

THEODOR WIELAND und JOSEF STÄRK<sup>1)</sup>

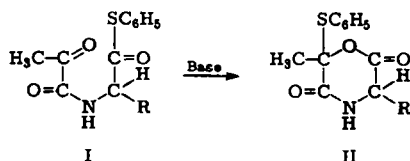
## Thioarylwanderung bei Oxocarbonsäure-thioestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 3. April 1963)

Eine früher bei *N*-Pyruvyl-aminosäure-thiophenylestern (I) beobachtete, basen-katalysierte Umlagerung zu 2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-morpholin (II) findet spontan am 4,5-Dioxo-capronsäure-thiophenylester (VIa), dem rein aliphatischen Vorbild dieser Dicarbonylverbindungen, unter Bildung von 2-Phenylmercapto-2-methyl-3,6-dioxo-tetrahydropyran (VIII) statt. Eine isolierte Carbonylgruppe in 4- oder 5-Stellung veranlaßt die Umlagerung nicht, ebensowenig die Nachbarschaft einer Methoximinogruppe zur Carbonylgruppe. — In Gegenwart von <sup>35</sup>S-haltigem Thiophenol nimmt das früher untersuchte Dioxomorpholin II bei seiner Bildung aus I nur so viel <sup>35</sup>S auf, wie er auch durch basenkatalysierten Austausch an der Thiophenylestergruppierung einer nicht umlagerungsfähigen Vergleichssubstanz eingebaut wird, nämlich ca. 23 statt 50% bei totalem Austausch. Dadurch erhält der früher vorgeschlagene Abrollmechanismus eine Stütze.

Vor einiger Zeit stellten TH. WIELAND, B. HEINKE und K. H. SHIN<sup>2)</sup> fest, daß *N*-Pyruvyl-aminosäure-thiophenylester (I) in Gegenwart von schwachen Basen eine Isomerisierung erleiden. Als äußerst wahrscheinliche Umlagerungsprodukte treten hierbei 2-Phenylmercapto-3,6-dioxo-morpholine (II) auf, wie hauptsächlich aus den IR-Spektren abgeleitet wurde.

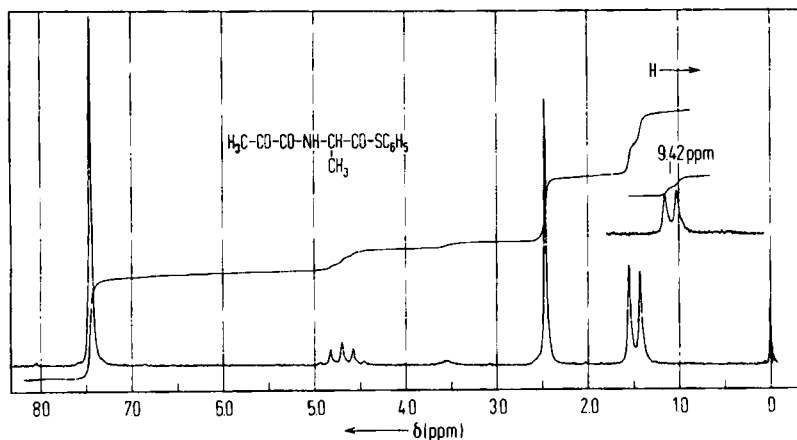


Durch Protonenresonanzspektroskopie konnte nun für die damalige Vermutung ein weiterer Anhaltspunkt gewonnen werden. In den NMR-Spektren des Alaninderivats (I, R = CH<sub>3</sub>) und seines Umlagerungsprodukts (II, R = CH<sub>3</sub>) zeigen sich gleichartige Signale, die den korrekten Protonenanzahlen entsprechen, doch muß die vom Pyruvylrest aus I stammende Methylgruppe (Signal ihrer Protonen bei 2.47 ppm in Abbild. 1) in II eine andere Umgebung haben, da ihre Protonen dort ein Dublett bei 1.40 ppm geben (Abbild. 2).

Um den Bereich der Umlagerungsreaktion abzustecken, wurden jetzt die Versuche auf Pyruvylalanin-thioäthylester (SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> statt SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> in I) und vor allem auf nur kohlenstoffhaltige Ketten ausgedehnt. Hier prüften wir, ob der Thiophenylester

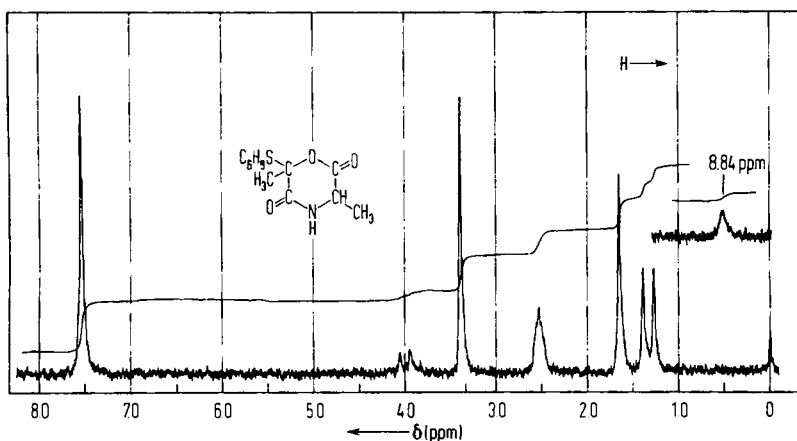
<sup>1)</sup> Dissertat. J. STÄRK, Univ. Frankfurt a. M. 1963, D. 30.

