

N,N-Dimethyl-4-skatyl-anilin (IIb)

Zur Lösung von 4.7 g (0.04 Mol) Indol, 4.84 g (0.04 Mol) Dimethylanilin und 0.43 g (0.004 Mol) Methylanilin in 10 ccm Eisessig ließ man bei 0–5° unter heftigem Rühren 0.04 Mol 35-proz. Formalin-Lösung zutropfen. Dann bewahrte man das Reaktionsgemisch über Nacht auf, versetzte mit 50 ccm Wasser, machte mit 5*n*HCl stark sauer und schüttelte mit Äther aus. Beim Alkalischmachen der wässr. Phase erhielten wir 6.0 g (60% d.Th.) Base vom Schmp. 83 bis 120°, aus der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol reines IIb vom Schmp. 141–142° erhalten wurde; keine Schmp.-Erniedrigung mit einem authent.¹⁾ Präparat vom gleichen Schmelzpunkt. Ohne Methylanilin erhielten wir, wie schon früher¹⁾ berichtet, kein IIb.

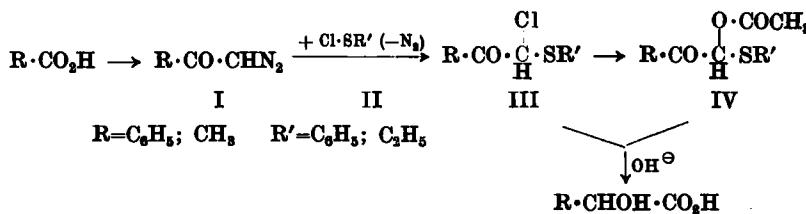
287. Friedrich Weygand und Hans Jürgen Bestmann: Eine neue Synthese von homologen α -Oxysäuren aus Carbonsäuren

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 30. September 1955)

Aus Carbonsäuren erhält man über die Diazoketone mit organischen Schwefelchloriden α -Halbmercaptalchloride der α -Ketoaldehyde, die als solche oder besser nach der Überführung in α -Halbmercaptal-acetoxy-Verbindungen mit verd. Laugen α -Oxysäuren liefern.

Kürzlich haben wir über die Umsetzung von Diazoketonen (I) mit Aryl- bzw. Alkyl-schwefelchloriden (II) zu α -Halogen- α -[aryl- bzw. alkyl-mercapto]-ketonen (III) berichtet¹⁾. Diese Reaktionen gehen äußerst leicht vor sich. Die Verbindungen der Konstitution III sind recht vielseitig verwendbar. Zunächst sei eine neuartige Synthese von homologen α -Oxysäuren entsprechend der nachstehend aufgeführten Reaktionsfolge beschrieben.



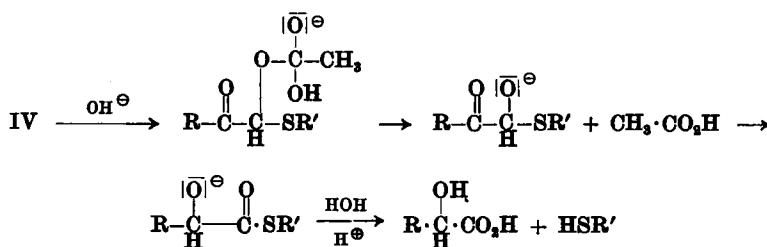
Während die Halbmercaptalchloride der α -Ketoaldehyde (III) mit Wasser zu α -Ketoaldehyden und deren Mercaptalen reagieren¹⁾, vollzieht sich in alkalischem Medium z. T. intramolekulare Disproportionierung zur α -Oxysäure. So erhält man aus 1-Chlor-1-äthylmercapto-acetophenon (aus Diazo-acetophenon und Äthylschwefelchlorid²⁾) in 1*n* NaOH Mandelsäure in 65-proz. Ausbeute neben Phenylglyoxal-diäthylmercaptal. Da dessen Bildung auf einer

¹⁾ F. Weygand u. H. J. Bestmann, Z. Naturforsch. **10b**, 296 [1955].

