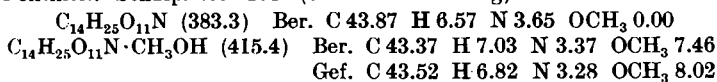


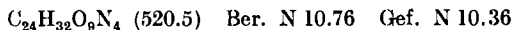
bei 110°/15 Torr getrocknet, wonach die Substanz noch immer etwa 1 Mol. Kristall-Methanol enthielt. Schmp. 169–171° (ohne Braunfärbung).



Die Mutarotation bei 23° verlief mit einer Halbwertszeit von 30 Min.  $[\alpha]_D^{25}$ : +51.5 → +28.5° (Wasser,  $c = 1.57$ ). Fehlingsche Lösung wird beim Kochen reduziert, Hypojodit schon in der Kälte. Nach MacLeod-Robison fanden wir (30 Min. bei 20–24°) das Äquiv.-Gew. zu 412 und 429 (ber. 415). Die durch Hypojodit gebildete 2-Desoxy-2-acetaminolactobionsäure wurde in 2 Versuchen, zu denen 31 bzw. 34 mg des Disaccharids dienten, ins Bariumsalz verwandelt und dieses mit  $n \text{ H}_2\text{SO}_4$  3 Stdn. bei 105° hydrolysiert. Danach ließ sich mit Anilinphtalat nur Galaktose papierchromatographisch nachweisen, nicht aber Glucosamin.

Ein von Dr. H. H. Baer und Dr. A. Gauhe aus den höheren Oligosacchariden der Frauenmilch durch partielle Säurehydrolyse in geringer Menge gewonnenes, aus Methanol schön kristallisierendes Disaccharid hat sich nach Misch-Schmp.,  $R_f$ -Wert u. a., als identisch mit dem Galaktosido-*N*-acetylglucosamin aus Mekonium erwiesen.

Lactosazon: 100 mg, in einem weiteren Versuch 95 mg des Disaccharids aus Mekonium wurden mit 1 g Phenylhydrazin-hydrochlorid und 0.5 g Natriumacetat ( $3 \text{ H}_2\text{O}$ ) in 7 cm Wasser gelöst und  $1\frac{1}{2}$  Stdn. im Dampfbad erhitzt. Beim Erkalten schied sich öliges Osazon ab, das abzentrifugiert und mit kaltem Wasser verrieben wurde, wobei es pulvrig wurde. Dieses Rohprodukt lösten wir in 2–3 cm heißem Wasser, aus dem sich das Osazon beim Erkalten in feinen, dunkelgelben Nadeln abschied. Ausb. 9 mg, im zweiten Versuch 10 mg. Zur Analyse wurde 3 mal aus wenig heißem Wasser umkristallisiert.



Das UR-Spektrum beider Präparate war im gesamten geprüften Bereich von 2–15  $\mu$  mit demjenigen von Lactosazon aus Milchzucker identisch, von demjenigen des Allosactosazons, vor allem in den Bereichen 8–9  $\mu$  und 11–12  $\mu$ , verschieden. Der Vergleich mit Glucosazon, Galaktosazon und Lacto-*N*-tetraosazon ergab stärkere Verschiedenheiten. Auch in den Debye-Scherrer-Aufnahmen stimmten beide Osazonproben mit Lactosazon aus Milchzucker überein.

## 89. Hermann Stetter und Ernst-Egon Roos: Eine Synthese makrocyclischer, stickstoffhaltiger Ringsysteme

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 18. Februar 1954)

Ausgehend von Äthylendiamin und *p*-Phenylendiamin wurden zwei makrocyclische Ringsysteme mit 20 und 22 Ringgliedern erhalten. Als Ringschlußreaktion diente hierbei die Kondensation von Alkaliverbindungen der *p*-Toluolsulfonamide mit  $\alpha,\omega$ -Dibrom-Verbindungen in Dimethylformamid als Lösungsmittel.

