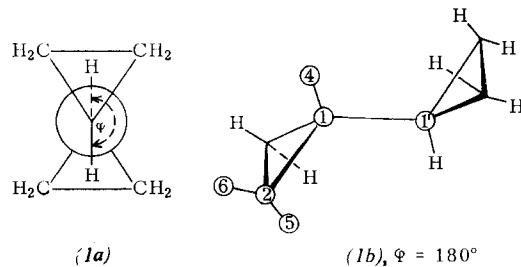


Valenzwinkel (Tab. 1) wurden aus der experimentellen Radialverteilungskurve (R.-V.-Kurve) gewonnen. An Hand derselben Daten wurde die Gestalt der Rotationsisomeren ermittelt. Hierzu berechnete man für zahlreiche Modelle mit verschiedenen Torsionswinkeln und für Mischungen von diesen theoretische R.-V.-Kurven und prüfte den Grad ihrer Übereinstimmung mit der experimentellen Kurve. Die beste Übereinstimmung ergab sich für eine Mischung von 60 % einer nicht-starren gauche-Form und 40 % einer nicht-starren s-trans-Form (1); für die nicht-starre gauche-Form wurde eine Torsionsamplitude von $\pm 18^\circ$ um den Gleichgewichtstorsionswinkel φ angenommen, der wegen der außergewöhnlichen Geometrie des Moleküls zwischen 35 und 40° liegt.



Für die nicht-starre s-trans-Form mußte eine Amplitude von $\pm 80^\circ$ um den Gleichgewichtswinkel $\varphi = 180^\circ$ angenommen werden, d. h. im Bereich von 100 bis 260° ist die Drehbarkeit um die zentrale C-C-Bindung im Bicyclopropyl nahezu ungehindert. Dieses Verhalten wird verständlich, wenn man unter alleiniger Berücksichtigung der H \cdots H-Wechselwirkung im Molekül die Potentialkurve V(φ) der inneren Rotation berechnet [4].

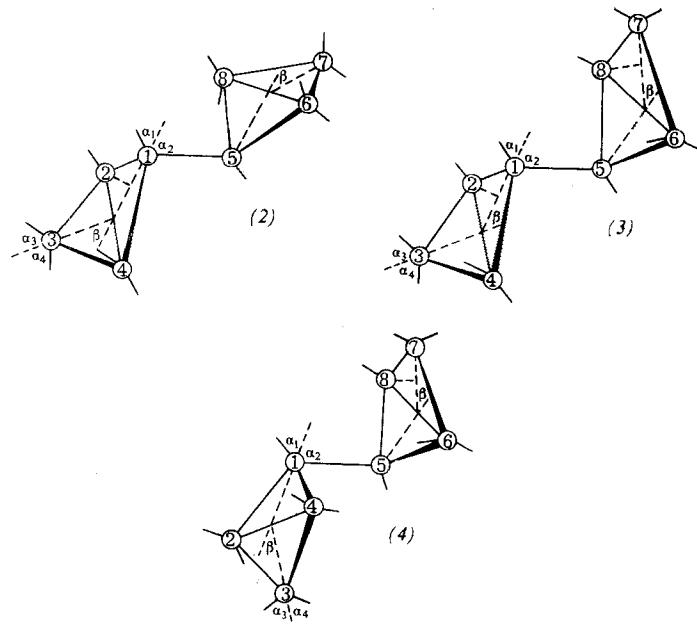
Beim Bicyclobutyl wurde in derselben Weise vorgegangen. Tabelle 2 zeigt die ermittelten Strukturparameter. Da der Cyclobutanring nicht eben ist [5], müssen hier – unabhängig von der Rotationsisomerie um die zentrale C-C-Bindung – drei Konformationen in Betracht gezogen werden: Je nach

Tabelle 2. Bicyclobutyl.

