Zersetzung der α- und β-Isatropasäure mit konz. H_2SO_4 zu XI

10,0 g β-Isatropasäure wurden in 100 ml konz. H_2SO_4 eingetragen, die sich bald gelb färbte. Dann wurde im Wasserbad auf 42° erwärmt, und unter Gasentwicklung zersetzte sich die Substanz. Nach 45 Minuten war die Gasentwicklung beendet und die Reaktionslösung war rotbraun geworden. Es wurde in 1,2 Liter Wasser eingetragen, die kristalline Fällung nach 3 Stunden abfiltriert und das Filtrat auf dem Dampfbad eingeengt, wobei eine 2. Kristallfraktion erhalten wurde. Diese wurde mit der ersten vereinigt und mit eiskaltem Wasser gewaschen, sodann in 100 ml 10%iger Sodalösung gelöst, filtriert und mit HCl ausgefällt. Aus 50%igem Alkohol oder 50%iger Essigsäure rein weiße Kristalle mit einem Fp. von 159—160°. Das gleiche Ergebnis wird mit α-Isatropasäure erhalten.

$C_{17}H_{14}O_2$ (250,28)
ber.: C 81,60; H 5,64
gef.: C 81,7; 81,4; H 5,6; 5,8

Decarboxylierung von Isatronsäure (XI) zum Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{14}$, (VII) 1-Phenyl-1,2-dialin

3,0 g Isatronsäure wurden im Ölbad 5 Stunden auf 250° erhitzt. Die Reaktionsmasse wurde in 50 ml Äther aufgenommen, 3mal mit 20 ml 5%iger Sodalösung und 2mal mit 10 ml Wasser gewaschen. Der Ätherrückstand wurde bei Normaldruck destilliert.

Vorlauf: 240—250°, die Hauptmenge ging bei 250—255° über.

$C_{16}H_{14}$ (206,29)
Ber.: C 93,16; H 6,84
Gef.: C 93,3; H 7,0
$n_D^{20} = 1{,}6326$.

Der Kohlenwasserstoff gibt kein Pikrat. Im I.R.-Spektrum fehlt die für 3-fach substituierte Äthylenbindungen charakteristische Bande bei 827 cm^{-1}.

Den Herren Dr. *A. Dirscherl* und Dr. *B. Hampel* im Forschungslaboratorium der Firma E. Merck AG, Darmstadt, sei für die Ausführung der Mikroanalysen und die Aufnahme und Interpretation der Infrarot-Spektren herzlich gedankt.

Anschrift: Dr. H.-W. Voigtländer, i. Fa. E. Merck AG., Darmstadt.

1798. H. Böhme und F. Eiden

Struktur, Eigenschaften und Umsetzungen des Anlagerungsproduktes von Formaldehyd an Benzoesäure-o-sulfonsäureimid

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 6. April 1959)

F. Sachs[1]) hat um die Jahrhundertwende durch Anlagerung von Formaldehyd an Dicarbonsäure-imide erstmals Hydroxymethyl-carbonamide dargestellt. In ähnlicher Weise erhitzte kurze Zeit später *C. Maselli*[2]) Benzoesäure-o-sulfonsäureimid (1; Saccharin®) mit wäßriger Formaldehydlösung und erhielt beim schnellen

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. *31*, 3232 (1899).
[2]) Gazz. chim. Ital. *30*, II, 31 (1900).