Die unter geeigneten Bedingungen sehr glatt verlaufende Kondensation der Alkaliverbindungen von Sulfonamiden mit Halogenverbindungen erweist sich als hervorragend geeignet, um aus leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien Ringschlüsse zu hochgliedrigen stickstoffhaltigen Ringsystemen durchzuführen.

In eigenen Untersuchungen<sup>1)</sup> waren mit Hilfe dieser Kondensationsreaktion stickstoffhaltige Ringsysteme mit Ringgliederzahlen von 7 bis 11 ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips in teilweise sehr hoher Ausbeute erhalten worden.

Von anderer Seite<sup>2)</sup> ist diese Kondensationsreaktion auch für Ringschlußreaktionen zu makrocyclischen Ringsystemen nach dem Ruggli-Zieglerschen Verdünnungsprinzip angewandt worden. Es sind auf diese Weise eine größere Anzahl von hochgliedrigen Ringsystemen mit einem und mit zwei Ringstickstoff-Atomen erhalten worden.

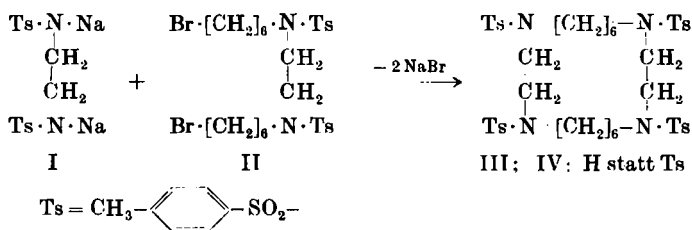
Makrocyclische Ringsysteme mit mehr als zwei Ringstickstoff-Atomen sind unseres Wissens bisher noch nicht mit Hilfe dieser Kondensationsreaktion erhalten worden. Die Darstellung solcher Ringsysteme mit mehr als zwei Ringstickstoff-Atomen erscheint aber deshalb reizvoll, weil, ausgehend von verhältnismäßig niedrigmolekularen Diaminen und  $\alpha,\omega$ -Dihalogen-alkanen, in einfacher Weise der Aufbau von Ringsystemen mit großer Ringgliederzahl möglich ist.

In der vorliegenden Arbeit haben wir, ausgehend von einem aliphatischen und einem aromatischen Diamin, die Bedingungen untersucht, unter denen Ringsysteme mit vier Ringstickstoff-Atomen in einfacher Weise unter Anwendung des Verdünnungsprinzips zu erhalten sind.

Als aliphatisches Diamin diente Äthylendiamin, das in *N,N'*-Ditosyl-äthylendiamin(I) (Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl) übergeführt wurde. Die Dinatriumverbindung dieses Sulfonamids wurde in Dimethylformamid als Lösungsmittel mit überschüssigem 1.6-Dibrom-hexan kondensiert. *N,N'*-Ditosyl-*N,N'*-bis-[6-brom-hexyl]-äthylendiamin(II) konnte auf diese Weise in 44-proz. Ausbeute erhalten werden. Genau äquimolekulare Mengen von II und der Dinatriumverbindung von *N,N'*-Ditosyl-äthylendiamin wurden in einem Dimethylformamid-Methanol-Gemisch in extremer Verdünnung kondensiert.

Die Methanolzugabe erwies sich als notwendig, da die Dinatriumverbindung in Dimethylformamid zu geringe Löslichkeit besitzt. Die Anwendung des fertig vorgebildeten Alkalisalzes erwies sich als günstiger als die Cyclisierung des freien Sulfonamids mit Hilfe von Kaliumcarbonat, wie sie früher meist durchgeführt worden ist.

