

bis 2% Methanol eluiert. Das Eluat wird eingedampft, der Rückstand mit möglichst wenig Chloroform/Methanol gelöst und die Lösung mit 1 ccm Essigester versetzt. Über Nacht scheiden sich allmählich Kristalle ab, die durch Zusatz von Petroläther (2 ccm) vermehrt werden. Es werden 14 mg gelbe, in der Mitte spindelartig verbreiterte, rechteckige Kristallchen erhalten. Sie schmelzen nicht bis 320°.

Sie zeigen bei der Papierchromatographie im Gemisch Äthanol-konz. Ammoniak-Wasser (85:4:11) beim Auftragen in Chloroform einen R_F -Wert von 0.26 (Fluoreszenz blau).

$C_{13}H_{13}O_3N_5S$ (319.3) Ber. C 48.90 H 4.08 N 21.94 S 10.03
Gef. C 48.84 H 4.19 N 22.60 S 9.54

179. Rudolf Tschesche, Hans Barkemeyer und Günther Heuschkel: Über Pteridine, XIII. Mitteil.: Versuche zur Herstellung von Dihydrofurano- und Thiophano-pteridinen¹⁾

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Es wird die Brauchbarkeit von α -Keto-butanoliden und α -Keto-thiobutanoliden sowie α -halogenierten Carbonsäureestern zur Herstellung von Pteridin-Derivaten untersucht. Die Herstellung von α -Keto- β -carbäthoxy- γ -methyl-thiobutanolid sowie von α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester wird beschrieben. Weiter wird über die Anlagerung von Methylschwefelchlorid an α , β -ungesättigte Säureester berichtet, die zu α -Chlor- β -methylmercapto-carbonsäureestern führt.

Die für Urothion^{1, 2)} angenommene Konstitution eines 4-Oxy-2-amino-4'-methylmercapto-5'-[α , β -dioxy-äthyl]-[thiophano-2'.3':6.7-pteridins] führte dazu, eine Reihe von Methoden zu studieren, die geeignet schienen, derartige Dihydrofurano- und Thiophano-pteridine synthetisch aufzubauen. Wir haben in der X³), XI⁴) und XII¹⁾ Mitteilung dieser Reihe über erfolgreiche Versuche in dieser Richtung berichtet. In dieser Arbeit sollen mehrere Versuche behandelt werden, die zwar das gesteckte Ziel nicht erreichen ließen, die aber aus anderen Gründen Interesse beanspruchen.

Eine Möglichkeit, Derivate von Dihydrofurano- und Thiophano-pteridinen aufzubauen, schien die Kondensation von α -Keto-butanoliden und α -Keto-thiobutanoliden mit 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin zu sein, wobei durch geeignete Wahl des Lösungsmittels einmal vorwiegend Xanthopterin-, im anderen Falle Isoxanthopterin-Verbindungen herstellbar sein sollten. Während man in mineralsaurer Lösung meist ein Gemisch beider Isomeren erhält, das oft vorwiegend aus Xanthopterin-Verbindungen besteht, bilden sich in Eisessig vielfach reine Isoxanthopterin-Derivate. Versuche mit α -Oxy-butanoliden zur Herstellung von Pteridinen sind bisher nur einmal von R. Tschesche und F. Korte⁵⁾ be-

¹⁾ XII. Mitteil.: R. Tschesche, F. Korte u. G. Heuschkel, Chem. Ber. 88, 1251 [1955].

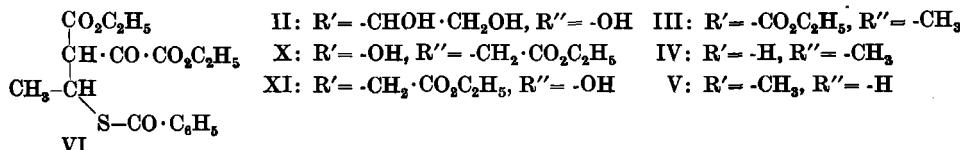
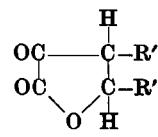
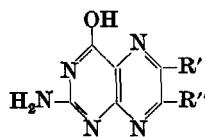
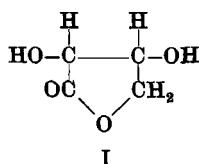
²⁾ R. Tschesche, Angew. Chem. 66, 476 [1954].

³⁾ R. Tschesche u. H. Schäfer, Chem. Ber. 88, 81 [1955].

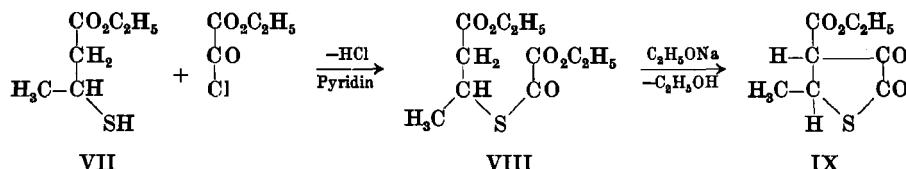
⁴⁾ R. Tschesche u. H. Barkemeyer, Chem. Ber. 88, 976 [1955].

⁵⁾ Chem. Ber. 87, 1713 [1954].

schrieben worden, bei denen Erythronsäurelacton (I) mit 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin in geschmolzenem Natriumacetat zu 4,7-Dioxy-2-amino-6-[α , β -dioxy-äthyl]-pteridin (II) umgesetzt wurde. Die Ausbeute war dabei allerdings sehr gering.