<sup>2)</sup> Chem. Ber. 93, 3027 [1960].



Abbild. 1. NMR-Spektrum von *N*-Pyruvylalanin-thiophenylester (I).

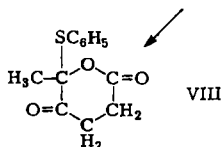
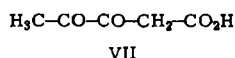
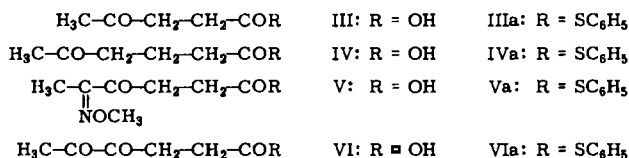
Probe ist in  $\text{D}_3\text{C}-\text{SO}-\text{CD}_3$  gelöst. Spektrumamplitude = 1.25. Singulett von  $\text{CH}_3-$  des Pyruvylrests bei 2.47 ppm. Dublett von  $-\text{NH}-$  bei 9.42 ppm,  $J = 8.0$  Hz. Quintett der Methingruppe (Ala) bei 4.73 ppm,  $J = 7.0$  Hz. Dublett von  $\text{CH}_3-$  (Ala) bei 1.50 ppm,  $J = 7.5$  Hz. Singulett von  $\text{C}_6\text{H}_5-$  bei 7.45 ppm. Verhältnis der Protonen durch Integration:  $\text{C}_6\text{H}_5- : \text{>CH}- : \text{CH}_3- : -\text{NH}- : \text{CH}_3- = 5.0 : 1.0 : 3.1 : 1.0 : 3.1$



Abbild. 2. NMR-Spektrum von 2-Phenylmercapto-2,5-dimethyl-3,6-dioxo-morpholin (II). Probe ist in  $\text{D}_3\text{C}-\text{SO}-\text{CD}_3$  gelöst. Spektrumamplitude = 10. Singulett von  $\text{C}_6\text{H}_5-$  bei 7.55 ppm. Singulett von  $\text{CH}_3-$  an C-2 bei 1.65 ppm. Singulett von  $-\text{NH}-$  bei 8.84 ppm. Dublett der Methingruppe C-5 bei 4.00 ppm,  $J = 7.0$  Hz. Dublett von  $\text{CH}_3-$  an C-5 bei 1.40 ppm,  $J = 7.0$  Hz. Das Singulett bei 2.53 ppm zeigt den Restwasserstoff des Deuterio-dimethylsulfoxyds an, das Singulett bei 3.41 ppm Spuren Wasser. Bei einer Spektrumamplitude von 10, die hier wegen der geringen Löslichkeit der Probe erforderlich ist, kommen die Verunreinigungen des Lösungsmittels zum Vorschein, während sie bei einer Amplitude von 1.25 (Abbild. 1) noch kaum zu sehen sind. — Verhältnis der Protonen durch Integration:

$$\text{C}_6\text{H}_5- : \text{CH}_3(2) : -\text{NH}- : \text{>CH}- : \text{CH}_3(5) = 5.0 : 3.0 : 0.9 : 1.1 : 3.2$$

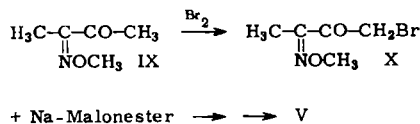
(IIIa) der Lävulinsäure (III), der Thiophenylester IVa der 5-Oxo-capronsäure IV, der Thiophenylester Va der 4-Oxo-5-methoximino-capronsäure V und der Thiophenylester VIa der 4.5-Dioxo-capronsäure VI die basenkatalysierte Umlagerung erleiden.



Wir fanden, daß die Thioäthylgruppe im erwähnten Thioäthylester nicht wandert. Weiterhin tritt weder beim Lävulinsäure-thiophenylester (IIIa), noch beim Homologen IVa Umlagerung ein, was auf zu geringe Elektrophilie des Kohlenstoffs der isolierten Ketogruppe schließen läßt. Deshalb versuchten wir, durch Einführung einer benachbarten Carbonylgruppe die Bedingungen wie in der Dioxoverbindung I zu schaffen und 3.4-Dioxo-pentansäure (Diacetyl-carbonsäure, VII), eine literaturbekannte<sup>3)</sup> Verbindung, herzustellen. Beim Nacharbeiten der Ozonisierung von 3-Benzyliden-lävulinsäure konnten wir aber, auch mit Ozonunterschluß, nur Malonsäure<sup>4)</sup> erhalten, die neben Essigsäure auf dem Weg einer — bei uns überwiegenden — anomalen Ozonspaltung gebildet wird.

