

## 51. Theodor Wieland: Über eine neue Synthese dialkylierter Brenztraubensäuren.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 4. November 1947.)

Dialkylierte Brenztraubensäuren lassen sich aus den Magnesium-Verbindungen von *sek.* Halogenparaffinen und Oxalester in Ausbeuten bis zu 30% darstellen, wenn man die Grignard-Lösung zu einem Überschuß des Esters in Äther bei gemäßiger Temperatur tropfen läßt.

Dialkylierte Brenztraubensäuren sind durch Verseifung dialkylierter Oxalessigester zugänglich. So wird z. B. Methyl-äthyl-brenztraubensäure nach A. Mebus<sup>1)</sup> durch Kondensation von Propionester mit Oxalester, Äthylierung der Natriumverbindung des Oxalpropionesters mit Äthyljodid und anschließende Verseifung des Methyl-äthyl-oxalessigesters mit verdünnter Mineralsäure erhalten. Nach C. Neuberg<sup>2)</sup>, der dieses Verfahren verbessert hat, gelingt die Äthylierung der Natriumverbindung des Methyl-oxalessigesters mit befriedigender Ausbeute nur unter Anwendung besonderer Maßnahmen. Noch schwieriger dürfte die Alkylierung höherer Homologer mit C-reicheren Halogenverbindungen durchzuführen sein.

Zu Synthesen biologisch interessierender Verbindungen wurde Methyl-äthyl-brenztraubensäure benötigt. Es wurde deshalb nach einer bequemeren Darstellungsweise gesucht. Einige Ergebnisse auf dem Gebiet der metallorganischen Synthesen ermutigten zu Versuchen in dieser Richtung. Für die Reaktion mit *sek.* Butyl-magnesiumhalogenid kamen außer Cyanameisensäureester, der aber nach P. Bruylants<sup>3)</sup> mit Äthylmagnesiumbromid unter Eliminierung der CN-Gruppe reagiert, als weitere Partner Oxalesterchlorid oder Oxalester in Betracht, da bekannt ist, daß diese beiden Stoffe z. B. mit  $\beta$ -Indolyl-magnesiumbromid  $\beta$ -Indolyl-glyoxylsäureester ergeben<sup>4)</sup>. Zwar lassen sich beim Umsatz von Carbonsäureestern mit *prim.* Organomagnesium-Verbindungen nach der Gleichung



nur selten Ketone fassen<sup>5)</sup>, da die Ester auch bei Anwendung von nur 1 Mol. der Magnesium-Verbindung gewöhnlich unter Bildung tertiärer Alkohole weiterreagieren. A. D. Petrow<sup>6)</sup> zeigte jedoch, daß die Magnesium-Derivate von sekundären und tertiären Halogeniden mit Carbonsäureestern eher zu Ketonen reagieren als die primären Verbindungen.

Die Verwendung von Oxalester ließ eine doppelseitige Reaktion mit der Magnesium-Verbindung voraussehen. Es war jedoch zu erwarten, daß sich dieser unerwünschte Verlauf durch Anwendung des Esters im Überschuß vermeiden läßt, wenn man die Grignard-Verbindung zum Ester zutropft und außerdem

<sup>1)</sup> Wiener Monatsh. **26**, 483 [1905].

<sup>2)</sup> C. Neuberg u. W. H. Peterson, Biochem. Ztschr. **67**, 38 [1914].

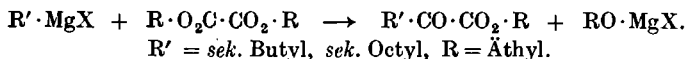
<sup>3)</sup> Bull. Acad. roy. Belgique [5] **10**, 392 [1924].

<sup>4)</sup> J. W. Baker, Journ. chem. Soc. London **1940**, 458; R. Majima u. T. Shigematsu, B. **57**, 1449 [1924].

<sup>5)</sup> Über den Nachweis von Ketonen bei derartigen Reaktionen vergl. E. E. Blaise u. A. Courtot, Compt. rend. Acad. Sciences **140**, 370 [1905]; D. R. Boyd u. H. H. Hatt, Journ. chem. Soc. London **1927**, 898.