α -Keto-butanolide sind von H. Schinz und H. Hinder⁶⁾ bzw. von H. Schinz und A. Rossi⁷⁾ hergestellt worden, wobei sie Oxalfettsäureester mit Aldehyden in Gegenwart von Natriumäthylat kondensierten. Unsere Versuche wurden vornehmlich mit dem α -Keto- β -carbäthoxy- γ -methyl-butanolid (III) durchgeführt, einige auch mit α -Keto- γ -methyl-butanolid (IV) und α -Keto- β -methyl-butanolid (V). Für die Herstellung von Derivaten der bisher nicht bekannten α -Keto- γ -thiobutanolide wurde zunächst versucht, Thioessigsäure an α , β -ungesättigte Säuren, z. B. Crotonsäure, anzulagern. Dabei entsteht nach R. Brown, W. E. Jones und A. R. Pinder⁸⁾ sowie E. Schjänberg⁹⁾ die β -Acetyl-thiobuttersäure, die mit alkoholischer Salzsäure unter gleichzeitiger Umesterung in β -Mercapto-buttersäureester überführbar ist. Dieser wird dann mit Benzoylchlorid und Pyridin in das *S*-Benzoyl-Derivat umgewandelt. Dann sollte unter den Bedingungen einer Claisen-Kondensation mit Oxalester die Verbindung VI hergestellt und dann der Ringschluß zum Thiolacton durchgeführt werden. Aber schon die Claisen-Kondensation erwies sich als nicht möglich. Unter Abscheidung von Schwefel und Schwefelwasserstoff bildete sich vermutlich Crotonsäureester zurück, der dann mit Oxalester zum γ -Äthoxalyl-crotonsäureester kondensierte.



Schließlich erwies sich folgender Weg zur Herstellung des α -Keto- β -carbäthoxy- γ -methyl-thiobutanolids (IX) als gangbar: Der β -Mercapto-buttersäureester wurde in Gegenwart von Pyridin mit Oxalsäure-halbester-chlorid umgesetzt und diese Verbindung einer Dieckmannschen Esterkondensation unterworfen (VII-IX). In einer sehr bescheidenen Ausbeute von 2,5% ent-

⁶⁾ Helv. chim. Acta **30**, 1349 [1947]. ⁷⁾ Helv. chim. Acta **31**, 473 [1948].

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] **1951**, 2123. ⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1751 [1941].

tand die gesuchte Verbindung IX, das Hauptprodukt war auch hier der γ -Äthoxalyl-crotonsäureester. Das Thiolacton schmilzt bei 47.5–48°, seine Konstitution konnte durch Analyse, Enoltitration, Reaktion mit Nitroprussid-natrium und auch durch das UV-Spektrum (λ_{max} 265.0 m μ , $\log \epsilon = 3.92$) (Methanol) gesichert werden.

Für die Kondensation von α -Keto- β -carbäthoxy- γ -methyl-butanolid mit 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin wurde eine Reihe von Lösungsmitteln studiert, wobei die Reaktionsprodukte stets papierchromatographisch untersucht wurden. Als am besten geeignet erwies sich Äthanol. Hierbei entstand in sehr bescheidener Ausbeute ein Isomerengemisch, das zu 80 % aus dem Isoxanthopterin-Derivat und zu 20 % aus der gelb fluoreszierenden Xanthopterin-Verbindung bestand. In Eisessig-Lösung wurde nur das Isoxanthopterin-Derivat in Form der freien Säure gefunden. Eine Trennung gelang durch die verschiedene Löslichkeit der Isomeren in Wasser; sie wurden dann aus Butanol kristallisiert erhalten. Ihre Konstitutionsermittlung ergab insofern eine Überraschung, als es sich um Xanthopterin-essigsäure-(7)-(X) und Isoxanthopterin-essigsäure-(6)-äthylester (XI) handelte. Bei der Kondensation müssen also 2 C-Atome abgespalten werden, die auch als Acetaldehyd gefaßt werden konnten. Leitet man bei der Umsetzung einen Stickstoff-Strom durch die Reaktionslösung, so läßt sich aus dem abströmenden Gase mit Dimedon Acetaldimedon abscheiden. Die Konstitution der Verbindungen X und XI konnte durch Verseifung und Decarboxylierung zu 7-Methyl-xanthopterin und 6-Methyl-isoxanthopterin gesichert werden. Die Decarboxylierung der Xanthopterin-essigsäure-(7) erfolgt besonders leicht; schon bei mehrstündigem Stehenlassen der wäßrigen Lösung bei p_{H} 6–7 wird Kohlendioxyd quantitativ abgespalten. Die Verbindungen X und XI konnten auf einem unabhängigen Wege aus 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin durch Kondensation mit Oxalessigester erhalten werden.

Bei der entsprechenden Kondensation des α -Keto- β -carbäthoxy- γ -methyl-thiobutanolids (IX) entstanden die gleichen Pteridin-Derivate X und XI unter gleichzeitiger Schwefelwasserstoff-Entwicklung. Intermediär wäre dabei ein 6-Mercapto-pteridin-Derivat zu erwarten gewesen, aber bisher sind alle Versuche, derartige Verbindungen herzustellen, gescheitert¹⁰⁾. Da nach H. Wieland und Mitarb.¹¹⁾ eine OH-Gruppe in 6- oder 7-Stellung in ihrer Acidität einer Carboxygruppe vergleichbar ist, müßte eine solche Thiolgruppe ein thiolsäure-ähnliches Verhalten zeigen. Damit übereinstimmend konnte unter unseren Bedingungen kein 6- oder 7-Mercapto-Derivat isoliert werden.

