

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].

von 207° beschrieben worden. Zur genauen Kenntnis der Verbindungsklasse schien es uns nötig, ergiebigere Synthesewege ausfindig zu machen und mehrere Vertreter in die Hand zu bekommen. Die Chloracetylierung von Tosylamid gelingt sowohl durch mehrstündiges Erhitzen mit Chloressigsäure-anhydrid auf 120–130°, als auch nach SCHOTTEN-BAUMANN mit 1 Mol. Säurechlorid auf 2 Moll. Sulfonamid-Na³⁾ in Wasser in befriedigender Ausbeute; doch findet bei der anschließenden Einwirkung von konz. Ammoniak neben dem erwünschten Ersatz von Cl durch NH₂ beträchtliche Hydrolyse und ammonolytische Spaltung der Acylamid-Bindung statt, so daß die Gesamtausbeute nur wenige Prozente beträgt. Wir versuchten deshalb jenes Verfahren anzuwenden, das bei der Synthese von Bis-[amino-acyl]-imid⁴⁾ erfolgreich war, nämlich Einführung des α -Azidoacyl-Rests durch das Azidosäurechlorid und anschließende Reduktion der Azidogruppe mit HBr in Eisessig^{5,6)} oder auf katalytischem Weg⁷⁾.

Während früher die Chloride der α -Azidofettsäuren nur über mehrere Stufen zugänglich waren⁸⁾ (α -Chlorfettsäure \rightarrow Ester \rightarrow α -Azidoester \rightarrow α -Azidosäure \rightarrow α -Azidosäurechlorid), lassen sie sich jetzt relativ bequem bereiten, nachdem J. H. BOYER und J. HAMER⁹⁾ gezeigt haben, daß man auch Chloressigsäure als Salz in alkalisch wäßriger Lösung mit Na-Azid durch Kochen unter Rückfluß in Azidoacetat verwandeln kann. Während aber dort die durch Ansäuern freigemachte Azidoessigsäure nicht rein genug war, um eine Destillation zu überstehen, haben wir sie und die auf gleiche Weise erhältlichen Homologen sofort mit SOCl₂ in die stabileren Chloride verwandelt, die sich durch Destillation mit 70–85-proz. Ausbeute rein erhalten ließen.

Mehrstündiges Erhitzen der α -Azidofettsäurechloride (Azidoacetylchlorid, α -Azidopropionylchlorid und α -Azidoisovalerylchlorid) mit *p*-Toluolsulfamid, *p*-Nitrobenzolsulfamid, Methansulfamid oder *N*-Methyl-*p*-toluolsulfamid in Xylol auf 130 bis 135° (Weg A) führte zu einigen der in Tab. 2 (Versuchsteil) aufgezählten Präparate. Die anderen erhielt man besser nach der Schotten-Baumann-Methode in 2*n* NaOH bei Raumtemperatur (Weg B). Das in Wasser und in organischen Lösungsmitteln äußerst leicht lösliche Azidoacetyl-mesyylimid (Verbindung 8) konnte nur durch präparative, kontinuierliche Papierelektrophorese im Beckman-SPINCO-Apparat, Modell CP, von unumgesetztem Mesylamid abgetrennt und rein erhalten werden. Auf dem Weg A wurden weiterhin Chloracetyl-tosylimid vom Schmp. 98–99° (88–89°²⁾), Phthalylglycyl-tosylimid sowie, aus dem Säurechlorid und Benzamid, Azidoacetylbenzimid (II), N₃CH₂–CO–NH–CO–C₆H₅, erhalten.

Die auf beiden Wegen erhaltenen Azidoacyl-sulfimide lassen sich, wie am Beispiel des Azidoacetyl-tosylimids gezeigt wurde, mit Diazomethan am Imid-NH methylieren. Trotz der Anwesenheit des Schwefels im Molekül können sie in Eisessig mit Wasser-

³⁾ Z. B. A. D. KEMP und H. STEPHEN, J. chem. Soc. [London] 1948, 110.

⁴⁾ TH. WIELAND und H. MOHR, Liebigs Ann. Chem. 599, 222 [1956].

⁵⁾ P. A. S. SMITH und B. B. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 73, 2438 [1951].

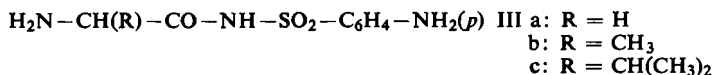
⁶⁾ TH. WIELAND und H. URBACH, Liebigs Ann. Chem. 613, 84 [1958].

⁷⁾ K. FREUDENBERG, H. EICHEL und F. LEUTERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1183 [1932]; A. BERTHO und E. MAIER, Liebigs Ann. Chem. 498, 50 [1932].

⁸⁾ M. O. FORSTER und H. E. FIERZ, J. chem. Soc. [London] 93, 52 [1908].

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 951 [1955].

stoff über Pd-Mohr katalytisch leicht zu den Acetaten der Aminoacyl-sulfimide reduziert werden. Aus den *p*-Nitroverbindungen (4, 5 und 6 in Tab. 2 (S. 1243)) entstanden hierbei die entsprechenden Aminoacyl-sulfanilsäureimide III a, b, c.



Die Reduktion mit HBr in Eisessig^{5,6)} unter Acetonzusatz und Eiskühlung führte in allen Fällen zu den kristallisierten Hydrobromiden der Verbindungsklasse I, wobei die Nitrogruppe bei 4, 5 und 6 erhalten blieb.

