

meister⁴⁾ und Cook⁵⁾, cis- und trans-Bixin als auch cis- und trans-Crocetindimethylester von Winterstein u. Stein⁶⁾ und schließlich die isomeren Carotinfarbstoffe von Zechmeister u. Mitarb.⁷⁾ getrennt.

Bemerkenswert ist, daß an hydrophilen Adsorbentien, wie Aluminiumoxyd und Kieselsäuregel, bevorzugt cis-Azobenzol, an hydrophoben wie Kohle die trans-Form stärker adsorbiert wird⁸⁾. Außer dem Dichloräthylen, das in der Gasphase untersucht wurde, und dem Maleinsäure-Fumarsäure-Paar sind alle anderen bisher untersuchten Isomeren farbig gewesen.

Mittels der von uns in der I. Mitt.⁸⁾ beschriebenen Methode der Austausch-Adsorption in nichtwässrigen Lösungen an gefärbten Adsorbenten gelang nun auch der Nachweis der verschiedenen starken Adsorbierbarkeit des farblosen Verbindungspaares cis-(β)- und trans-(α)-Östradiol. Der Firma Schering-Kahlbaum, insbes. Herrn Direktor Dr. R. Schmidt sind wir für Überlassung der Präparate dankbar. Bekanntlich ist die trans-Verbindung 6mal wirksamer, die cis-Verbindung nur 4mal wirksamer als Östron⁹⁾.

200 mg Dimethylamidoazobenzol-Bolus alba-Adsorbat werden mit je einer 0,001 mol-Lösung beider Verbindungen in absolutem Benzol kurz geschüttelt, abentrüffelt und die Extinktion E der Lösung des verdrängten Farbstoffs bei 2,49 mm Schichtdicke mit Filter 547 im Pulfrich gemessen.

Verwandte Menge an Östradiol-Lösung	Extinktion cis-Östradiol	trans-Östradiol
2 ml	0,0263	0,0204
3 ml	0,0382	0,0280

Die um etwa 30% höhere Verdrängungskraft, also auch Adsorbierbarkeit, des cis-Östradiols am hydrophilen Adsorbens Bolus alba steht im Einklang mit dem oben erwähnten Verhalten des cis-Azobenzols. Der Versuch darf als eine weitere Bestätigung der vorgenommenen sterischen Zuordnung der Östradiole angesehen werden¹⁰⁾. Möglicherweise beruht auch ganz allgemein die verschiedene biologische Wirksamkeit von cis-trans-Isomeren (vgl. z. B. cis- und trans-Crocetindimethylester) auf ihrer verschieden starken Adsorbierbarkeit an zellständigen Adsorbentien¹¹⁾.

Eingeg. 6. Februar 1945.

⁴⁾ Zechmeister, Erhden u. Fischer-Jørgensen, Naturwiss. 26, 495 [1938].

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1938, 876; 1939, 1309. Vgl. Lauer u. Mitarb., J. amer. chem. Soc. 61, 2778 [1939].

⁶⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 220, 247 [1933].

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1340, 1678, 2039 [1939].

⁸⁾ Bersin u. Meyer, diese Ztschr. 57, 117 [1944].

⁹⁾ Dirscherl, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 239, 53 [1936].

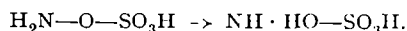
¹⁰⁾ Marrian, Ergebn. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 425 [1938].

¹¹⁾ E. A. Cooper u. Mitarb., Biochem. J. 20, 1060 [1926].

Über N-Aminierungen mit Sulfoperamidsäure.

Von Doz. Dr. Otto Westphal und Willem de Burlet, Allgem. Chem. Univ.-Laboratorium, Biochem. Abt., Göttingen.