<sup>6)</sup> Bull. Acad. Sci. URSS **1938**, 347 (C. **1939** II, 2422).

durch Herabsetzung der Reaktionstemperatur Folgereaktionen, die zu Carbinolen führen, nach Möglichkeit einschränkt. Unter diesen Bedingungen erreicht man tatsächlich, daß Oxalsäurediäthylester mit *sek.* Butylmagnesiumchlorid zu etwa 20% d.Th. in den Ester der Methyl-äthylbrenztraubensäure übergeht. *Sek.* Octylmagnesiumbromid liefert mit Oxalsäurediäthylester nahezu 40% d.Th. Methylhexylbrenztraubensäure:



Die Grignard-Verbindungen aus 3-Brompentan oder Cyclohexylbromid reagieren in derselben Weise.

Auch bei vorsichtigem Arbeiten läßt sich eine symmetrische Reaktion des Oxalesters mit 2 Mol. Grignard-Verbindung nicht ganz vermeiden. Deshalb erhält man z.B. bei Anwendung von *sek.* Butylchlorid nach Zersetzen des Ansatzes mit verdünnter Säure auch das bisher unbekannte 3.6-Dimethyloctandion-(4.5), das den Ketoester bei der Vakuumdestillation begleitet. Es ließ sich bei der Verseifung des Esters mit verdünnter Lauge als gelbes, in Alkali unlösliches Öl mit Äther leicht abtrennen und stellte nach dem Destillieren ein gelbes Öl von angenehmem, an Citronenöl erinnerndem Geruch vom Sdp. 75–80°/12 Torr dar.

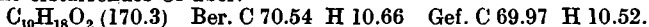
Wie zu erwarten war, führten Versuche, Oxalester mit den Magnesium-Verbindungen primärer Alkylhalogenide zu Brenztraubensäureester oder dessen geradkettigen Homologen umzusetzen, nur zu minimalen Ausbeuten.

### Beschreibung der Versuche.

**Methyl-äthylbrenztraubensäure:** 185 g 2-Chlorbutan (2 Mol) in 200 ccm absol. Äther wurden langsam zu 50 g Magnesium-Spänen in 50 ccm Äther getropft, wobei Auflösung erfolgte. Die Grignard-Lösung ließ man unter gutem Rühren und Kühlung mit fließendem Leitungswasser in etwa 3 Stdn. zu 350 g Oxalsäurediäthylester (2.4 Mol) in 100 ccm Äther tropfen. Nach kurzem Erwärmen wurde die klare Lösung mit 2 n HCl und Eis zersetzt, der Äther abgetrennt und die wäßr. Schicht einige Male ausgeäthert. Die gelbe Ätherlösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels i.Vak. destilliert. Bei 75–80°/12 Torr gingen etwa 60 g eines gelben Destillats über<sup>7)</sup>.

Von diesen wurden je 20 g mit 200 ccm 5-proz. Kalilauge durch Stehenlassen über Nacht verseift. Das gelbe, obenauf schwimmende Öl wurde dann durch 2maliges Ausäthern entfernt, sodann wurde mit Schwefelsäure kongosauer gemacht und im Apparat mit Äther über Nacht extrahiert. Die Ätherlösung ergab nach dem Trocknen, Verdampfen des Äthers i.Vak. und Vakuumdestillation 15 g (90% d.Th.) bei 78–80°/12 Torr übergehendes Öl, das in der Vorlage sofort erstarrte; Schmp. 30°<sup>8)</sup>.

**3.6-Dimethyloctandion-(4.5):** Die gelben Ätherlösungen, die beim Verseifen von 60 g Ester anfielen, wurden nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers i.Vak. fraktioniert. Zwischen 75° und 80°/12 Torr gingen 4.5 g des gelben Diktons als nicht erstarrendes Öl über.



<sup>7)</sup> R. Loquin, Bull. Soc. Chim. France [3] 35, 964 [1906], fand für Methyl-äthylbrenztraubensäureäthylester Sdp.<sub>15</sub> 78–79°.

<sup>8)</sup> Nach Neuberg u. Peterson, Biochem. Ztschr. 67, 38 [1914], schmilzt Methyl-äthylbrenztraubensäure bei 30°.

Methyl-hexyl-brenztraubensäure: 33 g 2-Brom-octan in 50 ccm absol. Äther mit 4.5 g Magnesium in 10 ccm Äther nach Auflösung des Metalls zu 30 g Oxalsäure-diäthylester in 30 ccm Äther zugetropft ergeben nach Aufarbeitung wie oben 12 g Methyl-hexyl-brenztraubensäure als nicht erstarrendes Öl (38% d.Th.) vom Sdp.<sub>15</sub> 140 bis 145°.