Aminoacyl-sulfimide lassen sich auch durch Aminoacylierung von Sulfamiden darstellen. Wie bei Peptidsynthesen¹⁰⁾ muß hierbei die Aminogruppe der Aminosäure reversibel blockiert werden. Sodann läßt sich nach Aktivierung der Carboxylgruppe der Acylrest leicht an den Sulfamid-Stickstoff heranbringen. Vorversuche zu diesen Verfahren, durch die auch die Sulfamid-Derivate optisch aktiver Aminosäuren zugänglich werden, bestanden aus:

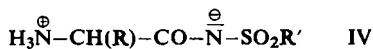
1. Umsetzung von Phthalylglycylchlorid mit Tosylamid zu Phthalylglycyl-tosylimid, dessen Phthalylrest mit Hydrazinhydrat¹¹⁾ nur in uneinheitlicher Reaktion abgespalten werden kann.

2. Umsetzung von Carbobenzoxy(Cbo)-glycin und Cbo-Valin nach der Methode der gemischten Alkylkohlen säureanhydride¹²⁾ mit dem Anion des Tosylamids in wäbr. Lösung. Durch vorsichtiges Ansäuern der wäbr. Lösung erhielt man in den ersten Fraktionen reines Cbo-Aminosäure-tosylimid.

3. Nach der Thiophenylester-Methode¹³⁾ wurden Cbo-Glycyl- und Cbo-Valyl-thiophenol mit dem Na-Salz des Tosylamids in wäbr. alkoholischer Lösung erwärmt. Cbo-Glycyl-tosylimid konnte hier in 50-proz. Ausbeute in reinstem Zustand isoliert werden.

Die Abspaltung des Cbo-Restes aus den Produkten mit HBr in Eisessig¹⁴⁾ oder durch katalytische Hydrierung wurde nicht ausgeführt, dürfte jedoch nach den an den Azidverbindungen gemachten Erfahrungen auf keine Schwierigkeiten stoßen.

Bei beiden Reduktionsarten erhält man aus den Azidverbindungen wasserlösliche Salze der Reaktionsprodukte. Aus der nicht zu verdünnten Lösung des Hydrobromids von Glycyl-tosylimid, die stark sauer reagiert, schieden sich nach kurzer Zeit farblose Kristalle aus, deren Menge sich bei vorsichtigem Zusatz von Natronlauge auf *p*_H 6 stark vermehrte und die bei weiterem Laugenzusatz wieder in Lösung gingen. Es handelt sich dabei um die Zwitterionenform (IV), in der fast alle Aminoacyl-sulfimide aus neutraler wäßriger Lösung in schwer löslichen Kristallen herauskommen.



¹⁰⁾ TH. WIELAND, *Angew. Chem.* **71**, 417 [1959], und frühere dort zitierte Zusammenfassungen.

¹¹⁾ W. GRASSMANN und E. SCHULTE-UEBBING, *Chem. Ber.* **83**, 244 [1950].

¹²⁾ TH. WIELAND und H. BERNHARD, *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 [1951]; R. A. BOISSONNAS, *Helv. chim. Acta* **34**, 874 [1951]; J. R. VAUGHAN und R. L. OSATO, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3547 [1951].

¹³⁾ TH. WIELAND, W. SCHÄFER und E. BOKELMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **573**, 99 [1951].

¹⁴⁾ D. BEN-ISHAÏ und A. BERGER, *J. org. Chemistry* **17**, 1564 [1952]; D. BEN-ISHAÏ, ebenda **19**, 62 [1954].

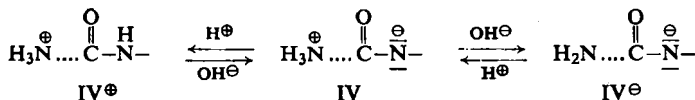
In Tab. 1 sind die von uns dargestellten Vertreter dieser den Aminosäuren analogen Körperklasse mit ihren Zersetzungspunkten und R_F -Werten (in sek.-Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10) zusammengestellt.

Tab. 1. α -Aminoacyl-sulfimide $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\text{SO}_2\text{R}'$

Nr.	Verbindung	R	R'	Schmp. °C (Zers.)	R_F -Wert
1	Glycyl-tosylimid	H	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3(p)$	233	0.41
2	Glycyl-mesyylimid	H	CH_3	176	0.09
3	Glycyl- <i>p</i> -nitrobenzolsulfimid	H	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2(p)$	226	0.27
4	Glycyl- <i>p</i> -aminobenzolsulfimid	H	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2(p)$	235	0.16
5	DL-Alanyl-tosylimid	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3(p)$	230	0.47
6	DL-Alanyl- <i>p</i> -nitrobenzolsulfimid	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2(p)$	343	0.40
7	DL-Alanyl- <i>p</i> -aminobenzolsulfimid	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2(p)$	234	0.22
8	DL-Valyl-tosylimid	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3(p)$	243–245	0.55
9	DL-Valyl- <i>p</i> -aminobenzolsulfimid	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2(p)$	238–240	0.33