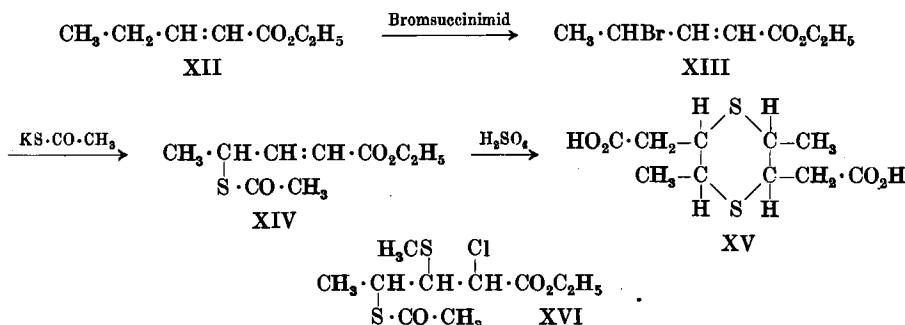
Mit dem α -Keto- γ -methyl-butanolid (IV) und dem α -Keto- β -methyl-butanolid (V) wurden nur wenige Versuche angestellt, da sich hier eine Kondensation im sauren Gebiet als nicht möglich erwies. Bei p_{H} 7 entstanden rot gefärbte Anlagerungsprodukte, vermutlich Schiffische Basen, aber keine Pteridine. Analoge Verbindungen sind schon in der Literatur erwähnt worden¹²⁾. Der Ringschluß zu den Pteridinen läßt sich im alkalischen Gebiet erzwingen, doch wurden die dabei entstehenden Verbindungen nicht weiter untersucht.

¹⁰⁾ Privatmitteil. von Prof. A. Albert, London.

¹¹⁾ H. Wieland u. P. Decker, Liebigs Ann. Chem. 547, 180 [1941].

¹²⁾ O. Kühling u. O. Kaselitz, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1326 [1906]; H. Wieland, A. Tartter u. R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 545, 209 [1940]; R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 548, 284 [1941].

Zur Umgehung der Schwierigkeiten sollte nun vom α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäure-ester (XVI), der die Methylmercapto-Gruppe an der richtigen Stelle trägt, ausgegangen werden. Zu diesem Ziele wurde Propionaldehyd mit Malonsäure-monoäthylester und etwas Piperidin als Katalysator zu α -Pentensäure-äthylester (XII), in Analogie zu den Angaben von A. Galat¹³⁾, umgesetzt. Es ließen sich 81 % d.Th. des gewünschten Esters erhalten.



Nach Abschluß dieser Arbeit fanden wir eine Veröffentlichung von H. Moureu, P. Chovin und L. Petit¹⁴⁾, welche die gleiche Umsetzung vorgenommen haben. Aus nicht ersichtlichen Gründen arbeiteten jedoch diese Autoren in der Kälte und mit 2½ Moll. Malonsäureester, dabei erreichte aber die Ausbeute nur 60% d. Theorie.

Der nächste Schritt bestand in der Bromierung des α -Pentensäure-äthylesters mit Bromsuccinimid zu γ -Brom- α -pentensäure-ester (XIII). Die Reaktion verlief sehr schnell und war nach 2 Stdn. beendet. Mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure ließ sich die freie Säure herstellen. Die UV-Spektren des Esters (λ_{\max} 220 m μ , log ϵ = 4.32) und der Säure (λ_{\max} 207 m μ , log ϵ = 4.48) (Methanol) entsprechen den Erwartungen. Mit Kaliumthioacetat ließ sich das Brom gegen den Acetylmercaptoest austauschen unter Bildung von γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-äthylester (XIV). Die Konstitution ergibt sich aus der Bildung von Oxalsäure bei der Oxydation mit Permanganat in Hydrogencarbonat-Lösung und aus dem UV-Spektrum (λ_{\max} 220 m μ , log ϵ = 4.35) (Methanol), das sich in der Gegend von 230 m μ in charakteristischer Weise von dem des γ -Brom- α -pentensäure-esters unterschied. Diese Änderung kommt durch die Überlagerung der Absorption der Doppelbindung in Konjugation zur Carboxygruppe mit derjenigen der *S*-Acyl-Bande zustande¹⁵⁾.

Zunächst wurde versucht, aus XIV durch Behandeln mit Säure das α -Pentensäure- γ -thiolacton zu gewinnen, das jedoch nicht gefaßt werden konnte. Dafür entstand neben viel nicht kristallisierenden Produkten eine Säure, der die Konstitution einer [2.5-Dimethyl-dithian-(1.4)]-diessigsäure-(3.6) (XV) zukommen dürfte. Die Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast, zusammen mit den Titrationsergebnissen mit Natronlauge, zeigen, daß es sich um eine zweibasige Säure handeln muß. Daß es keine Disulfid-Verbindung sein kann, beweist der negative Ausfall der Reaktion mit Nitroprussidnatrium, auch nach vorheriger Behandlung mit Kaliumcyanid. Auch zeigt das UV-Spektrum weder die von Sjoeberg¹⁶⁾ beschriebenen, für Disulfide charakteristischen Banden bei 250 und 285 m μ ,

¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. 68, 376 [1946]. ¹⁴⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 18, 203 [1951].

