

FRIEDRICH CRAMER*) und KARL BAER

Imidoester, IV¹⁾

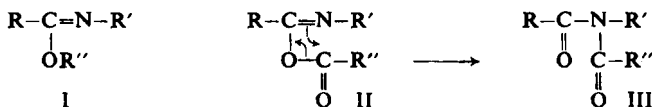
Die Reaktionen von Imidchloriden mit Carbonsäuren

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 20. Februar 1960)

Imidchloride reagieren mit Salzen der Carbonsäuren zu Diacylaminen (MUMM-sche Reaktion); mit freien Carbonsäuren erhält man dagegen Säurechloride und die den Imidchloriden zugrunde liegenden Säureamide.

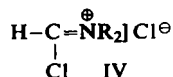
In einer früheren Arbeit dieser Reihe haben wir auf die starke alkylierende Tendenz der Imidoester I hingewiesen, und es schien uns interessant zu prüfen, ob die zum Zeitpunkt dieser Untersuchung²⁾ noch unbekanntenen Imidsäureanhydride II bzw. deren Salze eine analoge *acylierende* Wirkung zeigten.



Inzwischen haben C. L. STEVENS und M. E. MUNK³⁾ die Anhydride II aus Keteniminen durch Anlagerung von Carbonsäuren dargestellt und gefunden, daß sie sich — vermutlich in einer intramolekularen 4-Zentren-Reaktion — rasch zu den entsprechenden Diacylaminen III umlagern, eine Reaktion, die einer intramolekularen Acylierung des in den Imidsäureanhydriden II noch basischen Stickstoffs gleichkommt.

Die gleiche Umlagerung dürfte momentan bei der von MUMM⁴⁾ beschriebenen Umsetzung von Carbonsäure-Salzen mit Imidchloriden stattfinden, wobei sich über II in guten Ausbeuten Diacylamine III bilden (MUMM'sche Umlagerung). Eine intramolekulare Acylierung des Imidstickstoffs in II ist jedoch dann nicht mehr möglich, wenn man in saurem Medium arbeitet. Wir haben deshalb die Umsetzung von Imidchloriden mit freien Carbonsäuren studiert, die in überraschend glatter Reaktion zu Carbonsäurechloriden und Säureamiden führt.

Nach ZOLLINGER⁵⁾ sind die *Amidchloride* der Ameisensäure (IV) wahrscheinlich Zwischenprodukte bei der durch Dimethylformamid (DMF) katalysierten Säurechloridbildung aus Säure und SOCl_2 . Sie reagieren mit Säuren zu den entsprechenden Säurechloriden, DMF und HCl.



*) Neue Adresse: Institut für Organische Chemie an der Technischen Hochschule Darmstadt.

¹⁾ III. Mitteil.: F. CRAMER und H. J. BALDAUF, Chem. Ber. 92, 370 [1959].

²⁾ Dissertat. K. BAER, Univ. Heidelberg 1957.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 80, 4065 [1959].

⁴⁾ O. MUMM, H. HESSE und H. VOLQUARTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 388 [1915].

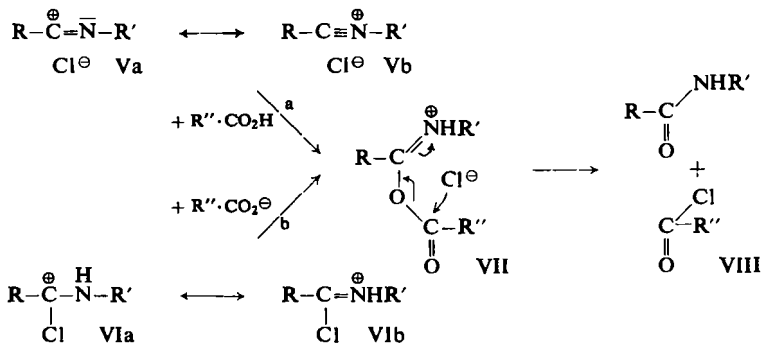
⁵⁾ H. H. BOSSHARD, R. MORY, M. SCHMID und H. ZOLLINGER, Helv. chim. Acta 42, 1653 [1959].