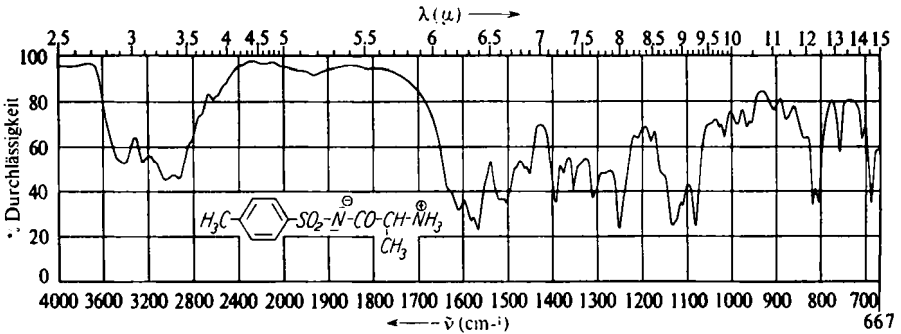
Die Verbindungen lassen sich bis auf Nr. 2 aus Wasser umkristallisieren und sind in starken Säuren und Alkalien leicht löslich, in absol. Äthanol so gut wie unlöslich. Sie geben, wie die zugrundeliegenden Aminosäuren, stark positive Ninhydrinreaktion. Die Derivate der Sulfanilsäure (4, 7, 9) fügen sich diesem Bild ein; die nur schwach basische Anilingrouppierung wirkt sich auf die Löslichkeitseigenschaften nicht aus. Durch heiße Mineralsäuren und Laugen werden sie wie Amide der Aminosäuren hydrolytisch gespalten, die Reaktionsträgheit gegenüber Hydroxylamin zeigt, daß man es nicht mit „aktivierten“ Aminoacyl-Verbindungen zu tun hat, da das Carbonimid-Anion, ähnlich wie das Carboxylation, durch Mesomerie stabilisiert ist (s. nebenstehende Formel).

Obwohl schon aus ihrem chemischen Verhalten und den hohen Zersetzungspunkten (Tab. 1) die Zwitterionennatur eindeutig hervorgeht, haben wir diese durch *Titration* und *Infrarotspektren* an einigen Verbindungen noch bestätigt. Wie bei den Aminosäuren, so handelt es sich auch hier um Molekeln mit zwei puffernden Gruppen. Bei Zusatz von Säuren wird die anionische protonisiert, OH^{\ominus} -Ionen entladen die kationische unter H^{\oplus} -Entzug.

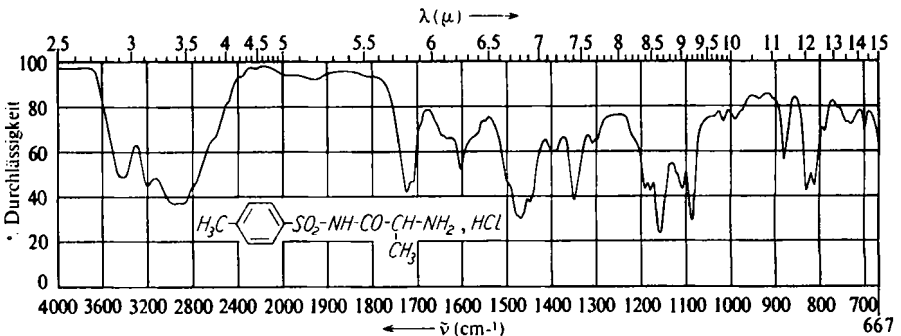


Durch potentiometrische Titration in Wasser wurde an Verb. 1, Tab. 1, nach Zusatz von 0.5 Äquivv. Salzsäure ein p_{H} von 2.50, an Verb. 5 ein p_{H} von 2.46 ermittelt und nach Zusatz von 0.5 Äquivv. Natronlauge p_{H} 8.75 bzw. 9.00 (p_{K_s} bzw. p_{K_b} -Werte). Die 1. Dissoziationskonstante ($\text{IV} \rightleftharpoons \text{IV}^{\oplus}$) liegt in derselben Gegend wie bei den

α -Aminosäuren (Glycin pK_s 2,36; Alanin 2,34), während die 2. eine noch kleinere Basizität der Aminogruppe in IV[⊖] als bei den α -Aminosäuren (pK_b 9,60 für Glycin, 9,87 für Alanin) anzeigt. Dies könnte durch den fernwirkenden induktiven Effekt der SO₂-Gruppe bedingt sein. Die isoionischen Punkte der neuen Zwitterionen liegen demgemäß etwa um 0,5 pH -Einheiten mehr im Saureren ($\sim 5,6$). In den IR-Spektren der Zwitterionen von Nr. 1, 5 und 8 in Tab. 1 fehlt erwartungsgemäß die typische Carbonyl-Absorption um 5,85 μ , die jedoch im Hydrochlorid (IV[⊖]-Form) deutlich zu sehen ist (Abbild. 1 und 2). Im Gegensatz zum Kation zeigt das Zwitterion in allen Fällen eine Bande in der Gegend von 8 μ , die vielleicht der mesomeren anionischen Gruppe in IV zugeordnet werden darf.

