

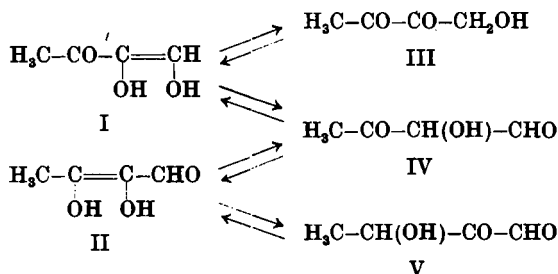
344. Gerhard Hesse und Helmut Stahl¹⁾: Methylreduktion

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 12. Juli 1956)

Hydroxydiacetyl liegt praktisch vollständig als Diketon vor, gibt aber in polaren Lösungsmitteln Reduktionreaktionen. Es unterscheidet sich hierin vom Hydroxybrenztraubenaldehyd.

Formal muß es zwei Methylreduktone geben (I und II), zu denen drei isomere Dicarboxylverbindungen (III–V) gehören:



Von diesen ist „Desoxytetrosen“ V in Lösung bekannt²⁾. Uns schien das Hydroxydiacetyl III am besten zugänglich, da Ketone im allgemeinen stabiler sind als Aldehyde. Es lagen auch schon Ansätze zu seiner Synthese vor. Durch Bromieren und Verseifen von Diacetylmonoxim erhält man das Oxim³⁾. Die weitere Spaltung zu III war aber nicht gelungen. Dies liegt vermutlich an der Empfindlichkeit der Reduktionsgruppierung gegen Hydroxylamin, die wir schon in einer früheren Arbeit festgestellt haben⁴⁾; der normale Weg der Hydrolyse versagt deshalb hier. Oxydierende Mittel wie Salpetrige Säure können ebenfalls nicht angewandt werden. Der Umsetzung mit anderen Carbonylverbindungen ist schließlich die sehr reaktionsfähige Methylgruppe im Wege, an der man Aldolkondensationen befürchten muß.

Verlockend schien es, vom Diacetyl selbst auszugehen, ein Halogen einzuführen und dann zu verseifen. Die Bromierung läßt sich aber nicht auf der ersten Stufe festhalten⁵⁾. Da wir auch beim Cycloheptandion trotz vieler Bemühungen kein reines Monohalogenid erhalten konnten⁶⁾, haben wir darauf verzichtet, diesen Weg zu versuchen.

Erfolg hatten wir mit folgender Synthese:

¹⁾ Diplomarbeit H. Stahl, Erlangen 1954.

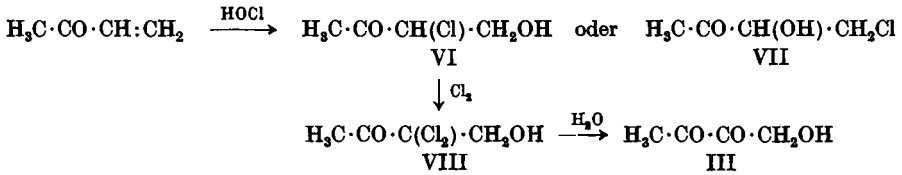
²⁾ O. Diels u. E. Stephan, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1787 [1909].

³⁾ O. Diels u. M. Farkaš, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 1957 [1910].

⁴⁾ G. Hesse, G. Krehbiel u. F. Rämisch, Liebigs Ann. Chem. **592**, 137 [1955].

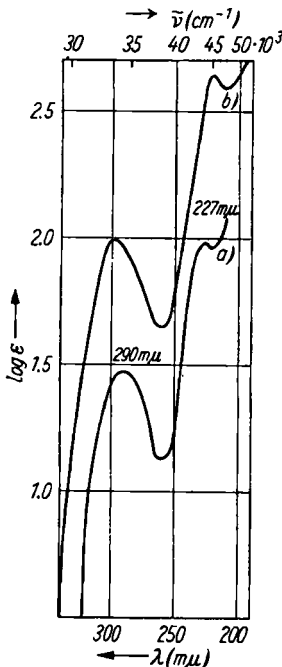
⁵⁾ R. Fittig, C. Daimler u. H. Keller, Liebigs Ann. Chem. **249**, 207 [1888].