Der Thiophenylester Va der Methoximinoverbindung V, die bei den Bemühungen zur Synthese von VI anfiel, lagert sich mit Basen nicht um. Eine außerordentlich rasche Umlagerung hingegen zeigt der Thiophenylester VIa, der sich garnicht als solcher, sondern nur in Form seines Umlagerungsprodukts 2-Phenylmercapto-2-methyl-3.6-dioxo-tetrahydropyran (VIII) fassen läßt.

Die Verknüpfung der verschiedenen Oxosäuren mit Thiophenol erfolgte in allen Fällen nach der Phosphoroxchlorid-Methode<sup>5)</sup>, ebenso die Acylierung von DL-Alanin-thioäthylester mit Brenztraubensäure. Von den längeren Oxosäuren war außer der Lävulinsäure (III) auch die 5-Oxo-capronsäure (IV) bekannt<sup>6)</sup>. Die 5-Methoximinosäure V bereiteten wir aus Na-Malonester und Bromdiacetyl-monoximmethyl-



<sup>3)</sup> C. HARRIES und K. KIRCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1651 [1907].

<sup>4)</sup> C. HARRIES und K. KIRCHER, Liebigs Ann. Chem. **374**, 352 [1910].

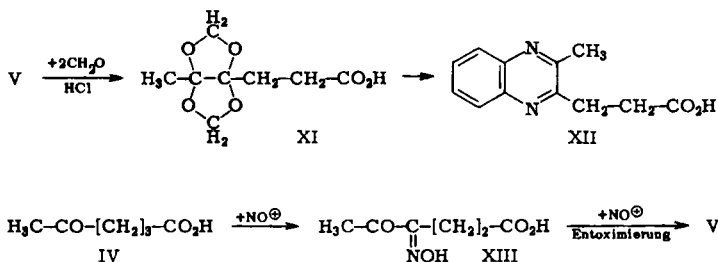
<sup>5)</sup> TH. WIELAND, K. H. SHIN und B. HEINKE, Chem. Ber. **91**, 483 [1958]; TH. WIELAND und B. HEINKE, Liebigs Ann. Chem. **599**, 70 [1956].

<sup>6)</sup> S. bei F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 1676 [1955].

äther (X), der durch Bromieren des Monoximmethyläthers IX<sup>7)</sup>, ähnlich wie beim Monoxim<sup>8)</sup>, gut erhältlich ist.

Daß bei dieser Bromierung die dem CO benachbarte Methylgruppe reagiert, ist von vorneherein wahrscheinlich. Das NMR-Spektrum von X, das im Vergleich mit Diacetyl (Singulett der CH<sub>3</sub>-Protonen bei 2.26 ppm) und Diacetyl-monoximmethyläther (IX) [Singulette bei 1.83 ppm (H<sub>3</sub>C—C=N—), 2.28 ppm (H<sub>3</sub>C—C=O) und 4.05 ppm (H<sub>3</sub>C—O—)] aufgenommen wurde, zeigt dementsprechend kein Signal bei 2.25 ppm (H<sub>3</sub>C—C=O ist verschwunden), aber das des H<sub>3</sub>C—C=N— bei 1.83 ppm.

Ursprünglich war geplant, durch Abspaltung der Methoximinogruppe aus V die Dioxoverbindung VI herzustellen, doch bereitete diese Operation große Schwierigkeiten. Bei Hydrolyseversuchen mit Säure in der Hitze trat Zersetzung ein, deshalb wurde, ähnlich wie bei R. FISCHER und TH. WIELAND<sup>9)</sup>, die Umoximierung auf Formaldehyd in Gegenwart von Salzsäure bei Raumtemperatur versucht. Hierbei wurde eine Säure C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> isoliert, die beim Erwärmen mit 4*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Formaldehyd abspaltete, wonach aus der Lösung mit *o*-Phenylendiamin 2-Methyl-chinoxalin-propionsäure-(3) (XII) erhalten werden konnte. Es dürfte sich dabei um das Doppelketal XI handeln, das aber in so schlechter Ausbeute entsteht, daß die weitere Verfolgung dieses Weges nicht lohnend war.



In etwas ergiebigerer Weise kamen wir schließlich von der bekannten<sup>10)</sup> 4-Oximino-5-oxo-capronsäure (XIII) aus durch Spaltung mit salpetriger Säure<sup>11)</sup> zum Ziel. Die für XIII angegebene Synthesevorschrift, Nitrosierung von  $\alpha$ -Acetyl-glutarsäure mit Nitrit und Säure, lieferte uns fast kein Produkt, aber auch die von uns ausgearbeitete Methode, Nitrosierung von 5-Oxo-capronsäure (IV) mit Äthylnitrit in Salzsäure/Eisessig bei 0° brachte nur 10% Ausbeute an XIII. Dies liegt z. T. daran, daß die Oximspaltung<sup>11)</sup> gleichzeitig mit der Bildung des Monoxims XIII aus IV einsetzt und die Dioxoverbindung VI von NO<sup>+</sup> oxydativ weiter gespalten wird. So konnten deutlich als Oxydationsprodukte Bernsteinsäure und ihr Halbester unter den Reaktionsprodukten von IV mit Äthylnitrit/Salzsäure nachgewiesen werden. Immerhin wurde so viel XIII erhalten, daß es präparativ mit Nitrit und Säure entoximiert werden konnte. Die Dioxocapronsäure VI wurde mit Thiophenol und POCl<sub>3</sub> zum Thiophenylester VIa umgesetzt und durch chromatographische Reinigung eine Thiophenyl-

7) M. CERESOLE, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 833 [1883].