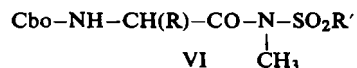
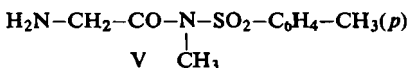


Abbild. 1. Alanyl-tosylimid in KBr



Abbild. 2. Alanyl-tosylimid-hydrochlorid in KBr

Sind so die Aminoacyl-sulfimide als Analoge der Aminosäuren aufzufassen, so sind ihre *N*-Methylverbindungen den Aminosäureestern gleichzusetzen. Tatsächlich ist Glycyl-*N*-methyltosylimid (V), das aus Verbindung 7, Tab. 2 (S. 1243) durch Reduktion mit HBr in Eisessig gewonnen wurde, eine Base, die ein schwach sauer reagierendes kristallisiertes Hydrobromid gibt und den Glycylrest leicht auf *Hydroxylamin* übertragen kann. Das Salz gibt beim Alkalisieren seiner wäßrigen Lösung wenig von papierchromatographisch erkennbaren Oligopeptiden des Glycins, zur Hauptsache



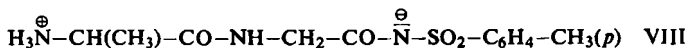
jedoch hydrolytisch abgespaltenes Glycin. Seine Cbo-Verbindung ist, wie zu erwarten, leicht aminolysierbar, so daß den Acylaminosäure-Derivaten von Alkylsulfamiden (VI) als aktivierten Amidien Verwendbarkeit zur Peptidsynthese zukommen dürfte.

Völlig anderes Reaktionsverhalten als die Sulfimide zeigen natürlich die Aminoacyl-carbonsäureimide, von denen wir eines, Glycyl-benzimid (VII)

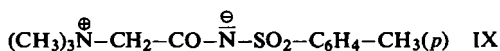


dargestellt und untersucht haben. Wir erhielten sein kristallisiertes Hydrobromid aus Azidoacetyl-benzimid durch Reduktion mit HBr in Eisessig. Die Verbindung kann nicht in einer zwitterionischen Form isoliert werden, sondern zersetzt sich leicht in komplizierter Weise, wobei u. a. ein intensiv roter Farbstoff gebildet wird, dessen Konstitutionsaufklärung noch nicht völlig abgeschlossen ist.

Die Darstellung einiger aus der Chemie der Aminosäuren bekannter *Derivate* sollte die Analogie noch weiter unterstreichen. So ließen sich mit 1-Fluor-2,4-dinitro-benzol nach der SANGERSchen Methode¹⁵⁾ die kristallisierten DNP-Derivate des Glycyl- und DL-Alanyl-tosylimids bereiten. Mit *Carbobenzoxychlorid* erhielt man unter den üblichen Bedingungen aus den beiden Tosylimiden dieselben Cbo-Verbindungen, die auch aus den Cbo-Aminosäure-thiophenylestern und Tosylamid zugänglich sind (S. 1238). Die neuen Zwitterionen sind auch einer *Peptidsynthese* an der Aminogruppe zugänglich. Nach der „Anhydrid“-Methode¹²⁾ ließ sich Cbo-Alanin mit Glycyl-tosylimid zum „Dipeptid“ kuppeln, das nach Abspaltung des Cbo-Restes das kristallisierte, zwitterionische DL-Alanyl-glycyl-tosylimid (VIII) ergab.



Die Einführung des *Pyruvyl*-Restes gelang unter Anwendung der POCl_3 -Methode¹⁶⁾ am Glycyl-tosylimid mit schlechter, an der dem Ester entsprechenden *N*-Methyl-Verbindung V mit 30-proz. Ausbeute. Auch war es von Interesse, die Körperklasse der *Betaine* wenigstens an einem Vertreter kennenzulernen: Aus Chloracetyl-tosylimid und Trimethylamin kristallisierte mit 75-proz. Ausbeute das farblose Zwitterion IX.



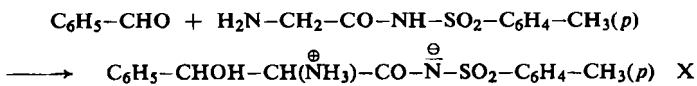
Versuche, die den inneren Komplexen der Aminosäuren entsprechenden Cu-Verbindungen auch aus den hier beschriebenen Zwitterionen herzustellen, haben nicht zu kristallisierten Produkten geführt. Es wurde sogar festgestellt, daß Verb. 1, Tab. 1, beim Kochen ihrer wäßrigen Lösung mit CuCO_3 kein Kupferion in Lösung bringt. Vielleicht sind die Cu-Komplexe so schwer in Wasser löslich, daß sie sich mit dem unlöslichen CuCO_3 zusammen abscheiden. Diese Frage ist nicht weiter untersucht worden.

Die chemische Ähnlichkeit zwischen Glycin und seinem Tosylimid läßt sich auch an der gleichartigen Reaktionsfähigkeit ihrer Methylengruppe zeigen. So gelang es, die durch Alkali katalysierte *Addition an aromatische Aldehyde* (ERLENMEYER-FRÜ-

¹⁵⁾ F. SANGER, *Biochem. J.* **39**, 507 [1945].