¹⁵⁾ Vergl. B. Sjoeberg, Z. physik. Chem., Abt. B 52, 209 [1942].

noch die Absorption α,β -ungesättigter Säuren. Eine Doppelbindung ließ sich auch weder durch Hydrierung noch durch Oxydation mit Permanganat zu Oxalsäure nachweisen. Es dürfte daher eine Anlagerung der bei der Verseifung freigewordenen SH-Gruppe an die Doppelbindung einer zweiten Molekel stattgefunden haben, wobei der Schwefel wahrscheinlich in β -Stellung zur Carboxygruppe eingetreten ist. Analoge Reaktionen sind von A. Schöberl und A. Wagner¹⁶⁾ bei der Anlagerung von Cystein an α -Acetaminoacrylsäure zu Lanthionin und von E. Schjånberg⁹⁾ mit Crotonsäure und Thioessigsäure zu β -Acetylmercapto-buttersäure beschrieben worden.

Das nächste Ziel war die Anlagerung von Methylschwefelchlorid an γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-äthylester (XIV) zu α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäure-ester (XVI). Diese Reaktion mit reaktionsfähigen Doppelbindungen ist in letzter Zeit vor allem von H. Brintzinger¹⁷⁾ studiert worden. Da jedoch über die Anlagerung des Methylschwefelchlorids an die Ester α,β -ungesättigter Säuren nichts bekannt war, haben wir die Verhältnisse zunächst am Crotonsäureester studiert. Das Methylschwefelchlorid haben wir nach Brintzinger durch Chlorieren von Dimethyldisulfid bei -20° bereitet, wobei sich bei der Herstellung des Disulfids eine Zugabe von Wasserstoffperoxyd zur Vervollständigung der Oxydation des primär entstandenen Methylmercaptans als empfehlenswert herausstellte. Die Addition des Methylschwefelchlorids an Crotonsäureester gelang ohne Zusatz eines Lösungsmittels bei -20° glatt. Es entstand in 70-proz. Ausbeute einheitlicher α -Chlor- β -methylmercapto-buttersäureester, der Rest des Ausgangsmaterials konnte zurückgewonnen werden. Der Konstitutionsbeweis wurde auf folgendem Wege geführt: Zunächst wurde das Chlor in der Verbindung mit Kaliumacetat gegen den *O*-Acetyl-Rest ausgetauscht. Der α -Acetoxy- β -methylmercapto-buttersäureester wurde nun mit Lithiumaluminiumhydrid zum 3-Methylmercapto-butandiol-(1.2) reduziert. Dieses ließ sich erwartungsgemäß mit 1 Mol. Perjodsäure unter Bildung von Formaldehyd abbauen, der als Dimedon-Verbindung gefaßt werden konnte.

In analoger Weise wie beim Crotonsäureester ließ sich auch die Anlagerung von Methylschwefelchlorid an γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-ester erzielen, die zum α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäureester (XVI) führte. Die Ausbeute betrug 50 % d.Theorie. Leider erwies sich die Umsetzung dieses Esters mit 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin unter den verschiedensten Bedingungen als nicht möglich, es konnten keine einheitlichen Pteridin-Derivate gefaßt werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft vielmals für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

β -Acetylmercapto-buttersäure: 86 g Crotonsäure (1 Mol) werden mit 92 ccm Thioessigsäure übergossen (1.2 Mol) und 8 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Es werden 152 g (94% d.Th.) β -Acetylmercapto-buttersäure erhalten, Sdp.₃ 128–130°.

¹⁶⁾ Chem. Ber. 80, 379 [1947].

¹⁷⁾ H. Brintzinger, H. Schmahl u. H. Witte, Chem. Ber. 85, 339 [1952]; H. Brintzinger, H. Koddebusch, K.-E. Kling u. G. Jung, ebenda 85, 455 [1952]; H. Brintzinger u. M. Langheck, ebenda 86, 557 [1953].

β -Mercapto-buttersäure-äthylester (VII): 152 g β -Acetylmercapto-buttersäure werden mit 500 ccm wasserfreiem Äthanol und 1 ccm konz. Schwefelsäure 14 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bei der Aufarbeitung werden 110 g (80% d. Th.) Äthylester vom Sdp.₁₂ 69–73° erhalten.

β -Benzoylmercapto-buttersäure-äthylester: 296 g β -Mercapto-buttersäure-äthylester (2 Mol) werden in 700 ccm wasserfreiem Benzol gelöst. Man setzt 140 g frisch dest. Benzoylchlorid hinzu und weiter unter Kühlung 120 ccm trockenes Pyridin, dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Anschließend wird der Ansatz über Nacht stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung ergibt 212 g (84% d. Th.) des Benzoyl-Derivates vom Sdp.₁₅ 186–187°.

β -Äthoxalylmercapto-buttersäure-äthylester (VIII): 64 g β -Mercapto-buttersäure-äthylester werden in 200 ccm Benzol gelöst und mit 28 ccm Äthoxalylchlorid versetzt. Dann werden 28 ccm Pyridin langsam und unter Kühlung zugegeben; dabei scheidet sich ein weißer Niederschlag ab. Man läßt bei Raumtemperatur über Nacht stehen, gibt dann 100 ccm Äther zu und schüttelt zweimal mit je 50 ccm Wasser aus. Die wäsr. Phase wird noch einmal mit 100 ccm Äther ausgezogen und der Extrakt mit der Benzol-Äther-Schicht vereinigt. Nach Trocknen und Vertreiben des Äthers wird destilliert: Sdp.₁₁ 164–165°; Ausb. 53 g (84% d. Th.) einer wasserhellen Flüssigkeit, die sich schon beim Schütteln mit Wasser unter Bildung von β -Mercapto-buttersäureester und Oxalsäure zersetzt.