8) O. DIELS und M. FARKAS, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1957 [1910].

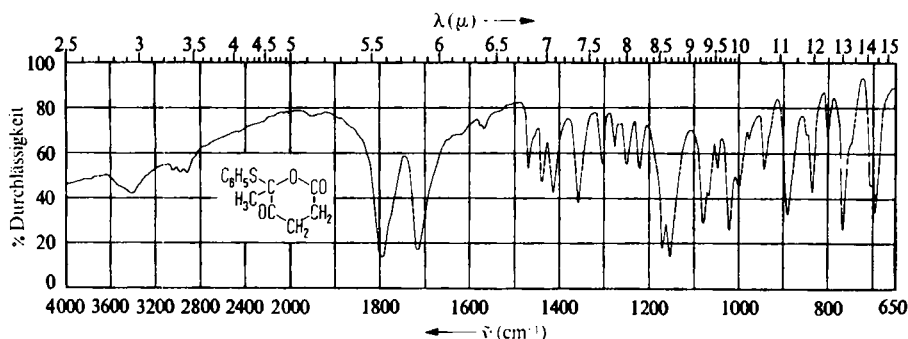
9) Chem. Ber. **93**, 1387 [1960].

10) G. BALDRACCO, J. prakt. Chem. [2] **49**, 197 [1894].

11) Literatur siehe bei TH. WIELAND und D. GRIMM, Chem. Ber. **96**, 275 [1963].

verbindung erhalten, die sich auf Grund des IR- und des NMR-Spektrums als das Produkt einer bereits abgelaufenen Umlagerung, als 2-Phenylmercapto-2-methyl-3,6-dioxo-tetrahydropyran (VIII) erwies.

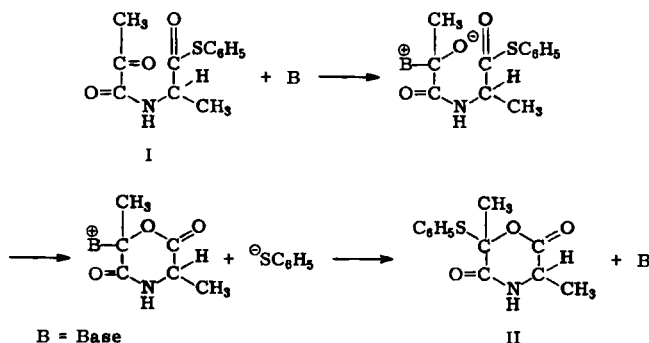
Die Ansicht von der cyclischen Natur des Produkts wird durch folgende Einzelheiten seines IR-Spektrums (Abbild. 3) gestützt: Die ausgeprägte Bande bei 1790/cm ist einem Lactoncarbonyl zuzuordnen, die längerwellige (1720/cm) der anderen CO-Gruppe des Rings. Daß diese beiden Banden nicht einer 4- und 5-ständigen Carbonylgruppe zukommen, wie sie im offenen Thiophenylester VIa vorhanden wäre, geht aus dem IR-Spektrum der 4,5-Dioxo-capronsäure (VI) hervor, das die Absorptionsbanden beider Oxogruppen zusammen bei 1710/cm aufweist. Bei derselben Wellenlänge liegt auch die IR-Absorption der CO-Gruppe des Thiophenylesters, wie sowohl bei IIIa als auch bei IVa gefunden.



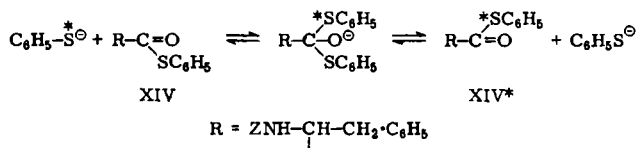
Abbild. 3. IR-Spektrum von 2-Phenylmercapto-2-methyl-3,6-dioxo-tetrahydropyran (VIII)

Im Protonresonanzspektrum der neuen Verbindung VIII sind die erwarteten Signale einer Methylgruppe (Singulett bei 1.98 ppm), zweier Methylengruppen (Multipllett um 2.45 ppm) sowie das vom Phenylrest herstammende Multipllett um 7.40 ppm deutlich ausgeprägt. Die dem Cyclus VIII zugrundeliegende Dioxosäure VI zeigt im NMR-Spektrum dieselben Signale der aliphatisch gebundenen Protonen, gegenüber VIII in plausibler Weise verschoben. Das Verhältnis der Protonen von  $-\text{CH}_3$  :  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  :  $\text{C}_6\text{H}_5$  in VIII ergab sich wie 3.0 : 4.3 : 5.0, was mit der Strukturformel gut übereinstimmt. Die am Pyruvylaminosäure-thiophenylester (I) beobachtete Umlagerung ist also nicht auf dieses Strukturmerkmal beschränkt.