Abkühlen ein Öl; durch Extrahieren mit Äther gewann er daraus farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 225° schmolzen und denen er die Konstitution des N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimids (II) zuschrieb. Die gleiche Substanz will einige Jahre später *G. Parmeggiani*[3]) auf demselben Wege gewonnen haben, beschreibt sie allerdings als eine weiße, wachsähnliche, amorphe, schon bei gelindem Erwärmen zersetzliche Masse.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Diacylimido-chlormethane[4]) interessieren wir uns für die Gewinnung von N-Chlormethyl-benzoesäuresulfimid (IV), das durch Chlorierung von N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II) zugänglich sein sollte. Als wir versuchten, die letztgenannte Verbindung nach der Vorschrift von *Maselli*[2]) darzustellen, erhielten wir hingegen nicht wie beschrieben ein Öl, sondern beobachteten beim Abkühlen des Reaktionsgemisches die Abscheidung farbloser Kristalle. Aus Äthanol oder Chloroform umkristallisiert schmolzen diese auf dem Heiztisch des Mikroschmelzpunkts-Apparates im Gegensatz zu der Angabe von *Maselli*[2]) bei 125—126°, erstarrten beim weiteren Erhitzen aber wieder, um dann ein zweites Mal zwischen 225—227° zu schmelzen. Die bei der Elementaranalyse erhaltenen Werte stimmten mit den für Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II) berechneten überein und für das Vorliegen dieser Substanz sprach auch, daß sie in saurer Lösung ein Äquivalent Formaldehyd abspaltete, wie sich durch kolorimetrische Bestimmung mit Chromotropsäure[5]) zeigen ließ. Die Temperatur des zweiten Schmelzens der isolierten Substanz entsprach nun aber nicht nur dem von *Maselli*[2]) angegebenen Schmelzpunkt, sondern war auch identisch mit dem Schmelzpunkt des Benzoesäuresulfimids (I); die Vermutung lag damit nahe, daß Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid bei höherer Temperatur im rückläufigen Sinne seiner Bildung gespalten wird. Tatsächlich beobachteten wir keine Schmelzpunktsdepression, wenn wir die über den ersten Schmelzpunkt erhitzte und wieder erstarrte Substanz mit Benzoesäuresulfimid (I) vermischten.

Es sei dahin gestellt, ob das ölige Reaktionsprodukt von *Maselli*[2]) N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II) enthalten hat; die von ihm beschriebene kristalline Verbindung dürfte jedoch zurückgewonnenes Benzoesäuresulfimid (I) gewesen sein. Was *Parmeggani*[3]) in der Hand hatte, läßt sich heute nicht mehr sagen; es wird im folgenden gezeigt, daß es N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II), wie er annahm, gleichfalls nicht gewesen sein dürfte. Um dies aussagen zu können, mußte zunächst die Struktur der von uns isolierten Substanz sichergestellt werden. Benzoesäuresulfimid kann nämlich bei Umsetzungen sowohl am Stickstoff wie am Sauerstoff reagieren; man kennt infolgedessen zwei verschiedenartige Abkömmlinge, die auf die Normalform (Ia) zurückzuführenden N-Derivate und die sich von der Pseudoform (Ib) ableitenden O-Derivate, die beispielsweise bei der Methylierung nebeneinander entstehen[6]).

[3]) Boll. chim. farmac. *47*, 37 (1908); C. *1908*, I, 1389.
[4]) *H. Böhme, R. Broese* und *F. Eiden*, Chem. Ber. *92*, 1258 (1959).
[5]) *E. Bremanis*, Z. analyt. Chem. *130*, 44 (1949).
[6]) *G. Heller*, J. prakt. Chem. [II] *111*, 1 (1925); *F. Arndt* und *H. Scholz*, Liebigs Ann. Chem. *510*, 62 (1934).

Unsere bei 125—126° schmelzende Substanz konnte somit entweder N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II) sein oder O-Hydroxymethyl-pseudo-benzoesäuresulfimid (III). Um eine Entscheidung treffen zu können, ersetzten wir die Hydroxylgruppe durch Umsetzung mit Phosphor(V)-chlorid unter Äther durch Chlor und erhielten eine kristallisierte Chlormethylverbindung, der die Formel IV oder V zukommen konnte. Ähnlich wie aromatische oder aliphatische Diacylimido-chlormethane[4]) ließ sich diese Verbindung mit in der Methylengruppe monoalkylierten β-Dicarbonylverbindungen, z. B. Methyl-malonester, Methyl-acetessigester oder Methyl-cyanessigester zu gut kristallisierenden Substitutionsprodukten umsetzen. Der aus Methylmalonsäure-diäthylester erhaltenen Verbindung konnte nach dem Vorhergesagten entweder Formel VI oder VII zukommen. Eine Entscheidung wurde über die Verseifung des isolierten Esters gesucht. Mit wäßrigem Alkali ließ sich als einziges Reaktionsprodukt o-Benzoesäure-sulfonamid (VIII)[7]) isolieren, eine Verbindung, deren Bildung sowohl aus VI wie aus VII zu verstehen ist. Die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge führte hingegen unter gleichzeitiger Decarboxylierung zu einem Produkt, dessen Eigenschaften sehr viel stärker für Formel IX sprachen als für die isomere Formel X. Einerseits spalten nämlich alle bekannten N-Derivate des Benzoesäuresulfimids bei der Hydrolyse in N-alkylierte Abkömmlinge des o-Benzoesäure-sulfonamids (VIII) und die Substanz verbrauchte bei der Titration mit Lauge gegen Phenolphthalein zwei Äquivalente Lauge, wie dies bei IX zu erwarten wäre, andererseits sollte eine Verbindung der Formel X nicht zwei Äquivalente Lauge verbrauchen, ganz abgesehen davon, daß die darin vorhandene Esterbindung beim Erhitzen mit alkolischer Lauge — also unter den Bedingungen der Gewinnung — sicherlich gespalten würde.