$C_{10}H_{14}O_6S$ (248.3) Ber. C 48.37 H 6.50 S 12.91 Gef. C 47.96 H 6.66 S 13.12

α -Keto- β -carbäthoxy-thio- γ -valerolacton (IX): Aus 2.56 g fein gepulvertem Natrium (0.11 Mol) und 5.12 g wasserfreiem Äthanol wird in 100 ccm Toluol Natrium-äthylat bereitet. In die kräftig turbinierte Aufschämmung werden bei ca. 37° im Verlauf von 4 Stdn. 24.8 g β -Äthoxalylmercapto-buttersäure-äthylester, in 120 ccm Toluol gelöst, eingetropft. Nach beendeter Zugabe wird 3 Stdn. weitergerührt. Die entstandene rotbraune Lösung scheidet über Nacht eine braune Gallerte ab. Man zersetzt das Reaktionsprodukt mit 100 g Eis, 50 ccm Wasser und 22 ccm Eisessig, trennt die Toluol-Schicht ab und extrahiert die wäsr. Phase noch mit 50 ccm Toluol. Nach Waschen der vereinigten Toluol-Lösungen mit Wasser, Trocknen und Abdestillieren des Toluols wird i. Hochvak. destilliert. Nach einem geringen Vorlauf von β -Mercapto-buttersäure-äthylester geht ein gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 101–105° über, 7.2 g. Im Destillationsgefäß bleibt ein fester Rückstand von 5 g, der nach mehrmaligem Umkristallisieren bei 82–84° schmilzt und sich als γ -Äthoxalyl-crotonsäure-äthylester erweist.

Das erhaltene gelbe Öl wird in 50 ccm Äther aufgenommen und die Lösung mit 100 ccm einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung erschöpfend extrahiert. Das Enol geht dabei mit grüngelber Farbe in die wäsr. Phase über. Sie wird nach mehrmaliger Extraktion mit Äther mit verd. Essigsäure angesäuert und das Enol mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein öliger Rückstand, der beim Stehenlassen bei Zimmertemperatur kristallisiert. Ausb. 500 mg (2.5% d. Th.) farblose Prismen vom Schmp. 47.5–48°. Zum Umkristallisieren eignet sich Petroläther.

Die Verbindung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine blutrote Enolreaktion. Mit Nitroprussidnatrium erfolgt in hydrogencarbonatalkalischer Lösung keine Reaktion, erst nach 5 Min. Erhitzen mit 2 n NaOH wird die Farbreaktion positiv.

$C_8H_{10}O_4S$ (202.2) Ber. C 47.51 H 4.98 S 15.86

Gef. C 47.49 H 5.13 S 15.92 Mol.-Gew. 184 (Rast)

Die Enoltitration ergibt ein Äquiv.-Gew. von 198.

Xanthopterin-essigsäure-(7)-äthylester (X): 2.14 g 2,4,5-Triamino-6-oxy-pyrimidin-hydrochlorid (10 mMol), 1.86 g α -Keto- β -carbäthoxy- γ -valerolacton (10 mMol) und 3.0 g wasserfreies Kaliumacetat (30 mMol) werden in 100 ccm wasserfreiem Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei geht die gelbe Farbe der Lösung allmählich in ein tiefes Braun über. Nach Zugabe von 30 ccm Wasser lösen sich die letzten festen Anteile auf. Das Erhitzen wird dann noch 3 Stdn. fortgesetzt und der Ansatz über Nacht stehengelassen.

Eine dabei entstandene Fällung wird abfiltriert, sie besteht fast ganz aus Isoxanthopterin-essigsäure-(6)-äthylester (XI).

$C_{10}H_{11}O_4N_5$ (265.2) Ber. C 45.28 H 4.18 N 26.41 Gef. C 45.75 H 4.36 N 25.80

Das Filtrat wird i. Vak. weitgehend eingeengt, die Restlösung mit 5 ccm 2*n* HCl versetzt und erschöpfend mit Butanol (200 ccm) extrahiert. Die grün fluoreszierende Butanol-Lösung wird portionsweise mit insgesamt 300 ccm Wasser gewaschen und i. Vak. auf ca. 5 ccm eingeengt. Beim Einengen fällt das Pteridin-Derivat plötzlich aus. Durch Erhitzen mit der Mutterlauge auf 100° und langsames Abkühlen werden kleine gelbe, warzenförmige Kristallaggregate erhalten. Die Ausb. beträgt 60 mg (2.3% d.Th.). Der R_F -Wert in 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung ist 0.16, in Eisessig-Wasser-Butanol (8:1:1) 0.68.

$C_{10}H_{11}O_4N_5$ (265.2) Ber. C 45.28 H 4.18 N 26.41 Gef. C 45.73 H 4.50 N 26.08

Nachweis des Acetaldehyds: Wird bei der oben erwähnten Versuchsanordnung Stickstoff in langsamem Strom durch die Reaktionslösung geleitet, der 2 Waschflaschen mit insgesamt 100 mg Dimedon in 50 ccm Citratpuffer passiert, so beginnt nach 40 Min. in den Vorlagen die Abscheidung von krist. Acetaldimedon. Nach 4 Stdn. werden ca. 50 mg dieser Verbindung vom Schmp. 143° gebildet. Der Misch-Schmp. mit einem authentischen Präparat ergab keine Depression.

Quantitative Bestimmung des Acetaldehyds: An Stelle der Dimedonlösung wird 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ccm Wasser in die Waschflaschen gegeben. Die Reaktionszeit wird auf 12 Stdn. verlängert und danach die in Freiheit gesetzte Salzsäure mit dem Indikator Bromphenolblau titriert. Es werden 42.0 ccm 0.1 *n* NaOH verbraucht, entspr. 185 mg Acetaldehyd (42% d.Th.).

