

Raumtemperatur verdunsten lassen. Die in geringer Menge erhaltenen Krystalle (Azofarbstoff B) wurden auf einem Filter gesammelt und durch Waschen mit kaltem Äther von dem anhaftenden Öl möglichst weitgehend befreit (Ausbeute ca. 0,5 g). Der Azofarbstoff B krystallisierte nach zweimaligem Auskochen mit Benzol und nach öfterem Umlösen aus Alkohol in gelben Krystallen, die sich — im Gegensatz zum Azofarbstoff A — nicht in verdünnter Natriumbicarbonatlösung lösen. Smp. 168—169° (Zersetzung).

$C_{13}H_{13}O_5N_3S + 1 H_2O$  (bei 85° und 0,1 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet).  
(341,33) Ber. C 45,74 H 4,43 N 12,31%  
Gef. „, 46,10 „, 4,72 „, 11,96%

Die Reduktionsversuche, die wir mit diesen Azofarbstoffen ausführten, lieferten, mit Ausnahme von p-Phenyldiamin, nur uneinheitliche, nicht näher bestimmmbare Produkte.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

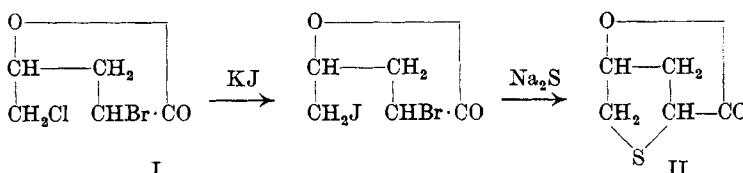
## 16. Über Thiophanverbindungen IV

von P. Karrer und F. Kehrer.

(21. XII. 43.)

In dem Bestreben, die Chemie des Thiophans, die durch die Zugehörigkeit des  $\beta$ -Biotins zu dieser Verbindungsklasse erhöhtes Interesse gewonnen hat, weiter auszubauen<sup>1)</sup>, sind die nachfolgend beschriebenen synthetischen Versuche ausgeführt worden.

Aus  $\delta$ -Chlor- $\alpha$ -brom- $\gamma$ -valerolacton<sup>2)</sup> (Formel I) erhielten wir nach dem Ersatz des Chlors durch Jod und Einwirkung von Natrium-sulfid das 4-Oxy-thiophan-carbonsäure-(2)- $\gamma$ -lacton (Formel II) als gut krystallisierte Verbindung.



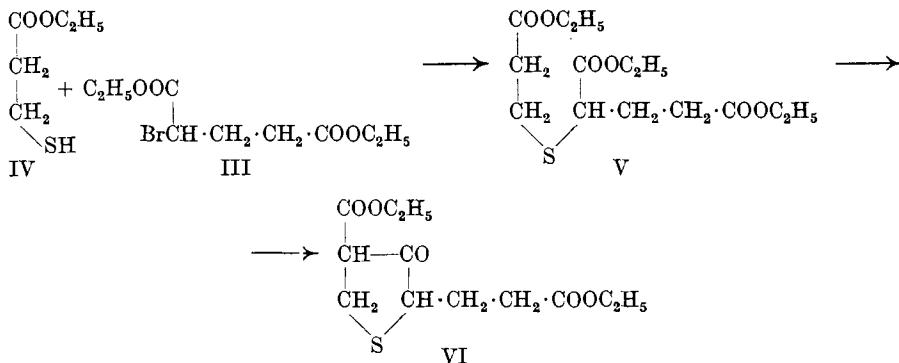
Die Ausbeute war aber so schlecht, dass sich eine Weiterverfolgung dieses Weges nicht empfahl.

Hierauf stellten wir aus  $\alpha$ -Bromglutarsäure-diäthylester<sup>3)</sup> (Formel III) und  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester (Formel IV)  $\alpha$ -Glutarsäure-diäthylester- $\beta$ -propionsäure-äthylester-sulfid (Formel V) her und cyclisierten dieses unter der Wirkung von Natriumäthylat

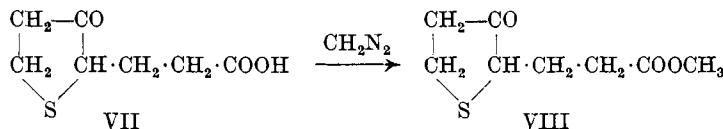
<sup>1)</sup> Frühere Abhandlungen über Thiophanderivate vgl. P. Karrer und H. Schmid, *Helv.* **27**, 116, 124, 127 (1944).

<sup>2)</sup> Siehe *Leuchs*, B. **44**, 1509 (1911); **38**, 1939 (1905). — W. Traube und E. Lehmann, B. **34**, 1980 (1901). <sup>3)</sup> Ingold, *Soc.* **119**, 316 (1921).