²⁾ H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch u. K.-E. Kling, Chem. Ber. **83**, 87 [1950]; H. Brintzinger u. M. Langheck, Chem. Ber. **86**, 557 [1953].

Reaktion bereits abgespaltenen Äthylmercaptans mit dem Ausgangsmaterial beruht, haben wir in einem anderen Falle, nämlich dem 1-Chlor-1-äthyl-mercapto-aceton¹⁾ bzw. dem 1-Chlor-1-phenylmercapto-aceton¹⁾, zunächst durch Umsetzung mit Natriumacetat in Eisessig-Acetanhydrid das 1-Acetoxy-1-[äthyl- bzw. phenyl-mercapto]-aceton (entspr. IV) dargestellt und sodann erst mit Alkali behandelt. Hierbei tritt infolge Verseifung des Acetoxyrestes keine Reaktion mehr mit dem abgespaltenen Mercaptan ein, und die Ausbeute an Milchsäure wird quantitativ³⁾. Es ist zu erwarten, daß die Synthese von vielen homologen α -Oxysäuren von Carbonsäuren möglich ist, sofern sich die Diazoketone herstellen lassen. Einige besonders interessierende Beispiele werden z. Zt. bearbeitet.

Kürzlich konnte V. Franzen⁴⁾ zeigen, daß Phenylglyoxal und Methylglyoxal in alkoholischer Lösung oder in wäßrigem Medium bei p_H 7.5 in Gegenwart von *N*-Dialkyl-cysteamin in die α -Oxysäure-ester bzw. die α -Oxysäuren umgelagert werden. Die gleichen Ergebnisse wurden mit Äthylmercaptan und einem tert. Amin erhalten. Bemerkenswert ist, daß bei Ausführung der Reaktion in schwerem Wasser kein Deuterium fest eingebaut wird. Es findet also bei der Dismutierung eine Hydridionen-Wanderung statt, und Reaktionsmechanismen, bei denen Enolformen angenommen werden, sind ausgeschlossen. Demnach kann der quantitative Übergang von 1-Acetoxy-1-äthyl-mercapto-aceton in Milchsäure in verd. Lauge folgendermaßen formuliert werden:



Durch die OH-Ionen erfolgt zunächst Verseifung der Acetoxygruppe, wobei sich die für die Hydrid-Verschiebung erforderliche negative Ladung am „aldehydischen“ Sauerstoffatom zwangsläufig ergibt. Die Annahme einer Hydrolyse bis zu freiem Methylglyoxal ist unnötig.

In letzter Zeit ist ferner die Umwandlung von α -Ketoaldehyden in α -Aminosäuren in Gegenwart von SH-Verbindungen und Ammoniumsalzen von Th. Wieland und Mitarbb.⁵⁾ aufgefunden worden, eine bemerkenswerte Reaktion, die mit 20 bis 40 % Ausb. verläuft. Auch hierbei sind Halbmercaptale zweifelsohne Zwischenprodukte. Da unsere Verbindungen vom Typ III oder IV in engstem Zusammenhang mit den von Wieland formulierten

³⁾ In wäßrigem Eisessig findet wie bei der Chlor-Verbindung Umsetzung zu Methylglyoxal und Methylglyoxal-mercaptal statt. ⁴⁾ Chem. Ber. 88, 1361 [1955].

⁵⁾ Th. Wieland, G. Pfleiderer u. J. Franz, Angew. Chem. 66, 297 [1954]; Th. Wieland, J. Franz u. G. Pfleiderer, Chem. Ber. 88, 641 [1955].

Zwischenprodukten stehen, haben wir an einem Beispiel, dem 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton, die Umwandlung in Alanin untersucht. Wir erhielten bisher maximal 18 % d.Th. an Alanin⁶⁾ mit Ammoniumacetat in Wasser. Pyridinzusatz setzte die Ausb. auf die Hälfte herab, und in wäßrigem Ammoniak entstand kein Alanin mehr, da offenbar die Milchsäurebildung zu schnell verläuft.