Isoxanthopterin-essigsäure-(6): Ein entspr. Ansatz wie zur Herstellung des Xanthopterin-essigsäure-(7)-äthylesters nur in 20 ccm Eisessig wird 50 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 20 ccm Wasser wird das Erhitzen noch weitere 50 Min. fortgesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Butanol umkristallisiert. Ausb. 110 mg (4.2% d.Th.) farblose Nadelchen. Der R_F -Wert in 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung ist 0.52.

Xanthopterin-essigsäure-(7): 10 mg Xanthopterin-essigsäure-(7)-äthylester werden in 5 ccm 0.5 *n* NaOH 1 Stde. bei 20° stehengelassen. Auf Zusatz von Essigsäure fällt ein rein gelber, mikrokristalliner Niederschlag aus, der den R_F -Wert von 0.66 in 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung zeigt, die Fluoreszenzfarbe ist grün. Beim Erhitzen spaltet die Säure Kohlendioxid ab und liefert 7-Methyl-xanthopterin. Erhitzt man den Ester mit 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf 110–115°, so entsteht 7-Sulfo-methyl-xanthopterin mit dem R_F -Wert 0.74 in 3-proz. Ammoniumchlorid-Lösung (Fluoreszenz grün).

Xanthopterin-essigsäure-(7)-äthylester (X) durch Kondensation mit Oxal-essigester: 2.14 g 2.4.5-Triamino-6-oxy-pyrimidin-hydrochlorid (10 mMol) und 1.88 g Oxalessigsäure-äthylester (10 mMol) werden in einer Mischung von 200 ccm Äthanol und 50 ccm 1 *n* HCl 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung nach Aufbewahren über Nacht erfolgt in entsprechender Weise, wie bei der Kondensation mit dem Valerolacton-Derivat beschrieben ist. Die Ausb. beträgt hierbei 50 mg.

α -Pentensäure-äthylester (XII): 153 g (1.16 Mol) Malonsäure-monoäthylester werden in 100 g wasserfreiem Pyridin gelöst, die Lösung auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 68 g (1.16 Mol) Propionaldehyd versetzt. Nach einiger Zeit beginnt die Kohlendioxid-Entwicklung, die durch Zusatz von 1 g Piperidin stark beschleunigt wird. Um keine Verluste an Propionaldehyd zu haben, wird hinter den mit Kühler versehenen Kolben eine mit Trockeneis gekühlte Vorlage geschaltet. Der abdestillierte Aldehyd wird nach Beendigung der ersten heftigen Gasentwicklung der Reaktionsmischung wieder zugesetzt. Man läßt über Nacht stehen und erwärmt dann noch 4 Stdn. auf 40°. Es wird mit eiskalter Schwefelsäure (50-proz.) angesäuert. Der Pentensäure-ester scheidet sich als gelbes Öl ab. Die wäbr. Phase wird ausgeäthert und die vereinigten

nicht wässrigen Phasen mehrmals mit Hydrogencarbonat-Lösung durchgeschüttelt. Der Äther wird abgedampft und der Ester i. Vak. destilliert, Sdp.₁₁ 48°. Ausb. 123 g (83% d. Th.).

γ -Brom- α -pentensäure-äthylester (XIII): 146 g (1.14 Mol) α -Pentensäure-äthylester und 150 g (0.58 Mol) N -Brom-succinimid werden in 250 ccm Kohlenstofftetrachlorid unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 2 Stdn. ist mit Kaliumjodid kein Bromsuccinimid mehr nachweisbar. Das Gemisch wird erkalten gelassen, das Succinimid abgesaugt und die Flüssigkeit i. Vak. fraktioniert. Es werden 37 g α -Pentensäure-äthylester zurückgewonnen und 150 g (86% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit erhalten mit einem dem α -Pentensäure-äthylester sehr ähnlichen Geruch. Sdp.₁₁ 99°, d_{20}^{20} 1.3284, $n_D^{18.5}$ 1.4889.

$C_7H_{11}O_2Br$ (206.1) Ber. C 40.58 H 5.32 Br 38.82 Gef. C 40.68 H 5.66 Br 38.91

γ -Brom- α -pentensäure: 10 g γ -Brom- α -pentensäure-äthylester werden mit 20 ccm 48-proz. Bromwasserstoffäsure 3 Min. zum Sieden erhitzt und die wässr. Schicht noch heiß abgetrennt. Beim Erkalten scheidet sich daraus die Säure in farblosen Nadeln ab und wird aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 85°.

$C_5H_7O_2Br$ (179.0) Ber. Br 44.65 Gef. Br 44.81

γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-äthylester (XIV): In eine Mischung von 150 g (0.725 Mol) γ -Brom- α -pentensäure-äthylester und 300 ccm Benzol wird unter Rühren eine Lösung von 83 g (0.725 Mol) Kaliumthioacetat in 300 ccm Methanol eingetropft. Dabei beginnt bereits nach wenigen Minuten die Abscheidung von Kaliumbromid. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und das Filtrat von dem abgeschiedenen Salz auf dem Wasserbade eingedampft. Sobald das Methanol entfernt ist, scheidet sich eine kleine Menge nicht umgesetzten Kaliumthioacetats aus, die nach Zusatz von etwas Benzol abgesaugt wird. Nach Entfernung des Benzols wird i. Vak. bei 0.1 Torr destilliert. Es werden 141 g (96.5% d. Th.) einer farblosen, ölichen Flüssigkeit von schwachem, aber anhaftendem Geruch erhalten. Sdp.₁ 92°, d_{20}^{20} 1.0880, $n_D^{18.5}$ 1.4963.