Wir haben bei der Reaktion  $\text{I} \rightarrow \text{II}$  noch einige Versuche mit  $^{35}\text{S}$ -haltigem Thiophenol angestellt, um einen Einblick in den Mechanismus der Reaktion zu erhalten. Die Umlagerung von I wurde in Gegenwart einer äquimolekularen Menge der markierten Substanz vollzogen und das Reaktionsprodukt II bis zur konstanten Radioaktivität umkristallisiert. Es enthielt nach Verwendung von Triäthylamin als Base rund 23% des externen Thiophenols in seinem Thiophenylrest gebunden, nach Hydrogencarbonatkatalyse über 30%. Bei völligem Austausch wären 50% Einbau zu erwarten gewesen, wenn etwa die Reaktion unter vorübergehender Trennung der Bruchstücke verlaufen würde.



Der von uns beobachtete Einbau ist aber wohl ganz auf eine vorgelagerte, nicht zu Ende gegangene basenkatalysierte Austauschreaktion an der Thiophenylestergruppe zurückzuführen, denn der nicht umlagerungsfähige Carbobenzoxy(=Z)-phenylalanin-thiophenylester (XIV) nimmt bei der analogen Behandlung mit Triäthylamin, die bei I zu II führt, 23–24% vom zugesetzten [<sup>35</sup>S]Thiophenol auf.



Der von uns für die Isomerisierung von I früher<sup>2)</sup> angenommene Abrollmechanismus bleibt deshalb weiterhin sehr wahrscheinlich.

Den FARBERWERKEN HOECHST AG haben wir für die Überlassung von <sup>35</sup>S-Thiophenol auch an dieser Stelle herzlich zu danken, ebenso Herrn Priv.-Doz. Dr. H. FRITZ für die Aufnahme und Interpretierung der NMR-Spektren.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Allgemeine Methoden

**Papierelektrophorese:** Es wurde Papier Nr. 2043 der Firma Schleicher & Schüll benutzt im neutralen Puffer aus Pyridin, Eisessig und Wasser (10 : 1 : 89 Vol.-Tle.) bei 25–40 V/cm.

**Präparative Chromatographie:** Nach Vorversuch auf der Dünnschichtplatte mit Kieselgel G (Merck AG) trennte man im geeigneten Lösungsmittel an einer Säule von 5 cm Durchmesser und 1 m Länge ca. 1 g der Substanzmischungen an Silicagel „für die Chromatographie“, Merck AG, 0,08–0,2 mm Korngröße. Der Säulenauslauf wurde mit dem Durchflußphotometer „UVICORD“ und dem damit gekoppelten Schreiber (LKB Landesproducter, Stockholm) registriert und im Fraktionssammler aufgeteilt.

Die Kernresonanzspektren wurden von Doz. Dr. H. FRITZ mit dem Spektrograph „VARIAN 60 MHz“ gegen Tetramethylsilan als Bezugssubstanz gemessen.

**Messung des <sup>35</sup>S-Gehalts:** Die abgewogenen Substanzproben wurden durch Lösen in einem Glasschälchen mit einigen Tropfen Königswasser oxydiert und anschließend im Exsikkator zur Trockne verdampft. Mit 1–2 Tropfen Wasser konnte der Rückstand aufgenommen und

als Lösung mit einer Pipette auf das Meßschälchen gebracht und verdunstet werden. Zur quantitativen Überführung wurde viermal mit je einem Tropfen Wasser auf die gleiche Weise nachgespült. Als Vergleich diente Diphenyldisulfid, das aus dem  $^{35}\text{S}$ -haltigen Thiophenol gleichzeitig durch Oxydation mit Jod gewonnen und nach Oxydation mit Königswasser auf die gleiche Weise, wie oben beschrieben, auf das Meßschälchen übergeführt wurde.

### Präparate

*Carbobenzoxy-DL-alanin-thioäthylester*: 22.3 g (0.1 Mol) *Carbobenzoxy-DL-alanin*<sup>12)</sup> werden nach der  $\text{POCl}_3$ -Methode<sup>5)</sup> mit 8.4 ccm (0.1 Mol) *Äthylmercaptan* verestert. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes aus Essigester/Petroläther wird der Ester in 66-proz. Ausb. erhalten. Schmp.  $38^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$  (267.4) Ber. C 58.42 H 6.41 N 5.24 S 12.00

Gef. C 58.56 H 6.49 N 5.25 S 11.74

*DL-Alanin-thioäthylester-hydrobromid*: 12.6 g (50 mMol) *Cbo-DL-alanin-thioäthylester* werden mit 60 mMol in absol. Eisessig gelöstem *HBr* behandelt<sup>13)</sup>. Das kristallisierte Hydrobromid wird aus absol. Isopropylalkohol/Äther umkristallisiert. Ausb. 80% d. Th. Schmp.  $145-146^\circ$ .

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NOS} \cdot \text{HBr}$  (214.2) Ber. C 28.26 H 5.65 S 14.97 Gef. C 28.15 H 5.83 S 14.97

*N-Pyruvyl-DL-alanin-thioäthylester*: 2.14 g (10 mMol) *DL-Alanin-thioäthylester* und 0.7 ccm (10 mMol) *Brenztraubensäure* werden nach der  $\text{POCl}_3$ -Methode<sup>5)</sup> miteinander verknüpft. Die Aufarbeitung liefert ein blaßgelbes Öl, das sich im Dünnschichtchromatogramm (Essigester/Petroläther) als einheitlich erweist. Ausb. 50% d. Th.