⁶⁾ G. Hesse u. G. Krehbiel, Liebigs Ann. Chem. **593**, 42 [1955].

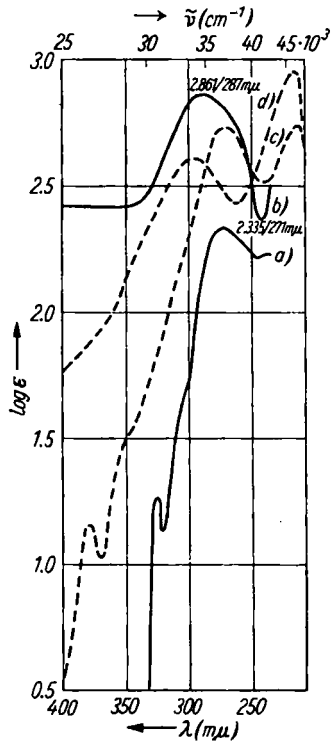


Die Anlagerung einer destillierten Lösung reiner Unterchloriger Säure an Methylvinylketon, das mit Hydrochinon stabilisiert sein muß, führt zu dem sehr unbeständigen 2-Chlor-butanol-(1)-on-(3) (VI), das E. R. Buchman und H. Sargent⁷⁾ schon früher durch Kondensation von Chloraceton mit Formaldehyd erhalten haben. Die sichere Entscheidung darüber, ob sich die Unterchlorige Säure in der erwarteten Richtung angelagert hat, kann aber wegen der Zersetzlichkeit beider Präparate nicht durch direkten Vergleich getroffen werden. Wir schließen die Konstitution unserer Verbindung aus folgenden Beobachtungen:

1. Das Ultraviolettpektrum stimmt mit dem des Bromacetons nahe überein (Abbild. 1).



Abbild. 1. UV-Spektren des 2-Chlor-butanol-(1)-ons-(3) (a) und des Bromacetons⁸⁾ (b) in reinem Äthanol⁹⁾, 3.77 millimolar



Abbild. 2. UV-Spektren des Hydroxydiacetyls (a und b) und des Hydroxycycloheptandions¹⁰⁾ (c und d); a) und c) in reinem *n*-Hexan¹¹⁾ 1.4 millimolar, b) und d) in 0.05 *n* NaOH, die mit ausgekochtem spektralreinem Wasser hergestellt war

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **67**, 400 [1945].

⁸⁾ H. Mohler, Das Absorptionsspektrum der chemischen Bindung, Verlag G. Fischer, Jena 1943, S. 76. ⁹⁾ M. Pestemer, Angew. Chem. **63**, 121 [1951].

¹⁰⁾ G. Hesse u. G. Krehbiel, Liebigs Ann. Chem. **593**, 42 [1955].

¹¹⁾ G. Hesse u. H. Schildknecht, Angew. Chem. **67**, 737 [1955].

2. Ein α -Keton (VII) sollte sich mit Diazomethan veräthern lassen. Wir erhielten jedoch, auch in feuchtem Äther, das eingesetzte Material unverändert zurück.

3. Perjodsäure in wäßrigem Medium wird nur sehr langsam verbraucht — etwa in dem Maße, als auch die spontane Zersetzung von VI fortschreitet. Chloraceton und Äthylenchlorhydrin sind stabil gegen dieses Reagens. Ein α -Keton VII sollte aber in 48 Stdn. vollständig gespalten werden.

