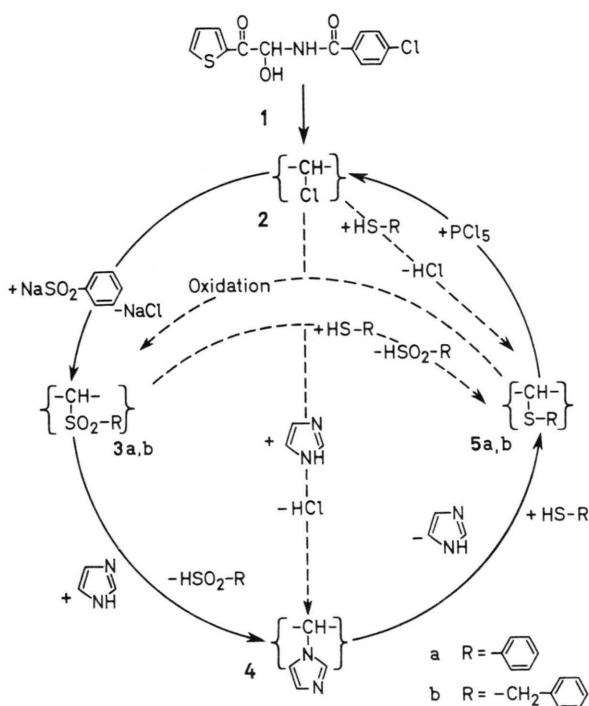


NOTIZEN

Ein Reaktionszyklus mit Amidoalkylierungs- und Transamidoalkylierungs-Schritten

A Reaction Cycle Involving Steps of Amidoalkylation and Transamidoalkylation

DIETER MATTHIES

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
Hamburg(Z. Naturforsch. 28c, 100–102 [1973];
eingegangen am 19. September/31. Oktober 1972)Alkylating transport forms, alkylating glycine derivatives,
alkylating agents, amidoalkylating agentsUnsere Arbeiten über Amidoalkylierungen mit α -substituierten *N*-Acylglycin-Derivaten^{1–4} haben insbesondere zum Ziel, therapeutisch verwendbare Alkylierungsmittel zu finden.

Von der Grundstruktur der Glycin-Derivate ist im Zyklus nur das reaktive α -C-Atom mit den jeweiligen Substituenten wiedergegeben.

Sonderdruckanforderungen an Dr. D. MATTHIES, Institut für Pharmazeut. Chemie d. Univ. Hamburg, D-2000 Hamburg 13, Laufgraben 28.

Wir haben das aus dem Thienylglyoxal-p-chlorbenzimid-Addukt **1** erhältliche 2-[α -Chlor-*N*-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen(**2**)³ unter anderem auch mit dem Natriumsalz der Benzolsulfinsäure umgesetzt. Der Benzolsulfonylrest des 2-[α -Benzolsulfonyl-*N*-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen(**3a**) erwies sich für Amidoalkylierungen von SH- und NH-aciden Reaktionspartnern als geeignete *leaving group*.

In Gegenwart von Triäthylamin als Säurefänger reagierte **3a** bei Raumtemperatur beispielsweise mit Benzylmercaptan zur Mercaptoverbindung **5b**. Von besonderem Interesse war die analoge Reaktion mit Imidazol zum 2-[α -Imidazolyl-*N*-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen(**4**), über dessen Darstellung aus **2** und selektive Transfereigenschaften gegenüber einigen nucleophilen Substanzen wir kürzlich berichtet⁴. Die Fähigkeit von **4** zur Übertragung des Amidoalkylrestes führte in der anschließenden Umsetzung mit Thiophenol zur Bildung des Sulfids **5a**, welches von den gebräuchlichen stark nucleophilen Partnern Morpholin bzw. Pyrrolidin nicht angegriffen wurde. Es gelang aber durch Einwirkung der äquivalenten Menge Phosphor-(V)-chlorid daraus die Chlorverbindung **2** zurückzugewinnen und so den Kreis der Reaktionen zu schließen. Ein verkürzter Zyklus ergab sich aus der Möglichkeit, **5a** mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure unter schonenden Bedingungen zum Sulfon **3a** zu oxidiieren. Analog ließ sich **5b** in das gleichermaßen reaktive Sulfon **3b** überführen.