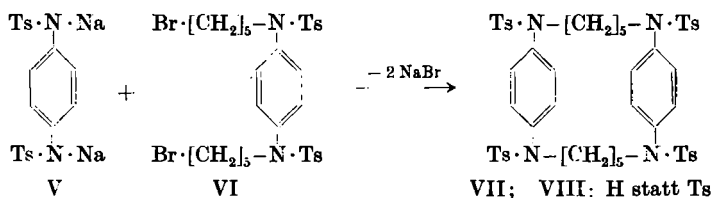
Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte das 20gliedrige Ringsystem des *N,N',N'',N'''*-Tetratosyl-1.4.11.14-tetraaza-cycloekosans(III) in 39-proz. Ausbeute erhalten werden. Durch Verseifung dieser Tetratosylverbindung mit 70-proz. Schwefelsäure bildet sich die Base 1.4.11.14-Tetraaza-cycloekosan(IV) als kristallisierte Verbindung vom Schmp. 55°.



<sup>1)</sup> H. Stetter, Chem. Ber. 86, 197, 380 [1953].

<sup>2)</sup> K. Ziegler u. Ph. Orth, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1867 [1933]; L. Ruzicka, M. W. Goldberg, M. Hurbin u. H. A. Boekenooen, Helv. chim. Acta 16, 1325 [1933]; A. Müller u. L. Kindlmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 416 [1941]; A. Müller, E. Srepele, E. Funder-Fritzsche u. F. Dicher, Mh. Chem. 83, 386 [1952]; R. C. Fuson u. H. O. House, J. Amer. chem. Soc. 75, 1327 [1953].

In der gleichen Weise wurde, ausgehend von *p*-Phenylendiamin, ein makrocyclisches Ringsystem mit zwei Benzolkernen als Ringglieder dargestellt. Die Dinatriumverbindung des *N,N'*-Ditosyl-*p*-phenylendiamins(V) wurde mit überschüssigem 1,5-Dibrom-pentan in Methanol als Lösungsmittel zu *N,N'*-Ditosyl-*N,N'*-bis-[5-brom-pentyl]-*p*-phenylendiamin(VI) kondensiert (Ausb. 63% d.Th.). Die Cyclisierung dieser Dibromverbindung mit der Dinatriumverbindung des *N,N'*-Ditosyl-*p*-phenylendiamins(V) in extremer Verdünnung unter Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel ergab das 22gliedrige Ringsystem des Bis-[*N,N'*-ditosyl-*N,N'*-pentamethylen-*p*-phenylendiamins] (VII) (Ausb. 40.2% d.Th.). Die Abspaltung der Tosylreste erfolgte mit 90-proz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Dabei wurde die freie Base VIII vom Schmp. 178.5° in 90-proz. Ausbeute erhalten.



Den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, sind wir für die Überlassung einer größeren Menge Dimethylformamid zu großem Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche<sup>3)</sup>

*N,N'*-Ditosyl-äthylendiamin (I): Für die Darstellung dieser bereits von C. C. Howard und W. Marckwald<sup>4)</sup> beschriebenen Verbindung bewährte sich folgende Darstellungsweise:

In einem 2-l-Kolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 190 g (1 Mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid mit 200 ccm Äther und 200 ccm Wasser versetzt. Unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren läßt man langsam eine Lösung von 39 g (0,5 Mol) Äthylendiamin-monohydrat und 40 g (1 Mol) Natriumhydroxyd in 400 ccm Wasser zulaufen. Nach 1stdg., kräftigem Rühren entfernt man das Eisbad und rührt noch 3 bis 4 Stdn. bei Zimmertemperatur. Nach dem Ansäuern mit 10-proz. Salzsäure wird der ausgeschiedene Kristallbrei abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus viel Methanol erhält man 154 g (80% d.Th.) *N,N'*-Ditosyl-äthylendiamin vom Schmp. 160° (korr.).