2.2-Dichlor-butanol-(1)-on-(3) (VIII): 2-Chlor-butanol-(1)-on-(3) (VI) läßt sich leicht weiter halogenieren. Seine wäßrige Lösung entfärbt Bromwasser sofort, und schwere Tropfen eines Bromierungsproduktes sinken zu Boden. Auch bei der Chlorierung mit 1 Mol. Chlor in Gegenwart der berechneten Menge Calciumcarbonat erhält man in guter Ausbeute ein Dichlorketon. Es zersetzt sich aber schon bei Raumtemperatur und kann nur in kleinen Ansätzen bei sehr raschem Arbeiten destilliert werden. Die bei 105° und 0.1 Torr übergehende Fraktion hat den richtigen Chlorgehalt (ber. 45.20 %, gef. 45.64 %). Sie wird schon von kochendem Wasser ziemlich rasch verseift, wobei die abgespaltene Salzsäure deutlich katalysiert. Aus der wäßrigen Lösung ließ sich mit Dinitrophenylhydrazin ein Osazon erhalten, dessen Stickstoffgehalt dem des aus Hydroxydiacetyl erwarteten Derivats entspricht.

VIII wurde angeblich bereits früher durch Kondensation von Dichloraceton mit Formaldehyd dargestellt¹²⁾, aber offenbar nicht verseift. Wir haben das elegante Verfahren der amerikanischen Autoren nachgearbeitet und tatsächlich in der angegebenen Ausbeute eine Verbindung erhalten, die im Siedepunkt und nach der Analyse der unseren entspricht. Überraschenderweise ließ sie sich aber durch kochendes Wasser oder 2 *n* Säure nicht verseifen. Die genauere Untersuchung hat dann ergeben, daß wir garnicht das gleiche Kondensationsprodukt in Händen hatten (vergl. Versuchsteil).

Für die Herstellung von Hydroxydiacetyl (III) ist es nicht empfehlenswert, die sehr unbeständigen chlorhaltigen Zwischenprodukte zu isolieren. Man behandelt stabilisiertes Methylvinylketon in wäßriger Lösung in Gegenwart von Calciumcarbonat mit 2 Moll. Chlor und verseift direkt das Rohprodukt dieser Chlorierung. Aus dem komplexen Gemisch erhält man durch Destillation das Hydroxydiacetyl als gelbes, zähes, süßlich riechendes Öl, Sdp_{0.01} 110–120°. Mit Dinitrophenylhydrazin gibt es das schon erwähnte nitrierte Osazon, Zers.-P. 235°. Die intensiv gelbe Farbe und das Ausbleiben einer Fällung mit Blei(II)-Ionen weisen darauf hin, daß III hauptsächlich als α -Diketon vorliegt. Dementsprechend gleicht sein UV-Spektrum (Abbild. 2) im Gesamtverlauf und in der Lage des Maximums bei 271 μ dem des Hydroxycycloheptandions⁶⁾ weit mehr als dem des Triosereduktions. Zum Unterschied vom Hydroxybrenztraubenaldehyd¹³⁾ erfolgt aber schon in der Kälte im schwach sauren Gebiet eine spontane Enolisierung, die sich im Auftreten aller Reduktionenreaktionen zeigt, auf die geprüft wurde. Sie treten jedoch durchweg langsam ein, woraus hervorgeht, daß sehr wenig Reduktion im

¹²⁾ C. D. Hurd, W. D. McPhee u. G. H. Morey, J. Amer. chem. Soc. 70, 329 [1948].

¹³⁾ G. Hesse, F. Rämisch u. K. Renner, Chem. Ber. 89, 2137 [1956].

Gleichgewicht vorhanden ist. Im alkalischen Gebiet erhält man ein auffallend breites Maximum der UV-Absorption (Abbild. 2) bei 287 μ , das jedenfalls dem Endiolat-Anion zuzuschreiben ist. Im Vergleich mit dem viel schmaleren und schärferen Maximum des symmetrischen Siebenring-Reduktonats⁶⁾ und des Dimethyl-reduktonats¹⁴⁾ macht es den Eindruck der Überlagerung von zwei verschiedenen Absorptionen. Wir betrachten dies als Hinweis dafür, daß beide Enole I und II in der Lösung vorhanden sind.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Roche-Fonds) und dem Fonds der Chemie für die Unterstützung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