1. IMIDCHLORIDE UND FREIE CARBONSÄUREN

Die Einwirkung von freien Carbonsäuren auf Imidchloride war bisher noch nicht untersucht worden. Lediglich in einer Arbeit von A. COLSON⁶⁾ wird erwähnt, daß aus Nitril, Salzsäure und Essigsäure Acetylchlorid entstehe.

Die von uns bisher untersuchten Carbonsäuren reagieren mit Imidchloriden in glatter Reaktion zu Säurechloriden, wobei einziges Nebenprodukt das dem Imidchlorid entsprechende Amid ist. Im Gegensatz zu allen anderen Methoden zur Säurechloridherstellung kann man hier in praktisch neutralem Medium arbeiten.

Für den Reaktionsverlauf ergibt sich zwangsläufig folgendes Schema: Das Imidchlorid reagiert, entweder aus der „Nitriliumsalz“-Formel V (Weg a) oder aus der Form eines protonierten Imidchlorides VI (Weg b) zum Hydrochlorid des Imidsäureanhydrides VII, welches, in völliger Analogie zur PINNER-Spaltung^{1,7)}, sofort Säurechlorid VIII und Amid liefert.



Die dargestellten Säurechloride wurden als Amide charakterisiert. Einzelheiten sind im Versuchsteil beschrieben. U. a. wurde aus Tosylalanin und Trimethylacetimidchlorid das entsprechende Aminosäurechlorid dargestellt, das sich mit Alaninbenzylester zum Tosylalanyl-alanin-benzylester umsetzen ließ (80% Gesamtausbeute).

2. DARSTELLUNG VON DIACYLAMINEN UND DEREN AMINOLYTISCHE SPALTUNG

Nach MUMM⁴⁾ führt die Reaktion von carbonsauren Salzen in wäßrigem Alkali mit Imidchloriden in Äther (SCHOTTEN-BAUMANN) direkt zu Diacylaminen III. Wir führten die Reaktion in Äther mit Triäthylamin als Base aus, in der Hoffnung, die entsprechenden Imidsäureanhydride II so isolieren zu können. Tatsächlich findet auch hier sofort die MUMMSche Umlagerung statt; die Methode ist in dieser Form ein einfaches Verfahren zur Darstellung von Diacylaminen in meist quantitativer Ausbeute. Die Konstitution der Diacylamine ergibt sich aus den IR-Spektren (Fehlen einer C—O—C-Bande zwischen 1045 und 1175/cm, Auftreten einer meist doppelten C=O-Bande bei 1700/cm⁸⁾). Außerdem entstehen bei Umsetzung mit Hydroxylamin die beiden möglichen Hydroxamsäuren. Läge den Reaktionsprodukten die Konsti-

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [3] 17, 55 [1897].

⁷⁾ F. CRAMER, K. PAWELZIK und F. W. LICHTENTHALER, Chem. Ber. 91, 1555 [1958].

⁸⁾ R. A. ABROMAVITCH, J. chem. Soc. [London] 1957, 1413.

tution II zugrunde, so dürfte sich nur die Hydroxamsäure der Säure $R''\text{-CO}_2\text{H}$ bilden, die in II mit der Carbonylgruppe vertreten ist. Die Darstellung einiger Diacylamine ist im Versuchsteil beschrieben; unter anderem stellten wir Diacylamine mit einer Aminosäurekomponente dar, da derartige Verbindungen für Peptidsynthesen brauchbar erscheinen⁹⁻¹²).