Im Rahmen von Untersuchungen über die Verknüpfung von N-Radikalen zur Gewinnung von Verbindungen mit Stickstoff-Ketten haben wir die N-Aminierung mit der von F. Sommer u. H. G. Templin¹⁾ aufgefundenen Sulfoperamidsäure (I) näher untersucht. Diese Verbindung entsteht bei der Umsetzung von Hydroxylamin-Salzen mit Chlorsulfonsäure. In wässriger Lösung, insbes. beim Kochen mit Alkalien, zerfällt Sulfoperamidsäure im Sinne der Gleichung:



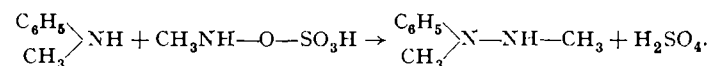
Das hierbei auftretende Imid-Radikal kann sich unter geeigneten Bedingungen an Ammoniak, primäre oder sekundäre Amine anlagern unter Bildung entsprechender Hydrazin-Derivate: $\text{R}_2\text{N}-\text{H} \cdot \text{NH} \rightarrow \text{R}_2\text{N}-\text{NH}_2$ (R = H, Alkyl oder Aryl). Die Reaktion kann man demnach formal mit der N-Methylierung durch Methylsulfat vergleichen.

In einer Patentschrift von H. Sommer u. Mitarb.²⁾ werden Beispiele von N-Aminierungen angeführt, wobei z. T. nahezu theoretische Ausbeuten angegeben werden, z. B. 90% d. Th. Phenylhydrazin aus Anilin. In einer späteren, sehr sorgfältigen Untersuchung³⁾ konnten jedoch die Ausbeuten nicht über 45% d. Th. (bezogen auf die eingesetzte Sulfoperamidsäure) gesteigert werden. Seither ist diese Reaktion offenbar weitgehend in Vergessenheit geraten, denn es finden sich darüber nurmehr ganz wenige Angaben in der Literatur⁴⁾.

Wir haben die Patentangaben an einigen Standardbeispielen eingehend geprüft und gefunden, daß die hohen Ausbeuten allerdings niemals erreicht werden. Mit der Aminierungsreaktion konkurriert die Stabilisierung des NH-Radikals nach der Gleichung: $3\text{NH} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{N}_2$. Zur Erreichung guter Ausbeuten muß man daher das Amin im Überschuß ansetzen. Wir konnten so bei einem molaren Verhältnis von Anilin zu Sulfoperamidsäure, wie 10 : 1, Phenylhydrazin mit 50–55% Ausbeute erhalten, während die Reaktion äquimolarer Mengen nur 10–20% des Hydrazins lieferte. N-Methyl-N-phenylhydrazin konnte mit 42%

Ausbeute aus Methylanilin und Sulfoperamidsäure (molares Verhältnis 2 : 1) dargestellt werden. Günstig liegen die Bedingungen bei der Aminierung von wasserlöslichen Aminen, wie z. B. Piperidin, welches bei äquimolarem Verhältnis von Base zu Sulfoperamidsäure mit 43% Ausbeute in N-Amino-piperidin übergeführt werden konnte. Ein Überschuß an Piperidin brachte hier keine wesentliche Steigerung der Ausbeute. Um bei den in Wasser schwerlöslichen Basen (Anilin, Methylanilin u. a.) eine bessere Homogenisierung des Reaktionsmediums zu erreichen, haben wir Dioxan-Wasser-Gemische verwendet. Als vorteilhaft erwies sich, zunächst das lösliche Salz der zu aminierenden Base mit Sulfoperamidsäure in Wasser zum Sieden zu erhitzen und anschließend Alkali hinzuzugeben. — Demnach ist die Sommersche Reaktion zur präparativen Darstellung von Hydrazin-Derivaten grundsätzlich anwendbar.

Von Interesse erschien es, zu prüfen, ob man durch Umsetzung von N-Alkyl-hydroxylaminen mit Chlorsulfonsäure N-alkylierte Sulfoperamidsäuren darstellen kann, die es gestatten, das N-Alkyl-Radikal auf geeignete Amine zu übertragen. Die Umsetzung von N-Methyl-hydroxylamin mit Chlorsulfonsäure lieferte in der Tat N-Methyl-sulfoperamidsäure (II). Während Sulfoperamidsäure Jodwasserstoffsäure kräftig zu Jod oxydiert, zeigt N-Methyl-sulfoperamidsäure nur sehr geringe Oxydationswirkung. Die Konstitution von N-Methyl-sulfoperamidsäure haben wir u. a. durch ihre Umsetzung mit N-Methyl-anilin bewiesen:



Wir erhielten N,N-Dimethyl-phenylhydrazin in ~20% Ausbeute. Die wenigen bisher bekannten präparativen Methoden zur Gewinnung tertiärer Hydrazine⁵⁾ sind somit grundsätzlich um ein weiteres, allgemeiner anwendbares Verfahren bereichert.