Die bisherigen Befunde sprachen somit dafür, daß dem Umsetzungsprodukt aus Methyl-malonsäure-diäthylester und Chlormethyl-benzoesäuresulfimid die Formel VI zukommt. Auf einem unabhängigen Wege konnte diese Ansicht bestätigt werden. Benzoesäuresulfimid (I) geht bei der Einwirkung von Phosphor(V)-chlorid in das von der Pseudoform abgeleitete Pseudosaccharinchlorid (XI) über, eine Verbindung, die durch ein sehr reaktionsfähiges Halogenatom ausgezeichnet ist. Sie kann z. B. zur Identifizierung von Alkoholen dienen, die bei der Umsetzung damit in die gut kristallisierenden Pseudosaccharinäther überführt werden[8]). Andererseits haben wir vor einigen Jahren die Darstellung von Hydroxymethyl-methyl-malonsäure-diäthylester (XII) beschrieben[9]). Es war deshalb naheliegend, Verbindung VII auf dem durchsichtigen Wege aus Pseudosaccharinchlorid (XI) und Hydroxymethyl-methyl-malonester (XII) darzustellen. Das hierbei erhaltene kristalline Reaktionsprodukt hatte die gleiche Zusammensetzung wie die auf dem ersten Wege über Chlormethyl-benzoesäuresulfimid gewonnene Verbindung, zeigte jedoch einen 6° tiefer liegenden Schmelzpunkt; daß beide Verbindungen nicht identisch sind, lehrte einerseits die bei der Mischschmelzpunktsbestimmung auf-

[7]) *C. Fahlberg* und *R. List*, Ber. dtsch. chem. Ges. *21*, 242 (1888).
[8]) *J. R. Meadoe* und *E. E. Reid*, J. Amer. chem. Soc. *65*, 457 (1943); *H. Böhme* und *H. Opfer*, Z. analyt. Chem. *139*, 255 (1953).
[9]) *H. Böhme* und *H.-P. Teltz*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *288/60*, 343 (1955).

tretende Depression von etwa 20° und andererseits die sehr unterschiedlichen Ultrarotspektren (Abb. 1). Auch die Ultraviolettspektren der beiden Stoffe waren verschieden (Abb. 2) und bestätigten darüber hinaus durch Vergleich mit den Spektren des strukturell gesicherten N-Methyl- bzw. O-Methyl-derivates[6]) die auf Grund der zweiten Synthese über Pseudosaccharinchlorid (IX) kaum zweifelhafte