Beschreibung der Versuche

1. 1-Acetoxy-1-phenylmercapto-aceton (IV, R=CH₃, R'=C₆H₅): 8 g α -Chlor- α -phenylmercapto-aceton¹⁾ wurden in 10 ccm Eisessig und 15 ccm Acetanhydrid gelöst. Nach der Zugabe von 3.3 g wasserfreiem Natriumacetat in 5 ccm Eisessig wurde kurz erwärmt, 12 Stdn. stehengelassen und noch 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Abtrennen vom gebildeten Natriumchlorid, Abdestillieren der Lösungsmittel, Aufnehmen in Äther, Filtrieren und Entfernen des Äthers wurde i. Vak. destilliert. Sdp._{0,01} 118°. Gelbliches Öl, Ausb. 8.1 g (91 % d. Th.).

C₁₁H₁₂O₃S (224.3) Ber. C 58.91 H 5.39 S 14.30 Gef. C 58.92 H 5.53 S 14.48

2. 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton (IV, R=CH₃, R'=C₂H₅): Analog 1. aus 11.3 g α -Chlor- α -äthylmercapto-aceton in 20 ccm Eisessig und 20 ccm Acetanhydrid mit 6.1 g wasserfreiem Natriumacetat durch 12stdg. Stehenlassen bei 20° und 2stdg. Erhitzen auf 100°. Farblose Flüssigkeit. Sdp.₅ 94°. Ausb. 9.8 g (75 % d. Th.).

C₇H₁₂O₃S (176.1) Ber. C 47.73 H 6.82 S 18.20 Gef. C 47.89 H 6.89 S 18.94

3. Milchsäure aus 1-Acetoxy-1-phenylmercapto-aceton: 0.402 g 1-Acetoxy-1-phenylmercapto-aceton wurden in 20 ccm *n* NaOH 1 Stde. geschüttelt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das ausgefallene Diphenyldisulfid (Schmp. 61°) abfiltriert und das nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure frei gewordene Thiophenol durch Ausäthern entfernt. Milchsäure wurde papierchromatographisch identifiziert und quantitativ⁷⁾ bestimmt. Ausb. 0.159 g (98.5 % d. Th.).

4. Milchsäure aus 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton: 0.590 g 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton wurden mit 15 ccm *n* NaOH bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde mit verd. Schwefelsäure auf *p*_H 3 gebracht und das frei gewordene Äthylmercaptan durch Kochen verjagt. Ausb. 0.301 mg Milchsäure (100 % d. Th.).

5. Methylglyoxal und Methylglyoxal-diäthylmercaptal aus 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton: 8 g 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton wurden in 10 ccm Eisessig und 3 ccm Wasser gelöst. Die Lösung färbte sich allmählich gelb. Nach 12 Stdn. wurden i. Vak. destilliert, wobei zunächst Wasser und Essigsäure übergingen, die ab 40° Badtemperatur durch Methylglyoxal stark gelb gefärbt waren. Dieses wurde im Destillat als 2,4-Dinitrophenylhydrazon gefällt; Schmp. und Misch-Schmp. bei 298° nach Umkrist. aus Nitrobenzol. Der Rückstand (Sdp.₁₈ 120°) stellte Methylglyoxal-diäthylmercaptal dar (3.8 g) (94 % d. Th., ber. auf 1:1-Rildung der beiden Verbindungen). Charakterisierung als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (s. 6).

6. Methylglyoxal-diäthylmercaptal-2,4-dinitrophenylhydrazon: Man löste 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Eisessig, fügte das Methylglyoxal-diäthylmercaptal¹⁾ hinzu und erwärmt, gab 0.1 *n* HCl hinzu und erwärmt abermals. Es trat starker Äthylmercaptangeruch auf. Der hellrote Niederschlag wurde abfiltriert und mit Äthanol ausgekocht. Vom schwerlöslichen Methylglyoxal-bis-2,4-dinitrophenylhydrazon wurde abfiltriert. Aus der Lösung kristallisierte die gesuchte Verbindung in orangefarbenen großen Blättchen. Schmp. 105°.

