

LEOPOLD HORNER und HEINZ NEUMANN

Studien zum Vorgang der Wasserstoffübertragung, XIII¹⁾

Reduktive Spaltung von Säureamiden und Estern mit Tetramethylammonium (TMA).

Benzoyl- und Tosylrest als Schutzgruppe bei Peptidsynthesen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 26. März 1965)

Säureamide aromatischer Carbonsäuren, Säureamide aliphatischer Carbonsäuren mit einem aromatischen Substituenten am Stickstoff und Sulfonamide aromatischer Sulfonsäuren werden durch elektrolytisch erzeugtes TMA reduktiv gespalten. Dabei entstehen die den Carbonsäuren entsprechenden primären Alkohole; die Sulfonamide werden zu Sulfinsäuren reduziert. In beiden Fällen entstehen in hohen Ausbeuten die zugehörigen Amine. — Aromatische Carbon- und Sulfonsäureester werden analog in hohen Ausbeuten zu primären Alkoholen bzw. Sulfinsäuren reduziert. — Die Benzoyl- bzw. Tosylgruppe kann mit TMA schonend und in hohen Ausbeuten aus Aminosäuren und Peptiden abgelöst werden. Einige einfache Peptide werden nach dem neuen Verfahren aufgebaut.

In der XII. Mitteilung¹⁾ haben wir über die hydrierende Spaltung von Sulfonen mit Tetramethylammonium (TMA) berichtet. An der Quecksilberkathode entladene Tetraalkylammonium-Ionen überführen Sulfone (Diarylulfone, Alkylarylsulfone und Alkylbenzylsulfone, nicht jedoch aliphatische Sulfone) in Sulfinate und RH-Verbindungen:



Nach dem gleichen Prinzip können Carbonsäureamide, Sulfonamide sowie Carbon- und Sulfonsäureester reduktiv gespalten werden.

DIE REDUKTIVE SPALTUNG VON CARBON- UND SULFONSÄUREAMIDEN MIT TMA

Schon früher haben *Baillie* und *Tafel*²⁾, *Kindler*³⁾ und *Gawrilow*⁴⁾ die elektrolytische Reduktion von Carbonsäureamiden an der Bleikathode in stark schwefelsaurer Lösung untersucht. Unter diesen Bedingungen wird bevorzugt die Carbonylfunktion der Säureamidgruppe zur Methylengruppe reduziert; Alkohole und Amine entstehen in nur geringer Menge.

Die Hydrogenolyse der Carbonsäureamide unter Bildung von Aminen und Alkoholen kann jedoch zur Hauptreaktion gemacht werden, wenn man an der Quecksilber-

¹⁾ XII. Mitteil.: *L. Horner und H. Neumann*, Chem. Ber. **98**, 1715 (1965).

²⁾ *B. Baillie und J. Tafel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 68 (1899).

³⁾ *K. Kindler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 773 (1924); ebenda **56**, 2063 (1923); Arch. Pharmaz. **265**, 389 (1927).

⁴⁾ *N. J. Gawrilow*, J. Gen. chem. (USSR) **9**, 1394 (1939), C. A. **34**, 1615 (1940).

kathode entladene Tetraalkylammonium-Ionen als Elektronenüberträger verwendet⁵⁾ (Tab. 1).

Tab. 1. Reduktive Spaltung von Carbonsäureamiden mit TMA

Carbonsäureamid	Amin	%	Alkohol	%
<i>N</i> -Hexyl-benzamid	Hexylamin	66	Benzylalkohol	69
<i>N</i> -Cyclohexyl-benzamid	Cyclohexylamin	71	Benzylalkohol	67
<i>N</i> -Benzyl-benzamid	Benzylamin	70	Benzylalkohol	67
Benzanilid	Anilin	94	Benzylalkohol	53
			Benzaldehyd	4
<i>N</i> - <i>p</i> -Tolyl-benzamid	<i>p</i> -Toluidin	62	Benzylalkohol	52
<i>N</i> -Benzoyl-piperidin	Piperidin	78	Benzylalkohol	76
<i>N</i> -Benzoyl-mesidin	Mesidin	81	Benzylalkohol	80
<i>N,N</i> -Diphenyl-benzamid	Diphenylamin	94	—	—
Acetanilid	Anilin	94	Äthylalkohol	—
<i>N,N</i> -Diphenyl-acetamid	Diphenylamin	93	Äthylalkohol *)	—
<i>N</i> -Benzyl-acetamid	keine Spaltung	—	—	—
<i>N</i> -Cyclohexyl-acetamid	keine Spaltung	—	—	—
<i>N</i> -Benzyl-phenyl-acetamid	keine Spaltung	—	—	—
<i>N</i> -Benzyl-acetanilid	Phenylbenzylamin	95	—	—

*) Nachgewiesen als 3,5-Dinitro-benzoat.