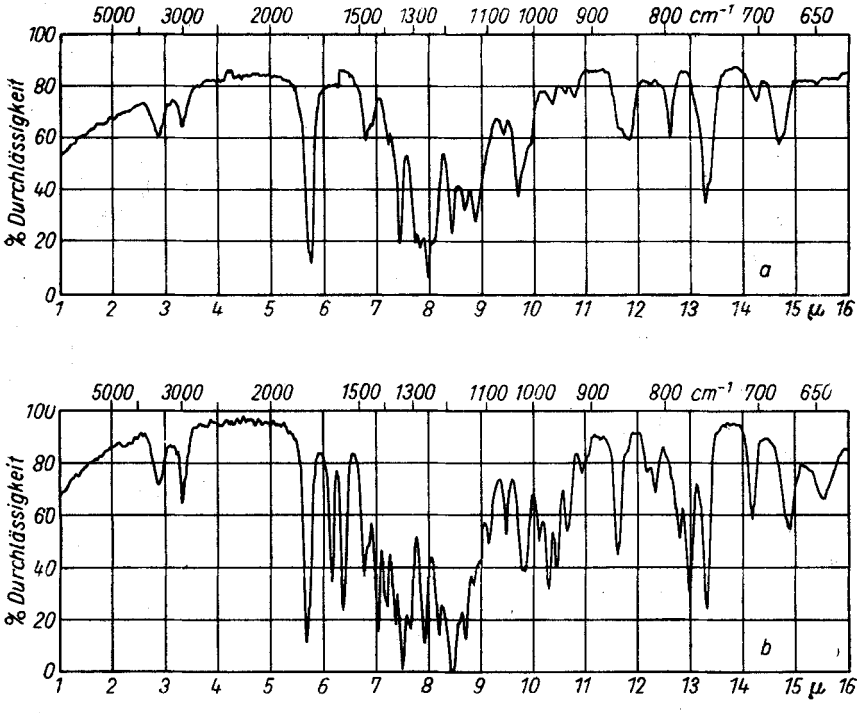


Abb. 1. Ultrarot-Spektren in KBr:

a Benzoesäuresulfimidomethylen-methylmalonsäure-diäthylester (V),

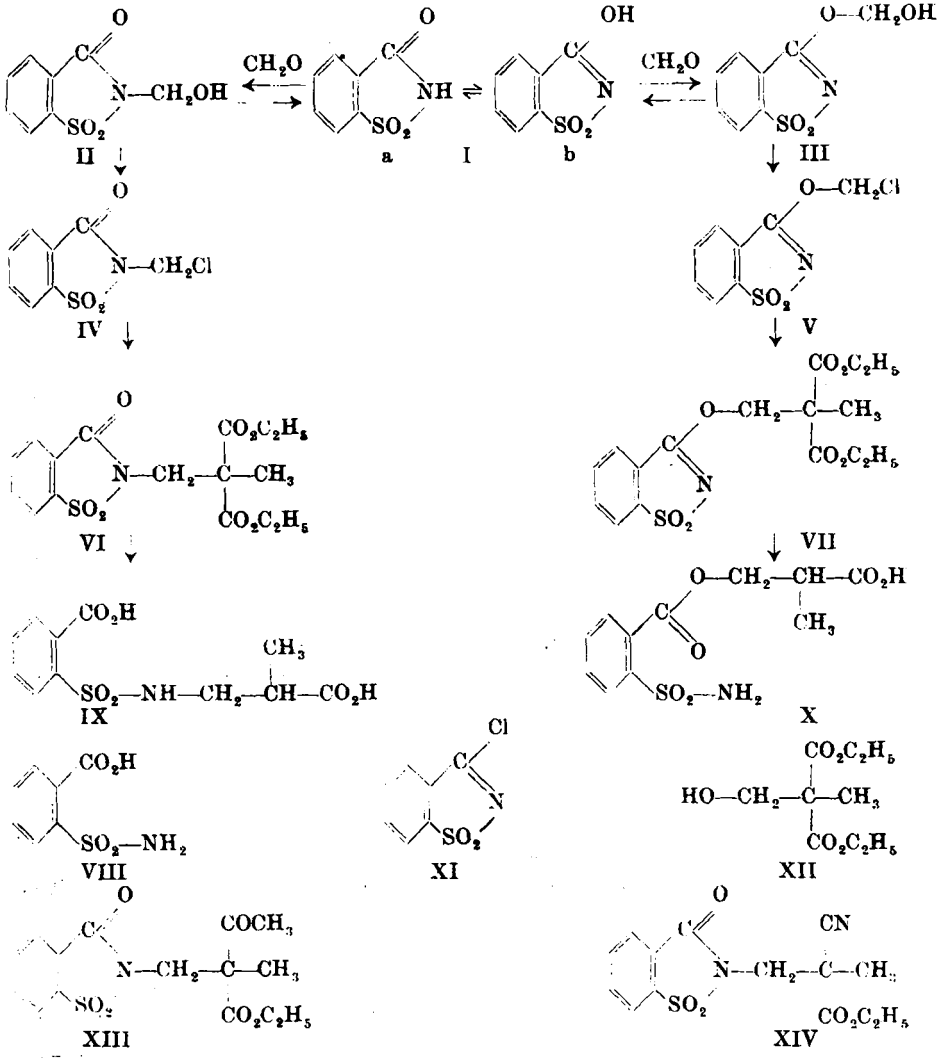
b Umsetzungsprodukt VII von Hydroxymethyl-methylmalonsäurediäthylester mit Pseudosaccharinchlorid.