2-Chlor-butanol-(1)-on-(3) (VI): Die berechnete Menge einer ca. 5-proz. Lösung von reiner Unterchloriger Säure in Wasser wurde bei -15° eingefroren und nach teilweisem Auftauen durch Schütteln zu einem Brei aus HOCl-Lösung und Eiskristallen zerteilt. Diesen brachte man nach und nach in eine Lösung von 13 g (0.18 Mol) Methylvinylketon*) (mit Hydrochinon stabilisiert) in der gleichen Menge eiskalten Wassers, die sich in einem Zweihalskolben mit Rührwerk befand. Dabei hielt sich die Temperatur auf 5° . Nach beendeter Zugabe rührte man noch 5 Min. weiter, wobei die Temperatur auf ca. 27° anstieg. Man prüfte mit Kaliumjodid-Stärke-Papier und gab nötigenfalls noch etwas Methylvinylketon zu. Dann sättigte man mit Kochsalz und schüttelte 3–4 mal mit je 100 ccm Methylenchlorid aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bei 20° blieb ein hellgelbes Öl, das man sofort in den Kühlschrank bringen mußte, um es vor Braunfärbung zu schützen. 10 g (45% d. Th.). Bei der Destillation an der Ölpumpe in einer geeigneten Apparatur¹⁴⁾ ging praktisch alles innerhalb von 2° als schwach gelbliches Öl über, das nur im Kühlschrank einige Zeit unverändert blieb. Sdp._{0.005} $24-26^{\circ}$, 7 g (32% d. Th.). Bis es zur Analyse gebracht werden konnte, hatte es bereits wieder saure Reaktion angenommen und gabe dementsprechend immer etwas zu hohe Kohlenstoff- und zu tiefe Chlorwerte.

$C_4H_7O_2Cl$ (122.6) Ber. C 39.20 H 5.76 Cl 28.92 Gef. C 39.85 H 6.16 Cl 28.67

Einwirkung von Perjodsäure: In je einem Kölbchen (250 ccm) mit Schließstopfen wurden 1. 0.13991 g und 2. 0.15943 g 2-Chlor-butanol-(1)-on-(3) eingewogen und 10 ccm Methanol zugesetzt. Nach Zugabe von 100.0 ccm Perjodsäurelösung von bekanntem Titer (ca. n_{10}) wurde 1. bei Raumtemperatur und 2. bei 0° 48 Stdn. belassen. Dann wurde überschüss. Kaliumjodidlösung zugegeben und mit n_{10} Thiosulfat zurücktitriert. Pro Mol wurden verbraucht: 1. 0.324 Mol, 2. 0.303 Mol.

2.2-Dichlor-butanol-(1)-on-(3) (VIII)

a) 6 g (0.05 Mol) VI in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurden in einem Dreihalskolben (250 ccm) mit Rührwerk, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr mit 2.5 g (0.025 Mol) Calciumcarbonat p. a. und soviel Wasser (2.7 ccm) versetzt, als zur Bildung von $CaCl_2 \cdot 6 H_2O$ notwendig ist. Unter kräftigem Rühren wurde ein mäßiger Chlorstrom eingeleitet. Nach etwa 10 Min. begann die Umsetzung, die sich durch Erwärmung und das Aufsteigen von Gasbläschen (CO_2) zu erkennen gab. Nach ca. 45 Min. war das Calciumcarbonat verbraucht. Man trennte dann im Scheidetrichter den obenauf schwimmenden Tropfen der wäßrigen Calciumchloridlösung ab, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. bei 20° Badtemperatur ab. Dabei erhielt man ein gelblichbraunes, zersetzliches Öl (5 g). Sdp._{0.2} 105° , schwach gelbliches Öl.

$C_4H_6O_2Cl_2$ (157.0) Ber. Cl 45.17 Gef. Cl 45.64

¹⁴⁾ G. Hesse u. H. Stahl, Chem. Ber. 89, 2414 [1956], vorstehend.

*) Für die freundliche Überlassung von Methylvinylketon sind wir Herrn Prof. Dr. W. Reppe zu großem Dank verpflichtet.

b) Durch direkte Chlorierung von Methylvinylketon: 14 g (0.2 Mol) mit Hydrochinon stabilisiertes Methylvinylketon wurden, zusammen mit 20 g Calciumcarbonat in 100 ccm Wasser suspendiert, in der oben beschriebenen Apparatur chloriert. Nach $1\frac{3}{4}$ Stdn. war das Calciumcarbonat bis auf geringe Reste gelöst. Es wurde filtriert und 4–5 mal mit je 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff ausgeschüttelt. Die hellgelbe Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Es hinterließ ein hellgelbes Öl, 16 g (51% d. Th.), das unmittelbar verseift werden kann.