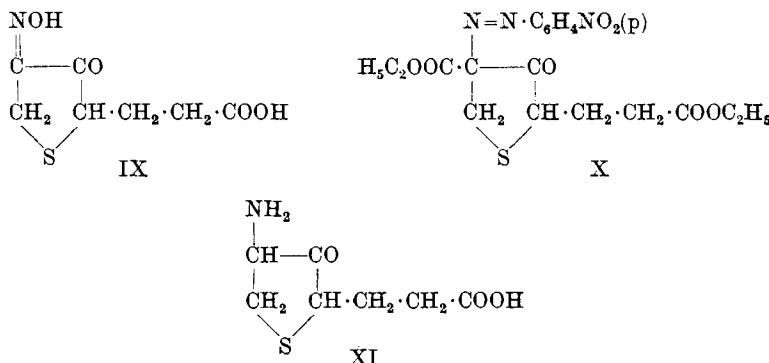
zum 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (Formel VI).



Beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure wurde der Ester VI verseift und zerfiel in Kohlendioxyd und 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (Formel VII). Mittels Diazomethan stellten wir aus der Säure das 2-[ $\beta$ -Propionsäure-methylester]-thiophanon-3 her (Formel VIII).

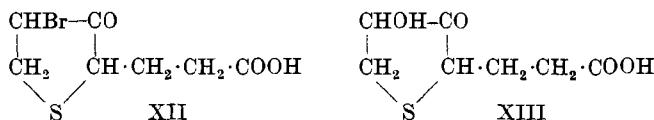


Verschiedene Versuche, aus dem 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (VII) eine Isonitrosoverbindung (IX) herzustellen, schlugen fehl. Dagegen kuppelt der Ester VI mit diazotiertem p-Nitranilin zu einem Azofarbstoff, der vermutlich die Struktur X haben wird. Aber die Reduktion zum Aminoketon XI konnten wir nicht verwirklichen.

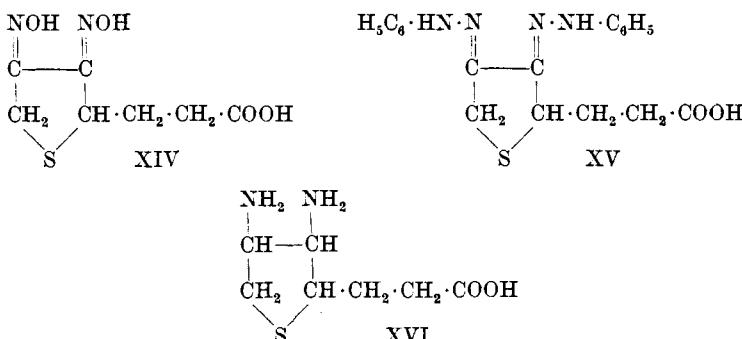


Durch vorsichtige Bromierung des 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanons-3 (VII) bei Gegenwart von Calciumcarbonat entstand über

das unbeständige, nicht isolierte 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-brom-thiophanon-3 (XII) das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 (Formel XIII), das gut krystallisiert, keine Eisen(III)-chloridreaktion zeigt, aber wie andere  $\alpha$ -Oxyketone ammoniakalische Silbernitratlösung reduziert.

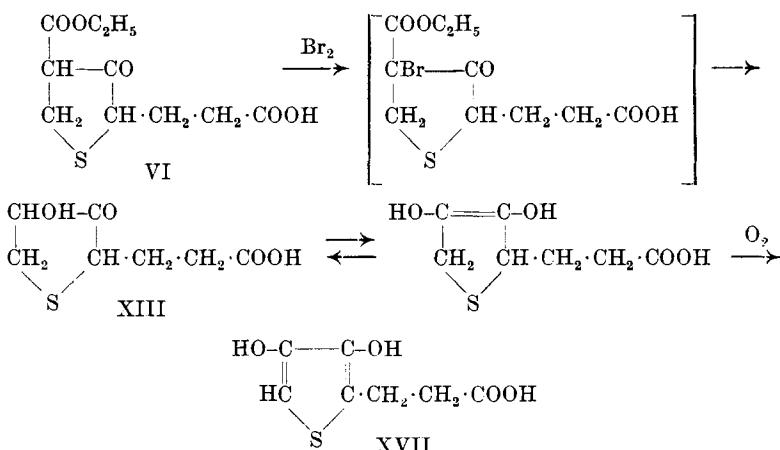


Als wir das Oxyketon XIII mit Hydroxylamin in der Wärme umsetzten, bildete sich in guter Ausbeute das Dioxim (2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophandion-(3,4)-dioxim, Formel XIV). Ähnlich wie bei der Osazonbildung aus  $\alpha$ -Oxyketonen hat somit im vorliegenden Fall Hydroxylamin auf das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophandion-(3,4) dehydrierend gewirkt. Mit Phenylhydrazin erhielt man das Phenyl-osazon (XV).