¹⁶⁾ TH. WIELAND, KJU HI SHIN und B. HEINKE, *Chem. Ber.* **91**, 483 [1958].

stüCk-Reaktion¹⁷⁾) mit Glycyl-tosylimid und Benzaldehyd zu Phenylseryl-tosylimid (X) durchzuführen, das in 30-proz. Ausbeute erhalten wurde.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Azidofettsäurechloride

Nach BOYER und HAMER⁹⁾ werden $\frac{2}{3}$ Mol der α -Halogen-carbonsäure in 200 ccm 3.3*n* NaOH unter Kühlung gelöst und nach Zugabe von 50 g Natriumazid und Übersichten mit 20 ccm Äther 48–60 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit 350 ccm eiskalter 2*n* H₂SO₄ angesäuert und 10mal mit im ganzen 3 *l* Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung dampft man nach dem Trocknen mit Natriumsulfat soweit wie möglich ab und versetzt die zurückbleibende Flüssigkeit portionsweise mit 100 ccm Thionylchlorid. Wenn die HCl-Entwicklung nachgelassen hat, wird noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung i. Vak. fraktioniert. Man erhält so Azidoacetylchlorid vom Sdp.₁₂ 41° (77% d. Th.), Azidopropionylchlorid vom Sdp.₁₅ 44° (85% d. Th.) und Azidoisovalerylchlorid vom Sdp.₁₃ 61° (70% d. Th.).

Azidoacyl-sulfimide (s. Tab. 2)

Die Verbindungen wurden aus den Sulfonamiden und Azidoacylchloriden entweder durch Erhitzen in Xylol (Weg A) oder nach SCHOTTEN-BAUMANN (Weg B) gewonnen.

Weg A: In einem 250-ccm-Dreihals-Schliffkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Gas-einleitungsrohr werden 0.1 Mol Sulfonsäureamid und 0.12–0.15 Mol Azidocarbonsäurechlorid in 75 ccm Xylol im Ölbad unter Rühren und Durchleiten von trockenem Stickstoff auf 130–135° erhitzt, bis die HCl-Entwicklung beendet ist (etwa 8 Stdn.). Aus den braun gefärbten Ansätzen kristallisiert beim Erkalten das Reaktionsprodukt aus, das abgesaugt und unter Verwendung von Aktivkohle aus den in Tab. 2 vermerkten Lösungsmitteln umkristallisiert wird.

Weg B: Zur Lösung von 0.2 Mol Sulfonsäureamid in 100 ccm 2*n* NaOH läßt man unter kräftigem Rühren innerhalb von 2 Stdn. 0.1 Mol Azidosäurechlorid eintropfen. Nach weiteren 3 Stdn. ist der Geruch nach Säurechlorid verschwunden. Man saugt den aus Sulfamid und Reaktionsprodukt bestehenden Kristallbrei ab und löst aus ihm mit möglichst wenig Natriumhydrogencarbonatlösung das stärker saure Sulfimid heraus. Beim Ansäuern erhält man aus den alkalischen Filtraten eine ölig-kristalline Abscheidung. Nach dem Aufnehmen in 100 ccm Essigester wird das Sulfimid durch mehrmaliges Ausschütten mit 7-proz. Hydrogencarbonatlösung in Lösung gebracht und daraus durch Salzsäure kristallin abgeschieden.

Azidoacetyl-methansulfonsäureamid (Verb. 8) ließ sich wegen seiner großen Löslichkeit in Wasser und in organischen Lösungsmitteln nicht, wie unter Weg B geschildert, vom Ausgangsmaterial abtrennen. Hierzu benützten wir aber mit Erfolg die kontinuierliche Elektrophorese auf Filtrierkarton mit dem Beckman-SPINCO-Gerät CP. In einem Puffer aus 50 ccm Pyridin und 5 ccm Eisessig in 10 *l* Wasser konnten in 5 Tagen 9.2 g Gemisch, die in 150 ccm des Puffers gelöst waren, in eine saure und in eine neutrale Fraktion (Methansulfamid) getrennt werden. Die vereinigten Lösungen, die die saure Substanz enthielten (im ganzen 7 *l*),

¹⁷⁾ E. ERLLENMEYER JR. und E. FRÜSTÜCK, Liebigs Ann. Chem. **284**, 36 [1895]; E. ERLLENMEYER JR. und F. BADE, ebenda **337**, 222 [1904].

Tab. 2. α -Azidoacyl-aryl(bzw. alkyl)sulfonsäureimide $N_3CH(R)-CO-NH-SO_2R'$

Verb.	R	R'	Weg	Schmp. °C	Ausb. (% d. Th.)	Formel Mol.-Gew.	Analyse Ber. Gef.	
1	H	$C_6H_4 \cdot CH_3(p)$	A	105–106	82 ^{a)}	$C_9H_{10}N_4O_3S$ (254.2)	C 42.52 H 3.97 N 22.04	C 42.56 H 4.08 N 22.00
2	CH ₃	$C_6H_4 \cdot CH_3(p)$	A	104	42 ^{a)}	$C_{10}H_{12}N_4O_3S$ (268.2)	C 44.78 H 4.51 N 20.89	C 44.51 H 4.65 N 21.04
3	$(CH_3)_2CH$	$C_6H_4 \cdot CH_3(p)$	B	91–92	46 ^{b)}	$C_{12}H_{16}N_4O_3S$ (296.3)	C 48.64 H 5.44 N 18.91	C 48.66 H 5.63 N 18.40
4	H	$C_6H_4 \cdot NO_2(p)$	B	144–145	74 ^{b)}	$C_8H_7N_5O_5S$ (285.2)	C 33.69 H 2.47 N 24.56	C 33.72 H 2.57 N 24.43
5	CH ₃	$C_6H_4 \cdot NO_2(p)$	B	125	59 ^{b)}	$C_9H_9N_5O_5S$ (299.2)	C 36.13 H 3.03 N 23.41	C 35.93 H 3.04 N 23.13
6	$(CH_3)_2CH$	$C_6H_4 \cdot NO_2(p)$	B	109	29 ^{b)}	$C_{11}H_{13}N_5O_5S$ (327.3)	C 40.37 H 4.00 N 21.40	C 40.64 H 4.24 N 20.09
7	N-Methylverbindung von 1		A	82	73 ^{c,d)}	$C_{10}H_{12}N_4O_3S$ (268.2)	C 44.78 H 4.51 N 20.89	C 45.20 H 4.50 N 20.82
8	H	CH ₃	B	98	— ^{b)}	$C_3H_6N_4O_3S$ (178.1)	C 20.23 H 3.40 N 31.46	C 20.43 H 3.46 N 31.20