$C_9H_{14}O_3S$ (202.3) Ber. C 53.47 H 6.93 S 15.84 Gef. C 53.56 H 7.13 S 15.91

Permanganat-Oxydation: Die Substanz wird mit wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt und dabei unter Kühlung Kaliumpermanganat-Lösung bis zur bleibenden Violettfärbung zugetropft. Es wird mit Essigsäure neutralisiert und das überschüss. Permanganat mit etwas Wasserstoffperoxyd zerstört. Die Lösung wird alkalisch gemacht, um den entstandenen Oxalsäureester zu verseifen, es wird wieder angesäuert und die gebildete Oxalsäure mit Calciumchlorid als Calciumsalz gefällt. Ausb. 70% d. Theorie.

[2,5-Dimethyl-dithian-(1.4)]-diessigsäure-(3.6) (XV): 85 g (0.42 Mol) γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-äthylester werden unter Kühlung in einer Stickstoff-Atmosphäre zu einer Lösung von 67 g Natriumhydroxyd (1.68 Mol) in 400 ccm Methanol gegeben. Die Mischung erwärmt sich beträchtlich, so daß gekühlt werden muß. Nach 24 Stdn. wird die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Mischung mit verd. Schwefelsäure unter Kühlung angesäuert. Dabei scheidet sich freie Säure als schweres, dunkles Öl ab, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt eine dunkle viscose Flüssigkeit zurück, aus der sich am anderen Morgen Kristalle abgeschieden haben, die beim Aufnehmen in Benzol ungelöst zurückbleiben. Beim Umkristallisieren aus Methanol/Wasser werden feine farblose Nadeln erhalten, die in Methanol leicht löslich sind, schwer in Wasser und Essigester und sich als nahezu unlöslich erweisen in Benzol und Chloroform. Sie sublimieren bei 200° und schmelzen im geschlossenen Röhrchen bei 275°.

$C_{10}H_{16}O_4S_2$ (264.4) Ber. C 45.45 H 6.07 S 24.24

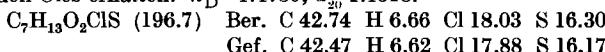
Gef. C 45.60 H 6.17 S 24.24 Mol.-Gew. 259 (Rast)

Die Titration mit n_{10} NaOH ergibt ein Äquiv.-Gew. von 132, ber. 132.

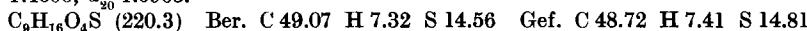
Dimethyldisulfid: In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und wirksamen Rührer werden zu einer Lösung von 120 g (3 Mol) Natriumhydroxyd in 360 ccm

Wasser bei Zimmertemperatur 73 g (1 Mol) Methylrhodanid auf einmal unter kräftigem Rühren zugegeben. Die Mischung erwärmt sich nach einiger Zeit und muß gekühlt werden. Sobald die Wärmeentwicklung nachläßt, wird noch 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird das Dimethyldisulfid mit Wasserdampf abdestilliert. Sobald kein Dimethyldisulfid mehr übergeht, wird unter Rühren 3-proz. Wasserstoffperoxyd zu der siedenden Lauge zugetropft und laufend weiterdestilliert, bis kein neu gebildetes Disulfid mehr erscheint. Das Destillat wird mit etwas Natronlauge und Wasserstoffperoxyd geschüttelt, das Disulfid im Scheidetrichter abgetrennt und destilliert. Sdp. 108–109°, Ausb. 38 g (81% d. Th.).

α -Chlor- β -methylmercapto-buttersäure-äthylester: In 34 g (0.3 Mol) Crotonsäure-äthylester werden bei –20° unter kräftigem Rühren 24.5 g (0.3 Mol) frisch hergestelltes Methylschwefelchlorid im Laufe 1 Stde. eingetropft. Nach mehrstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet ist. Das anfangs farblose Reaktionsprodukt färbt sich dabei dunkel. Es wird i. Vak. destilliert, dabei geht die gesuchte Verbindung bei 68–72°/1 Torr über. Es werden 42 g (72% d. Th.) in Form eines wasserhellen, angenehm esterartig riechenden Öles erhalten. $n_{D}^{19.5}$ 1.4759, d_{20}^{20} 1.1318.

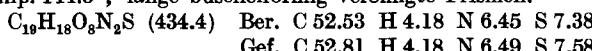


α -Acetoxy- β -methylmercapto-buttersäure-äthylester: Zu einer siedenden Lösung von 27 g (0.28 Mol) Kaliumacetat in 135 ccm Eisessig werden 40 g (0.2 Mol) α -Chlor- β -methylmercapto-buttersäure-äthylester auf einmal zugegeben. Die Mischung trübt sich bald unter Abscheidung von Kaliumchlorid. Nach 3stdg. Sieden wird der Eisessig zum größten Teil unter vermind. Druck abdestilliert, der verbleibende Rückstand in Wasser eingetragen und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach Waschen der äther. Lösung mit Hydrogencarbonat-Lösung und Trocknen wird der Äther abgedampft und der Rückstand destilliert. Es geht bei 65–68°/1 Torr ein wasserhelles Öl über, das sich im Geruch und Siedepunkt nicht vom Ausgangsmaterial unterscheidet. $n_{D}^{20.2}$ 1.4600, d_{20}^{20} 1.0905.