Mehrere Versuche, das Dioxim XIV zur Diaminosäure XVI zu reduzieren, blieben ohne Erfolg; stets wurde ein wesentlicher Teil des Stickstoffs während der Reduktionsprozesse abgespalten.

Bevor wir den hier beschriebenen Weg zur Herstellung des 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanons-3 (Formel XIII) ausgearbeitet hatten, versuchten wir, diese Verbindung direkt aus dem 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (Formel VI) durch Bromierung, Hydrolyse der Bromverbindung und nachfolgende Ketonspaltung des bromierten Ketosäure-esters herzustellen. Dabei wurde aber als Hauptprodukt das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen (Formel XVII) erhalten, das sich aus dem als Zwischenprodukt gebildeten 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 (XIII) unter der Wirkung des Luftsauerstoffs durch Oxydation gebildet hatte. Die grosse Tendenz zur Bildung des sehr beständigen Thiophenringes dürfte den ziemlich glatten Verlauf dieses Oxydationsvorganges begünstigen.



2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tief blaugrüne Farbreaktion und reagiert nicht mit Hydroxylamin; es geht daraus hervor, dass es — wie zu erwarten war — nicht in der tautomeren Diketonform vorliegt oder reagieren kann, sondern, ähnlich wie Brenzcatechin, eine beständige o-Dioxyverbindung (Di-enol) ist.

### Experimenteller Teil.

#### 1. Darstellung von 4-Oxy-thiophan-carbonsäure-(2)- $\gamma$ -lacton (II).

Das zum Umsatz benötigte  $\delta$ -Chlor- $\alpha$ -brom- $\gamma$ -valerolacton (I) wurde nach Arbeiten von Leuchs<sup>1)</sup>, W. Traube und E. Lehmann<sup>2)</sup> dargestellt. 5,0 g dieses Lactons wurden zwecks teilweisem Austausch des Chloratoms gegen Jod eine Stunde in alkoholischer Lösung mit 1,5 g Kaliumjodid unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, dann 5,6 g Natriumsulfid (+ 9  $\text{H}_2\text{O}$ ) in wenig Wasser zugesetzt und die Lösung weitere 2  $\frac{1}{2}$  Stunden gekocht. Diese war schwach sauer geworden. Nun wurde der Alkohol abdestilliert, die wässrige Phase mit verdünnter Schwefelsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert, der Ätherextrakt mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Bei diesem Umsatz hatte sich eine grosse Menge harziger Nebenprodukte abgeschieden. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der ölige, braune Rückstand aus einer Kugelröhre unter 0,02 mm Hg destilliert. Bei 100—115° Luftbadtemperatur ging die Hauptmenge, ein hellgelbes Öl, über, während ca. ein Drittel der zur Destillation eingesetzten Substanz verharzte. Das Destillat war in viel heißem Wasser löslich, die wässrige Lösung reagierte neutral. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank krystallisierte das Öl teilweise. Die ölichen Anteile wurden von den Krystallen abgegossen, diese bei — 20° mit 0,5 cm<sup>3</sup> gekühltem Methanol angerieben und abgenutscht und zweimal mit je 0,25 cm<sup>3</sup> Methanol nachgewaschen. Zurück blieben farblose Krystalle, die nach dem Umkrystallisieren aus Äthanol bei 60,5° schmolzen. Ausbeute: 0,15 g.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$  Ber. C 46,10 H 4,61 S 24,60%  
Gef. „ 46,19 „ 4,78 „ 23,90%

Durch Variation der Bedingungen wurde versucht, die Ausbeute zu steigern, doch ohne Erfolg. Wie aus Formel (I) ersichtlich ist, liegen hier die Bedingungen zum Ringschluss äusserst ungünstig; denn das an und für sich schon reaktionsfähigeres Bromatom ist

<sup>1)</sup> B. 44, 1509 (1911); 38, 1939 (1905).

<sup>2)</sup> B. 34, 1980 (1901).

zudem durch die benachbarte Carboxylgruppe noch mehr aktiviert. Es wurde ferner versucht, das Chlor-brom-valerolacton durch Kochen mit Natriumjodid in das Dijod-valerolacton überzuführen und dieses mit Natriumsulfid umzusetzen. Auch diese Versuche verliefen unbefriedigend. Da das Material für die weiteren Untersuchungen in der Thiophanreihe auf diesem Weg nur mühsam zu beschaffen gewesen wäre, brachen wir hier die Versuche ab.