Mit Vorzug verwendeten wir das *N*-Phenyl-trimethylacetimidchlorid, da hier einerseits das Cl besonders beweglich ist — auch die Umsetzung zu Imidoestern mit Alkoholen gelingt hier besonders leicht —, und da andererseits die nachfolgende Aminolyse wegen der sterischen Hinderung und elektronischer Effekte¹³) weitgehend im Sinne der Bildung von Trimethylacetanilid und dem neuen Amid der zweiten Säure verlaufen sollte. Wir haben diese Reaktionen jedoch nicht näher untersucht, sondern uns der Umsetzung von V mit Monoesterphosphorsäuren zugewendet, wobei sich das der Verbindung II entsprechende Zwischenprodukt nachweisen und anschließend umlagern läßt. Hierüber soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

Wir danken für wertvolle Sachbeihilfen der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, des VERBANDES DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Imidchloride

1. *N*-Phenyl-trimethylacetimidchlorid: 42 g Phosphorpentachlorid wurden in 200 ccm Benzol suspendiert und 35.4 g Trimethylacetanilid portionsweise zugefügt. Nach Beendigung der heftigen Reaktion und HCl-Entwicklung wurde das Benzol bei 760 Torr, das Phosphoroxychlorid bei 17 Torr und das Imidchlorid bei 112°/13 Torr überdestilliert. Ausb. 34 g (90% d. Th.).

2. *N*-Äthyl-trimethylacetimidchlorid wurde nach l. c.¹⁴) dargestellt und durch Destillation gereinigt. Sdp.₁₂ 102°. Schmp. 48°. Ausb. 84% d. Th.

3. *N*-Cyclohexyl-trimethylacetimidchlorid: 10.5 g Phosphorpentachlorid wurden in 50 ccm Chloroform suspendiert und langsam 9.6 g Trimethyllessigsäure-cyclohexylamid eingetragen. Nach Beendigung der spontanen Reaktion wurde 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht und destilliert. Sdp.₁₆ 100°. Ausb. 70% d. Th.

Die übrigen Imidchloride wurden nach l. c.¹⁵) und l. c.¹⁶) dargestellt.

B. Imidchloride und Carbonsäuren

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Carbonsäurechloriden: Zur Umsetzung von *N*-Phenyl-benzimidchlorid mit verschiedenen Carbonsäuren wurde ca. 30 Min. in Äther oder

⁹) TH. WIELAND, E. BOKELMANN, L. BAUER, H. U. LANG und H. LAU, Liebigs Ann. Chem. 583, 129 [1953].

¹⁰) TH. WIELAND, H. U. LANG und D. LIEBSCH, Liebigs Ann. Chem. 597, 129 [1955].

¹¹) TH. WIELAND und H. MOHR, Liebigs Ann. Chem. 599, 222 [1956].

¹²) M. BRENNER, G. P. ZIMMER, J. WEHRMÜLLER, P. QUITT und I. PHOTAKI, Experientia [Basel] 11, 397 [1955].

¹³) A. R. EMERY und V. GOLD, J. chem. Soc. [London] 1950, 1443, 1447, 1455.

¹⁴) A. P. N. FRANCHIMOT und E. A. KLOBBIE, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 6, 241 [1887].

¹⁵) O. WALLACE, Liebigs Ann. Chem. 184, 1 [1877]; 214, 193 [1882].

¹⁶) J. v. BRAUN, Liebigs Ann. Chem. 453, 113 [1927].

Benzol unter Rückfluß gekocht und dann destilliert. Aus dem Destillat wurde das *Säurechlorid* entweder als solches isoliert oder durch Umsetzung mit *Anilin* als *Anilid* charakterisiert.

Tab. 1. Reaktion von *N*-Phenyl-benzimidchlorid mit Carbonsäuren

Säure	Lösungsmittel	Temp. °C	isoliert als	Ausb. in % d. Th.
Essigsäure	Äther	36	Acetanilid	69
Benzoessäure	Benzol	80	Benzoylchlorid	90
Benzoessäure	Benzol	80	Benzanilid	80
Essigsäure	Äther	36	Acetanilid	61
Essigsäure	Äther	36	Titration d. Cl [⊖]	61—66
Salicylsäure	Dimethylformamid	80—90	Anilid	15
Phenyllessigsäure	Dimethylformamid	80—90	Anilid	60
Propionsäure	ohne	90	Chlorid	80
Chloressigsäure	ohne	90	Chlorid	75

4. *Acetylchlorid*: 5 g *N*-Äthyl-trimethylacetimidchlorid wurden mit 2 g *Eisessig* ohne Lösungsmittel vermischt, wobei Erwärmung eintrat. Nach kurzer Zeit wurde in Äther aufgenommen und mit 6.2 g *Anilin* versetzt. Ausb. 88% d. Th. *Acetanilid*. Schmp. 113°.

