

*1-Methyl-2-methoxy-4-amino-5-nitroso-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾: Die Lösung von 3 g V in heißem Wasser wird mit 3 g *Natriumnitrit* versetzt und mit 10 ccm *Essigsäure* angesäuert. Die abgeschiedene violette Nitrosoverbindung wird nach dem Abkühlen abgesaugt und nach Umkristallisation aus Äthanol im Vakuumexsikkator getrocknet. Aus Alkohol 3 g blaue Nadeln vom Schmp. 104° (Zers.), die sich mit Wasser violett färben.

$C_6H_8O_3N_4$ (184.2) Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43 OCH₃ 15.76

Gef. C 39.12 H 4.55 N 29.90 OCH₃ 16.02

*1-Methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾: 1.8 g vorst. Verbindung werden mit 1 g Raney-Nickel in 50 ccm absol. Methanol durch Wasserstoff in der Schüttelbirne reduziert. Nach Aufnahme der theoret. Wasserstoffmenge (0.224 ccm) wird vom Raney-Nickel abfiltriert und i. Vak. das Methanol abgezogen. Der Rückstand wird aus Xylol unter Zugabe von Tierkohle umkristallisiert: 1 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 160°.

$C_6H_{10}O_2N_4$ (170.2) Ber. C 42.35 H 5.92 N 32.93 OCH₃ 18.23

Gef. C 42.65 H 5.89 N 32.79 OCH₃ 17.95

FRIEDHELM KORTE und HANS MACHLEIDT

Zur chemischen Klassifizierung von Pflanzen, XV¹⁾

ZUR KONSTITUTION DES GENTIOPIKRINS

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn und der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

Es wird die Synthese des 3.3.5-Trimethyl-8-oxo-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonans beschrieben, welches das Ringsystem des Gentiopikrins enthält.

Die Sicherung der Konstitution des Gentiopikrins²⁾ durch Synthese steht noch aus. Es sollte daher ein Verfahren zur Darstellung des stabilsten Abbauproduktes, des Hexahydrogentiogenins (I)³⁾, entwickelt werden. Synthesen für das I zugrunde liegende 8-Oxo-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonan sind noch nicht bekannt. Dieses Ringsystem kommt auch in vielen Herzgift-, „Isoaglykonen“ der Konstitution II⁴⁾ vor.

5.6-Dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-chloride sind ohne Schwierigkeiten aus den Carbonsäuren (IV) darstellbar⁵⁾. Daher wurde der Carbonsäure-Aufbau nach F. ARNDT und B. EISTERT⁶⁾ zuerst an diesen Derivaten versucht. Jedoch reagieren weder V noch III mit Diazomethan in Äther oder Cyclohexan. Ein gleiches Verhalten zeigte das Säurechlorid VI⁷⁾. Auch der Versuch, über das aus VII und Lithiumaluminiumhydrid darstellbare VIII

1) XIV. Mittell.: F. KORTE und O. BEHNER, Chem. Ber. **89**, 2675 [1956].

2) F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 769 [1954]. 3) F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 780 [1954].

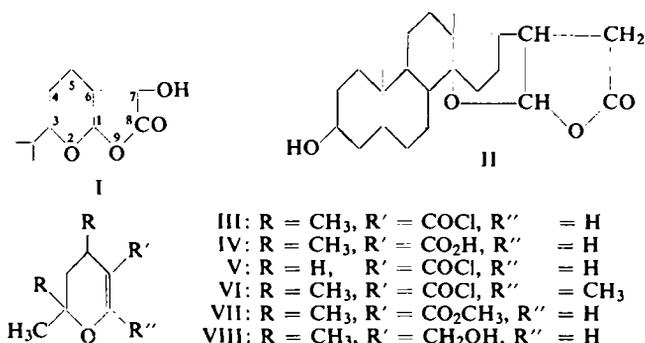
4) W. A. JACOBS und E. L. GUSTUS, J. biol. Chemistry **78**, 573 [1928]; W. A. JACOBS und R. C. ELDERFIELD, J. biol. Chemistry **114**, 597 [1936].

5) F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 1676 [1955].

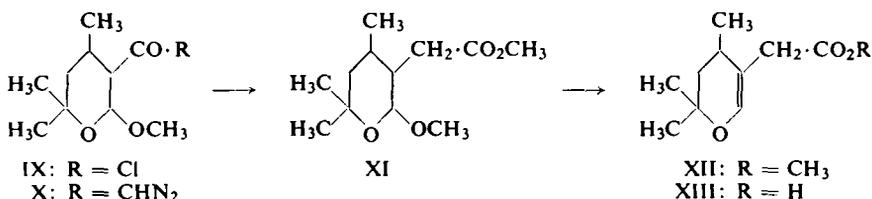
6) Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 204 [1935]; **69**, 1805 [1936].