2. Darstellung von *2-[β-Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester*.

Darstellung von  $\alpha$ -Bromglutarsäure-diäthylester (III)<sup>1)</sup>:

21 g Glutarsäure wurden mit 30 cm<sup>3</sup> Thionylechlorid durch Erwärmen auf dem Wasserbad in das Säurechlorid übergeführt. Dann liess man bei 60° unter Belichtung portionenweise 9 cm<sup>3</sup> trockenes Brom zutropfen und erwärmte nach der Bromzugabe noch 3 Stunden unter Belichtung. Das Reaktionsprodukt wurde unter Kühlung in überschüssigen absoluten Alkohol gegossen, nach mehrstündigem Stehen Wasser zugegeben und ausgeäthert, die ätherische Lösung mit konz. Sodalösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Vakuum destilliert: 24,5 g farblose Flüssigkeit vom Sdp. 11 mm 136—144° (58% d. Theorie).

C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> Br	Ber. C 40,45	H 5,62	Br 29,95%
	Gef. „ 39,95	„ 6,03	„ 30,37%

Darstellung des  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylesters (IV).

Die für die Herstellung dieser Verbindung notwendige  $\beta$ -Mercapto-propionsäure haben wir nach E. Biilmann<sup>2)</sup> durch Umsatz von  $\beta$ -Jodpropionsäure mit Kalium-xanthogenat über die  $\beta$ -Xanthogen-propionsäure und anschliessender Zersetzung mit Ammoniakwasser zur  $\beta$ -Mercapto-propionsäure dargestellt.

Sdp. 15 mm 110—111,5°, Smp. 17°. Die Verbindung wird schon an der Luft leicht zum Disulfid oxydiert.

Unter Kohlendioxydgas wurden 17,7 g reine  $\beta$ -Mercapto-propionsäure mit 200 cm<sup>3</sup> absolutem Äthylalkohol und 1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Versetzen mit 2,5 g wasserfreiem, gepulvertem Natriumcarbonat destillierten wir in einem schwachen Kohlendioxyd-Strom den Alkohol mit Fraktionieraufsatzen ab; nach Zugabe von wenig Wasser zum Destillationsrückstand wurde dieser mit Salzsäure schwach sauer gemacht und mit peroxydfreiem Äther gut ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung haben wir mit Natriumcarbonat-Lösung behandelt, über Natriumsulfat getrocknet und den Äther mit Fraktionieraufsatzen abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Einleiten von Kohlendioxyd bei 20 mm Hg destilliert. Vor- und Nachlauf waren sehr gering. Der  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester siedete bei 77—78°. Ausbeute: 17,7 g.

C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> S	Ber. C 44,70	H 7,50%
	Gef. „ 44,67	„ 7,70%

Darstellung von  $\alpha$ -Glutarsäure-diäthylester- $\beta$ -propionsäure-äthylester-sulfid (V).

Zu 1,0 g Natrium in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol wurden bei 0° unter Einleiten von Stickstoff 6,6 g  $\beta$ -Mercapto-propionsäure-äthylester (IV) (1,1 Mol) zutropfen gelassen, dann unter Eis-Kochsalz-Kühlung 12,0 g des  $\alpha$ -Bromglutarsäure-esters (III), in wenig Alkohol gelöst, im Verlaufe einer halben Stunde unter häufigem Umschütteln zugegeben. Das Reaktionsprodukt blieb 2 Stunden in der Kältemischung stehen, dann eine halbe Stunde bei 15° (pH der Lösung  $\leq 7$ ), worauf man es eine halbe Stunde zum Sieden erhitze. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und mit peroxydfreiem Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit Wasser, Natriumbicarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

<sup>1)</sup> Ingold, Soc. 119, 316 (1921).

<sup>2)</sup> A. 339, 363 (1905).

Nach dem Verdampfen des Äthers destillierten wir den Rückstand im Vakuum: 8,2 g farbloses  $\alpha$ -Glutarsäure-diäthylester- $\beta$ -propionsäure-äthylester-sulfid vom Sdp. 0,02 mm 150—153° (57% der Theorie).

$C_{14}H_{24}O_6S$	Ber. C 52,30	H 7,55	S 9,98	$—OC_2H_5$ 42,20%
	Gef. , , 52,08	, , 7,46	, , 9,33	, , 41,23%

Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (VI).

Zu 6,4 g (2 Mol) amorphem Natriumäthylat (dargestellt durch sehr langsame Zugabe von 5,5 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol zu 2,2 g fein gepulvertem Natrium in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol und Stehenlassen des Reaktionsproduktes über Nacht) in 150 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur 15,0 g der Thioätherverbindung (V) zutropfen gelassen. Dabei färbte sich das Reaktionsprodukt unter leichter Erwärmung sofort gelb und das Natriumäthylat ging allmählich in Lösung. Zur Vollendung der Reaktion wurde die Mischung noch 7 Stunden auf 55—60° erwärmt. Hierauf gossen wir das rötliche Reaktionsprodukt auf Eis, dem 5,0 cm<sup>3</sup> Eisessig zugesetzt waren, zogen mit peroxydfreiem Äther mehrmals aus, wuschen die ätherische Lösung mit Natriumcarbonat und Wasser und trockneten sie über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand zweimal destilliert. Dabei erhielten wir 7,5 g 2-[ $\beta$ -Propionsäure-äthylester]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester, der unter 0,04 mm Hg bei 130 bis 133° überging. Er gibt mit Eisen(III)-chlorid eine intensive rot-violette Färbung. (Ausbeute: 60% der Theorie). Bei anderen Versuchen stieg die Ausbeute bis 67%.