C. Peptidsynthesen

5. *N*-*p*-Toluolsulfonyl-DL-alanin-anilid: 4.9 g *N*-Phenyl-trimethylacetimidchlorid wurden mit 6.1 g *Tosylalanin*¹⁷⁾ vermischt und 10 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Danach wurde mit Äther aufgenommen, mit 4.6 g *Anilin* versetzt, der Kristallisation überlassen und abfiltriert. Das erhaltene Gemisch von *Tosylalanin-anilid* und *Anilin-hydrochlorid* wurde mit Wasser digeriert, der Rückstand getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 157°. Ausb. 5.5 g (75% d. Th.).

$C_{16}H_{18}N_2O_3S$ (318.4) Ber. C 60.38 H 5.66 N 8.81 Gef. C 60.38 H 5.38 N 8.68

6. *N*-*p*-Toluolsulfonyl-DL-alanyl-alanin: 4.9 g *N*-Phenyl-trimethylacetimidchlorid wurden wie oben mit *Tosylalanin* umgesetzt. Nach einigen Stunden wurde das Säurechlorid mit wenig Äther mehrmals aufgenommen und die äther. Lösung mit einer äther. Lösung von *Alanin-benzylester* (aus 9 g *Alanin-benzylester-benzolsulfonat* nach l. c.¹⁸⁾) langsam versetzt. Sodann wurde der Äther abgedampft, in Chloroform aufgenommen, sauer, alkalisch und neutral ausgezogen und das Chloroform abgedampft. Nach Hydrierung des Rückstandes in Essigester mit Pd/Tierkohle wurde die Essigesterlösung mit Hydrogencarbonat ausgezogen, das durch Ansäuern des Auszugs freigesetzte Peptid in Chloroform aufgenommen und daraus isoliert. Aus wenig heißem Wasser Schmp. 160—162°.

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$ (314.4) Ber. C 49.68 H 5.73 N 8.92 Gef. C 49.72 H 5.95 N 8.89

7. *N*-Carbobenzoxy-glycin-anilid: 2.63 g *Cbo-Glycin* wurden in wenig Äther mit 2.5 g *N*-Phenyl-trimethylacetimidchlorid vereinigt. Nach 10 Stdn. wurde in Äther aufgenommen, mit 2.4 g *Anilin* versetzt und das *Anilid* isoliert. Schmp. 144°. Ausb. 2.7 g (50% d. Th.).

¹⁷⁾ E. FISCHER und W. LIPSCHITZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 360 [1915].

¹⁸⁾ H. K. MILLER und H. WAELSCH, J. Amer. chem. Soc. 74, 1092 [1952].

Tab. 2. Reaktion von Imidchloriden mit Carbonsäuren in Gegenwart tertiärer Basen

Imidchlorid	g	Säure g	Triäthylamin g	Diacylamin	Ausb. % d.Th.	Schmp. °C	umkrist. aus	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analysendaten C H N
$(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	2	$\text{H}_3\text{C} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ 0.6	1.05	Acetyl-trimethyl- acetyl-anilin	2	65	Cyclohexan	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.3)	Ber. 71.23 7.76 6.39 Gef. 71.35 8.33 6.69
$(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	2	$(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ 1.1	1	Bis-trimethyl- acetyl-anilin	2.6	62	Petroläther	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (261.4)	Ber. 73.56 8.81 5.36 Gef. 73.81 9.08 5.48
$(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	2	<i>N</i> -Tosyl-DL-alanin 2.4	1.1	Trimethylacetyl- tosylalanyl-anilin	3	118	Äthanol	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (402.5)	Ber. 62.68 6.47 6.96 Gef. 62.67 6.72 6.78
$(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	2	Hippursäure 1.8	1.0	Trimethylacetyl- hippuroyl-anilin	2.8	123	Benzol	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.4)	Ber. 71.00 6.51 8.28 Gef. 71.17 6.76 8.19
$(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	1.95	$\text{ClCH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ 0.95	1.1	Chloracetyl-trime- thylacetyl-anilin	2.5	37	Petroläther	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (253.7)	Ber. 61.42 6.30 5.51 Gef. 60.86 6.70 5.57
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	4.3	$\text{H}_3\text{C} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ 1.2	2.1	Acetyl-benzoyl- anilin	4.2	63	Petroläther	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239.3)	Ber. 75.30 5.44 5.86 Gef. 76.00 5.63 5.94
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	4.3	$\text{ClCH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{H}$ 1.9	2.1	Chloracetyl- benzoyl-anilin	5.4	50	wenig Benzol		
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} \equiv \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5$ Cl	2.15	Hippursäure 1.8	1.05	Benzoyl- hippuroyl-anilin	2.3	121	Benzol		