$C_{10}H_{18}O_3$  (186.3) Ber. C 64.50 H 9.75 Gef. C 64.91 H 10.00.

Das als Nebenprodukt auftretende gelbe dick-ölige 7.10-Dimethyl-hexandion-(8.9) wurde noch nicht näher untersucht.

Frl. H. Fremerey danke ich für die eifrige Mithilfe bei der Ausführung der Versuche.

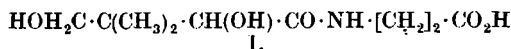
## 52. Theodor Wieland und Ernst Friedrich Möller: Über biologisch aktive Homologe der Pantothensäure; 2 diastereomere *N*-[ $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta$ -methyl- $\beta$ -äthyl-butyryl]- $\beta$ -alanine.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 4. November 1947.)

Durch Kondensation von Methyl-äthyl-brenztraubensäure mit Formalin und Kaliumcarbonat wurde die *rac.*  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -oxo- $\beta$ -methyl- $\beta$ -äthyl-buttersäure dargestellt, die sich mit Chinin und Cinchonidin in die optischen Antipoden zerlegen läßt. Diese wurden als Lactone vom Schmp. 32° mit der Drehung  $[\alpha]_D$ : +45° bzw. -45° erhalten. Sie ließen sich mit gärender Hefe in die beiden diastereomeren  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -methyl- $\beta$ -äthyl- $\gamma$ -butyrolactone überführen, welche mit der Natriumverbindung des  $\beta$ -Alanins in Methanol die beiden diastereomeren Homopantothensäuren ergaben. Die wahrscheinlich dem Isoleucintyp angehörende Säure hat etwa 50%, die vom Alloisoleucin abgeleitete etwa 25% der Wuchsstoffwirkung von Pantothensäure an *Strept. plantarum*. Die entsprechenden Sulfonsäuren hemmen das Wachstum derselben Bakterien.

In den Jahren nach der Konstitutionsaufklärung des Vitamins Pantothensäure als *d*(-)-*N*-[ $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta,\beta$ -dimethyl-butyryl]- $\beta$ -alanin (Pantoyl- $\beta$ -alanin, I)



durch E. T. Stiller, J. C. Keresztesy und J. Finkelstein<sup>1)</sup> und der erfolgreichen Synthese durch denselben Arbeitskreis<sup>2)</sup> sind zahlreiche pantothensäureähnliche Verbindungen dargestellt worden. Durch Prüfung ihrer Wirkung auf das Wachstum mehrerer Mikroorganismen und ihrer Eignung, das Vitamin im Tierversuch zu ersetzen, sollten, außer auf die Spezifität der Konstitution, durch systematische Abwandlung bestimmter Atomgruppierungen auch Schlüsse auf den Wirkungsmechanismus dieser eigenartig gebauten Verbindung gezogen werden. Überblickt man das vorliegende Versuchsmaterial, so erkennt man, daß schon sehr geringfügige Abänderungen der Vitaminmoleküle zu starker Abschwächung oder zum vollständigen Verlust der Wirksamkeit führen. So zeigt keine einzige der untersuchten Pantoyl- $\alpha$ -aminosäuren eine Spur von Wirksamkeit beim Wachstum von Milchsäurebakterien, und von den in der Pantoylhälfte abgewandelten Molekülen, die z.Tl. in der Tafel I zusammengefaßt sind, waren nur die Kondensationsprodukte der Verbindungen Nr. 2, 3, 5 und 14 mit  $\beta$ -Alanin, allerdings sehr schwach, wirksam. Etwa 20% der Wirksamkeit zeigte das dem Vitamin schon beträchtlich nahestehende *N*-[ $\alpha,\gamma$ -Dioxy- $\beta$ -methyl- $\beta$ -oxymethyl-butyryl]- $\beta$ -alanin, dessen Acylkomponente unter Nr. 4 in der Tafel I erscheint.

<sup>1)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 1779 [1940].

<sup>2)</sup> E. T. Stiller, St. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy u. K. Folkers, Journ. Amer. chem. Soc., **62**, 1785 [1940].