Strukturzuordnung der beiden Isomeren. Die Ultraviolettabsorption der am Sauerstoff substituierten Abkömmlinge ist in der Lage von Maximum (265 bis 266 mμ) und Minimum (245—247 mμ) praktisch identisch. Auch die Alkylierungsprodukte am Stickstoff zeigen sehr ähnliche Absorption, die durch ein Maximum bzw. eine deutliche Inflexion bei 251—252 mμ charakterisiert ist.

Alle Befunde deuten somit für das Umsetzungsprodukt von Chlormethyl-benzoesäuresulfimid und Methyl-malonester auf die Formel VI. Die Reaktionsprodukte mit Methyl-acetessigester bzw. Methyl-cyanessigester wird man analog im Sinne der Formel XIII bzw. XIV schreiben. Chlormethyl-benzoesäuresulfimid entspräche

damit Formel IV und das von uns isolierte Anlagerungsprodukt von Formaldehyd an Benzoesäuresulfimid wäre N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II)*).

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG. sind wir für die Förderung unserer Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.



*) Nachschrift bei der Korrektur: *H. Zinner, U. Zelck* u. *G. Rembarz* beschrieben kürzlich gleichfalls N-Hydroxymethyl- sowie N-Chlormethyl-benzoesäure-sulfimid; J. prakt. Chem. [IV] *8*, 150 (1959), am 29. 5. 1959 ausgeliefertes Aprilheft. Die dort angegebenen Eigenschaften beider Verbindungen stimmen mit den hier beschriebenen Befunden überein. Die von uns ausgeführten weiteren Umsetzungen mit N-Chlormethyl-benzoesäure-sulfimid liegen jedoch auf anderem Gebiet; sie wurden bereits 1956 dem Deutschen Patentamt als Ausführungsbeispiele zur Anmeldung F 23 209 IVb/12p der *Farbwerke Hoechst AG.* (Erfinder: *H. Böhme* u. *F. Eiden*) eingereicht.

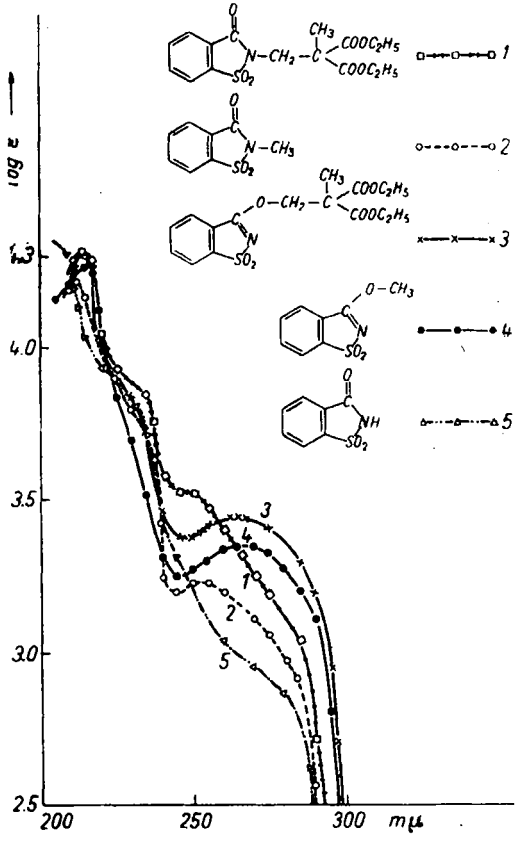


Abb. 2. Ultraviolett-Spektren von Benzoesäuresulfimid-Derivaten in Methanol.