*N,N'*-Ditosyl-*N,N'*-bis-[6-brom-hexyl]-äthylendiamin (II): In einem 250-ccm-Rundkolben mit Rückflußkühler werden 4,6 g (0,2 Gr.-Atome) Natrium in 150 ccm Methanol gelöst und mit 36,8 g (0,1 Mol) *N,N'*-Ditosyl-äthylendiamin (I) versetzt. Nach 1/2stdg. Rückkochen wird das Methanol vollständig abdestilliert. Das ausgeschiedene Dinatriumsalz wird zerkleinert und in 150 ccm Dimethylformamid suspendiert. Unter Rühren werden auf dem siedenden Wasserbad 73,2 g (0,3 Mol) 1,6-Dibromhexan zugegeben. Es entsteht eine klare Lösung, aus der sich Natriumbromid abscheidet. Nach dem Verschwinden der alkalischen Reaktion wird die heiße Lösung von Natriumbromid abgesaugt. Nach dem Erkalten setzt man 100 ccm Methanol hinzu, saugt den ausgeschiedenen Kristallbrei ab, wäscht mit Methanol und Äther und trocknet auf Ton. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Dimethylformamid

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop bestimmt.

<sup>4)</sup> Ber. dtseh. chem. Ges. 32, 2041 [1899].

und Methanol (Verhältnis 1:2) und zuletzt aus viel Ligroin (Sdp. 80–110°) erhält man farblose Kristalle. Ausb. 20.6 g (44% d.Th.); Schmp. 126.5° (korr.).

$C_{28}H_{42}O_4N_2S_2Br_2$  (694.6) Ber. C 48.41 H 6.10 N 4.03 Gef. C 48.14 H 6.23 N 4.13

*N.N'.N''.N'''*-Tetratosyl-1.4.11.14-tetraaza-cycloeoikosan(III): In einem 2-l-Rundkolben mit Rückflußkühler und am oberen Ende des Kühlers befindlichem Tropftrichter erhitzt man 900 ccm Dimethylformamid auf einem Ölbad zum Sieden. Die Lösung der beiden Cyclisierungs-komponenten läßt man in den sich kondensierenden Dampf des Lösungsmittels eintropfen. Die Lösung der Cyclisierungs-komponenten stellt man sich auf folgende Weise her: 13.89 g (0.02 Mol) II werden in 400 ccm Dimethylformamid gelöst (Lösung 1). 0.92 g Natrium werden in 200 ccm Methanol gelöst, dazu gibt man 7.37 g (0.02 Mol) *N.N'*-Ditosyl-äthylendiamin(I) und erwärmt bis eine klare Lösung entsteht, die man darauf mit 200 ccm Dimethylformamid versetzt (Lösung 2). Genau aliquote Teile (ca. 50 ccm) der Lösungen 1 und 2 werden erst beim Einfüllen in den Tropftrichter vereinigt, während die restlichen Lösungen getrennt aufbewahrt werden.

Das Cyclisierungsgemisch läßt man über einen Zeitraum von 30 Stdn. in die siedende Reaktionslösung eintropfen. Hierauf erhitzt man noch 1 Stde. unter Rückfluß und destilliert dann das Lösungsmittel bis auf 700 ccm ab. Der nach dem Erkalten sich abscheidende flockige Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Nach dem weiteren Einengen der Reaktionslösung auf 200 ccm kristallisiert eine farblose Substanz vom Schmp. 210 bis 220° aus. Diese wird abfiltriert, mit Methanol und Wasser gewaschen, getrocknet und aus wenig Dimethylformamid oder Chloroform umkristallisiert. Ausb. 6 g (39% d.Th.); Schmp. 231° (korr.).

$C_{44}H_{60}O_8N_4S_4$  (901.2) Ber. C 58.63 H 6.71 N 6.22 Gef. C 58.45 H 6.72 N 6.51

1.4.11.14-Tetraaza-cycloeoikosan(IV): 9 g der Verbindung III werden in 100 ccm 70-proz. Schwefelsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 300 ccm Wasser, filtriert von geringen Anteilen, die unlöslich sind, ab und kühlt mit einem Eis-Kochsalz-Gemisch. Unter Rühren und Kühlung setzt man nun 20-proz. Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion zu, wobei sich das freie Amin teilweise ausscheidet. Man schüttelt das Gemisch dreimal mit je 150 ccm Äther aus, trocknet die äther. Schicht mit Kaliumhydroxyd und destilliert dann den Äther ab. Der zunächst ölige Rückstand kristallisiert beim Erkalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther oder Petroläther erhält man die Base in farblosen, hygroskopischen Kristallen, die i. Vak.-Exsiccator über Kaliumhydroxyd aufbewahrt werden müssen. Ausb. 1.6 g (56% d.Th.); Schmp. 55°. Die Analyse erfolgte nach Überführung in das Hydrochlorid.