D. Diacylamine

Allgemeine Vorschrift: *N*-Phenyl-trimethylacetimidchlorid wurde in Äther aufgelöst und eine äquimolare Lösung der betreffenden Säure und von Triäthylamin in Äther zugefügt. Nach kurzer Zeit begann die Mischung sich zu erwärmen, und Triäthylammoniumchlorid schied sich meist quantitativ ab. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert, der Äther abgedampft und der Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. *N*-Phenyl-benzimidchlorid reagiert weniger rasch. Die entsprechenden Lösungen müssen hierbei ca. 2 Stdn. auf 60° erwärmt werden.

Aminolyse von Diacylaminen mit Hydroxylamin: $\frac{1}{1000}$ Mol Acetyl-trimethylacetyl-anilin wurde in 5 ccm Benzol mit $\frac{1}{500}$ Mol Hydroxylamin und etwas Natriumcarbonat 10 Min. geschüttelt. Nach Abdampfen des Benzols wurde in Wasser aufgenommen und chromatographiert¹⁹⁾. In sek.-Butanol/Ameisensäure/Wasser (75:15:10) tritt der Fleck der Acetylhydroxamsäure (R_F -Wert 0.59) und der Trimethylacetylhydroxamsäure (R_F -Wert 0.91) in etwa gleicher Stärke auf. Das entspr. Ergebnis wurde bei der Behandlung von Acetyl-benzoyl-anilin erhalten.

¹⁹⁾ TH. WIELAND und D. STIMMIG, Liebigs Ann. Chem. 579, 97 [1952].

THEODOR WIELAND und HANS JOACHIM HENNIG¹⁾

Aminosäure-sulfimide

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 28. Dezember 1959)

Durch Reaktion einiger α -Azidofettsäurechloride mit *p*-Toluolsulfamid, *p*-Nitrobenzolsulfamid und des Azidoacetylchlorids mit Methansulfamid werden die stark sauer reagierenden Azidoacyl-sulfimide erhalten. Ihre Reduktion mit HBr in Eisessig führt zu den Hydrobromiden der entsprechenden α -Aminoacyl-sulfimide, mit H₂ über Pd-Mohr erhält man aus den *p*-Nitroverbindungen die *p*-Aminobenzol-sulfimide der Aminosäuren. Die Aminoacyl-sulfimide sind ausgesprochene Zwitterionen, was sich durch ihr chemisches und physikalisches Verhalten (Löslichkeit, hoher Zers.-Punkt, p_K -Werte, IR-Spektren) zu erkennen gibt. Sie zeigen zahlreiche von den Aminosäuren her bekannte Reaktionen.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Peptidsynthese und über Stoffwechselantagonisten von Aminosäuren interessierten wir uns für Aminoacyl-sulfimide (I), von denen bisher nur eines, nämlich Glycyl-tosylimid (I: R = H; R' = C₆H₄·CH₃(*p*)) in der Literatur erwähnt wurde²⁾.



Die in Wasser schwer lösliche Verbindung war von E. ABDERHALDEN und E. RIESZ²⁾ durch Ammonolyse von Chloracetyl-tosylimid erhalten und mit einem Schmp.

¹⁾ Dissertat. Univ. Frankfurt a. M. 1959. D 30.

²⁾ Z. Fermentforsch. 12, 180 [1931].