Die Umsetzung von N-dialkylierten Hydroxylaminen mit Chlorsulfonsäure führt zu entsprechenden Sulfoperamidsäure-Derivaten, welche jedoch nicht gestatten, den N-Dialkyl-Rest an Amine anzulagern. So zerfiel z. B. die aus N-Oxy-piperidin und Chlorsulfonsäure erhaltene feinkristalline Verbindung beim Erhitzen ihrer alkalischen Lösung, bei Gegenwart oder Abwesenheit geeigneter „Acceptor-Basen“, nahezu quantitativ in Piperidin und Schwefelsäure.

Versuche, geeignete, relativ oxydationsbeständige Hydrazin-Derivate mit Sulfoperamidsäure oder N-Methyl-sulfoperamidsäure in die bisher wenig erforschte Klasse der Triazane überzuführen und so die Sommersche Reaktion weiter auszubauen, haben wir erfolgreich begonnen.

N-Methyl-sulfoperamidsäure. — 16 g (0,2 Mol) N-Methyl-hydroxylaminchlorhydrat werden langsam mit 35 g Chlorsulfonsäure (0,3 Mol) übergossen. Das Gemisch verflüssigt sich unter Abkühlung und Entwicklung von Salzsäure-Nebeln. Es wird vorsichtig auf 15–20° erwärmt, wobei unter leichter Selbsterwärmung Reaktion eintritt. Es wird solange auf ~20° gehalten, bis die Konsistenz des zähflüssigen Breis sich nicht mehr ändert. Das Reaktionsprodukt wird nach kurzem Stehen im Exsiccator mit absolutem Äther übergossen, welcher heftig mit der überschüssigen Chlorsulfonsäure reagiert. Beim Zerreiben der Masse bildet sich ein feinkristallines, schneeweißes Pulver, welches mit absolutem Äther gewaschen und im Vakuum-Exsiccator getrocknet wird. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Es ist jedoch möglich, daß die N-Methyl-sulfoperamidsäure durch das isomere Methylhydroxylamid der Schwefelsäure verunreinigt ist. Die Substanz ist hygroskopisch und muß über P_2O_5 aufbewahrt werden. Beim trocknen Erwärmen über 50–60° tritt spontan sehr heftige Zersetzung unter Bildung dunkelbrauner Schmier ein.

N, N'-Dimethyl-phenylhydrazin. In einem Rundkolben mit Rührsaufsatz und Kühler wurden 66 g Methylanilin (0,6 Mol) mit einer Lösung von 38 g N-Methyl-sulfoperamidsäure (0,3 Mol) übergossen und unter Stickstoff bei kräftigem Rühren erwärmt. Bei 80° verfärbte sich der Ansatz nach Hellbraun. Bei leichtem Sieden wurden 24 g Natriumhydroxyd (0,6 Mol) in 300 cm³ Wasser hinzugegossen. Nach kurzem Sieden kühlen wir ab und ätherten aus. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers wurde der bräunliche, ölige Rückstand im Vakuum (13 mm Hg) fraktioniert. Es wurden 51 g Methylanilin vom Kp. 13–81° zurückgewonnen und nach einer geringen Zwischenfraktion 8 g N,N'-Dimethyl-phenylhydrazin (20% d. Th. bezogen auf N-Methyl-sulfoperamidsäure) vom Kp. 113–130°, welche bei nochmaligem Destillieren zum größten Teil bei 122° (13 mm Hg) übergingen. Die gleiche Verbindung hat C. Harries⁶⁾ durch stufenweise Methylierung von Phenylhydrazin erhalten (Kp. 93–94°).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$ (136)	Gef. C 71,09	H 8,81	N 20,53
	Ber. C 70,60	H 8,82	N 20,59

Eingeg. 8. Februar 1945.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1221 [1914].

²⁾ Friedländer 13, 203 [1921].

³⁾ Z. anorg. allg. Chem. 147, 142 [1925].

⁴⁾ Vgl. z. B. H. Berger, J. prakt. Chem. 152, 267 [1939].

⁵⁾ Vgl. H. Wieland, Die Hydrazine, Stuttgart 1913; O. Westphal, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 759 [1941]; F. Klages, Liebigs Ann. Chem. 547, 1 [1941].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 698 [1894].