Tetrahydrochlorid von IV: 2.8 g (0.01 Mol) IV werden in 20 ccm Methanol gelöst und auf 0° abgekühlt. In diese Lösung leitet man bis zur Sättigung Chlorwasserstoff, wobei das Tetrahydrochlorid in Nadeln auskristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus mit Chlorwasserstoff gesätt. Methanol werden die Kristalle abgesaugt und mit kaltem Äther gewaschen. Ausb. 3.4 g (80% d.Th.).

$C_{16}H_{40}N_4Cl_4$  (430.3) Ber. C 44.65 H 9.37 N 13.01 Cl 32.95

Gef. C 44.77 H 9.05 N 13.13 Cl 32.91

*N.N'*-Ditosyl-*p*-phenylendiamin(V): Diese Verbindung wurde bereits von F. Reverdin und P. Crépieux<sup>5)</sup> sowie R. Willstätter und A. Pfannenstiel<sup>6)</sup> beschrieben. Bessere Ausbeuten wurden nach folgender Vorschrift erhalten:

36.2 g (0.2 Mol) *p*-Phenylendiamin-hydrochlorid werden in einem 2-l-Rundkolben mit Rührer und Rückflußkühler in 400 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 85 g (0.45 Mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 350 ccm Äther überschichtet. Nach Zugabe von 600 ccm 10-proz. Natronlauge (1.5 Mol) wird 5 Stdn. bei Zimmertemperatur kräftig gerührt. Im Verlauf der Reaktion scheidet sich das Dinatriumsalz aus. Nach der angegebenen Reaktionszeit wird unter ständigem Rühren mit 15-proz. Salzsäure angesäuert, wobei die Ditosylverbindung voluminös ausfällt. Sie wird scharf abgesaugt und solange mit Methanol gewaschen, bis dieses farblos abfließt. Das Rohprodukt wird nun zweimal mit je 500 ccm Methanol ausgekocht. Nach dem Absaugen

<sup>5)</sup> Ber. dtseh. chem. Ges. **84**, 3003 [1901].

<sup>6)</sup> Ber. dtseh. chem. Ges. **88**, 2247 [1905].

und Waschen mit Methanol löst man das nunmehr farblose Produkt in 200 ccm Dimethylformamid unter Erwärmen und setzt 1000 ccm Methanol hinzu. Nach zweitägig Aufbewahren bei Zimmertemperatur hat sich die reine Ditosylverbindung in farblosen Nadeln abgesetzt. Sie wird abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 69 g (83% d.Th.); Schmp. 276° (korr.).

*N,N'*-Ditosyl-*N,N'*-bis-[5-brom-pentyl]-*p*-phenylendiamin (VI): In einem 500-ccm-Rundkolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 2.3 g (0.1 Mol) Natrium in 250 ccm Methanol gelöst und mit 20.8 g (0.05 Mol) *N,N'*-Ditosyl-*p*-phenylendiamin (V) versetzt. Zur vollständigen Überführung in die Dinatriumverbindung wird 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich das Salz teilweise ausscheidet. Zu diesem Reaktionsgemisch läßt man dann 46 g (0.2 Mol) 1.5-Dibrom-pentan zufließen. Unter Rühren hält man bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion im Sieden (etwa 7 Stdn.) und läßt darauf langsam bei Zimmertemperatur erkalten. Nach 24 Stdn. ist die Hauptmenge der Dibromverbindung VI auskristallisiert. Sie wird nach dem Abfiltrieren mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Einengen eine weitere Kristallfraktion isolieren. Durch Wasserdampfdestillation erhält man den größten Teil des überschüss. 1.5-Dibrom-pentans zurück. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation bildet ein Harz, aus dem keine weiteren Kristalle isoliert werden konnten. Das Rohprodukt kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol oder Äthanol gereinigt werden. In der gleichen Weise bewährte sich für die Reinigung extraktives Umkristallisieren mit Ligroin (Sdp. 80–100°) am Soxhlet. Ausb. 22.5 g (63% d.Th.); Schmp. 134° (korr.).

