

SUMMARY

Racemic 11-oxo-18-hydroxy-cortexone (X, XI) has been prepared. It differs from aldosterone (IIa, b) by interchanged oxidation levels of the substituents at C-11 and C-18. Infrared analysis and the rate of the tetrazolium blue reaction showed that the new compound exists in the form of the cyclic hemiketal XI.

As ULICK & LIEBERMAN³⁾ have ascribed these structural features in ring C to a tetrahydro derivative I isolated from urine, 11-oxo-18-hydroxy-cortexone (X, XI) is of potential significance in aldosterone metabolism.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

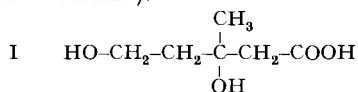
126. Antimetaboliten II

Über die Herstellung und Eigenschaften einiger Analoga
der Mevalonsäure¹⁾²⁾

von H. U. Daeniker und J. Druey

(5. IV. 60)

Vor einigen Jahren ist in der Mevalonsäure (3,5-Dihydroxy-3-methyl-valeriansäure)³⁾ (I) eine zentrale Zwischenstufe der Biogenese von Terpenen, Steroiden und anderen isoprenoiden Verbindungen erkannt worden⁴⁾. Damit wird es möglich, durch Anwendung der Prinzipien der Antimetabolitentheorie⁵⁾ systematisch nach Verbindungen zu suchen, welche die Biosynthese von terpenartigen Naturstoffen spezifisch hemmen können. Neben dem rein wissenschaftlichen Wert ist diese Arbeitsrichtung auch deshalb von praktischem Interesse, weil dabei möglicherweise Stoffe gefunden werden können, die Störungen im Steroidstoffwechsel, wie die Cholesterinämie, günstig beeinflussen können⁶⁾.



Als mögliche Antimetaboliten der Mevalonsäure sind schon verschiedentlich deren Alkylhomologe hergestellt und untersucht worden. Unter anderem erwiesen sich dabei besonders

¹⁾ 1. Mitt. dieser Reihe: H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **40**, 2148 (1957).

²⁾ Diese Arbeit bildet Gegenstand einer Patentanmeldung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel; Schweiz. Priorität vom 19. 2. 1958; siehe z. B. Belg. Pat. 575831 (1959).

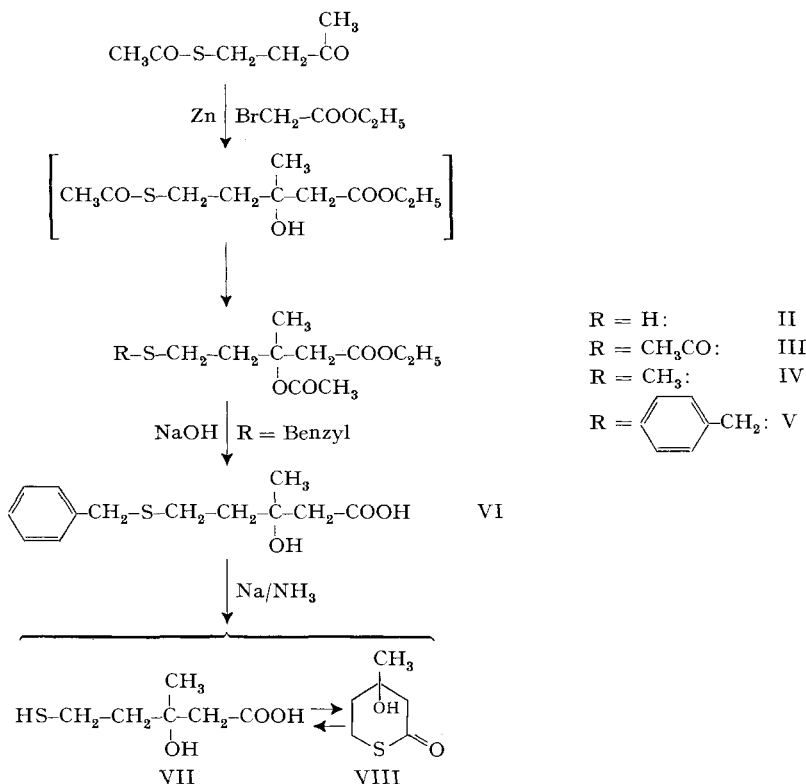
³⁾ H. R. SKEGGS *et al.*, *J. Bacteriol.* **72**, 519 (1956); D. E. WOLF *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 4499 (1956); L. D. WRIGHT *et al.*, *ibid.* **78**, 5273 (1956); C. H. HOFFMANN *et al.*, *ibid.* **79**, 2316 (1957); G. TAMURA, *Bull. agric. chem. Soc. Japan* **27**, 202 (1957).