Abstand	Länge [Å]	u-Wert [Å] [a]
C–C (im Ring)	$1,548 \pm 0,004$	$0,052 \pm 0,003$
C–C (zwischen den Ringen)	$1,536 \pm 0,016$	$0,051 \pm 0,005$
C–H	$1,104 \pm 0,01$	$0,085 \pm 0,006$
C(4)–C(5)	$2,625 \pm 0,02$	$0,075 \pm 0,005$
$\angle H-C-H = \alpha_3 + \alpha_4$	$110,0 \pm 4,0^\circ$	
$\alpha_3 = \alpha_4$	$55,0 \pm 2,0^\circ$	
α_2	$51,6 \pm 2,0^\circ$	
α_1	$58,5 \pm 2,0^\circ$	
β	$33,0 \pm 2,0^\circ$	

[a] siehe unter Tab. 1.

der Faltung des Cyclobutanringes kann man eine äquatoriale (e) und eine axiale (a) Stellung eines am Ring befindlichen Substituenten unterscheiden [3]. Die Bindung C(1)–C(5) zwischen den beiden Vierringen kann somit äquatorial-äquatorial (ee) [wie in (2)], äquatorial-axial (ea) [in (3)], oder axial-axial (aa) [in (4)] relativ zu den beiden Ringen stehen. An Hand der experimentellen R.-V.-Kurve konnte die Existenz der drei Formen ee-s-trans ($\varphi = 180^\circ$) (2), ea-s-trans ($\varphi = 180^\circ$) (3) und ee-gauche ($\varphi = 60^\circ$) nachgewiesen werden. Ein Anteil der ea-gauche-Form ($\varphi = 60^\circ$) lag an der Grenze der Nachweisbarkeit, während sehr kleine Anteile der Formen aa-s-trans ($\varphi = 180^\circ$) (4) und aa-gauche ($\varphi = 77^\circ$) nur aus statistischen Überlegungen abzuleiten waren. Die beste Übereinstimmung zwischen den theoretischen und der experimentellen R.-V.-Kurve ergab sich bei folgender Zusammensetzung des Konformeren-Gemisches (die in eckigen Klammern stehenden Anteile waren nicht direkt nachweisbar): 31 % ee-Form ($\varphi = 180^\circ$), 26 % ee-Form ($\varphi = 60^\circ$),



24 % ea-Form ($\varphi = 180^\circ$), 12 % ea-Form ($\varphi = 63^\circ$) [6], [5 % aa-Form ($\varphi = 180^\circ$)], [2 % aa-Form ($\varphi = 77^\circ$)] [6]. Obwohl der Fehler der prozentualen Anteile mit $\pm 10\%$ angesetzt werden muß, geben die gefundenen Mischungsverhältnisse Anhaltswerte für die Energieunterschiede zwischen den Formen. Beim Bicyclopropyl ist danach die nicht-starre s-trans-Form gegenüber der nicht-starren gauche-Form um ≤ 500 cal/Mol begünstigt. Beim Bicyclobutyl ist die ee-s-trans-Form energetisch am günstigsten, der Energieunterschied zur ee-gauche- und zur ea-trans-Form ergibt sich zu ca. 550 cal/Mol, der zur ea-gauche-Form zu ca. 1400 cal/Mol.

Eingegangen am 29. Oktober 1965 [Z 97]

[1] W. Lütke, A. de Meijere, H. Wolff, H. Ludwig u. H. W. Schröter, Angew. Chem. 78, 141 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, Heft 1 (1966).

[2] O. Bastiansen u. P. N. Skancke, Advances chem. Physics 3, 323 (1961).

[3] A. Almenningen, O. Bastiansen, A. Haaland u. H. M. Seip, Angew. Chem. 77, 877 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 819 (1965).

[4] Zur Anwendbarkeit des hier benutzten Potentialansatzes vgl. L. S. Bartell, J. chem. Physics 32, 827 (1960).

[5] O. Bastiansen u. P. N. Skancke, Acta chem. scand. 15, 711 (1961).

[6] Für diese Formen wurde der Winkel $\beta = 22^\circ$ verwendet.