Ein Vergleich der Amidoalkylierungsreagenzien und deren Umsetzungen anhand des Reaktionsschemas zeigt, daß **2** als Ausgangsstufe für alle anderen Verbindungen des Zyklus dienen kann, **3** in **4** und **5** überführbar ist und **4** zu **5** reagiert. Die daraus herzuleitende Reaktivitätsabstufung kann allerdings nur eingeschränkt gelten, da die Umsetzungen nicht unter genau gleichen Bedingungen verlaufen. Eine teilweise Bestätigung ergibt sich aus der unterschiedlichen Beständigkeit der Reagenzien: Im Gegensatz zum leicht zersetzbaren Chlorderivat bleiben die Sulfon- und Imidazol-Derivate unter Normalbedingungen stabil. Sie stellen daher chemische Transportformen des amidoalkylierenden Prinzips dar, womit sie zugleich Bedeutung als potentielle Wirkstoffe im Sinne der vorerwähnten Zielvorstellung gewinnen.

Die Strukturen der neuen Verbindungen wurden durch Elementaranalysen und IR-Spektren gesichert.

Beschreibung der Versuche

Geräte: Linströmapparat zur Bestimmung der Schmelzpunkte; Coleman-autoanalyser zur Stickstoffbest.; Schöniger-Best. von Schwefel und Chlor; IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer 257 (Perkin-Elmer) aufgenommen.



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

2-[α -Benzosulfonyl-N-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen (3a)

Unter Rühren wurde zur Suspension von 1,64 g (10 mMol) Na-Benzolsulfinat in je 7 ml trockenem Tetrahydrofuran und Dimethylformamid die Lösung von 3,14 g (10 mMol) Chlorverbindung 2³ in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran innerhalb 20 min zuge tropft und darauf das Gemisch kurz zum Sieden erhitzt. Die, nach Zugabe von 30 ml Petroläther (40–60 °C) abgesaugte Fällung, ergab durch Umkristallisieren aus Dioxan/Äther, unter Abfiltrieren des Natriumchlorids, 3,12 g (74 %) Sulfon 3a; Schmp. 192–195 °C.

$C_{19}H_{14}ClNO_4S_2$ (419,9) Ber. Cl 8,44 N 3,34 S 15,27, Gef. Cl 8,39 N 3,22 S 15,19. IR(KBr): 3345 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (CO), 1653 cm⁻¹ (CONH), 1329 cm⁻¹ (SO₂ asym.), 1143 cm⁻¹ (SO₂ sym.).

2-[α -Benzylmercapto-N-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen (5b)

Zur Suspension von 0,62 g (1,5 mMol) 3a in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde die Lösung äquivalenter Mengen Benzylmercaptan und Triäthylamin in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 12 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur mit gelegentlichem Umschwenken, wobei eine homogene Lösung entstand, erfolgte Aufarbeitung: Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum, Aufnehmen des Rückstandes mit 15 ml Essigester, Extrahieren mit 1,5 mMol 0,1 N Natronlauge, nach Trocknen über Natriumsulfat Abdestillieren des Essigesters im Vakuum. Der verbleibende Rückstand kristallisierte nach Anreiben. Die Ausbeute des durch Vergleich mit authentischem Material nach *l. c.*⁴ identifizierten Produktes betrug 0,45 g (75 %).

2-[α -Imidazolyl-N-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen (4)

Die Suspension von 0,58 g (1,4 mMol) 3a in 5 ml Methanol wurde mit der Lösung von 0,10 g (1,4 mMol) Imidazol und 0,14 g (1,4 mMol) Triäthylamin in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt und analog vorstehender Vorschrift behandelt. Die Aufarbeitung ergab 0,32 g kristallinen Rückstand, der durch Vergleich mit authentischem Material³ als 4 identifiziert werden konnte. Ausbeute: 62 %.

2-[α -Phenylmercapto-N-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen (5a)

Die Lösung von 1,04 g (3 mMol) 4 und 0,33 g (3 mMol) Thiophenol im Gemisch von 10 ml Methanol und 5 ml Tetrahydrofuran wurde 2,5 d verschlossen bei Raumtemperatur belassen, dann im Vakuum eingeengt, der Rückstand in ca. 20 ml Essigester aufgenommen und mit der äquivalenten Menge 5-proz. Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die neutralgewaschene organische Phase hinterließ nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdunsten des Lösungsmittels im

Vakuum ein kristallines Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 0,75 g (64 %) reines Material vom Schmp. 110–112 °C ergab.

$C_{19}H_{14}ClNO_2S_2$ (387,9) Ber. Cl 9,14 N 3,61 S 16,53, Gef. Cl 9,20 N 3,49 S 16,75. IR(KBr): 3285 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ Schulter(CO), 1650 cm⁻¹ (CONH).