a) Umkrist. aus Äther/Petroläther.

b) Umkrist. aus Essigester/Petroläther.

c) Umkrist. aus Äthanol/Wasser.

d) Diese Ausbeute bezieht sich auf die Umsetzung des Azidosäurechlorids mit N-Methyltosylamid. Verb. 7 wurde auch aus Verb. 1 mit Diazomethan in Äther erhalten.

wurden i. Vak. abgedampft. Der braune Rückstand wurde in einigen ccm Essigester aufgenommen, klar filtriert und die Lösung vorsichtig mit Petroläther versetzt, wonach das gewünschte Produkt bald in farblosen Nadeln auskristallisierte.

Chloracetyl-tosylimid, nach Weg A hergestellt (Ausb. 52% d. Th.), schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther bei 98–99° (Lit. 2): 88–89°.

Azidoacetyl-benzimid (II, S. 1237) wurde nach Weg A in 38-proz. Ausbeute erhalten. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther 137°.

$C_9H_8N_4O_2$ (204.2) Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44 Gef. C 52.91 H 3.96 N 27.27

N-Phthalylglycyl-tosylimid entsteht nach Weg A aus *Phthalylglycylchlorid*¹⁸⁾ und *p-Toluolsulfamid* in 89-proz. Ausbeute und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 295–296° (Zers.).

$C_{17}H_{14}N_2O_5S$ (358.4) Ber. C 56.98 H 3.94 N 7.82 Gef. C 56.40 H 4.14 N 7.73

Aminoacyl-sulfimide (Tab. 1, S. 1239 und Tab. 3, S. 1244)

Durch Reduktion der Azidoverbindungen

Weg a). Katalytisch: 0.02 Mol *Azidoacyl-sulfimid* werden in 50–200 ccm Eisessig in Gegenwart von 1–2 g Pd-Mohr unter kräftigem Schütteln durch 5–6stdg. Einleiten eines mäßigen

¹⁸⁾ S. GARRIEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 2648 [1907].

H₂-Stromes hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Eisessigs i. Vak. hinterbleibt das Hydrierungsprodukt als farbloses kristallisiertes Acetat. Es wird in wenig Wasser gelöst, i. Vak. verdampft und der Rückstand mit wenig Wasser angerieben, wobei die Zwitterionen-Form kristallisiert. Alle Verbindungen lassen sich aus Wasser umkristallisieren. Durch Trocknen im Vakuumexsikkator über festem KOH werden die letzten Spuren Essigsäure entfernt. Bei dieser Art der Reduktion werden die Nitrogruppen der Verbindungen 4, 5 und 6 in Tab. 2 (S. 1243) zur Aminogruppe reduziert.

Weg b). Mit Bromwasserstoff in Eisessig: In einem Zentrifugenglas von 60 ccm Inhalt, das mit einem Calciumchloridrohr verschlossen werden kann, werden 0.01 Mol sorgfältig getrockneter Azidoverbindung in 2 ccm trockenem Aceton gelöst bzw. suspendiert und unter Eiskühlung mit 7 ccm 40% HBr-enthaltendem Eisessig versetzt. Sobald die Stickstoffentwicklung nachläßt, nimmt man das Glas aus dem Eisbad und läßt 1–2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die dicke Kristallisation des Aminosäuresulfimid-hydrobromids wird durch Zentrifugieren und mehrmaliges Waschen mit absol. Äther gewonnen. Die Ausbeuten betragen bei den Glycinderivaten über 80%, bei denen des Alanins um 50% d. Th. Da die Hydrobromide in allen Fällen hygroskopisch sind, können sie nur im Exsikkator aufbewahrt werden. Wir haben aus allen alsbald die Zwitterionen freigesetzt: Man löst in möglichst wenig Wasser und bringt durch tropfenweise Zugabe von 2 n NaOH auf p_{H} 6.5. Dabei scheiden sich die neutralen Verbindungen als Kristallbrei aus, der abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird. Die Ausbeuten betragen 60–70% d. Th., bezogen auf eingesetztes Hydrobromid.