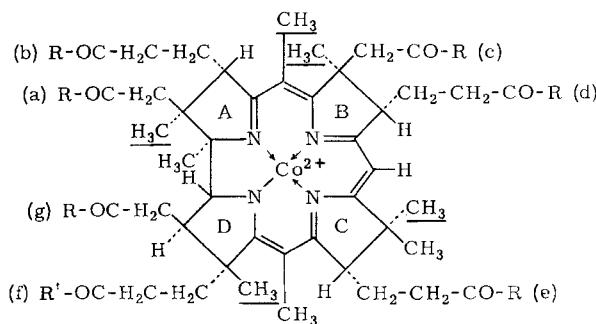
Umwandlung von Cobinamid in Cobrysäure

Von Dr. Gerhard Müller und Priv.-Doz. Dr. Otto Müller
Isotopenlaboratorium der Abteilung für Chemie, Geologie
und Biologie der Technischen Hochschule Stuttgart

Cobrysäure (1) [1] ist ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Herstellung starker Antagonisten des Vitamins B₁₂ [2], doch konnte sie bisher in größerer Menge nur aus einem Corrinoid-Gemisch, das in Faulschlamm aufgefunden wurde, isoliert werden [1].

Wir haben gefunden, daß Cobrysäure auch durch Umwandlung von Cobinamid (2) oder Vitamin B₁₂, die gärungschemisch gewonnen werden, zugänglich ist.

In wasserfreier Flüssigkeit lagert sich die Säureamidgruppe f des Cobinamids (2) über das Hydroxyoxazolidin-Derivat zum Ester (3) der Cobrysäure mit 1-Aminopropan-2-ol um. Nach Acylierung der Aminogruppe mit Essigsäureanhydrid wird der Ester (3) mit Piperidin/Wasser zu Cobrysäure (1)



(1), R = -NH₂, R' = -OH

(2), R = -NH₂, R' = -NH-CH₂-CH(OH)-CH₃

(3), R = -NH₂, R' = -O-CH(CH₃)-CH₂-NH₂

hydrolysiert. Als Ausgangsmaterial eignet sich auch Vitamin B₁₂, das durch Flußsäure rasch zu Cobinamid (2) abgebaut wird. Bei alkalischem pH-Wert (0,05 M Na₂HPO₄ als Reaktionsmedium) entsteht aus (3) wieder (2).

Cobyrnsäure aus Cobinamid:

Eine Lösung von 1 g Cyano-cobinamid (24 Std. bei 80 °C über P₂O₅ getrocknet) in einer Mischung aus 15 ml wasserfreier Flußsäure und 5 ml absolutem Methanol läßt man 3 Tage bei 30 °C stehen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml 0,1-proz. wäßriger Blausäurelösung aufgenommen und auf eine Säule aus CM-Cellulose^[3] (40 mm Durchmesser, 100 mm Länge) gegeben. Die Hauptmenge des nicht umgewandelten Cyano-cobinamids läuft durch die Säule. Den Rest eluiert man mit 2-proz. Essigsäure und gleich anschließend den Amino-isopropyl-Ester (3) der Cobyrnsäure mit einer Mischung aus gleichen Teilen 2-proz. Essigsäure und 2-proz. Ammoniumacetatlösung. Er wird durch Phenolextraktion^[4] gereinigt, in 100 ml Wasser aufgenommen und bei 0 bis 2 °C unter Rühren durch langsames Zutropfen von 5 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach einer Stunde wäscht man zweimal mit je 10 ml Chloroform und reinigt das Corrinoid durch Phenolextraktion. Zur Esterspaltung wird es in 200 ml 1 M wäßriger Piperidin-Lösung 2 Std. bei 0 °C stehengelassen. Man wäscht dreimal mit je 30 ml Isopropyläther/n-Butanol (2:1) und stellt den pH-Wert mit verdünnter Salzsäure auf 5,5 ein. Nach einer weiteren Phenolextraktion und einer Cellulose-Säulenchromatographie mit sek. Butanol/Wasser (10:3) erhält man die Cobyrnsäure in reiner Form. Ausbeute: 20–22 %.

Eingegangen am 7. Oktober 1965 [Z 83]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] K. Bernhauer et al., Helv. chim. Acta 43, 693, 696 (1960).

[2] H. C. Heinrich u. E. E. Tabbe in: Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor, 2. Europ. Symp., Hamburg 1961. Enke-Verlag, Stuttgart 1962; H. C. Heinrich, W. Friedrich u. P. Riedel, Biochem. Z. 334, 284 (1961); W. Friedrich, H. C. Heinrich, E. Königk u. P. Schulz in: Conference on B₁₂-Coenzymes. New York Academy of Sciences, New York 1963.