Das Öl reagiert mit *p*-Nitrophenylhydrazin zu *N-Pyruvyl-DL-alanin-thioäthylester-p-nitrophenylhydrazon*, das dreimal aus Isopropylalkohol/Wasser umkristallisiert wird. Schmp. 206 bis  $207^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (338.4) Ber. C 49.69 H 5.36 N 16.56 S 9.48

Gef. C 49.78 H 5.35 N 16.51 S 9.40

*Lävulinsäure-thiophenylester*: 11.6 g (100 mMol) *Lävulinsäure* werden mit 11 ccm (100 mMol) *Thiophenol* nach der  $\text{POCl}_3$ -Methode<sup>5)</sup> verestert. Bei der Vak.-Destillation des rohen Esters geht als Vorlauf nicht umgesetztes Thiophenol über. *Lävulinsäure-thiophenylester* destilliert bei  $125-127^\circ/0.5$  Torr. Das Präparat ist im Dünnschichtchromatogramm (Essigester/Petroläther 1 : 3) einheitlich ( $R_F$  0.35). Ausb. 45% d. Th.

Es wird als *p*-Nitrophenylhydrazon gefällt und charakterisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/Wasser Schmp.  $170-171^\circ$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (343.4) Ber. C 59.46 H 4.99 N 12.24 S 9.34

Gef. C 59.37 H 5.01 N 12.40 S 9.14

*1-Brom-2-oxo-3-methyloximino-butan (Bromdiacetyl-monoximmethyläther, X)*: In einen 250-ccm-Dreihalskolben werden zu einer Mischung von 35 g (0.3 Mol) *Diacetyl-monoximmethyläther*<sup>7)</sup> und 40 ccm absol. Methanol 48 g (0.3 Mol) *Brom* unter Rühren eingetropft, wobei die Temperatur  $15^\circ$  nicht übersteigen darf (Außenkühlung mit Eiswasser). Hat sich die Mischung nach Zutropfen des gesamten Broms entfärbt, was das Ende der Reaktion anzeigt, so wird sie in einen Scheidetrichter gegossen, in dem sich 200 ccm kaltes Wasser und 300 ccm kalter Äther befinden. Nach dem Durchschütteln wird der wäßr. Anteil verworfen, die Ätherphase mehrmals mit Wasser, mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser neutral gewaschen. Der Äther wird nach dem Trocknen der Lösung über Natrium-

<sup>12)</sup> N. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].

<sup>13)</sup> TH. WIELAND und B. HEINKE, Liebigs Ann. Chem. **615**, 184 [1958].

sulfat i. Vak. bei Raumtemperatur abgedampft, der zurückbleibende *Bromdiacetyl-monoxim-methyläther* i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>20</sub> 95°. Ausb. 85% d. Th. Schmp. 18°.  $n_{20}$  1.4970.

$C_5H_8BrNO_2$  (194.1) Ber. C 30.94 H 4.15 N 7.22 Gef. C 31.70 H 4.17 N 6.65

*3-Oxo-4-methyloximino-pentan-dicarbonensäure-(1.1)-diäthylester*: In eine Lösung von 4.6 g (0.20 g-Atom) Natrium in 150 ccm absol. Äthanol werden bei 50–60° 35 ccm (0.22 Mol) *Malonsäure-diäthylester* eingetropft. Dann läßt man rasch 39 g (0.20 Mol) X einlaufen. Die Temperatur der Mischung soll 60° nicht übersteigen, was durch ein Wasserbad und den Zulauf von X reguliert werden kann. Sie wird 1/2 Stde. bei 60° gehalten. Zur Aufarbeitung wird mit wenig verd. Salzsäure bis zur schwachsauren Reaktion und mit 100 ccm Wasser versetzt, der Alkohol i. Vak. bei 40° abgedampft, der dunkle Rückstand in ca. 200 ccm Äther aufgenommen und die Ätherphase mehrmals mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser so lange gewaschen, bis das Waschwasser nur noch schwach braun gefärbt ist. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat wird der Äther i. Vak. verdampft und der ölige Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>0.02</sub> 110–112°. Ausb. 37% d. Th.

Der Vorlauf besteht aus nicht umgesetztem Malonester und X. Bei der Destillation tritt ab 150° Badtemperatur merkliche Zersetzung ein, erkennbar an verkohltem Rückstand im Destillierkolben (etwa 1/3 der eingesetzten Menge).

*3-Oxo-4-methyloximino-pentan-dicarbonensäure-(1.1)*: 27.3 g (100 mMol) des vorstehenden Esters werden in 200 ccm Methanol gelöst und portionsweise mit 150 ccm 2*n* NaOH versetzt. Nach 2 Stdn. ist die Verseifung zu Ende. Das Methanol wird bei 40° i. Vak. abgedampft und der wäßr. Rückstand zweimal ausgeäthert, wobei die Ätherauszüge verworfen werden. Dann wird mit ca. 25 ccm konz. Salzsäure bis pH 2 angesäuert und mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt, wobei die wäßr. Phase mit Natriumchlorid gesättigt wird. Die vereinigten Essigesterauszüge werden nach dem Trocknen mit Natriumsulfat bis auf ca. 50 ccm eingengt. Beim Zusatz von Petroläther fällt die *Dicarbonensäure* kristallin aus. Sie wird dreimal aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 140–145° (Zers.). Ausb. 45% d. Th.