Tab. 1 zeigt, daß Säureamide, die sich von einer aromatischen Carbonsäure ableiten, besonders leicht durch TMA gespalten werden. Säureamide aliphatischer Carbonsäuren werden nur dann leicht reduziert, wenn der Stickstoff einen aromatischen Rest trägt. Eine ähnliche Abhängigkeit von der Substitution wurde auch für die Reduktion von Säureamiden²⁻⁴⁾ zu Aminen beobachtet.

Bekanntlich können *Sulfonamide* sowohl in alkalischen als auch in sauren Medien reduktiv gespalten werden⁶⁾. Bei der Einwirkung von metallischem Natrium auf die siedenden Lösungen der Arylsulfonamide in Isoamylalkohol werden die Amine in Ausbeuten von 80–90 % gebildet neben wechselnden Mengen an Aryl-H-Verbindungen, Sulfid und Sulfit. Weniger günstig verlaufen die Spaltungen mit Zink/Salzsäure bzw. Zinn(II)-chlorid/Salzsäure in Essigsäure sowie mit Grignard-Verbindungen in siedendem Xylo oder Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Dibutyläther⁷⁾ oder Tetrahydrofuran⁸⁾.

Anknüpfend an ältere polarographische Befunde, welche für eine reduktive Öffnung der Sulfonamidgruppierung sprechen⁹⁾, haben wir auf präparativer Basis die Hydrogenolyse der Sulfonamide an der Quecksilberkathode mit Tetramethylammonium-Ionen als Elektronenüberträgern erneut untersucht. Unter diesen Bedingungen können die

⁵⁾ Die vorliegenden Versuche wurden meist mit Tetramethylammoniumsalzen durchgeführt. Die gleichen Ergebnisse erhält man jedoch auch mit anderen Tetraalkylammoniumsalzen. TMA steht repräsentativ für Tetraalkylammonium.

⁶⁾ D. Klamann und G. Hofbauer, Chem. Ber. **86**, 1246 (1953).

⁷⁾ D. Hamann, Mh. Chem. **84**, 651 (1953).

⁸⁾ C. Field und F. A. Grunwald, J. org. Chemistry **16**, 952 (1951).

⁹⁾ L. Horner und H. Nickel, Chem. Ber. **89**, 168 (1956).

Amide aromatischer Sulfonsäuren überraschend leicht und in hohen Ausbeuten in Amine und Sulfinsäuren umgewandelt werden. Die Anilide aliphatischer Sulfonsäuren lassen sich dagegen durch TMA reduktiv nicht spalten¹⁾. Einen Überblick über die bisher erhaltenen Resultate gibt Tab. 2.

Tab. 2. Die reduktive Spaltung von Sulfonamiden mit TMA

Sulfonamid	Amin %	Toluolsulfinsäure %
<i>Toluolsulfonamide</i>		
<i>N</i> -Hexyl	94	97
<i>N</i> -Butyl	55	97
<i>N</i> -Cyclohexyl	77	95
<i>N</i> -Benzyl	64	90
<i>N</i> -Phenyl	88	87
<i>N,N</i> -Diphenyl	88	86
<i>N</i> -Phenyl- <i>N</i> -benzyl	95	97
<i>N</i> -[2.6-Dimethyl-phenyl]	92	94
<i>N</i> -[2.6-Diäthyl-phenyl]	94	94
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -benzyl	98	96
<i>N</i> -[2.4.6-Trimethyl-phenyl]	96	95
<i>N</i> - <i>p</i> -Tolyl	95	98
Toluolsulfonylpiperidin	68	91
<i>Benzolsulfonamide</i>		
Benzolsulfanilid	87	87
<i>N</i> -Benzyl-benzolsulfamid	67	80
Methansulfonsäureanilid	keine Reduktion	