Kondensation von α, α -Dichlor-aceton mit Formaldehyd¹³): 51 g (0.4 Mol) α, α -Dichlor-aceton wurden in einem Zweihalskolben mit Rührwerk (250 ccm) mit 65 ccm 40-proz. Formalinlösung versetzt und unter kräftigem Rühren 5 g gepulvertes wasserfreies Natriumcarbonat p. a. in kleinen Anteilen zugefügt. Dabei erwärmte sich das Gemisch stark und wurde homogen. Nach einiger Zeit trennte es sich wieder in 2 Phasen. Nach 8 Stdn. wurde ausgeäthert und der Auszug über Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand (63 g) lieferte, über einer 20 cm hohen Vigreux-Kolonnen mit Dephlegmator fraktioniert, 4 g Vorlauf und eine Hauptfraktion, Sdp.₁₃ 74–76°; nach nochmaliger Destillation 42 g (66% d. Th.) einer farblosen viscosen Flüssigkeit vom Sdp., 73°, die keine Jodoformreaktion gab. n_D^{20} 1.4751.

$C_4H_6O_3Cl_2$ (157.0) Ber. C 30.60 H 3.86 Gef. C 31.18 H 3.86

Semicarbazon¹⁴): Schmp. 123–124°.

$C_5H_9O_4N_3Cl_2$ (214.1) Ber. C 28.10 H 3.78 Gef. C 28.41 H 3.74

Beim Umkristallisieren aus Alkohol entsteht daraus ein undefiniertes Produkt, Zers.-P. 198–201°.

Die amerikanischen Autoren geben an¹⁵): Sdp.₂₀ 81°; Jodoformprobe positiv; n_D^{20} 1.4727; Semicarbazon Zers.-P. (aus Alkohol) 230–231°.

Hydroxydiacetyl: 8 g rohes VIII wurden mit 100 ccm dest. Wasser unter Rückfluß zu gelindem Sieden erhitzt. Nach 7 Stdn. war die ölige Schicht bis auf einige Harztropfen gelöst. Man trennte die gelb gefärbte wäbr. Phase ab, sättigte sie mit Kochsalz und schüttelte 4–5 mal mit Essigester aus. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das hellorangefarbene Öl wurde in einer Mikroapparatur nach R. Criegee¹⁵) zweimal fraktioniert. Das Hydroxydiacetyl ging als letzte Fraktion bei 111–120°/0.01 Torr (Badtemperatur) als zähes gelbes Öl über.

$C_4H_6O_3$ (102.1) Ber. C 47.04 H 5.92 Gef. C 47.42 H 5.82

2.4-Dinitrophenylhydrazin gibt in essigsaurer Lösung, der etwas Methanol zugesetzt wurde, ein blutrotes Osazon: Aus Nitrobenzol hellrote Nadeln, Zers.-P. 235°.

$C_{16}H_{12}O_5N_8$ (460.3) Ber. N 24.35 Gef. N 24.50

Farb- und Fällungsreaktionen

Silbernitratlösung gibt allmählich kräftige Silberausscheidung. Beim Erwärmen oder auf Zusatz von Natriumacetat tritt sie sofort ein.

Tillmans Reagens wird nach einigen Sekunden entfärbt.

Eisen(III)-chlorid gibt mit der wäßrigen Lösung zunächst eine honiggelbe Färbung, die bald grünstichig wird.

o-Dinitro-benzol in natriumcarbonatalkalischer Lösung¹⁶) gibt eine tiefviolette Färbung.

Titan(III)-chlorid und Pyridin nach F. Weygand und E. Csendes¹⁷) gibt nach dem Verschwinden der anfänglichen Dunkelfärbung eine gelbbraune Fällung.