Beschreibung der Versuche

N-Hydroxymethyl-benzoesäuresulfimid (II)

25 g Benzoesäuresulfimid wurden unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 150 g 35%iger Formaldehydlösung gelöst. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei 0° unter zeitweiligem Umrühren schieden sich farblose Kristalle ab, die abfiltriert und mit wenig Eiswasser gewaschen wurden. Schmp. 125—126° (aus Äthanol), Ausbeute 20,0 g (69% d. Th.).

$C_8H_7NO_4S$ (213,2)	Ber.: C 45,07	H 3,31	N 6,58	CH_2O 14,08
	Gef.: C 45,00	H 3,32	N 6,55	CH_2O 14,38

N-Chlormethyl-benzoesäuresulfimid (IV)

2,1 g II wurden in äther. Suspension mit 2,0 g Phosphor(V)-chlorid unter Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung zusammengegeben. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und der Kolben umgeschüttelt, wobei die Umsetzung langsam eintrat und der Äther zu sieden begann. Nach 2stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde

noch 10 Min. unter Rückfluß erwärmt und die ausgeschiedene, farblose Substanz aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Schmp. 145—146°, Ausbeute 1,5 g (65% d. Th.).

$C_8H_6ClNO_3S$ (231,7)	Ber.:	C 41,47	H 2,61	Cl 15,30	N 6,04	CH_2O 12,96
	Gef.:	C 41,70	H 2,74	Cl 15,40	N 6,25	CH_2O 12,58

Benzoesäuresulfimidomethylen-methylacetessigsäure-äthylester (XIII)

6,0 g Natrium-methylacetessigsäure-äthylester in 30 ml Äther suspendiert, wurden mit 8,0 g IV 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und die vereinigten Ätherauszüge eingeengt. Die zurückbleibende, schmierig-viskose Substanz kristallisierte nach einigen Tagen und wurde nach Abpressen auf Ton aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 58—59°, Ausbeute 6,5 g (56% d. Th.).

$C_{15}H_{17}NO_6S$ (339,4)	Ber.:	C 53,08	H 5,05	N 4,13
	Gef.:	C 52,77	H 5,17	N 4,19

Benzoesäuresulfimidomethylen-methylcyanessigsäure-äthylester (XIV)

Die aus 6,5 g Methylcyanessigsäure-äthylester, 1,2 g Natrium und 30 ml Äther durch längeres Rühren hergestellte Suspension wurde mit 11,5 g IV in 50 ml Äther versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das ausgeschiedene Natriumchlorid wurde abfiltriert, mehrmals mit Äther und Chloroform gewaschen, anschließend die vereinigten Filtrate abgedunstet. Die hinterbleibende viskose Flüssigkeit wurde aus einem Luftbad von 180° bei 0,01 Torr destilliert und das in der Vorlage erstarrende Destillat aus Isoamyläther umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 141°, Ausbeute 10,0 g (61% d. Th.).

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$ (322,3)	Ber.:	C 52,17	H 4,38	N 8,69
	Gef.:	C 52,04	H 4,72	N 8,82

Benzoesäuresulfimidomethylen-methylmalonsäure-diäthylester (VI)

Äther. Suspensionen von 2,3 g IV und 1,9 g Natrium-methylmalonsäure-diäthylester wurden unter Umschütteln langsam vereinigt und anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, sodann filtriert und der Rückstand mit einem Äther-Chloroform-Gemisch ausgezogen. Die vereinigten Filtrate wurden eingedunstet, der hinterbleibende Rückstand zunächst auf Ton getrocknet, anschließend aus Isoamyläther und endlich aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 94°, Ausbeute 2,2 g (59% d. Th.).

$C_{16}H_{19}NO_7S$ (369,4)	Ber.:	C 52,01	H 5,19	N 3,80
	Gef.:	C 52,15	H 5,23	N 3,80

1,0 g VI wurden unter Erwärmen in 20 ml 25%iger Kalilauge gelöst und $^1/_2$ Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und soviel Wasser zugegeben, daß das gesamte Natriumchlorid in Lösung ging. Nach dem Stehenlassen im Kühlschrank waren Kristalle von *o-Benzoesäure-sulfonamid* ausgefallen, Schmp. 168—170° (aus 80%igem Äthanol)[7]).