DIE REDUKTIVE SPALTUNG VON CARBON- UND SULFONSÄUREESTERN MIT TMA

Die Reagenzien der Wahl zur hydrierenden Spaltung von Carbonsäureestern sind Lithium-aluminiumhydrid und verwandte Verbindungen¹⁰⁾. Weniger übersichtlich reagieren mit diesen Reagenzien Sulfonsäureester; Toluolsulfonsäure-arylester liefern Toluolsulfinsäuren und Phenole¹¹⁾; Tosylate aliphatischer Alkohole werden in der Regel in Toluolsulfinsäure und RH aufgespalten. Entsprechenden Unterschieden begegnet man auch bei der Hydrogenolyse von Sulfonsäureestern mit Raney-Nickel¹²⁾. Wie bereits schon früher gefunden, können an der Bleikathode in stark saurem Medium die Ester aromatischer Carbonsäuren durch Reduktion von CO zu CH_2 in die entsprechenden Äther übergeführt werden¹³⁾.

Anders, und für Carbonsäure- und Sulfonsäureester im Prinzip gleichartig, verläuft die Spaltung mit TMA: Aus aromatischen Carbonsäureestern entstehen die den Carbonsäuren entsprechenden primären Alkohole sowie die den Estern zugrundeliegenden

¹⁾ Wider Erwarten verläuft die Spaltung von in 2.6-Stellung zur Aminogruppe substituierten Tosylaminen recht glatt (vgl. hierzu l. c.¹¹⁾).

¹⁰⁾ U. Solms, *Chimia* [Zürich] **5**, 25 (1951).

¹¹⁾ P. Karrer und R. Soemann, *Helv. chim. Acta* **36**, 605 (1953).

¹²⁾ G. W. Kenner, *J. chem. Soc. [London]* **1949**, 178.

¹³⁾ J. Tafel und G. Friederichs, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **37**, 3191 (1904); C. Mettler, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **38**, 1752 (1905).

Alkohole; aus aromatischen Sulfonsäureestern werden Sulfinsäuren und Alkohole gebildet. Da aliphatische Carbonsäure- und Sulfonsäureester durch TMA nicht gespalten werden, ergibt sich gegenüber den oben genannten Hydridüberträgern eine präparativ willkommene Variationsmöglichkeit. Die bisher erhaltenen Ergebnisse zeigt Tab. 3.

Tab. 3. Die reduktive Spaltung von Carbon- und Sulfonsäureestern mit Tetramethylammonium

Ausgangsester	Isolierte Produkte	% Ausb.
Benzosäure-methylester	Benzylalkohol	91
Benzoesäure-äthylester	Benzylalkohol	89
Benzoesäure-benzylester	Benzylalkohol	88
Phenylsäure-methylester	keine Reduktion	
Toluolsulfonsäure-methylester	Toluolsulfinsäure	90
Toluolsulfonsäure-benzylester	Toluolsulfinsäure	99
	Benzylalkohol	85
Toluolsulfonsäure-cyclohexylester	Toluolsulfinsäure	94
	Cyclohexanol	81
Toluolsulfonsäure-phenylester	Toluolsulfinsäure	91

ARYLACYL- BZW. ARYLSULFONYLRESTE ALS SCHUTZGRUPPEN BEI PEPTIDSYNTHESEN

Die ideale Schutzgruppe soll während einer Folge von Reaktionen ihren Ort nicht verlassen und durch eine spezifische Reaktion wieder quantitativ entfernt werden können, ohne daß hierdurch andere Bindungsbeziehungen in der geschützten Moleköl verändert werden. Für Peptidsynthesen bedeutet dies konkret, daß durch die Einführung und Ablösung einer Schutzgruppe weder die Peptidbindung gespalten wird noch die optische Aktivität verlorengeht. Diese Anforderung wird z. B. durch die Benzyloxycarbonylgruppe¹⁴⁾ in hohem Maße erfüllt. Unbrauchbar als Schutzgruppe waren dagegen bis jetzt z. B. die Benzoyl-¹⁵⁾ und Benzolsulfonylgruppe¹⁶⁾, da bei der sauren oder alkalischen Hydrolyse auch Peptidbindungen geöffnet werden. Der Tosylrest hat allerdings als Schutzgruppe wieder an Bedeutung gewonnen, nachdem gefunden worden war, daß er vom Aminosäure-Stickstoff mit Natrium in flüssigem Ammoniak wieder selektiv abgelöst werden kann¹⁷⁾.