Bleiacetat gibt in essigsaurer wäßriger Lösung keinen Niederschlag. Nach Zusatz von Natriumacetat erhält man beim Erwärmen eine gelbbraune Lösung und eine geringe Ausflockung. Eine Abscheidungsmethode ließ sich darauf nicht gründen.

¹³) Liebigs Ann. Chem. 588, 5 [1953].

¹⁴) R. Kuhn u. F. Weygand, Ber. deutsch. chem. Ges. 69, 1969 [1936]; W. R. Fearon u. E. Kawerau, Biochem. J. 37, 326 [1943].

¹⁷) Chem. Ber. 85, 45 [1952].

o-Phenylendiamin in stark konzentrierter alkohol. Lösung gibt auf Zusatz heiß gesättigter alkoholischer Natronlauge beim Erwärmen im Wasserbad eine blutrote Färbung, die auf Bildung eines Chinoxalins^{1a)} deutet. Es entsteht aber nur ein unbedeutender Niederschlag, aus dem nichts isoliert werden konnte.

Ultraviolett-Absorptionsspektren: Die Messungen wurden sofort nach der Herstellung der Lösungen mit einem Zeiß-Opton-Quarzspektrographen Q 4 durchgeführt.

345. Walter Ried und Willi Reitz¹⁾: Über heterocyclisch substituierte Aminosäuren, III. Mittell.²⁾: Kondensation heterocyclischer Brenztraubensäureester mit Hippursäure

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 12. Juli 1956)

Die Kondensation heterocyclischer Brenztraubensäureester mit Hippursäure ist abhängig vom heterocyclischen Substituenten. Azlactonbildung tritt ein bei: Benzthiazolyl-(2)-, Benzoxazolyl-(2)-, Chinoxalyl-(2)- und 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäure-äthylester. Die Umwandlung der Azlactone in γ -heterocyclisch substituierte α -Aminosäuren gelang nicht; es konnten die sehr stabilen Diketopiperazine der nicht existenten γ -heterocyclisch substituierten α,β -ungesättigten α -Aminosäuren isoliert werden.

E. Erlenmeyer jr.³⁾ hat im Rahmen seiner Azlactonsynthesen auch Brenztraubensäure mit Hippursäure erfolgreich zu dem entsprechenden Azlacton umgesetzt. Wir haben diese Reaktion auf heterocyclisch substituierte Brenztraubensäureester übertragen, mit dem Ziel, die gebildeten Azlactone in γ -heterocyclisch substituierte α -Aminosäuren umzuwandeln.

Wir stellten fest, daß die Azlactonbildung weitgehend vom heterocyclischen Substituenten des Brenztraubensäureesters abhängig ist. Beim Benzthiazolyl-(2)-, Benzoxazolyl-(2)-, Chinoxalyl-(2)- und 3-Methyl-chinoxalyl-(2)-brenztraubensäure-äthylester verlief sie erfolgreich, während Chinolyl-(2)-, 3-Phenyl-chinoxalyl-(2)- und Phenyl-cyanbrenztraubensäureester keine Azlactone bildeten.

Die Reindarstellung der Azlactone ist sehr mühevoll und verlustreich; die Ausbeute an reinen Produkten liegt zwischen 15 und 30 % d.Th.; beim Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureester entsteht unter den Versuchsbedingungen als Nebenprodukt das Acetylderivat der Enolform dieser Verbindung. Bei den übrigen untersuchten Brenztraubensäureestern wurde dieses Nebenprodukt nicht beobachtet.

Auffällig ist, daß die Azlactone und alle daraus hergestellten Derivate in Methanol- oder Eisessiglösung intensiv grün fluorescieren. Die heterocyclisch substituierten Brenztraubensäureester und das Acetylderivat des Benzthiazolyl-(2)-brenztraubensäureesters fluorescieren nicht.

^{1a)} O. Hinsberg, Liebigs Ann. Chem. **237**, 327 [1887].

¹⁾ W. Reitz, Diplomarb., Frankfurt a. M., 1954.

²⁾ II. Mittell.: W. Ried u. K. Lotterhos, Chem. Ber. **88**, 38 [1955].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **337**, 302 [1904].