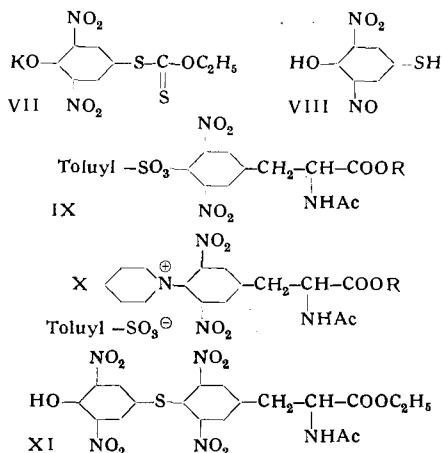


salz des Phenacylamino-cyanessigsäure-methylesters¹¹⁾ in Isopropanol umgesetzt, wobei sich hier ein Zusatz von Natriumjodid empfiehlt. Nach 6 h Hydrolyse mit konz. Salzsäure – Eisessig (1:1) unter Rückfluß und Kühlung mit Eis kristallisiert das 3,5-Dimethyl-4-(3',5'-dimethyl-4'-methoxy)-phenylsulfido-phenylalanin VI als Chlorhydrat (farbl. Prismen, Zersp. 246–248 °C aus Eisessig; Ber.: C 60,67, H 6,65, N 3,55, S 8,10, Cl 9,02, OCH₃ 7,84; Gef.: C 60,63, H 6,51, N 3,46, S 8,56, Cl 9,08, OCH₃ 6,79). Aus dem Rohkristallat wird die abgespaltenen Phenylessigsäure mit Äther entfernt. Die Spaltung des Methylläthers geschieht mit 66 proz. Bromwasserstoffsäure – Eisessig (1:2) in 3 h bei Siedetemperatur. Aus dem in Wasser gelösten Abdampfrückstand fällt I nach Zusatz gesättigter, wässriger Natriumacetat-Lösung bei pH 5 in voluminösen Flocken an. Rötliche Beimengungen entfernt man durch Ausziehen der getrockneten Substanz mit Äther. Nach mehrmaligem Umfällen aus Salzsäure mit Natriumacetat bildet das 3,5,3',5'-Tetramethyl-thiothyronin (I) prismatische Kristalle vom Zersp. 223–225 °C (Monohydrat: Ber.: C 62,78, H 6,93, N 3,85, S 8,82; Gef.: C 62,33, H 6,64, N 4,04, S 9,36). Gesamtausbeute, bezogen auf 2,6- und 2,4-Dimethylanilin, 0,6 % der Theorie.

b) II wird in 14 Stufen synthetisiert:



1.) Thiolische Komponente (VIII): Technisches 4-Aminophenol wird unmittelbar mit Acetanhydrid – Eisessig (1:1) auf dem Dampfbad in die N-Acetyl-Verbindung (Fp 165–167 °C aus Eisessig) verwandelt. Mit Salpetersäure (d = 1,52) erhält man in Eisessig unterhalb 5 °C das 2,6-Dinitro-4-acetamino-phenol (orangegegelbe Prismen, Fp 175–177 °C aus 66 proz. Essigsäure). Die Abspaltung der Acetyl-Gruppe geschieht mit siedender halbkonz. Salzsäure bis zur vollständigen Lösung. Ohne das freie 2,6-Dinitro-4-aminophenol (goldglänzende Blättchen, Fp 164 bis 165 °C aus Äther) zu isolieren, wird die salzsaure Lösung des Chlorhydrates mit einer konz. Lösung von Natriumnitrit unterhalb 10 °C diazotiert, wobei sich das farblose aus siedendem Wasser umkristallisierbare 2,6-Dinitro-4-diazophenol gut kristallisiert abscheidet. Zur Leuckardschen Reaktion¹⁰⁾ mit Kalium-xanthogenat, das durch Umfällen aus alkoholischer Lösung mit Äther gereinigt werden muß, wird dieses innere Diazoniumsalz abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und mit Methanol angeteigt. Die Bildung des Diazo-xanthogenesters und dessen Zerfall zum Kaliumsalz des 4-Äthylxanthogensäure-2,6-dinitrophenols VII (quadratische, hellrote Blättchen aus Wasser) geschieht in wässriger Lösung bei Raumtemperatur. Aus dem Kaliumsalz erhält man das 4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetranitro-diphenyl-disulfid (gelbe Prismen, Fp 142–143 °C aus Eisessig oder wässrigem Dioxan) durch 3 h Kochen mit Bromwasserstoffsäure (d = 1,9) und Eisessig (2:1) unter Belüftung, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Das Disulfid wird mit Arsen(III)-oxyd in 1 n Natronlauge bei 90 °C zum 2,6-Dinitro-4-mercaptop-phenol VIII reduzierend gespalten (orangegegelbe Nadelchen, Fp 143–144 °C aus Benzol-Benzin). Auf ähnlichem oder anderem Wege waren bereits die obengenannte N-Acetyl-Verbindung¹²⁾, 2,6-Dinitro-4-acetamino-phenol, 2,6-Dinitro-4-aminophenol und 2,6-Dinitro-4-diazophenol¹³⁾ dargestellt worden.