C₁₃H₁₈O₄N₄S₂ (358.4) Ber. C 43.56 H 5.06 N 16.63 S 17.89
Gef. C 43.06 H 4.86 N 16.62 S 18.06

⁶⁾ Als *N*-Dinitrophenyl-alanin isoliert.

⁷⁾ Vergl. K. Hinsberg u. K. Lang, Medizinische Chemie f. d. klin. u. theoret. Gebrauch. 2. Aufl. S. 116, Urban & Schwarzenberg.

7. Methylglyoxal-diäthylmercaptal-oxim: Zur Lösung von 9 g Methylglyoxal-diäthylmercaptal und 4 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ccm Methanol gab man portionsweise 2 g Natriumhydroxyd in 50 ccm Methanol. Mit der Zugabe einer neuen Portion Lauge wurde immer solange gewartet, bis der p_H -Wert der Lösung wieder auf 3 gefallen war. Sobald kein Absinken des p_H -Wertes mehr auftrat, wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht und dann neutralisiert. Aufarbeitung durch Abdestillieren des Methanols, Aufnehmen in Äther, Entfernung des Kochsalzes. Nach einer Destillation bei 102–103°/0.01 Torr kristallisierte die Verbindung beim stärkeren Abkühlen. Schmp. 34°. Ausb. 9 g (92% d. Th.).

$C_7H_{15}ONS_2$ (193.2) Ber. C 43.49 H 7.82 N 7.25 S 33.17

Gef. C 43.69 H 8.00 N 7.23 S 33.04

8. α -Chlor- α -äthylmercapto-acetophenon (III, R=C₆H₅, R'=C₂H₅): Zur Lösung von 12 g Diazoacetophenon in 75 ccm absol. Äther wurden bei 0–5° langsam 7.9 g Äthylschwefelchlorid gegeben, wobei sich lebhaft Stickstoff entwickelte. Nach 2 Stdn. bei Zimmertemperatur wurde der Äther im Vak. entfernt. Das zurückgebliebene hellbraune Öl (Ausb. an Rohprodukt quantitativ) spaltete schon nach kurzer Zeit unter Dunkelfärbung Chlorwasserstoff ab und wurde daher nicht analysiert.

9. Mandelsäure aus α -Chlor- α -äthylmercapto-acetophenon: 3 g α -Chlor- α -äthylmercapto-acetophenon (Rohprodukt) wurden 2 Stdn. mit n KOH geschüttelt, worauf 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt wurde. Nach dem Ausäthern und Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand in Isopropylalkohol aufgenommen. Bei –50° kristallisierte Phenylglyoxal-diäthylmercaptal (Schmp. und Misch-Schmp. 33°) aus. Die wässrige Schicht wurde mit Salzsäure auf p_H 1 gebracht und eingedampft. Die mit Äther extrahierte Mandelsäure wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (65.5% d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. 118°.

10. Phenylglyoxal-diäthylmercaptal: 10 g α -Chlor- α -äthylmercapto-acetophenon (Rohprodukt) wurden mit 3 g Äthylmercaptan in 10 ccm Benzol 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Benzols kristallisierte der Rückstand bei –30°. Aus Isopropylalkohol talgartige Schuppen. Schmp. 33°. Ausb. 9.3 g (83% d. Th.).

$C_{12}H_{16}OS_2$ (240.4) Ber. C 59.96 H 6.71 S 26.68 Gef. C 59.81 H 6.71 S 26.50

11. Bildung von Alanin aus 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton: Die Lösung von 0.40 g 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton und 1 g Ammoniumacetat in 10 ccm Wasser wurde 48 Stdn. lang geschüttelt. Nach heißer alkalischer und saurer Behandlung konnte Alanin papierchromatographisch identifiziert werden. Mit Hilfe von 1-Fluor-2,4-dinitro-benzol wurden 0.11 g (18% d. Th.) an *N*-2,4-Dinitrophenyl-alanin isoliert. Schmp. und Misch-Schmp. 167°⁵.

Führte man den gleichen Versuch so aus, daß bei Versuchsbeginn Pyridin bis zum Erreichen einer klaren Lösung zugesetzt wurde, so fiel die Ausbeute an Alanin auf 9.8%.