2-[α -Chlor-N-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen (2) aus 5

Das Gemisch von 1,36 g (3,5 mMol) 5a und 0,73 g (3,5 mMol) Phosphor-(V)-chlorid in 12 ml Tetrachlormethan wurde 2 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt, dabei hatte sich nach ca. 30 min eine klare, bräunliche Lösung gebildet. Beim Abkühlen im Eisbad erfolgte Kristallabscheidung. Das Produkt wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit abgesaugt und mit Äther/Petroläther (5 ml + 5 ml) nachgewaschen. Ausbeute 1,03 g (91 %); Schmp. 159–161 °C. Identisch mit Substanz in *l. c.*³.

Die analoge Darstellung aus 5b ergab 70 % Ausbeute.

2-[α -Benzosulfonyl-N-(*p*-chlorbenzoyl)-glycyl]-thiophen (3a) aus 5a und entsprechende Benzylsulfonylverbindung 3b aus 5b

Die Suspension von 2,91 g (7,5 mMol) 5a im Gemisch von 15 ml Eisessig und 3,5 ml Acetanhydrid wurde unter Rühren bei Eiskühlung tropfenweise so mit 2,0 g 30-proz. Wasserstoffperoxid versetzt, daß die Reaktionstemperatur unter 10 °C blieb. Anschließend ließ man ohne Kühlung 1,5 Stdn. weiterröhren, wobei nach 40 min die Höchsttemperatur von 32 °C erreicht war. Temperaturen über 40 °C sind zu vermeiden! Während der ganzen Reaktionsdauer blieb das Zweiphasensystem bestehen. Jedoch war nach einiger Zeit eine deutliche Veränderung der feinen Kristalle des Ausgangsmaterials zu den Blättchen des Reaktionsproduktes bemerkbar. Nach Absaugen und mehrmaligem Nachwaschen mit Äther wurden 2,97 g (95 %) des analysenreinen Sulfons 3a erhalten (vgl. oben).

Analog erfolgte die Darstellung des Sulfons 3b aus 5b; Ausbeute: 2,2 g (68 %); Schmp. 147–148 °C; Umkrist. aus Dioxan/Äther.

$C_{20}H_{17}ClNO_4S_2$ (434,9) Ber. Cl 8,15 N 3,22 S 14,74, Gef. Cl 8,37 N 3,08 S 14,87. IR(KBr): 3305 cm⁻¹ (NH), 1663 cm⁻¹ Schulter(CO), 1645 cm⁻¹ (CONH), 1329 cm⁻¹ (SO₂ asym.), ein auffälliger Peak bei 1036 cm⁻¹ ist der symmetrischen SO₂-Streckschwingung zuzuordnen.

Darstellung von 4 direkt aus 2 l.c.³

Darstellung von 5a, b direkt aus 2

Die Lösung von 2,20 g (7 mMol) 2 in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde innerhalb 15 min unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zu einer Lösung von 0,77 g (7 mMol) Thiophenol und 0,71 g (7 mMol) Triäthylamin in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zu-

gerührt, dann filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand kristallisierte auf Anreiben und ergab nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther 2,04 g (74 %) **5a**, Schmp. 110–112 °C (vgl. oben).

¹ D. MATTHIES, Arch. Pharmaz. 301, 867 [1968].

² D. MATTHIES, Pharmazie 25, 522 [1970].

³ D. MATTHIES, Synthesis 1972, 380.

5b wurde analog aus **2** erhalten; Ausbeute: 2,61 g (92 %); Schmp. 121–122 °C (vgl. l. c. ⁴ und oben).

Frau R. WOLFF sei an dieser Stelle für zuverlässige experimentelle Mitarbeit besonders gedankt.

⁴ D. MATTHIES, und R. WOLFF, Pharmac. Acta Helveticae, im Druck.

Zur Bioakustik des Waldmistkäfers, *Geotrupes stercorosus* Scriba

Sound production by *Geotrupes stercorosus* Scriba

A. NIKOLAY

Zoologisches Institut, Poppelsdorfer Schloß
Universität Bonn

(Z. Naturforsch. 28c, 102–103 [1973];
eingegangen am 27. November 1972)

Coleoptera, stridulation mechanisms, sound analysis

Sowohl die ♂♂ als auch die ♀♀ des Waldmistkäfers stridulieren mit zwei Instrumenten, die LANDOIS¹ und VERHOEFF² teilweise beschrieben haben. Bisher waren weder der Feinbau der Instrumente noch die Lautformen und deren biologische Bedeutung bekannt.