$C_{30}H_{38}O_4N_2S_2Br_2$  (714.7) Ber. N 3.92. Gef. N 4.05

Bis-[*N,N'*-ditosyl-*N,N'*-pentamethylen-*p*-phenylendiamin] (VII): In einem 2-l-Rundkolben mit Rückflußkühler und am oberen Ende befindlichem Tropftrichter werden 750 ccm Dimethylformamid auf dem Ölbad zum Sieden erhitzt, während aus dem zur Kapillare ausgezogenen Tropftrichter sehr langsam die Lösung der Cyclisierungskomponenten in den sich kondensierenden Dampf des Lösungsmittels tropft.

Die Lösung der Cyclisierungskomponenten stellt man sich auf folgende Weise her:  
Lösg. 1: 14.29 g (0.02 Mol) der Verbindung VI in 400 ccm Dimethylformamid.

Lösg. 2: man löst 0.92 g (0.04 Gr.-Atome) Natrium in 200 ccm Methanol und erhitzt unter Zugabe von 8.32 g (0.02 Mol) *N,N'*-Ditosyl-*p*-phenylendiamin (V) bis zur Lösung. Darauf fügt man 200 ccm Dimethylformamid hinzu.

Genau aliquote Teile (ca. 50 ccm) der Lösungen 1 und 2 werden erst beim Einfüllen in den Tropftrichter vereinigt, während die restlichen Lösungen getrennt aufbewahrt werden. Das Cyclisierungsgemisch läßt man über einen Zeitraum von 40 Stdn. in die siedende Reaktionslösung eintropfen. Die Temperatur des Rückflußkühlers wird dabei so reguliert, daß das Methanol ständig abdestilliert. Auf diese Weise wird die Temperatur der siedenden Reaktionslösung ständig oberhalb von 140° gehalten. Nach beendeter Zugabe erhitzt man noch 1 Stde. unter Rückfluß und engt die Lösung dann bis auf 250 ccm ein. Nach 24stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur haben sich 7.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 299–303° abgeschieden. Nach weiterem Einengen der Mutterlauge erhält man eine zweite Kristallfraktion vom Schmp. 295–298°, die mit Natriumbromid verunreinigt ist. Als Rückstand der Mutterlauge bleibt ein scheinbar amorphes Reaktionsprodukt, aus dem keine einheitliche Verbindung isoliert werden konnte. Die beiden Kristallfraktionen werden mit Wasser und Alkohol gewaschen und getrocknet. Aus wenig Dimethylformamid oder Chloroform umkristallisiert, erhält man farblose Nadeln. Ausb. 7.8 g (40.2% d.Th.); Schmp. 311° (korr.).

$C_{50}H_{58}O_8N_4S_4$  (969.2) Ber. C 61.96 H 5.82 N 5.78 Gef. C 62.04 H 5.89 N 5.70

Bis-[pentamethylen-*p*-phenylendiamin] (VIII): 3 g der Tetratosylverbindung VII werden in 50 ccm 90-proz. Schwefelsäure gelöst und solange bei Zimmertemperatur stehengelassen, bis ein Tropfen dieser Lösung in 5 ccm dest. Wasser keine Trübung mehr hervorruft (ca. 3 Tage). Man gießt darauf die schwefelsaure Lösung in 500 ccm dest. Wasser, filtriert durch ein Faltenfilter und macht durch Zugabe von konz. Ammoniak unter Kühlung mit Eis in einer Stickstoffatmosphäre stark alkalisch, wobei