Den gleichen Dienst wie Natrium in flüssigem Ammoniak leistet aber auch an der Quecksilberkathode Tetramethylammonium als Elektronenüberträger. Mit TMA wird aber nicht nur die Tosylgruppe selektiv von der Aminogruppe als Toluolsulfinsäure abgespalten; auch die Benzoylgruppe wird sehr schonend als Benzylalkohol vom *N*-terminalen Ende eines Peptides entfernt. Unter den von uns angewandten Reaktionsbedingungen bleibt sowohl die Peptidbindung intakt als auch die Konfiguration der Aminosäuren erhalten.

¹⁴⁾ H. Bergmann und L. Zervas, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932). Über Anwendung und Grenzen anderer Schutzgruppen für Peptidsynthesen unterrichtet M. Goodman und G. W. Henner, Advances in Protein Chemistry, Vol. XII, Academic Press Inc., New York 1957.

¹⁵⁾ E. Fischer und P. Bergell, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2592 (1903).

¹⁶⁾ E. Fischer und M. Bergmann, Liebigs Ann. Chem. **398**, 96 (1913).

¹⁷⁾ V. du Vineaud und O. K. Behrens, J. biol. Chemistry **117**, 27 (1937).

Folgende Umsetzungen haben wir bisher durchgeführt:

Tab. 4. Reduktive Spaltung *N*-geschützter Aminosäuren und Peptide mit TMA. Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf isolierte, chromatographisch einheitliche Aminosäuren bzw. Dipeptide

1. Tos-L(-)-Tyr ^{a)}	96%	9. Tos-Gly-DL-Try	98%
2. Tos-DL-Meth ^{b)}	87%	10. Benzoyl-Gly-Gly ^{c)}	76%
3. Tos-Gly-Gly ^{c)}	91%	11. Benzoyl-DL-Meth ^{f)}	77%
4. Tos-Gly-DL-Meth	87%	12. Benzoyl-Gly-DL-Meth	68%
5. Tos-Gly-DL-Ala ^{c)}	89%	13. Benzoyl-Gly-DL-Phe ^{g)}	63%
6. Tos-Gly-L(-)-Phe	93%	14. Z-DL-Phe ^{h)}	keine Spaltung
7. Tos-DL-Ala-Gly ^{c)}	89%	15. Formyl-DL-Phe ⁱ⁾	keine Spaltung
8. Tos-S-BZL-L(-)-Cys ^{d)}	86%		

a) E. Fischer und E. Lipschitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 375 (1915).

b) E. W. Mc Chesney und W. K. Swann, J. Amer. chem. Soc. 59, 1116 (1937).

c) R. Schoenheimer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 154, 203 (1926).

d) J. Honzík und J. Roedinger, Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 1190 (1955), C. A. 50, 4018f (1956).

e) E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 605 (1905).

f) N. F. Alberison und B. F. Tullar, J. Amer. chem. Soc. 67, 502 (1945).

g) Th. Curtius, J. prakt. Chem. [2], 70, 226 (1904).

h) H. Bergmann und L. Zervas, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 1192 (1932).

i) E. Fischer und W. Schoeller, Liebigs Ann. Chem. 357, 2 (1907).

Die Darstellung der Verbindungen 4, 6, 9 und 12 wird im Versuchsteil beschrieben.

Das Spaltungsverfahren mit TMA hat folgende weitere Vorteile:

1. Die Abspaltung der Schutzgruppen gelingt bei 0–20°.
2. Die Tosyl- bzw. Benzoylverbindungen von Aminosäuren, Dipeptiden und Oligopeptiden sind in Alkohol im Gegensatz zu den Schutzgruppen-freien Peptiden sehr gut löslich. Die Peptide scheiden sich daher in hoher Reinheit in dem Umfange aus der alkoholischen Lösung ab, in dem die Schutzgruppen entfernt werden.
3. Die aus der Spaltung hervorgehenden reduktiv veränderten Schutzgruppen (Sulfinsäure bzw. Benzylalkohol) sind in Alkohol gut löslich und stören daher die weitere Aufarbeitung nicht.
4. Weder die Formyl- noch die Benzyloxycarbonylgruppe werden durch TMA von der Aminogruppe entfernt. Hierdurch eröffnen sich weitere präparativ auswertbare Möglichkeiten für gezielte Peptidsynthesen.
5. Auch die *S*-Benzylgruppe ist gegenüber TMA so lange resistent, als noch andere reduzierbare Schutzgruppen in der Molekel vorhanden sind, wie z. B. im *S*-Benzyl-*N*-tosyl-cystein¹⁸⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die gewährte Unterstützung. Herr Neumann dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium.

¹⁸⁾ Über unsere Erfahrungen zur Abspaltung von Schutzgruppen am Schwefel mit TMA werden wir später berichten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Elektrolyseapparatur und ihre Arbeitsweise haben wir bereits früher beschrieben¹⁾.

Reduktive Spaltung von Carbonsäureamiden

Für die reduktive Spaltung der Carbonsäureamide in Amine und die den Carbonsäuren entsprechenden primären Alkohole werden 2 Moläquivv. Wasserstoff benötigt. Dementsprechend ist die reduktive Spaltung von jeweils 10 mMol bei einer Stromstärke von 1 Amp. und 100% Stromausbeute nach 70—80 Min. beendet. Man bricht die Elektrolyse nach der Entwicklung von 100 ccm Wasserstoff ab. Die Reaktionslösung wird vom Quecksilber abgetrennt, mit konz. Salzsäure angesäuert und nacheinander mit je 50, 40 und 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden zur Entfernung des Methylalkohols 3mal mit 20 ccm Wasser geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Der aus Benzamiden entstandene *Benzylalkohol* wurde gaschromatographisch quantitativ bestimmt (1-m-Säule mit 20% Polyäthylenglykol 4000 auf Sterchamol). Aus den sauren wäßr. Lösungen werden die *Amine* mit Alkali abgeschieden, in Äther aufgenommen und aus den getrockneten Lösungen mittels ätherischer Salzsäure als Hydrochloride gefällt.

N-Hexyl-benzamid: Spaltprodukte: 69% *Benzylalkohol*; 905 mg (66%) *Hexylamin-hydrochlorid*, *Pikrat*: Schmp. und Misch-Schmp. 126°.

N-Cyclohexyl-benzamid: Eine merkliche Wasserstoffentwicklung wird erst sichtbar, wenn sich im Kontrollcoulometer 500 ccm Wasserstoff entwickelt haben. Wenn sich weitere 100 ccm Wasserstoff entwickelt haben, wird der Versuch abgebrochen. Die Aufarbeitung ergab 960 mg (71%) *Cyclohexylamin-hydrochlorid*, *Pikrat*: Schmp. und Misch-Schmp. 156°; 67% *Benzylalkohol*.

N-Benzyl-benzamid: Spaltprodukte: 67% *Benzylalkohol*; 1.0 g (70%) *Benzylamin-hydrochlorid*, *Pikrat*: Schmp. und Misch-Schmp. 196°.

Benzanilid: Nach Abtrennung des *Benzylalkohols* aus der angesäuerten Reaktionslösung wurde das Anilin als Tribromanilin gefällt. Spaltprodukte: 3.2 g (94%) *Tribromanilin*; 53% *Benzylalkohol*; 4.0% *Benzaldehyd*.

N-p-Tolyl-benzamid: Spaltprodukte: 800 mg (62%) *p-Toluidin*, Schmp. und Misch-Schmp. 43°; 52% *Benzylalkohol*; 4.0% *Benzaldehyd*.

N-Benzoyl-piperidin: Spaltprodukte: 76% *Benzylalkohol*; 950 mg (78%) *Piperidin-hydrochlorid*, *Pikrat*: 151°, Lit.: 152°.

N-Benzoyl-mesidin: Spaltprodukte: 80% *Benzylalkohol*; 1.4 g (81%) *Mesidin-hydrochlorid*.

N,N-Diphenyl-acetamid: Die zur reduktiven Spaltung benötigte Wasserstoffmenge war bereits vom Substrat in einer Zeit aufgenommen worden, in der sich im Kontrollcoulometer 700 ccm Wasserstoff entwickelt hatten. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. von überschüss. Methanol befreit. Beim Versetzen mit Wasser fielen 1.55 g (93%) reines *Diphenylamin* aus. Schmp. und Misch-Schmp. 52—53°.