Tab. 3. α -Aminoacyl-sulfimide (IV) (Ergänzung zur Tab. 1)

Nr. d. Tab. 1	Weg	Ausb. (% d. Th.)	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	
1	b	*)	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ S · 1 H ₂ O (246.3)	Ber.	43.90	5.74	11.35
				Gef.	43.96	5.81	11.15
2	a	57**)	C ₃ H ₈ N ₂ O ₃ S (152.2)	Ber.	23.68	5.30	18.40
				Gef.	24.02	5.46	17.93
3	b	*)	C ₈ H ₉ N ₃ O ₅ S (259.2)	Ber.	37.07	3.50	16.21
				Gef.	37.04	3.39	15.96
4	a	95	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S (229.2)	Ber.	41.92	4.84	18.34
				Gef.	42.04	4.77	18.11
5	b	*)	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (242.2)	Ber.	49.58	5.83	11.57
				Gef.	49.53	5.70	11.42
6	b	*)	C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₅ S (273.2)	Ber.	39.56	4.06	15.83
				Gef.	39.77	4.12	15.30
7	a	76	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S · 1 H ₂ O (261.2)	Ber.	41.50	5.80	16.10
				Gef.	41.62	5.94	16.10
8	a	90	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (270.3)	Ber.	53.32	6.71	10.37
				Gef.	53.04	6.80	9.95
9	a	62	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S (271.3)	Ber.	48.70	6.32	15.49
				Gef.	48.71	6.40	15.11

*) Ausbeuten s. o. unter Weg b. **) Aus Alkohol/Wasser umkristallisiert.

Aus Azidoacetyl-benzimid (II) erhielt man mit HBr in Eisessig das kristallisierte *Hydrobromid* des *Glycyl-benzimids* (VII), dessen stark saure wäßrige Lösung beim Neutralisieren keine zwitterionische Substanz abschied und sich bei längerem Aufbewahren tief dunkelrot verfärbte.

C₉H₁₀N₂O₂ · HBr (259.1) Ber. C 41.72 H 4.29 Br 30.84 N 10.81
 Gef. C 41.56 H 4.22 Br 30.55 N 10.57

2.4-Dinitrophenyl-Verbindungen: Durch Umsetzung mit *1-Fluor-2.4-dinitro-benzol*¹⁵⁾ in natriumcarbonathaltigem Wasser/Methanolent stehen aus den *Aminoacyl-sulfimiden* die gelben DNP-Derivate, die aus der wäßrigen Lösung beim Ansäuern mit konz. Salzsäure auskristallisieren. Sie können aus Essigester/Petroläther umkristallisiert werden. Die beiden dargestellten Verbindungen *DNP-Glycyl-tosylimid* (Schmp. 225–227°) und *DNP-DL-Alanyl-tosylimid* (Schmp. 186°) zeigten richtige Analysenwerte für C, H und N.

Cbo-Glycyl-tosylimid

a) *Nach der „Anhydrid“-Methode*¹⁰⁾: Das nach l.c.¹⁰⁾ in Tetrahydrofuran aus *Cbo-Glycin* (0.02 Mol) und *Chlorameisensäure-äthylester* bereitete gemischte Anhydrid wird durch kräftiges Schütteln mit 3.4 g *Tosylamid* in 10 ccm 2*n* NaOH zur Reaktion gebracht. Nach dem Abdampfen des Tetrahydrofurans i. Vak. wird von ausgeschiedenem Tosylamid abfiltriert und das Filtrat mit Salzsäure auf ein p_H von etwa 2 gebracht. Es scheidet sich ein Öl ab, das nach längerem Aufbewahren durchkristallisiert. Es wird in wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, einige Male mit Essigester ausgeschüttelt, filtriert und fraktioniert mit verd. Salzsäure gefällt. Die bei p_H 6 auftretende Fällung (40% d. Th.) besteht aus reinem *Cbo-Glycyl-tosylimid*, das nach Umkristallisieren aus Wasser bei 155–156° schmilzt und mit dem durch Umsetzung von Glycyl-tosylimid mit Carbobenzoxychlorid erhaltenen Produkt (s. u.) keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

b) *Aus Cbo-Glycyl-thiophenol:* Die Lösung von 3 g des *Thiophenylesters* in 30 ccm Tetrahydrofuran wird mit der Lösung von 1.7 g *Tosylamid* in 5 ccm 2*n* NaOH vermischt und nach Zugabe von Wasser bis zur Homogenität 4 Stdn. auf 60° erwärmt. Dann werden wie unter a) 2 g (56% d. Th.) des identischen Reaktionsproduktes isoliert.

c) *Aus Glycyl-tosylimid und Carbobenzoxychlorid:* Zur Lösung von 2.46 g des *Tosylimids* (Tab. I, Nr. 1) in 5 ccm 2*n* NaOH läßt man unter kräftigem Rühren (Vibromischer) und Kühlen gleichzeitig 1.7 g *Carbobenzoxychlorid* und 5 ccm 2*n* NaOH zutropfen. Dann schüttelt man mit Äther aus und säuert die wäßrige Lösung nach dem Filtrieren mit Salzsäure an. Die dabei ausgeschiedenen Kristalle werden nach 1 Stde. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.55 g (42% d. Th.) vom Schmp. 155–156°.

$C_{17}H_{18}N_2O_5S$ (362.3) Ber. C 56.35 H 5.01 N 7.73 Gef. C 56.11 H 4.92 N 7.35

Analog wurde aus *DL-Alanyl-tosylimid* die *Cbo*-Verbindung vom Schmp. 115–116°, allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute erhalten.

DL-Alanyl-glycyl-tosylimid (VIII): Aus *Cbo-DL-Alanin* und *Glycyl-tosylimid* erhält man nach der „Anhydrid“-Methode¹⁰⁾, wie auch oben geschildert, *Cbo-Alanyl-glycyl-tosylimid* in 82-proz. Ausbeute. Schmp. 204° (Zers.) (aus Äthanol/Wasser).