$C_{12}H_{18}O_5S$	Ber. C 52,55	H 6,57	S 11,69	$—OC_2H_5$ 31,55%
	Gef. , , 52,86	, , 6,59	, , 12,11	, , 30,48%

3. Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (VII) durch Ketonspaltung der Verbindung (VI).

3,0 g der Verbindung (VI) wurden mit 75 cm<sup>3</sup> 10 volumen-proz. Schwefelsäure 6 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Dabei ging das Öl allmählich unter Kohlendioxyd-entwicklung in Lösung. Das Reaktionsprodukt wurde im Extraktionsapparat 4 Stunden mit Äther extrahiert und die Ätherlösung getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers destillierten wir den kristallinen Rückstand aus einer Kugelröhre unter 0,03 mm Hg Druck: 1,7 g farbloses 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3, das bei einer Luftbadtemperatur von 132—135° überging und langsam krystallisierte. Smp. 51°. (Ausbeute: 90% der Theorie).

$C_7H_{10}O_3S$	Ber. C 48,27	H 5,75	S 18,42%
	Gef. , , 48,54	, , 5,85	, , 18,08%

Ein Versuch, die Ketonspaltung alkalisch durchzuführen, zeigte viel schlechtere Ausbeuten, harzige Nebenprodukte traten dabei auf. Es scheint, dass die Thiophanonverbindung gegen Säuren bedeutend stabiler ist als gegen Alkalien.

Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure-methylester]-thiophanon-3 (VIII).

Zu 0,5 g der Verbindung (VII) in 20 cm<sup>3</sup> Äther wurden unter Eiskühlung 0,2 g (1,5 Mol) Diazomethan in Äther gegeben; anfangs starke Stickstoff-Entwicklung. Nach  $\frac{3}{4}$ -ständigem Stehen wurde das überschüssige Diazomethan abdestilliert, die ätherische Lösung mit Natriumcarbonat, dann mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 0,6 g eines leicht gelblichen Öls zurück.

$C_9H_{12}O_3S$	Ber. C 51,08	H 6,38%
	Gef. , , 51,24	, , 6,65%

Wir haben versucht, aus dem 2-[ $\beta$ -Propionsäuremethylester]-thiophanon-3 durch Umsatz mit Methyljodid das Jodmethylat darzustellen. Es konnte indessen keine krystallisierte Verbindung gefasst werden; vermutlich bildete sich das Betain.

4. Versuche zur Einführung einer Aminogruppe in 4-Stellung des 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanons (VII).

a) Versuche zur Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-isonitroso-thiophanon-3.

In 6 verschiedenen Versuchen wurde die Oximierung angesetzt, doch ohne jeglichen Erfolg. Als Beispiele seien hier 3 Versuche angeführt.

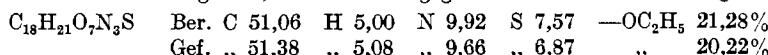
$\alpha$ ) Zu 0,5 g der Verbindung (VII), in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol gelöst, wurden 0,13 g Natrium (2 Val) in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 2 g Äthylnitrit (10 Mol) unter Eis-Kochsalz-Kühlung zugegeben. Die Lösung färbte sich allmählich braunrot; sie blieb bei Zimmertemperatur über Nacht stehen, wobei sich Krystalle abschieden, die jedoch keinen Stickstoff enthielten. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherauszug enthielt ein braunrotes Öl, das statt der berechneten 6,9% Stickstoff nur 1,9% enthielt.

$\beta$ ) 0,5 g der Verbindung (VII), 2,0 cm<sup>3</sup> Äthylnitrit, 1 Tropfen konz. Salzsäure wurden in einem Bombenrohr eingeschlossen (inhomogen) und eine halbe Stunde auf 17°, darauf eine Stunde auf 50° unter häufigem Umschütteln erwärmt. Dann öffnete man das Rohr und gab 1 cm<sup>3</sup> Äther zu, so dass eine homogene Lösung entstand. Unter Verschluss wurde die Lösung noch weitere 1 1/2 Stunden auf 50° erwärmt, das Äthylnitrit im Vakuum bei 30° Badtemperatur verdampft, Wasser zugegeben und ausgeäthert. Das im Äther enthaltene bräunliche Öl zeigte einen Gehalt von nur 1,8% Stickstoff (ber. 6,9% N).