Acetanilid: An der Differenz zwischen den entwickelten Wasserstoffmengen im Kontroll- und Substratelektrolysegefäß ist ein langsamer Wasserstoffverbrauch festzustellen. Nach Entwicklung von 2500 ccm Wasserstoff wird die Elektrolyse abgebrochen. Aus der angesäuerten wäßr. Reduktionslösung lassen sich mit Bromwasser 3.1 g (94%) *Tribromanilin* fällen. Schmp. und Misch-Schmp. 120.5°.

N-Benzyl-acetanilid: Die Elektrolyse nimmt einen ähnlichen Verlauf wie bei Acetanilid. Ausb. 2.1 g *Phenylbenzylamin* als Hydrochlorid (95%); Schmp. und Misch-Schmp. 209—211°.

Bei *N-Cyclohexyl*- und *N-Benzyl-acetamid* entwickelt sich sofort Wasserstoff. Auch nach längerer Elektrolyse wurden die Ausgangssubstanzen quantitativ wiedergewonnen.

Reduktive Spaltung von Sulfonamiden, Carbon- und Sulfonsäureestern

Die reduktive Spaltung der Sulfonamide mit Hilfe von Tetramethylammonium verläuft analog der Sulfonspaltung. Zur Aufarbeitung gibt man 5 ccm 2*n* NaOH zur Reaktionslösung und äthert die Aminkomponente aus. Das Amin wird aus der ätherischen Lösung als Hydrochlorid gefällt und bestimmt.

Die Sulfinsäure wird jodometrisch bestimmt¹⁹⁾.

Da alle untersuchten Verbindungen in der Literatur bekannt sind und die Aufarbeitung trivial ist, wird auf eine Beschreibung der elektrolytischen Spaltung der einzelnen Verbindungen verzichtet. Eine Zusammenstellung der untersuchten Verbindungen und Ausbeuten der Spaltprodukte gibt Tab. 2. Das Gesagte gilt auch für die Ester der Benzoësäure bzw. Toluolsulfinsäure (vgl. Tab. 3.).

*Reduktive Spaltung des Toluolsulfamids von L(-)-*α*-Phenyläthylamin¹⁹⁾:* Je 2.0 g (10 mMol) des Tosylamids werden wie üblich reduktiv gespalten und liefern bei der Aufarbeitung 94% *Toluolsulfinsäure* und 83% *L(-)-α-Phenyläthylamin-hydrochlorid*, $[\alpha]_D^{25} = -6.60^\circ$; $[\alpha]_D^{25}$ des Ausgangsamins: -6.58° (Wasser, $c = 21.0$).

Reduktive Spaltung von tosylierten und benzoxylierten Aminosäuren und Dipeptiden

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Lösung von 10 mMol der *tosylierten bzw. benzoxylierten Aminosäuren und Dipeptide* in 35 ccm Methanol wird mit 30 mMol *Tetramethylammoniumchlorid* versetzt und elektrolysiert. Die Wasserstoffaufnahme wird mit Hilfe eines Knallgas-coulometers verfolgt. Die Aufnahme von 10 mMol Wasserstoff beansprucht bei 1 A durchschnittlich 100 Min. Dies entspricht einer Stromausbeute von 35–40%. Gegen Ende der Elektrolyse gehen mit zunehmender Alkalität der Lösung die intermediär ausgefallenen Aminosäuren und Dipeptide wieder in Lösung. Man trennt die Reaktionslösung vom Quecksilber ab, filtriert sie und versetzt das Filtrat mit 2 ccm Eisessig. Nach Belassen über Nacht im Kühlschrank wird abgesaugt und mit eiskaltem absol. Äthanol nachgewaschen. Die so isolierten *Aminosäuren und Dipeptide* sind bereits chromatographisch einheitlich.