$C_{20}H_{23}N_3O_6S$ (433.4) Ber. C 55.42 H 5.35 N 9.70 Gef. C 55.40 H 5.49 N 9.55

Die Abspaltung des *Cbo*-Restes mit HBr in Eisessig, unter den oben für die Reduktion der Azidogruppe geschilderten Bedingungen liefert 78% d. Th. des kristallisierten Hydrobromids des „Dipeptids“ vom Schmp. 190–195° (Zers.). Beim Neutralisieren der konz. wäßrigen Lösung scheidet sich mit einer Ausbeute von 41% d. Th. das krist. Zwitterion VIII ab; Schmp. 130–132° (aus Wasser).

$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot 2H_2O$ (319.3) Ber. C 45.13 H 6.63 N 13.16 Gef. C 45.38 H 5.94 N 12.38

N-Pyruvylverbindungen: Ähnlich wie l.c.¹⁶⁾ beschrieben, kondensiert man die Komponenten durch $POCl_3$, darf aber die im Laufe der Aufarbeitung erhaltene Lösung in Essigester nur mit Wasser auswaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Konzentrieren i. Vak. erhält man bei vorsichtigem Zusatz von Petroläther *Pyruvyl-glycyl-tosylimid* vom Schmp.

207° in 11-proz., *Pyruvyl-glycyl-N-methyltosylimid* (aus Nr. 7 der Tab. 2) vom Schmp. 98–99° in 30-proz. Ausbeute; beide mit stimmenden Analysenwerten für C, H und N.

N-Trimethylglycyl-p-toluolsulfimid-betaïn (IX): 4.95 g *Chloracetyl-tosylimid* (S. 1243) werden in 50 ccm 40-proz. wäßriger *Trimethylamin*-Lösung gelöst. Nach 1 Woche saugt man die reichlich (Ausb. 75% d. Th.) ausgeschiedenen farblosen Kristalle ab und wäscht sie mit wenig Wasser auf der Nutsche. Sie schmelzen nach Umkristallisation aus Wasser bei 285 bis 290° (Zers.).

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ (270.3) Ber. C 53.32 H 6.71 N 10.37 Gef. C 53.29 H 6.69 N 10.17

DL-Phenylseryl-tosylimid (X): Man läßt eine Lösung von 0.69 g *Glycyl-tosylimid* in 6 ccm 1 n NaOH mit 0.62 ccm *Benzaldehyd* und 3 ccm Äthanol 2 Wochen bei Raumtemperatur stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und in wenig warmem Wasser gelöst. Bei Zugabe von Salzsäure bildet sich eine Trübung durch Benzaldehyd, die durch Ausschütteln mit Äther entfernt wird. Nun wird i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser mit etwas Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Zers.-P. >200°; Ausb. 30% d. Th.

$C_{16}H_{18}N_2O_4S$ (334.3) Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38 Gef. C 57.29 H 5.22 N 8.20

HELLMUT BREDERECK und OTTO MÜLLER

Notiz zur Darstellung der 1.3.4.6-Tetramethyl-fructofuranose

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 2. Dezember 1959)

Es werden zwei einfache Methoden zur Darstellung der 1.3.4.6-Tetramethyl-fructofuranose aus Inulin beschrieben.

J. C. IRVINE und E. S. STEELE¹⁾ sowie W. N. HAWORTH und Mitarbb.²⁾ hatten erstmals die 1.3.4.6-Tetramethyl-fructofuranose durch folgende Reaktionen erhalten: Triacetyl-inulin wurde durch entacetylierende Methylierung in das Trimethyl-inulin (II) übergeführt²⁾, diese Verbindung mit wäßrig-alkoholischer Oxalsäure zur 3.4.6-Trimethyl-fructofuranose (III) gespalten^{1,2)}, anschließend mit methanolischer Salzsäure das 3.4.6-Trimethyl-methyl-fructofuranosid (IV) dargestellt^{1,2)}, mit Methyljodid/Silberoxyd daraus das 1.3.4.6-Tetramethyl-methyl-fructofuranosid (V) gewonnen¹⁾ und danach schließlich durch Spaltung der Glykosidbindung die 1.3.4.6-Tetramethyl-fructofuranose^{1,2)} (VI), $[\alpha]_D^{25}$: + 33° (in Wasser, $c = 1.0$).

Neuerdings berichtete R. KUHN³⁾ über die direkte Permethylierung der Fructose mit Methyljodid/Silberoxyd in Dimethylformamid zu einer Pentamethyl-D-fructose, die 70–80% Furanosid enthält und deren Hydrolyse zu einer Tetramethyl-fructose von $[\alpha]_D^{25}$: + 1.4° (in Wasser, $c = 2.12$) führt.

¹⁾ J. chem. Soc. [London] 117, 1474 [1920].

²⁾ W. N. HAWORTH und A. LEARNER, J. chem. Soc. [London] 1928, 619; W. N. HAWORTH, E. L. HIRST und E. G. V. PERCIVAL, ebenda 1932, 2384; W. N. HAWORTH und H. R. L. STREIGHT, Helv. chim. Acta 15, 609 [1932].

³⁾ R. KUHN und H. GRASSNER, Liebigs Ann. Chem. 610, 122 [1957].