sich die Base, z. Tl. kristallisiert, abscheidet. Man läßt im verschlossenen Erlenmeyer-Kolben unter Stickstoff weitere 3 Stdn. stehen, saugt unter Stickstoff ab und wäscht mit wenig Wasser und Methanol aus. Die farblose Base wird i. Vak.-Exsiccator über Kaliumhydroxyd getrocknet; sie ist dann nicht mehr so oxydationsempfindlich wie im feuchten Zustand. Durch Umkristallisieren aus wenig Methanol unter Eiskühlung in Stickstoffatmosphäre erhält man die Base in reiner Form. Sie muß unter Stickstoff aufbewahrt werden. Ausb. 0.98 g (90% d. Th.); Schmp. 178.5° (korr.).

$C_{22}H_{32}N_4$  (352.5) Ber. C 74.95 H 9.15 N 15.90 Gef. C 74.89 H 9.01 N 16.15

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast in Borneol: Gef. 374.

Tetraacetyl-Verbindung von VIII: 0.7 g der Base VIII werden mit einem Gemisch aus 15 ccm Eisessig und 15 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man gibt dann 20 ccm Wasser hinzu und erhitzt  $\frac{1}{4}$  Stde. unter Rückfluß. Nach dem Einengen der Lösung auf wenige ccm kristallisiert die Tetraacetyl-Verbindung aus. Sie kann aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 0.9 g (86.5% d. Th.); Schmp. 331° (korr.)

$C_{30}H_{40}O_4N_4$  (520.7) Ber. N 10.76 Gef. N 10.87

## 90. Leonhard Birkofer und Ingeborg Storch: $\beta$ -Aminosäuren, IV. Mitteil.\*): $\beta$ -Methionin und $\beta$ -Äthionin

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 20. Februar 1954)

$\beta$ -Methionin wurde aus  $\beta$ -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure-ester und Stickstoffwasserstoffsäure dargestellt. In diesem Zusammenhang wurde die Spaltung des  $\alpha$ -Acetyl- $\alpha$ -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäureesters zu  $\beta$ -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure näher studiert, die in saurem Medium Methylmercaptan unter Bildung von  $\beta$ -Methylen-lävulinsäure abspaltet. Weiterhin konnten  $\beta$ -Methionin und  $\beta$ -Äthionin durch Anlagerung von Ammoniak an  $\gamma$ -Methylmercapto- bzw.  $\gamma$ -Äthylmercapto-crotonsäure erhalten werden.

Schwefelhaltige  $\beta$ -Aminosäuren wurden bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben. Die Einwirkung von Stickstoffwasserstoffsäure auf in  $\beta$ -Stellung substituierte  $\gamma$ -Ketoester, die einen bequemen Weg zur Gewinnung von  $\beta$ -Aminosäuren bietet<sup>1)</sup>, führte auch hier zum Ziel. Es gelang uns, das dem biologisch wichtigen Methionin entsprechende „ $\beta$ -Methionin“ (VI) darzustellen.

Als Ausgangssubstanz diente der  $\beta$ -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure-äthylester (I). Um diesen zu erhalten wurde zunächst  $\alpha$ -Acetyl- $\alpha$ -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure-diäthylester (II) durch Umsetzung von Chlor-methyl-methylsulfid mit Natrium- $\alpha$ -acetyl-bernsteinsäure-diäthylester dargestellt (70% Ausbeute).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von II bildet orangefarbene Plättchen vom Schmp. 92–93°. Die Natriumverbindung des  $\alpha$ -Acetyl-bernsteinsäure-diäthylesters läßt sich in trockenem Toluol sehr leicht aus Natriumhydrid und  $\alpha$ -Acetyl-bernsteinsäure-diäthylester

\*) III. Mitteil.: L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 86, 749 [1953].

<sup>1)</sup> L. Birkofer u. I. Storch, Angew. Chem. 64, 623 [1952]; Chem. Ber. 86, 749 [1953].