N-p-Toluolsulfonyl-glycyl-DL-methionin: 11.5 g (50 mMol) trockenes und fein gepulvertes *p-Toluolsulfonyl-glycin* werden mit 40 ccm frisch dest. *Thionylchlorid* so lange bei 45–50° kräftig gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Danach wird das überschüss. Thionylchlorid bei max. 40° i. Vak. entfernt. Das auskristallisierte Säurechlorid wird in 100 ccm Benzol aufgenommen und in Anteilen von jeweils 10 ccm unter kräftigem Schütteln zu einer Lösung von 11.5 g (77 mMol) *DL-Methionin* in 150 ccm *n* NaOH gegeben. Beim Ansäuern der wäßr. Lösung scheidet sich zunächst ein Öl ab, das rasch durchkristallisiert. Nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser (1:1) ist die Verbindung rein und schmilzt bei 139–140°; 14 g (78%).

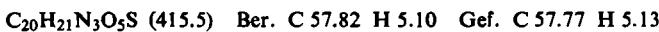
$C_{14}H_{20}N_2O_5S_2$ (360.5) Ber. C 46.65 H 7.77 Gef. C 46.57 H 7.78

N-p-Toluolsulfonyl-glycyl-L-phenylalanin: Das aus 23 g (100 mMol) *p-Toluolsulfonyl-glycin* und 75 ccm *Thionylchlorid* hergestellte *N-Tosyl-glycylchlorid* wird in 200 ccm Benzol aufgenommen und in kleinen Anteilen unter kräftigem Schütteln zu 16.5 g (100 mMol) *L-Phenylalanin* in 200 ccm *n* NaOH gegeben. Beim Ansäuern der wäßr. Phase fällt ein Öl aus, das nach mehreren Std. im Kühlschrank durchkristallisiert. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus 60-proz. Äthanol schmilzt die farblose Verbindung bei 158.5–159.5°. Ausb. 16.8 g (45%). $[\alpha]_D^{25} = +33.81$ (Methanol, $c = 3$).

$C_{18}H_{20}N_2O_5S$ (376.4) Ber. C 57.43 H 5.36 Gef. C 57.60 H 5.45

¹⁹⁾ D. S. Payne, J. chem. Soc. [London] 1954, 2147.

N-p-Toluolsulfonyl-glycyl-DL-tryptophan: 10.6 g (50 mMol) *p-Toluolsulfonyl-glycinhydrazid* werden in 1 l siedendem Wasser gelöst und in der Hitze mit 9.0 g *Natriumnitrit* versetzt. Unter kräftigem Rühren wird auf 35° abgekühlt und mit 30 ccm Eisessig versetzt. Das Azid fällt aus. Es wird noch feucht in kleinen Anteilen unter kräftigem Rühren zu 10.2 g (50 mMol) *Tryptophan* in 50 ccm *n NaOH* gegeben. Nach Ansäuern mit Eisessig wird vom ausfallenden Öl dekantiert. Das Öl wird mit Methanol aufgenommen, die Lösung mit Tierkohle behandelt und in der Kälte bis zur einsetzenden Trübung mit Wasser versetzt. Das nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur ausfallende kristalline Produkt wird nochmals in der gleichen Weise umgefällt. Ausb. 8 g (39 %), Schmp. 168—170°.



N-Benzoyl-glycyl-DL-methionin: 7.5 g (50 mMol) *DL-Methionin* werden in 50 ccm 2*n* *NaOH* gelöst und unter kräftigem Rühren bei 60—70° anteilweise mit 10.2 g (50 mMol) *Hippursäureazid* versetzt. Nach dem Ansäuern fällt ein Öl aus, das beim Kratzen durchkristallisiert. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Äthanol 10.5 g (68 %) farblose Verbindung vom Schmp. 176°.



Tab. 5. Spezif. Drehwerte vor und nach der Elektrolyse

	<i>Nach</i> der Elektrolyse	<i>Vor</i> der Elektrolyse
L(—)-Tyr	$[\alpha]_D^{20}: -10.5^\circ$	$[\alpha]_D^{20}: -10.5^\circ$ (2 <i>n</i> <i>HCl</i> , <i>c</i> = 5.6)
S—BZL-L(—)-Cys	+28°	+28.5° (1 <i>n</i> <i>NaOH</i> , <i>c</i> = 3)
Gly-L(—)-Phe	+41.6°	+41.8° (<i>H₂O</i> , <i>c</i> = 2.5) ²⁰⁾

²⁰⁾ D. Ben Ischai, J. org. Chemistry 19, 62 (1954).