3-Methylmercapto-butandiol-(1.2): In eine Suspension von 5 g (0.13 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm Äther werden unter Rühren 20 g (0.091 Mol) α -Acetoxy- β -methylmercapto-buttersäure-äthylester so langsam eingetropft, daß der Äther gerade siedet. Nach dem Zugeben wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. weitergerührt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zutropfen von wasserfreiem Äthanol unter Kühlung zerstört und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ccm wasserfreiem Äthanol aufgenommen und mit Äthanol. Phosphorsäure neutralisiert. Es entsteht ein dicker Niederschlag von Phosphaten, der abgesaugt und gründlich mit wasserfreiem Äthanol ausgewaschen wird. Das Filtrat wird nach Entfernung des Äthans i. Vak. destilliert. Es werden 7 g (56% d. Th.) einer bei 110°/1 Torr siedenden, durchdringend nach Rettig riechenden Flüssigkeit erhalten, die mit Wasser und mit Äther mischbar ist.

Das Bis-*p*-nitrobenzoat, aus *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol bereitet, zeigt den Schmp. 144.5°; lange büschelförmig vereinigte Prismen.



Perjodsäure-Oxydation: 0.5 g des Glykols in 10 ccm Wasser werden mit einer Lösung von 1 g Natriumperjodat in verd. Schwefelsäure versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. stehen gelassen. Dann wird tropfenweise Schweflige Säure bis zur völligen Entfärbung des Jods zugesetzt. Es wird eine 10-proz. Lösung von Dimedon in Methanol zugegeben und 10 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein Kristallisat aus, das aus Isopropanol umkristallisiert wird. Es schmilzt bei 189°, und der Misch-Schmp. mit authent. Formaldehyd-Dimedon-Verbindung zeigte keine Depression. Aus dem quantitativen Perjodsäure-Verbrauch ergibt sich ein Mol.-Gew. von 135, ber. 136.

α -Chlor- β -methylmercapto- γ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester (XVI): Zu 81 g (0.4 Mol) γ -Acetylmercapto- α -pentensäure-äthylester werden bei -20° unter kräftigem Rühren 33 g (0.4 Mol) frisch hergestelltes Methylschwefelchlorid tropfenweise innerhalb von 2 Stdn. gegeben und das Gemisch noch einige Stunden gerührt. Dann wird i. Vak. der Wasserstrahlpumpe auf 100° erhitzt, um aus Nebenreaktionen herrührenden Chlorwasserstoff zu entfernen. Es wird bei 0.01 Torr destilliert. Es ist darauf zu achten, daß durch sehr gutes Vakuum die Destillationstemperatur nicht über 100° ansteigt. Ausb. 57 g (50% d. Th.) einer hellgelben, viscosen Flüssigkeit vom Sdp._{0.01} 97°. Der Geruch ist dem Ausgangsmaterial ähnlich, aber wesentlich schwächer. Es gelang auch durch mehrmalige Destillation nicht, die Verbindung völlig farblos zu erhalten. 22 g (27 d. Th.) des Ausgangsmaterials werden zurückgewonnen. d_{20}^{20} 1.2046, $n_{D}^{15.5}$ 1.5196.

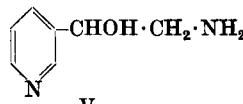
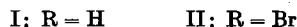
$C_{10}H_{17}O_3ClS_2$ (284.8) Ber. C 42.13 H 6.02 Cl 12.45 S 22.51
Gef. C 41.80 H 5.95 Cl 12.05 S 23.18

180. Alfred Dornow und Hans Theidel: Neuere Ergebnisse bei Hydrierungen von α -Ketonitrilen und Isonitrosoketonen mit Lithiumaluminiumhydrid (Reduktionen mit $LiAlH_4$, IX. Mitteil.)¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]
(Eingegangen am 4. Mai 1955)

Die Umsetzung von α -Ketonitrilen und Isonitrosoketonen mit $LiAlH_4$ führt in guter Ausbeute zu den entsprechenden Aminoalkoholen. Die partiellen Reduktionen von α -Ketonitrilen bei tieferer Temperatur ergaben als Nebenprodukt *N*-acylierte Aminoalkohole, eine Feststellung, die uns veranlaßte, α -Ketonitrile als spezifische Acylierungsmittel für Aminogruppen einzuführen. Als Nebenprodukte bei der partiellen Reduktion von Isonitrosoketonen entstehen *N*-Oximäther.

Zur Darstellung von Aminoalkoholen vom Typ des Phenyläthanolamins (2-Amino-1-phenyl-äthanol-(1)) – die pharmakologisch von Interesse sind – haben wir α -Ketonitrile und Isonitrosoketone mit Lithiumaluminiumhydrid in indifferenten Lösungsmitteln vollständig hydriert. Dieses Verfahren²⁾ hat gegenüber den älteren Methoden den Vorteil der experimentellen Einfachheit. Auf diese Weise wurden folgende reinen primären Amine erhalten: Phenyläthanolamin (I); [4-Brom-phenyl]-äthanolamin (II); [4-Methoxy-phenyl]-äthanolamin (III); [4-Fluor-phenyl]-äthanolamin (IV); Pyridyl-(3)-äthanolamin (V).



Wir wollten nun prüfen, ob es möglich ist, durch partielle Reduktion von α -Ketonitrilen mit Lithiumaluminiumhydrid in indifferenten Lösungsmitteln bei niedriger Temperatur zu den sonst schwer zugänglichen α -Oxyaldehyden

¹⁾ VIII. Mitteil.: A. Dornow u. K. J. Fust, Chem. Ber. 87, 985 [1954].

²⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 887652 vom 28. 10. 1951; Klasse 12q; Gruppe 3221.