$\gamma$ ) Zu 0,25 g amorphem Natriumalkoholat (2 Mol) in 25 cm<sup>3</sup> Toluol wurden bei Zimmertemperatur 0,5 g der Verbindung (VIII) unter Rühren zugegeben, dann unter Erwärmung auf 35° 1,0 cm<sup>3</sup> Isoamylnitrit (2,2 Mol) zutropfen gelassen und das Reaktionsprodukt noch während 4 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Die Lösung färbte sich dabei dunkelbraun. Dann goss man auf Eis, dem die berechnete Menge Essigsäure zugesetzt war und extrahierte mit Äther, zog die ätherische Lösung mit 5 Mol eiskalter 1-proz. Sodalösung aus, säuerte sofort mit der berechneten Menge 1-proz. Salzsäure an und extrahierte wieder mit Äther. Der Ätherextrakt enthielt ein dunkelbraunes Öl mit nur 2,83% N (ber. 6,4% N).

b) Darstellung des Azofarbstoffes (X).

5 g Nitranilin wurden in üblicher Weise diazotiert, die Diazoniumlösung in der Kälte filtriert und bei 0° unter Umrühren zu einer Aufschlämmung von 16 g Kaliumacetat in 40 cm<sup>3</sup> einer alkoholischen Lösung von 5 g der Verbindung (VI) zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort rotbraun und allmählich schied sich ein rotbraunes Öl ab. Nach ½-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur haben wir Wasser zugesetzt, vom Öl dekantiert, dieses dreimal mit Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen, dann dreimal mit Salzsäure 1:3, mit Natriumbicarbonat und zum Schluss nochmals zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 7,9 g des ölichen Azofarbstoffs zurück. Zur weiteren Reinigung wurde dieser in wenig Äther aufgenommen und mit Petroläther ausgefällt, der Äther abgegossen und der Farbstoff getrocknet.



Reduktionsversuche mit dem Azofarbstoff (X).

Alle Reduktionsversuche waren erfolglos und führten nicht zu dem gewünschten Amin. Wir haben mit Platin und Wasserstoff katalytisch, acetylierend mit Zink und Essigsäure in Essigsäure-anhydrid und mit Natriumdithionit zu reduzieren versucht.

5. Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 (XIII).

Zu 2,8 g 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophanon-3 (VII) in 40 cm<sup>3</sup> Wasser und 1,0 g Calciumcarbonat (1,1 Äqu.) wurden bei 0° unter Turbinieren 0,9 cm<sup>3</sup> Brom (1,1 Mol) in Dampfform durch einen Kohlendioxyd-Strom langsam eingeblasen. Dauer 2 Stunden. Die wässrige Lösung reagierte nach dem Umsatz sauer; das Calciumcarbonat war ganz in

Lösung gegangen. Zur Reaktionslösung wurde Kochsalz bis zur Sättigung gegeben und dann ausgeäthert. Aus der wässerigen Reaktionslösung schieden sich nach dem Stehen über Nacht gelbe Krystalle ab, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser bei 129—130° unter leichter Bräunung schmolzen und das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 darstellen. Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Färbung. Ausbeute: 30%.

$C_7H_{10}O_4S$  Ber. C 44,20 H 5,23 S 16,85%  
Gef. „ 43,90 „ 5,20 „ 17,40%

a) Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophandion-(3,4)-dioxim (XIV).

Zu 0,20 g der vorgenannten Verbindung (XIII) in 6 cm<sup>3</sup> Wasser wurden 0,30 g Hydroxylamin-hydrochlorid (4 Mol) und 0,42 g Kaliumacetat gegeben und die Lösung 1½ Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei nach kurzer Zeit eine klare Lösung entstand, aus der sich nach 10 Minuten die weissen Krystalle des Dioxims schon in der Hitze abschieden. Nach dem Erkalten nutschte man ab und krystallisierte aus Wasser-Alkohol um. Zersetzungprodukt des Dioxims: 185—189°.

$C_7H_{10}O_4N_2S$  Ber. C 38,53 H 4,62 N 12,84%  
Gef. „ 38,34 „ 4,83 „ 12,40%

b) Darstellung des Phenylosazons (XV).

15 mg der Verbindung (XIII), 0,09 cm<sup>3</sup> Phenylhydrazin und 0,1 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden zusammengegeben und soviel Alkohol zugefügt, bis alles gelöst war, dann die Flüssigkeit 45 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen gelben Krystalle des Phenylosazons abgenutscht und aus Wasser-Alkohol umkrystallisiert. Zersetzungprodukt: 112—115°.

$C_{19}H_{20}O_4N_4S$  Ber. C 61,94 H 5,46 N 15,21%  
Gef. „ 61,70 „ 5,72 „ 15,31%

In einem Mikroansatz haben wir versucht, diese Verbindung katalytisch mit Platin und Wasserstoff zu reduzieren, doch ohne Erfolg.