$C_8H_{11}NO_6$  (217.2) Ber. C 44.44 H 5.10 N 6.45 Gef. C 44.37 H 5.07 N 6.68

*4-Oxo-5-methyloximino-capronsäure (V)*: 10.8 g (50 mMol) der vorstehenden *Dicarbon-säure* werden in 50 ccm Glycerin 1 Stde. auf 120° erhitzt, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt. Danach wird mit 50 ccm Wasser verdünnt und viermal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterauszüge hinterlassen nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen i. Vak. einen braunen Rückstand, der mehrmals mit je 50 ccm Petroläther (60–95°) ausgekocht wird. Aus den Petrolätherlösungen kristallisiert in der Kälte nach einiger Zeit V. Aus Petroläther (60–95°) Schmp. 63–64°. Ausb. 55% d. Th.

$C_7H_{11}NO_4$  (173.2) Ber. C 48.54 H 6.40 N 8.09 Gef. C 48.84 H 6.52 N 8.25

*4-Oxo-5-methyloximino-capronsäure-thiophenylester (Va)*: 1.73 g (10 mMol) V werden mit 1.1 ccm (10 mMol) *Thiophenol* nach der  $POCl_3$ -Methode<sup>5)</sup> verestert. Nach der Aufarbeitung bleibt ein Öl, das i. Hochvak. destilliert wird. Sdp.<sub>0.01</sub> 114°. Im Dünnschichtchromatogramm ist es einheitlich ( $R_F$  0.63, Essigester/Petroläther 1 : 4).

Der *Thiophenylester Va* wurde als *p*-Nitro-phenylhydrazon gefällt und charakterisiert. Zur Reinigung wurde dreimal aus Isopropylalkohol/Wasser und anschließend dreimal aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.

$C_{18}H_{20}N_4O_4S$  (388.5) Ber. C 55.65 H 5.19 N 14.42 Gef. C 55.62 H 5.18 N 13.98

*Umsetzungsprodukt von V mit Formaldehyd (Verbindung XI)*: 1.73 g (10 mMol) V, 0.12 ccm (12 mMol) 30-proz. Formalinlösung und 0.20 ccm konz. Salzsäure werden in 1 ccm Essig-



ester gelöst und 5 Stdn. stehengelassen<sup>9)</sup>. Danach wird die Probe in 20 ccm 2*n* NaHCO<sub>3</sub> gegossen und diese mit Essigester öfter ausgeschüttelt. Die wäbr. Phase wird mit konz. Salzsäure auf pH 2 gestellt und mit Natriumchlorid gesättigt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert. Die getrockneten Essigesterextrakteengt man i. Vak. ein, löst den festen Rückstand in wenig Essigester und trübt die Lösung mit Petroläther an. In der Kälte fallen Kristalle aus, aus Petroläther Schmp. 114–115°.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (204.2) Ber. C 47.06 H 5.92 O 47.01 Gef. C 47.33 H 6.41 O 46.36

*5-Oxo-capronsäure-thiophenylester (IVa)*: Einige Gramm *5-Oxo-capronsäure* (IV)<sup>6)</sup> wurden nach der POCl<sub>3</sub>-Methode<sup>5)</sup> mit *Thiophenol* verestert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Thiophenylester, der sich nicht unersetzt i. Vak. destillieren läßt, durch Chromatographie an Silicagel mit dem Laufmittel Essigester/Petroläther (1 : 3 Vol.-Tle.) rein gewonnen. Nach dem Abdampfen der vereinigten Fraktionen i. Vak. hinterbleibt er als farbloses, analysenreines Öl.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S (222.3) Ber. C 64.84 H 6.35 S 14.42 Gef. C 65.08 H 6.34 S 14.40

*4-Oximino-5-oxo-capronsäure (XIII)*: In eine Mischung von 13.0 g (0.10 Mol) IV<sup>6)</sup> und 2 ccm konz. Salzsäure wird unter Kühlung mit Eiswasser gasförmiges Äthylnitrit eingeleitet, das aus 7.6 g (0.11 Mol) Natriumnitrit in 20 ccm 50-proz. Äthanol in einem anderen Gefäß durch Eintropfen von 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erzeugt und durch langsames Durchleiten von Stickstoff über eine Zuleitung in den Reaktionskolben übergeführt wird. Die Mischung wird 1 Stde. bei 0° und dann noch 3 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Zur Aufarbeitung wird die Salzsäure mit ca. 20 ccm 1*n* NaHCO<sub>3</sub> auf pH 2 gebracht und der gebildete Alkohol i. Vak. bei 30° abgedampft. Die verbleibende wäbr. Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt, mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt, die getrockneten Essigesterauszüge werden i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird in wenig Essigester gelöst und die Lösung mit Tetrachlorkohlenstoff angetrübt. In der Kälte kristallisiert XIII und wird aus dem gleichen Gemisch zweimal umkristallisiert. Schmp. 95° (Lit.<sup>10)</sup>: 97°). Ausb. 10% d. Th.