7) F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **90**, 2137 [1957].

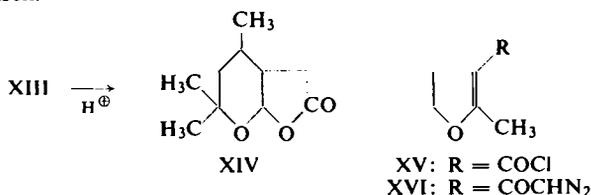
über ein 3-Brommethyl-Derivat zur 3-Cyanmethyl-Verbindung zu gelangen, war nicht erfolgreich.



Man kommt aber zum Ziel durch Umsetzung des 2-Methoxy-4.6.6-trimethyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-chlorids (IX) mit Diazomethan, wodurch ein gelbes kristallines Diazoketon X in 68-proz. Ausbeute erhalten wird. Die anschließende Wolff-Umlagerung in Methanol in Gegenwart von Silberoxyd verläuft in guter Ausbeute und liefert XI, welches bei der Destillation i. Vak. in Gegenwart von Polyphosphorsäure 1 Mol. Methanol abspaltet. Es bildet sich der Ester XII, der durch



alkalische Verseifung die Carbonsäure XIII liefert; diese geht bei der Destillation in Gegenwart von H⁺ in 3.3.5-Trimethyl-8-oxo-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonan (XIV) über. Die Konstitution wird durch die Analyse, das chemische Verhalten und das IR-Spektrum mit einer intensiven γ -Lactonbande bei 1793 cm⁻¹ (in Chloroform) bewiesen. Dieses Lacton ist wie das Hexahydrogentiogenin nicht löslich in NaHCO₃. Jedoch tritt die Ringöffnung in 1*n* NaOH ein. Die sodann frei vorliegende Aldehydgruppe läßt sich wie bei 2-Hydroxy-tetrahydropyran-Derivaten mit dem TTC-Reagenz nachweisen.



Aus dem 2-Methyl-4.5-dihydro-furan-carbonsäure-(3)-chlorid (XV) wird mit Diazomethan in glatter Reaktion das gelbe kristalline Diazoketon XVI erhalten, eine sehr stabile Verbindung, die nach WOLFF nicht umgelagert werden kann. Dieser Befund

steht in Analogie zu den Beobachtungen von D. BARNARD und L. BATEMAN⁸⁾, welche gleichfalls ein α,β -ungesättigtes Diazoketon nicht umlagern konnten.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Hydroxymethyl-4.6.6-trimethyl-5.6-dihydro-4H-pyran (VIII): Die Lösung von 16.1 g *3-Carbomethoxy-4.6.6-trimethyl-5.6-dihydro-4H-pyran* in 150 ccm absol. Äther wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen auf -20° in 210 ccm einer 0.79-proz. Lösung von LiAlH_4 (0.5 Mol) in Äther versetzt. Nach 4stdg. Aufbewahren bei 25° wird 5 Min. unter Rückfluß erhitzt und unter Kühlung mit feuchtem Äther und etwas Wasser versetzt, bis sich das ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd gut filtrieren läßt. Man saugt ab, wäscht mit Äther und destilliert das Lösungsmittel nach Zusatz von 100 mg Hydrochinon ab. Das zurückbleibende Öl (12.8 g) wird i. Vak. fraktioniert. Man erhält 11.9 g (88.5 % d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.01} 52° . Die nochmalige Fraktionierung gibt 10.54 g (78 % d. Th.) farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 51° und von minzeartigem Geruch.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (156.2) Ber. C 69.19 H 10.32 Gef. C 68.77 H 10.08

74.3 mg ergaben bei der Zerewitinoff-Bestimmung (760 Torr, 0°) gef. CH_4 10.05; ber. CH_4 10.15 ccm.

2-Methoxy-3-diazoucetyl-4.6.6-trimethyl-tetrahydropyran (X): Man bereitet bei 0° eine *Diazomethan*-Lösung aus 35 g Nitrosomethylharnstoff und 500 ccm Äther, der mit einer Lösung von 45 g KOH in 55 ccm Wasser unterschichtet ist, und trocknet die Ätherlösung 3 Stdn. über KOH. Sodann wird eine Lösung von 11.0 g *2-Methoxy-4.6.6-trimethyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-chlorid* in 50 ccm absol. Äther bei 0° zugefügt, mit einem Siedestein versehen und 24 Stdn. unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei 0° und 48 Stdn. bei 25° stehen gelassen. Man filtriert von den gebildeten Flocken und dampft die Lösung i. Vak. bei einer Badtemperatur von 30° ein. Es hinterbleibt ein gelber krist. Rückstand, der nach kurzem Trocknen i. Hochvak. über KOH aus *absol.* Cyclohexan/Petroläther ($50-65^\circ$) umkristallisiert wird. Man erhält 7.71 g (68 % d. Th.) gelbe, derbe Prismen vom Schmp. $88-89^\circ$, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei $91.5-92.5^\circ$ schmelzen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$ (226.3) Ber. C 58.39 H 8.02 N 12.38 Gef. C 58.60 H 8.27 N 12.29