2.) Pyridiniumsalz-Komponente (X). L-Tyrosin wird in Kombination der Methoden von Waser¹⁴⁾ und Chalmers¹⁵⁾ und

¹¹⁾ Das Präparat verdanken wir den Farbwerken Hoechst, Frankfurt/M.-Höchst.

¹²⁾ P. Friedlaender, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 172 [1893].

¹³⁾ R. Meldola u. F. S. Stephan, J. Chem. Soc. [London] 87, 1199 [1904].

¹⁴⁾ E. Waser, A. Labouchère u. H. Sommer, Helv. Chim. Acta 8, 773 [1925].

¹⁵⁾ J. R. Chalmers, G. T. Dickson, J. Elks u. B. A. Hems, J. Chem. Soc. [London] 1949, 3424.

Mitarbeitern durch Eintragen in ein Gemisch aus 65 proz. Salpetersäure – konz. Schwefelsäure (1:7) bei 0 °C nitriert. Nach Zufügen von $\frac{2}{3}$ der zur Neutralisation erforderlichen Menge tiefgekühlter 30 proz. Natronlauge scheidet sich die Hauptmenge an 3,5-Dinitro-L-tyrosin in goldgelben Blättchen mit 1 Mol Kristallwasser ab; den Rest isoliert man über das bei vollständiger Neutralisation ausfallende Mono-natriumsalz. Die Acetylierung in 2 n NaOH mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur zur N-Acetylverbindung (gelbe Kristalle, Fp 189 °C aus Äther); die durch p-Toluolsulfosäure katalysierte Veresterung der Carboxyl-Gruppe mit Äther in Chloroform zum Äthylester (hellgelbe, zu Drusen vereinigte Nadeln, Fp 115–116 °C aus Essigester-Petroläther); die Darstellung des 4-Toluolsulfosäure-esters, IX (farblose, gläserne Lamellen), mittels Toluolsulfochlorid und 2 n NaOH in Aceton sowie die beim Erwärmen mit Pyridin eintretende Bildung des Pyridiniumsalzes, X (zähe, gelbbraune Masse), entsprachen der Literatur^{16), 17)}.