Die Morphologie des äußeren Lautapparates untersuchte ich mit Hilfe von Kolloidumabzügen und Stereoscanaufnahmen. Beim Coxo-metasternalen Instrument fungiert der nach cranial gebogene Hinterrand des III. abdominalen Sterniten, der über eine Strecke von ca. 0,7 mm verstärkt ist, als Plectrum (Stärke: ca. 15 µm gegenüber ca. 8 µm an den Seiten). Die Pars stridens an den Hintercoxen, die bei ♂♂ eine Fläche von je 2,1 × 0,4 mm aufweist (x̄ von n = 10), ist aus 80–100 Rippen aufgebaut. Die Abstände der Rippen nehmen von distal nach proximal erst zu, dann stark ab, bei ♂♂ beträgt der maximale Abstand 23,9 µm (x̄ von n = 10). Die Rippen tragen Zähnchen, die distal 1–12 µm, proximal nur 1–3 µm lang sind. Das Abdomino-elytrale Instrument besteht aus einem paaren Haarfeld von einer Fläche von je 1,8 × 0,5 mm, das sich an den lateralen Rändern des III. abdominalen Sterniten befindet, der auch Träger des Plectrums des Coxo-metasternalen Instrumentes ist, und der Unterseite der Elytren. Letztere sind mit Chitinschuppen besetzt, die im Bereich des Instrumentes besonders dicht und regelmäßig stehen (ca. 10 000 pro mm²). Die Instrumente können einzeln oder zusammen angestrichen werden; das Zusammenspiel ist aufgrund der morphologischen Koppelung nur im gleichen Rhythmus möglich.

Sonderdruckanforderungen an Frl. A. NIKOLAY, Zoologisches Institut d. Universität, D-5300 Bonn, Poppelsdorfer Schloß.

Die Waldmistkäfer erzeugen verschiedene Lauttypen, die sich in ihrer Silbenzahl und in der Impulsfrequenz pro Silbe unterscheiden. Im Gegensatz zu den spontanen Lauten, die sie hauptsächlich während des Sexualverhaltens und fast ausschließlich durch das Coxo-metasternale Instrument hervorbringen, ist der Protestlaut jederzeit durch künstliche Stimulation (z. B. Kneifen) auslösbar; hierbei werden in der Regel beide Instrumente eingesetzt. Durch Ausschalten eines Instrumentes bestimmte ich den Anteil des anderen am Aufbau dieses Lauttyps. Die Doppelsilbe aller Laute entsteht beim Anwinkeln des Abdomens nach cranial und dorsal (Silbe A) und folgender Rückbewegung (Silbe B) (Abb.). Beim Coxo-metasternalen Instrument ist der Amplitudenverlauf unregelmäßig, zeigt aber die Tendenz bei der Hinbewegung (A) zu- und bei der Rückbewegung (B) abzunehmen (Abb.). Ein Impuls entspricht dem Anstreichen einer Rippe der Pars stridens; diese Zuordnung wurde durch Ausschalten einzelner Rippen nachgewiesen. Da eine Silbe aus maximal 50 Impulsen aufgebaut ist, wird folglich nur 1/4 der Rippen (25 je Pars stridens) pro Silbe angestrichen. Es zeigte sich, daß der Bereich zwischen der 30. und 60. Rippe (von proximal nach distal) bevorzugt wird und daß die Tiere die äußersten distalen und proximalen Rippen nicht benutzen. Die Impulsfrequenz liegt zwischen 300 und 1600 Hz. Sie wird

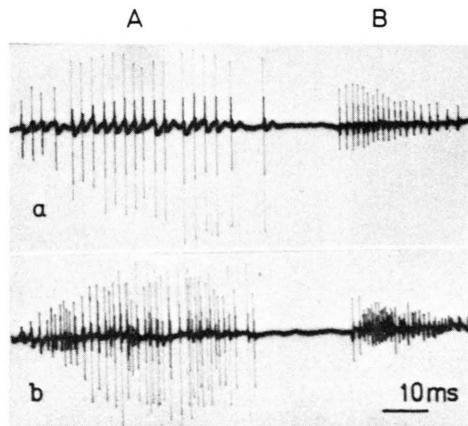


Abb. 1. Doppelsilbe des Coxo-metasternalen Instrumentes:
a) Mit nur einseitig intakter Pars stridens, b) mit vollständigem Instrument. A Silbe A, B Silbe B.