[3] CM-Cellulose ist Carboxymethyl-Cellulose

[4] W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch. 9b, 755 (1954).

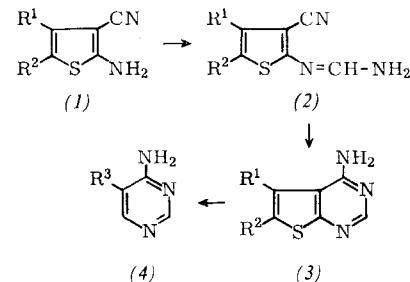
Eine neue Synthese 5-substituierter Pyrimidine

Von Prof. Dr. E. C. Taylor und Dr. J. G. Berger

Department of Chemistry, Princeton University,
Princeton, New Jersey (USA)

Kocht man 2-Amino-3-cyanthiophene (1)^[1] 3–4 Std. mit überschüssigem Triäthylorthoformiat unter Rückfluß, entfernt nicht umgesetztes Reagens und gibt zum Rückstand wasser-

freies äthanolisches Ammoniak im Überschuß, so fallen die Formamidine (2) aus. Die Ausbeuten betragen etwa 90 %. Kurzes Erhitzen dieser Verbindungen mit Dimethylformamid und einer Spur Natriummethylat auf 80–100 °C liefert die Thieno[2,3-d]pyrimidine (3), die man nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach Zusatz von Wasser zum Rückstand durch Filtration isoliert. Beim Behandeln mit einem vier- bis zehnfachen Überschuß an Raney-Nickel (W-7) in siedendem Äthanol oder in 80–120 °C heißem Dimethylformamid entstehen die bisher nicht bekannten 5-substituierten 4-Aminopyrimidine (4), die man nach Eindampfen isoliert.



R ¹ + R ²	Fp [°C]	Ausb. [%] [a]
(3a) -(CH ₂) ₄ -	148–149	77
(3b) R ¹ =R ² =CH ₃	270–272	85
(3c) 3,4-Dihydronaphtho[1,2]	257–258,5	74
(3d) Naphtho[1,2]	312–313	81
(3e) 4-Aminopyrimido[5,6]	324–325 (Zers.)	33

[a] Bezogen auf (1).

R ³	Fp [°C]	Ausb. [%] [b]
(4a) Cyclohexenyl	156–158,5	40
(4b) Isopropyl	140–141,5	51
(4d) 2-Naphthyl	180,5–182,5	15
(4e) 4-Amino-5-pyrimidyl	356 (Zers.)	17

[b] Bezogen auf (3).

Die aus 2-Tetralon aufgebaute Verbindung (3c) wurde nach Diacetylierung (Acetanhydrid/Pyridin) mit N-Bromsuccinimid in CCl₄ bromiert und anschließend durch gleichzeitige Dehydrobromierung und Hydrolyse der Diacetylgruppierung mit kochender alkoholischer NaOH zu (3d) aromatisiert.

Die Entschwefelung von (3b) in Äthanol ergab ein Gemisch aus dem 5-Isopropyl- und dem 5-Isopropenyl-Derivat (65:35), das über Raney-Nickel (W-2) zu einheitlichem (4b) hydriert wurde.

Ausgangsmaterial für die Synthese des 4-Amino-5-(4-amino-5-pyrimidinyl)-pyrimidins (4e) war das 2,5-Diamino-3,4-dicyanathiophen^[2], aus dem durch doppelte Cyclisierung (3e) erzeugt wurde. Entschwefelung mit Raney-Nickel (W-7) in Dimethylformamid ergab dann (4e).

Eingegangen am 19. Oktober 1965 [Z 89]

[1] Dargestellt durch Kondensation von Malonitril mit einem aliphatischen oder alicyclischen Keton und Schwefel oder mit einem α -Mercaptoketon: K. Gewald, Z. Chem. 2, 305 (1962); Angew. Chem. 73, 114 (1961).

[2] W. J. Middleton, V. A. Engelhardt u. B. S. Fisher, J. Amer. chem. Soc. 80, 2822 (1958).