6. Reduktionsversuche mit dem 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-thiophandion-(3,4)-dioxim (XIV).

Alle Versuche, das Dioxim (XIV) zum Diamin zu reduzieren, blieben erfolglos. Bei einem Mikrohydrierungsversuch wurde überhaupt kein Wasserstoff aufgenommen. Die übrigen Versuche haben wir bei verschiedenen Temperaturen mit Natriumamalgam durchgeführt. Als Beispiel sei eine solche Arbeitsvorschrift angeführt:

1,0 g Dioxim (XIV) wurde in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol und 36 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur im Verlaufe von 2½ Stunden mit 300 g 3-proz. Natriumamalgam unter kräftigem Turbinieren reduziert. Zur Erzielung einer guten Reduktionswirkung liess man das am Boden des Gefäßes befindliche Quecksilber von Zeit zu Zeit abfliessen. Gegen Ende der Reaktion gab man zur Lösung des ausgeschiedenen Natriumacetats mehrmals wenig Wasser zu. Nach Beendigung der Reaktion haben wir vom Quecksilber abgegossen, Wasser zugegeben, die Lösung filtriert, mit 45 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure kongosauer gemacht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der getrocknete, leicht gelbliche Rückstand wurde 6 Mal mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol ausgekocht, die vereinigten Alkoholauslässe wieder im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand war ein zähes, mit Krystallen durchsetztes gelbbräunliches Öl (0,7 g). Er wurde mit einer Lösung von 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 1 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure ausgekocht, die Lösung nach dem Erkalten filtriert und mit 4,5 g Phosphorwolframsäure versetzt; dabei bildete sich sofort ein gelber Niederschlag. Nach dem Stehen über Nacht nutschte man ihn ab und wusch ihn mit Wasser.

Hierauf haben wir den Niederschlag in 30 cm<sup>3</sup> Wasser aufgeschlämmt und unter Zusatz einiger Tropfen Phenolphthalein mit Bariumhydroxyd-Lösung zerlegt; der Zusatz der Bariumhydroxyd-Lösung erfolgte tropfenweise, bis die Reaktion fast zur phenolphthalein-alkalischen geworden war. Die Zersetzung des Phosphorwolframat ist dann

zwar nicht ganz quantitativ, doch wird das verlustreiche Ausfällen von Ba<sup>++</sup> und evtl. von SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> vermieden. ferner ist man sicher, im Filtrat keine anorganischen Beimengungen zu haben. Das Filtrat von der Phosphorwolframsäure-Fällung wurde im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Rückstand: brauner Lack. Er wurde in wenig Wasser aufgenommen, ein kleiner wasserunlöslicher Teil abfiltriert, das Filtrat wieder eingedampft und der Rückstand mehrmals mit Alkohol ausgekocht. Die Alkoholausträge enthielten nur Spuren eines Öls. Der braune Lack wurde in wenig Wasser gelöst und in der Siedehitze mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung versetzt; nach dem Erkalten schied sich eine feste, noch etwas schmierige Substanz ab, die wir auf gleiche Weise nochmals reinigten. Ausbeute: 20 mg. Eine orientierende N-Bestimmung zeigte folgendes Resultat:



Die Mutterlauge wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand ebenfalls auf N-Gehalt untersucht. Gef. N 8,54%.

#### 7. Ein Übergang von der Thiophan- in die Thiophenreihe.

Bei einem Versuch, auf dem im folgenden beschriebenen Weg die Oxyketonverbindung (XIII) 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-4-oxy-thiophanon-3 darzustellen, konnte infolge der leichten Oxydierbarkeit dieser Verbindung im Wesentlichen nur ihr umgelagertes Oxydationsprodukt, ein Thiophenabkömmling, gefasst werden. Immerhin gelang es, aus unreinen Nebenfraktionen, jedoch ohne Isolierung des Oxyketons, dieses in der oben beschriebenen Art ins Dioxim überzuführen. Es erwies sich mit dem Dioxim (XIV) identisch. Damit wurde gezeigt, dass beim Umsatz das Oxyketon wirklich Zwischenstufe ist.

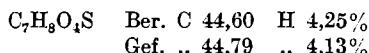
#### Darstellung von 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen (XVII).

Zu einer Lösung von 3,14 g des Esters (VI) in 30 cm<sup>3</sup> Petroläther haben wir bei 0° tropfenweise eine Lösung von 0,63 g Brom in 30 cm<sup>3</sup> Petroläther zugegeben. Das Brom wurde unter starker Bromwasserstoffentwicklung fast augenblicklich verbraucht, gleichzeitig entstanden violette Nebenprodukte. Man liess eine halbe Stunde stehen, destillierte hierauf das Lösungsmittel im Vakuum ab, nahm den Rückstand in Äther auf, zog die ätherische Lösung dreimal mit Natriumbicarbonat-Lösung aus, wusch sie zweimal mit wenig Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein rotbraunes Öl zurück, von dem 0,5 g abgetrennt und zur Analyse gegeben wurden.