$C_7H_7NO_4S$ (201,2)	Ber.:	C 41,79	H 3,51	N 6,96
	Gef.:	C 42,03	H 3,62	N 6,82

2,0 g VI wurden in 100 ml einer 5%igen äthanol. Kalilauge gelöst 3 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die ausgefallenen, farblosen Kristalle wurden abfiltriert, ihre Lösung in wäßriger konz. Salzsäure wurde ausgeäthert, der Ätherauszug abgedampft, der hinterbleibende ölig-viskose Rückstand in Chloroform gelöst und mit Petroläther gefällt. *2-(o-Benzoesäuresulfonamido)-isobuttersäure* (IX) bildet farblose Kristalle vom Schmp. 140°.

$C_{11}H_{13}NO_6S$ (287,3)	Ber.:	C 45,98	H 4,57	N 4,87
	Gef.:	C 45,95	H 4,87	N 4,96

109,8 mg IX: Gef.: 7,3 ml 0,1n KOH (Phenolphthalein), ber.: 7,6 ml.

Umsetzung von Hydroxymethyl-methylmalonsäure-diäthylester mit Pseudosaccharinchlorid

4,0 g Hydroxymethyl-methylmalonsäure-diäthylester[3]) wurden mit 30 ml Chloroform und 1,6 g Pyridin versetzt. Nach Zugabe von 4,0 g Pseudosaccharinchlorid[3]) erwärmte sich die Mischung zum Sieden und wurde anschließend noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Im Wasserstrahlvakuum wurde eingeengt und durch Zugabe von Äther sowie Kühlung zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisieren aus Isoamyläther und anschließend aus Äthanol farblose Kristalle des O-Derivates VII, Schmp. 87–88°.

$C_{16}H_{19}NO_7S$ (369,4) Ber.: C 52,01 H 5,19 N 3,80
Gef.: C 51,85 H 5,26 N 3,75

In Mischung mit der aus IV und Natrium-methylmalonester hergestellten Substanz VI, wurde eine Schmelzpunktsdepression von etwa 20° beobachtet. Im übrigen zeigten beide Substanzen ähnliche Eigenschaften; sie lösten sich leicht in Chloroform, Dioxan, Benzol, Essigester, nicht in Wasser und gaben in saurer Lösung eine positive Reaktion auf Formaldehyd mit Chromotropsäure.

Anschrift: Prof. Dr. H. Böhme, Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie, Marburg/L., Marbacher Weg 6.

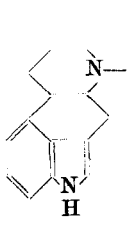
1799. D. Gröger

Ein Beitrag zur Papierchromatographie der Clavin-Alkaloide

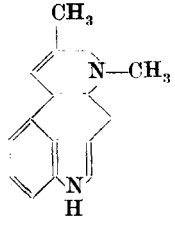
Aus der Arbeitsstelle für Biochemie der Pflanzen Halle der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 10. April 1959)

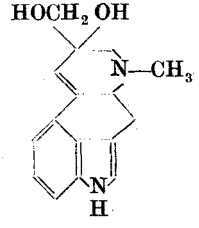
Mit der Entdeckung des Agroclavins durch *Abe*[1]) vor rund zehn Jahren wurde der erste Vertreter einer neuen Klasse von Mutterkornalkaloiden bekannt. Man kennt heute 12 Alkaloide dieser Gruppe, die man unter dem Namen Clavin-Alkaloide zusammenfaßt. Sie sind weniger kompliziert gebaut als die klassischen Secale-Alkaloide vom Polypeptid- und Lysergsäureamidtyp. Man kann sie als einfache Abkömmlinge des Ergolinsystems betrachten.



Ergolin



Agroclavin



Penniclavin

Die Clavin-Alkaloide werden besonders in den fernöstlichen Grasarten und im Mutterkorn der afrikanischen Kolbenhirse gefunden. Sie sind jedoch auch schon aus Roggenmutterkorn[2]) isoliert worden. Die Gewinnung der Alkaloide gelingt

[1]) *M. Abe*, J. agr. Chem. Soc. Japan *22*, 2 (1948).
[2]) *M. Semonský, M. Beran* und *K. Macek*, Chem. Listy *51*, 1725 (1957).