3.) Verätherungsreaktion und Hydrolyse. Zum Umsatz des Thiols VIII mit dem quaternären Salz X braucht letzteres nicht isoliert zu werden. Man erhält in 10 min mit IX in siedendem Pyridin, vorteilhaft unter Stickstoff, den beim Ansäuern mit verd. Salzsäure auskristallisierenden 3,5-Dinitro-4-(3',5'-dinitro-4'-oxy)-phenylsulfido-N-acetyl-phenylalanin-äthylester XI (schwach gelbe, verfilzte Nadeln aus Methanol oder quadratische Blättchen aus halbkonz. Essigsäure; Fp 177–179 °C). Hydrolysiert wird durch 2 h Kochen mit Salzsäure (d = 1,19) und Eisessig (1:1) zum in der Kälte auskristallisierenden Chlorhydrat des 3,5-Dinitro-4-(3',5'-dinitro-4'-oxy)-phenylsulfido-phenylalanin. Aus diesem entsteht beim Behandeln mit 30 proz. Essigsäure das freie 3,5,3',5'-Tetranitro-thiothyronin II (orangegegelbe, glänzende, intensiv bittere Blättchen, Zersp. 240 °C; $[\alpha]_{D}^{25} = -18 \pm 1^{\circ}$ in Dimethylformamid; Ber.: C 38,30, H 2,35, N 14,91, S 6,81; Gef.: C 38,06, H 2,81, N 14,89, S 6,68). Gesamtausbeute an I, bezogen auf 4-Aminophenol und L-Tyrosin, 2,5 % der Theorie.

Herr Arno Reidies dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für die Erteilung eines Stipendiums.

Eintrag am 21. September 1953 [Z 86]

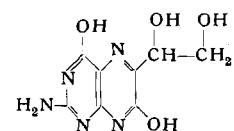
Die Konstitution des Fluorescyanins

Von Prof. Dr. R. TSCHESCHE und Dr. F. KORTE
Biochemische Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der
Universität Hamburg

Polonovski und Busnel¹⁾ isolierten aus Eiern und Puppen der Seidenraupe (*Bombyx mori*) 1948 eine als ein Pteridin angesehene Verbindung, der sie den Namen Fluorescyanin gaben²⁾. Sie sollte eine charakteristische Mitwirkung bei der Melaninbildung zeigen³⁾, die derjenigen von Pyrrol-chrom⁴⁾ aus der Haut des Frosches ähnlich wäre. Fluorescyanin ist nicht identisch mit Ichthyopterin, wie schon Y. Hirata, S. Nawa und H. Kakizawa⁵⁾ fanden, doch wird die Identität beider Pteridine in der Literatur als möglich erachtet. Die UV-Spektren sind sehr ähnlich, die R_F-Werte im Papierchromatogramm weisen deutliche Unterschiede auf.

Wir haben Fluorescyanin mit Perjodsäure abgebaut und konnten 2-Amino-6,9-dioxy-pteridinaldehyd-8 als Phenylhydrazone isolieren. Bei der Weiteroxydation mit Permanganat entsteht aus ihm Isoxanthopterin-carbonsäure. Demnach können Fluorescyanin und Ichthyopterin⁶⁾ sich nur im Aufbau der Seitenkette an C₈ unterscheiden. Fluorescyanin hat sehr wahrscheinlich an diesem C-Atom eine Glycol-Gruppierung, während Ichthyopterin den Rest –CH₂COOH enthält. Dem Fluorescyanin sollte daher die nachfolgende Konstitutionsformel zukommen:

Wir konnten ferner durch direkten Vergleich ermitteln, daß Pyrrol-chrom nicht mit Fluorescyanin oder Ichthyopterin identisch ist⁷⁾. Die papierchromatographische Untersuchung zeigt, daß Pyrrol-chrom ein Gemisch von



¹⁾ J. H. Barnes, R. C. Cookson, G. T. Dickson, J. Elks u. V. D. Poole, ebenda 1953, 1448.

²⁾ M. Polonovski u. R. G. Busnel, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 226, 1047 [1948].

³⁾ Wir danken Prof. Dr. Polonovski und Dr. Busnel vielmals für die Überlassung von Eiern von *Bombyx mori*.

⁴⁾ P. Gonnard u. O. Sivareff, Ann. pharmac. franç. 4, 241 [1951].

⁵⁾ T. J. Goda u. T. Fuyii, Fac. Sci. Univers. mp. Tokio 6, 439 [1944].

⁶⁾ Y. Hirata, S. Nawa u. H. Kakizawa, Experientia 9, 339 [1952].

⁷⁾ R. Tschesche u. F. Korte, Chem. Ber. 84, 801 [1952].

⁷⁾ Dr. T. Fuyii sei auch hier gedankt für die Übersendung einer Probe Pyrrol-chrom.