Es scheint somit, dass der grösste Teil der Bromverbindung zur Oxyverbindung hydrolysiert worden war.

Den restlichen Anteil des Öls haben wir zwecks Durchführung der Ketonspaltung mit 75 cm<sup>3</sup> 10-volumenproz. Schwefelsäure 4 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, hierauf die Lösung, aus der sich beim Erkalten feste Anteile ausgeschieden hatten, 2 Stunden im Extraktionsapparat mit Äther extrahiert. Die durch Verseifung entstandene Säure wurde durch mehrmaliges Ausschütteln mit Natriumbicarbonatlösung aus der ätherischen Lösung ausgezogen, der Natriumbicarbonatauszug mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die Lösung wieder mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben gelbbraune Kristalle zurück, die wir zweimal aus Wasser umkristallisierten. Die feinen Nadeln zeigten folgendes Analysenresultat:



Zersetzungspunkt 194—197°. Ausbeute: 0,14 g analysenreine Substanz. Bei einem weiteren Versuch stieg die Ausbeute auf über 90%. Aus der Analyse und den übrigen Eigenschaften der Verbindung geht hervor, dass neben der Ketonspaltung zugleich noch eine Oxydation stattgefunden und sich das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen gebildet hatte. Die leichte Oxydierbarkeit des Oxyketons wird verständlich, wenn man sich die Ketogruppe in dieser Verbindung enolisiert denkt, dann entsteht eine Verbindung,

die an zwei durch eine Doppelbindung verbundenen C-Atomen je eine Oxy-Gruppe trägt. Analoge Struktur haben z. B. Ascorbinsäure und Brenzcatechin, beides Verbindungen, deren leichte Oxydierbarkeit bekannt ist.

Es ist von vorneherein zu erwarten, dass die Verbindung nicht in der Diketon-, sondern in der Dienolform vorliegt; denn man weiss, dass die Tendenz zur Ausbildung der sehr stabilen Thiophen-Struktur ausserordentlich gross ist. Diese Annahme wurde auch dadurch bestätigt, dass es unmöglich war, ein Dioxim darzustellen. Es liegt somit das 2-[ $\beta$ -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen (XVII) vor.

$C_7H_8O_4S$  Ber. H aktiv 1,59 Gef. H aktiv 1,42%

Die Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine blau-grüne Färbung.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

## 17. Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus.

### I. *l*-Alanin

von S. Edlbacher und H. Grauer.

(22. XII. 43.)

*Neubauer* und Mitarbeiter<sup>1)</sup> haben vor 35 Jahren durch Fütterungsversuche am Hunde nachgewiesen, dass *d,l*-Phenyl-aminoessigsäure und *d,l*-p-Oxyphenyl-aminoessigsäure im Organismus teilweise in die entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren übergehen und im Harn nachgewiesen werden können. Diese Umwandlung betraf jedoch nur die natürlichen Aminosäuren, während die unnatürlichen grösstenteils unversehrt wieder ausgeschieden wurden. In gewissen Fällen kam es ausserdem zu einer geringen Ausscheidung der entsprechenden Oxyssäuren. Kurz darauf teilte *Knoop*<sup>2)</sup> den ersten Nachweis der Synthese einer Aminosäure, *β*-Benzyl-alanin, durch den tierischen Organismus nach Verfütterung von *β*-Benzyl-brenztraubensäure mit. Sie war am Stickstoff acetyliert und gehörte ebenfalls den natürlichen Formen an. *Knoop* nahm auf Grund seiner und *Neubauer's* Befunde an, dass der erste Abbau der Aminosäuren eine oxydative Desaminierung und reversibel sei. Gleichzeitig wiesen *Emden* und *Schmitz*<sup>3)</sup> im Leberdurchblutungsversuch die Bildung von Tyrosin und Alanin aus dem Ammoniumsalz der p-Oxyphenyl-brenztraubensäure resp. der Brenztraubensäure nach.

25 Jahre später erbrachte *Krebs*<sup>4)</sup> im Gewebsschnittversuch einen weiteren Beweis für die oxydative Desaminierung der Aminosäuren. Er isolierte beim Abbau von *d,l*-Alanin, *d,l*- $\alpha$ -Aminobuttersäure, *d,l*-Valin, *d,l*-Norleucin, *d,l*-Phenylalanin, *l*-Glutaminsäure und *l*-Asparaginsäure durch Nierenschnitte die entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren als

<sup>1)</sup> Literatur am Schluss.