais possédant un noyau benzosulfoné à la place du noyau benzoylé:



Cette synthèse a pu être effectuée d'une façon analogue à celle de l'acide ptéroylglutamique, qui utilise la réductone (II) comme produit intermédiaire¹⁾. Le p-aminobenzosulfo-L(+)-glutamate d'éthyle (III) réagit avec la réductone pour donner une base de Schiff IV



¹⁾ Angier et al., Am. Soc. **70**, 25 (1948).

insoluble dans l'eau et l'alcool. Cette base de *Schiff*, qui possède théoriquement une fonction carbonyle et une fonction alcool sur la chaîne latérale, se condense avec la triamino-2,4,5-hydroxy-6-pyrimidine pour donner du ptéroysulfo-L(+)-glutamate d'éthyle (V) qu'il suffit d'hydrolyser pour obtenir le produit cherché I.

Les essais biologiques de ce corps, actuellement en cours, seront publiés dans un autre périodique.

Partie expérimentale.

p-Acétaminobenzosulfo-L(+)-glutamate d'éthyle.

La matière première est de l'acide L(+)-glutamique naturel, F. 204°; $[\alpha]_D^{18} = +25,5^0$ sous forme de chlorhydrate.

15 g de cet acide (0,1 mole) sont estérifiés selon le procédé d'*E. Fischer*¹⁾. Le chlorhydrate du L(+)-glutamate d'éthyle possède un $[\alpha]_D^{18} = +23,7^0$.

Dans un ballon rond refroidi à -15^0 on a dissous le chlorhydrate du L(+)-glutamate d'éthyle brut dans de l'acétone avec 25 g de chlorure de l'acide *p*-acétaminobenzosulfo (0,1 mole). Ce dernier a été recristallisé d'un mélange d'eau et d'acétone.

A la solution fortement refroidie on ajoute lentement et en remuant 8,3 g de soude caustique (0,2 mole) en solution dans un mélange d'eau et d'acétone. On vérifie que la réaction est terminée (alcalinité franche lorsqu'on ajoute un léger excès de soude), et on évapore sous vide. Il se produit au bout de peu de temps une cristallisation et une prise en masse. Les cristaux recueillis sont abondamment lavés à l'eau puis séchés. Le rendement est presque quantitatif.

Le *p*-acétaminobenzosulfo-L(+)-glutamate d'éthyle est soluble dans l'alcool, l'acétone, insoluble dans l'eau. On peut le recristalliser d'un mélange eau-alcool, ou eau-acétone. Fines aiguilles blanches; F. 119°, $[\alpha]_D^{18} = +10,3^0$.

$C_{17}H_{24}O_6N_2S$	Calculé	C 51,00	H 6,00	N 7,00	S 8,00%
(400)	Trouvé	., 50,58	., 6,20	., 6,80	., 7,88%

p-Aminobenzosulfo-L(+)-glutamate d'éthyle (III).

Le produit précédent est porté à l'ébullition dans 50 cm³ environ d'acide chlorhydrique 5-n., jusqu'à dissolution complète. La solution brune ainsi obtenue est décolorée avec du noir animal puis filtrée. Il se produit en même temps l'hydrolyse du groupe acétyl et la saponification du double ester de l'acide glutamique. Pour refaire l'estérification on évapore la solution sous vide jusqu'à consistance sirupeuse et on élimine les dernières traces d'eau en ajoutant à trois ou quatre reprises de l'alcool absolu qu'on évapore chaque fois le plus complètement possible. On conduit alors l'estérification de la manière habituelle en présence d'alcool absolu, d'acide chlorhydrique gazeux anhydre, et de 3 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après l'estérification on évapore sous vide. Il y a cristallisation immédiate du corps III sous forme de sulfate.

Pour purifier le sulfate on le redissout dans l'alcool absolu et on le précipite dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole. Fines aiguilles blanches, F. 156—157°. Le rendement est presque quantitatif.

$C_{15}H_{22}O_6N_2S, \frac{1}{2} SO_4H_2$	Calculé	C 44,15	H 5,49	N 6,61%
(407)	Trouvé	., 43,82	., 5,66	., 6,87%

¹⁾ *E. Fischer*, B. **34**, 453 (1901).

Pour obtenir l'amine libre on dissout le sulfate dans le minimum d'alcool absolu, et on verse la solution dans de l'eau renfermant suffisamment d'ammoniaque pour neutraliser tout l'acide sulfurique. On obtient ainsi de fines aiguilles blanches. Le point de fusion du produit brut oscille entre 70 et 80°. Recristallisé plusieurs fois, on obtient F. 120—121°; $[\alpha]_D^{18} = +11,25^\circ$.

Le rendement est presque quantitatif. Le rendement total à partir de l'acide glutamique utilisé est exactement de 77,5%.

$C_{15}H_{22}O_6N_2S$	Calculé C 50,27	H 6,14	N 7,81	S 8,93%
(358)	Trouvé ,, 50,35	,, 6,31	,, 7,75	,, 8,70%

Produit de condensation du p-aminobenzosulfo-L(+)-glutamate d'éthyle avec la réductone (IV).