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (159.2) Ber. C 45.26 H 5.70 N 8.79 Gef. C 45.10 H 5.80 N 8.69

*4,5-Dioxo-capronsäure (VI)*: 3.2 g (20 mMol) XIII werden in 5 ccm Eisessig, 2 ccm konz. Salzsäure und 3 ccm Wasser gelöst. In die auf 0° abgekühlte Lösung werden entweder 20 mMol Äthylnitrit eingeleitet oder 1.4 g (20 mMol) Natriumnitrit, gelöst in 4 ccm Wasser, langsam eingetropft. Der Ansatz bleibt 2 Stdn. bei 0° und dann über Nacht im Eisschrank stehen. Dann wird er bei 50° i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, die Lösung mit Natriumsulfat nachgetrocknet und wieder i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der trockene Rückstand wird nun drei- bis viermal mit je 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff ausgezogen, die Auszüge verdampft man i. Vak. bei 30°. Es bleiben gelbgrüne Kristalle, aus wenig Tetrachlorkohlenstoff umkristallisierbar. Ausb. an nicht umkristallisierter 4,5-Dioxo-capronsäure ca. 50%. Nach dreimaligem Umkristallisieren Schmp. 75°.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (144.1) Ber. C 50.00 H 5.59 Gef. C 49.84 H 5.45

*2-Methyl-chinoxalin-propionsäure-(3) (XII)*: 1.1 g (10 mMol) *o*-Phenylendiamin und entweder 1.1 g (6 mMol) XIII oder 0.9 g (6 mMol) VI werden zusammen in 4.0 ccm 50-proz. Essigsäure warm gelöst und 1/2 Stde. auf dem siedenden Wasserbad belassen. Nach dem Abkühlen, manchmal erst nach mehreren Stdn., fällt die Säure XII in Kristallen aus. Sie wird viermal aus Isopropylalkohol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 143–145° (Zers.), Ausb. 62%.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (216.2) Ber. C 66.66 H 5.59 N 12.95 Gef. C 66.20 H 6.17 N 12.03

*2-Phenylmercapto-2-methyl-3,6-dioxo-tetrahydropyran (VIII)*: 1.5 g (10 mMol) VI werden mit 1.1 ccm (10 mMol) *Thiophenol* nach der POCl<sub>3</sub>-Methode<sup>5)</sup> verestert. Nach der üblichen

Aufarbeitung auf Neutralstoffe wurde die Essigesterlösung des Reaktionsprodukts mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. abgedampft und der Rückstand (1.2 g) in Essigester/Petroläther (1:3 Vol.-Tle.) an Silicagel chromatographiert. Die durch Dünnschichtchromatographie identifizierte UV-absorbierende Fraktion, die noch nicht ganz einheitlich war, wurde erneut im selben Lösungsmittel chromatographisch gereinigt. Man erhielt so 0.35 g (20% d. Th.) farbloses Öl, das zu Kristallen vom Schmp. 38° erstarrte.

$C_{12}H_{12}O_3S$  (236.3) Ber. C 60.99 H 5.12 S 13.57 Gef. C 61.03 H 5.39 S 12.96

#### Einbauversuche von [ $^{35}S$ ]Thiophenol

Die Umlagerungsreaktion von I zu II wurde mit 251 mg (1 mMol) *Pyruvylalanin-thiophenylester* (I) wie in l.c.<sup>2)</sup>, aber unter Zusatz von 110 mg (1 mMol) [ $^{35}S$ ]Thiophenol (ca.  $2 \times 10^{-7}C$ ) vorgenommen. Aufbewahrungszeit 15 Std. Das mit *Triäthylamin* als Base erhaltene Umlagerungsprodukt II wurde 8 mal aus Essigester umkristallisiert, hatte aber schon nach der vierten Kristallisation konstante Radioaktivität.

Impulse pro Minute (Ipm) pro  $10^{-5}$  Mol (Ipm<sub>red</sub>) eines 2-Phenylmercapto-2-methyl-3,6-dioxomorpholins (II), entstanden aus *Pyruvylalanin-thiophenylester* (I) in Gegenwart der äquiv. Menge [ $^{35}S$ ]Thiophenol ( $2 \times 10^{-7}C$  pro mMol)

Anzahl der Kristallisationen	Einwaage (mg)	Ipm	Ipm <sub>red</sub>	Prozente Einbau *)
3	4.155	2454 ± 28	1480 ± 18	
5	5.640	2821 ± 42	1250 ± 20	
6	9.035	4279 ± 46	1200 ± 14	23.4
7	2.572	1166 ± 35	1140 ± 14	22.2
8	5.226	2438 ± 26	1180 ± 13	23.0

\*) Die Ipm-Zahl pro  $10^{-5}$  Mol [ $^{35}S$ ]Thiophenol betrug  $5120 \pm 50$ .

Der Einbau von [ $^{35}S$ ]Thiophenol in Carbobenzoxyl-L-phenylalanin-thiophenylester (XIV) erfolgte durch Aufbewahren der Verbindung unter denselben Bedingungen wie I. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther blieb die Radioaktivität konstant bei Werten, die 23–24% Einbau anzeigten.