2-Methoxy-4.6.6-trimethyl-tetrahydropyran-essigsäure-(3)-methylester (XI): Die Lösung von 7.0 g *X* vom Schmp. $88-89^\circ$ in 250 ccm absol. Methanol wird unter portionsweisem Zusatz von frisch gefälltem Silberoxyd aus 8 g AgNO_3 bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stdn. wird vom Silberoxyd abfiltriert, mit Aktivkohle geklärt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl liefert, i. Vak. fraktioniert, 4.95 g (69.5 % d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.05} 54° , das im UV keine Absorption zeigt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (230.3) Ber. C 62.58 H 9.63 Gef. C 62.81 H 9.57

3.3.5-Trimethyl-8-oxo-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonan (XIV): 3.065 g *XI* werden mit 1 Mikrotropfen Polyphosphorsäure versetzt und, wie beschrieben⁷⁾, bei ca. 5–7 Torr destilliert. Gef. CH_3OH 431 mg, ber. CH_3OH 419 mg. Das Destillat, 2.23 g, vom Sdp.₄₋₆ 65 bis 71° wird mit einer Lösung von 3.0 g KOH in 7 ccm Wasser und 10 ccm Methanol unter Schütteln gelöst, bis auf weiteren Zusatz von Wasser keine Trübung mehr eintritt (insgesamt

⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1956, 926.

40 ccm). Nach 8 stdg. Aufbewahren bei 25° wird i. Vak. vom Methanol abdestilliert und die Lösung mit zweimal 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Sodann wird in der Kälte bei 0° mit eiskalter verd. Salzsäure vorsichtig unter Rühren angesäuert (p_H 3.0–4.2), mit Ammoniumsulfat gesättigt und die ausgefallene organische Säure schnell mit fünfmal 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Man wäscht mit wenig Ammoniumsulfatlösung, trocknet über $MgSO_4$ und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Es hinterbleibt ein teilweise kristalliner Rückstand, der auf 80° erwärmt, mit 1 Mikrotropfen konz. Schwefelsäure versetzt und i. Vak. fraktioniert wird. Man erhält 1.04 g (45 % d. Th.) eines farblosen Öls vom $Sdp_{0.03}$ 76°, welches unlöslich in $NaHCO_3$ -Lösung und löslich in 1 n NaOH ist.

$C_{10}H_{16}O_3$ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 64.97 H 8.68

2-Methyl-4.5-dihydro-furan-carbonsäure-(3)-chlorid (XV): 18.0 g *2-Methyl-4.5-dihydro-furan-carbonsäure-(3)* werden mit 20 ccm *Thionylchlorid* in 50 ccm absol. Cyclohexan 1 Sde. stehengelassen und 5 Min. unter Rückfluß bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt. Bei der fraktionierten Destillation erhält man 19.24 g (93 % d. Th.) eines farblosen Öls vom $Sdp_{0.05}$ 51–52°, welches in der Kälte kristallisiert.

2-Methyl-3-diazoacetyl-4.5-dihydro-furan (XVI): Zu einer Lösung von *Diazomethan* aus 30 g Nitrosomethylharnstoff, 45 g KOH und 55 ccm Wasser in 400 ccm über KOH getrocknetem Äther, wie oben beschrieben, wird bei 0° eine Lösung von 7.3 g *2-Methyl-4.5-dihydro-furan-carbonsäure-(3)-chlorid* in 50 ccm absol. Äther gegeben und nach Zugabe eines Siedesteines 12 Stdn. bei 0° und 3 Tage bei 25° unter Ausschluß von Feuchtigkeit stehengelassen. Man filtriert und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. bei einer Badtemperatur von 25° ab und erhält einen gelben krist. Rückstand, der nach kurzem Trocknen i. Hochvak. aus absol. Benzol/Petroläther (60–75°) zu gelben Nadeln umkristallisiert wird. Ausb. 5.45 g (72.5 % d. Th.). Weiteres Umkristallisieren ergibt lange gelbe Nadeln vom Schmp. 74–74.5°.

$C_7H_8O_2N_2$ (152.1) Ber. C 55.25 H 5.30 Gef. C 55.05 H 5.16

Wird das *4.5-Dihydro-furan-carbonsäure-(3)-chlorid*, wie oben beschrieben, mit *Diazomethan* umgesetzt, so erhält man beim Abdestillieren des Äthers ein rotbraunes Öl. Dieses detonierte nach 1 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur von selbst.