On dissout dans un minimum d'alcool, d'une part 5 g de réductone préparée selon *H. v. Euler*¹⁾, et d'autre part 20 g du corps III. Lorsque les solutions sont faites on les mélange, on ajoute 5 cm³ d'acide acétique et de l'eau en quantité juste nécessaire pour ne pas provoquer un début de précipitation. Le mélange est abandonné 24 heures à la température du laboratoire. Il se produit une cristallisation abondante de grosses aiguilles jaune-citron, insolubles dans l'eau neutre ou acidulée et dans l'alcool, mais un peu solubles dans le chloroforme et plus encore dans l'acétone d'où on peut les recristalliser. Le rendement est de 88%. F. 182—184° avec décomposition; $[\alpha]_D^{18} = +24,4^\circ$.

$C_{18}H_{24}O_8N_2S$	Calculé C 50,46	H 5,60	N 6,54	S 7,47%
(428)	Trouvé ,, 50,20	,, 5,68	,, 6,45	,, 7,34%

Acide ptéroylsulfo-L(+)-glutamique (V puis I).

La condensation du corps IV (1 mol.) avec le sulfate de triaminohydroxypyrimidine (2 m ol.) se fait dans du glycol anhydre chauffé à 120°, en présence de 2,2 mol. d'acétate de sodium anhydre. La réaction est conduite sous atmosphère d'azote.

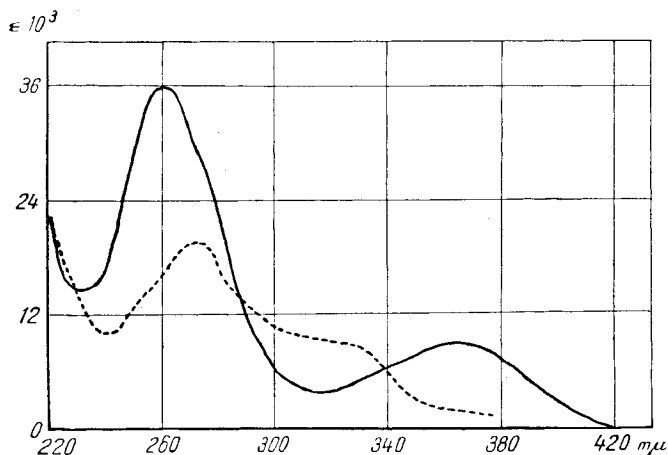


Fig. 1.

Spectres d'absorption de l'acide ptéroylsulfo-L(+)-glutamique dans l'ultra-violet

— en solution dans NaOH 0,1-n.
 - - - - en solution dans ClH 0,1-n.

¹⁾ *H. v. Euler et Martius, A. 505, 73 (1933).*

Au bout d'une heure on refroidit et dilue le glycol avec de l'eau glacée. Le précipité ainsi obtenu est filtré, abondamment lavé à l'eau, à l'alcool, puis extrait à l'acétone pour éliminer les dernières traces de la base de *Schiff* qui n'a pas réagi au cours de la condensation.

La poudre brune (V) qui reste sur le filtre est hydrolysée en I par ébullition dans de l'acide chlorhydrique dilué. Après décoloration au noir animal et filtration à chaud, on obtient par refroidissement un précipité grenu d'acide ptéroylsulfoglutamique brut qu'on purifie par dissolution dans de l'eau hydrogénocarbonatée et précipitation à p_H 3,5—4,0.

On obtient ainsi une poudre jaune microcristalline dont la couleur s'apparente à celle des méthylptérides; $[\alpha]_D^{18} = -123^\circ$.

$C_{18}H_{19}O_7N_7S$	Calculé C 45,28	H 3,98	N 20,54	S 6,70%
(477)	Trouvé ,, 45,85	,, 4,38	,, 19,72	,, 6,52%

L'acide ptéroylsulfoglutamique ne présente pas de point de fusion caractéristique, il est insoluble dans l'eau et les solvants organiques, assez difficilement soluble dans les solutions acidifiées, mais facilement dans les solutions faiblement alcalines. Son spectre d'absorption dans l'U.V. se rapproche beaucoup de celui de l'acide folique lui-même (Fig. 1).

RÉSUMÉ.

Nous avons effectué la synthèse de l'acide ptéroylsulfoglutamique, produit semblable à l'acide folique, dans lequel le noyau benzoylé est remplacé par un noyau benzosulfoné. Cette synthèse a été effectuée avec la réductone comme produit intermédiaire.

Zurich, Chemisches Institut der Universität.

113. Über Steroide.

86. Mitteilung¹⁾.

Ein einfacher Abbau der Gallensäuren-Seitenkette XIV²⁾. Neue Partialsynthese von Δ^{11} -Anhydro-corticosteron-acetat³⁾.

von A. Wettstein und Ch. Meystre.

(29. XII. 48.)

In der vorangehenden Arbeit dieser Reihe²⁾ konnten wir die Herstellung von Δ^{11} -Anhydro-corticosteron-acetat (X) beschreiben, das sich in den Überlebensstesten an Hund und Ratte als eines der höchst-wirksamen Nebennierenrinden-Hormone erwies. Gleichzeitig berichte-

¹⁾ 85. Mitt. siehe Helv. **32**, 761 (1949).

²⁾ XIII: Ch. Meystre und A. Wettstein, Helv. **31**, 1890 (1948).

³⁾ Der Inhalt dieser Arbeit wurde durch den einen von uns (A. W.) am 12. X. 1948 in einem Vortrag an der *University of California* in Los Angeles bekannt gegeben.