⁴⁾ Für zusammenfassende Referate siehe: a) L. CROMBIE, *Annu. Rep. Progr. Chemistry* **54**, 207 (1957). b) Biosynthesis of Terpenes and Sterols, a CIBA Foundation Symposium (London, 1959). c) H. K. KING, *Sci. Progr.* **47**, 712 (1959).

⁵⁾ D. W. WOOLLEY, *A Study of Antimetabolites*, New York 1952.

⁶⁾ P. A. TAVORMINA *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 758 (1957).

2-Methyl-⁷⁾ und 4-Methyl-mevalonsäure⁸⁾ als wirksam. Chemisch sehr ähnlich sind gewisse ungesättigte, verzweigt-kettige Alkylcarbonsäuren, die neben einer spezifischen Hemmung der Cholesterin-Biosynthese *in vitro* eine cholesterinspiegel-senkende Wirkung *in vivo* zeigen⁹⁾ und zum Teil auch in den eigentlichen Steroidstoffwechsel einzugreifen scheinen¹⁰⁾. Schliesslich wurde auch eine Reihe von Verbindungen, die den Zwischenstufen der Umwandlung von Mevalonsäure in Terpene und Steroide nahestehen, untersucht, wobei sich besonders die Farnesinsäure als wirksamer Antimetabolit erwies¹¹⁾.



In unseren eigenen Arbeiten haben wir uns für Verbindungen interessiert, die dasselbe Kohlenstoffgerüst wie die Mevalonsäure aufweisen, aber andere funktionelle Gruppen als diese enthalten. Im folgenden werden wir über die Herstellung von β -Hydroxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure (VII) und analogen Verbindungen berichten.

Bei der Synthese wurde in Anlehnung an eines der Mevalonsäure-Herstellungsvorgänge¹²⁾ das aus Thioessigsäure und Methyl-vinyl-keton leicht zugängliche 1-

⁷⁾ S. TAMURA *et al.*, Bull. agric. chem. Soc. Japan 21, 394 (1957); 22, 202 (1958).

⁸⁾ J. M. STEWARD & D. W. WOOLLEY, Federation Proc. 18, 332 (1959); J. Amer. chem. Soc. 87, 4951 (1959).

⁹⁾ C. MENTZER, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 242, 943 (1956); J. JOUANNETEAU & C. MENTZER, *ibid.* 246, 2495 (1958). E. SCHIFFMANN & H. WEISS, Federation Proceedings 19, 240 (1960).

¹⁰⁾ G. ZWINGELSTEIN & J. JOUANNETEAU, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 246, 1320 (1958).

¹¹⁾ L. D. WRIGHT, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 96, 364 (1957).

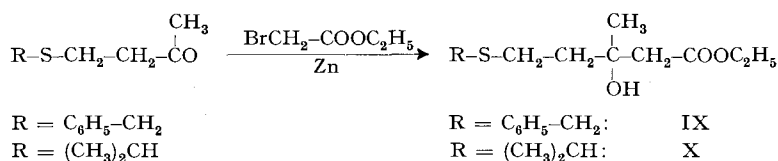
¹²⁾ C. H. HOFFMAN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 79, 2316 (1957).

Acetylmercapto-butanon-(3) mit Bromessigester und Zink umgesetzt. Im Gegensatz zu den allgemeinen Erfahrungen mit REFORMATZKY-Reaktionen¹³⁾ erhielten wir hier jedoch erst nach einer 24-stündigen Reaktionsdauer ein einheitliches Produkt. Der Grund dafür wurde klar, nachdem es sich zeigte, dass das Reaktionsprodukt nicht der erwartete β -Hydroxy- β -methyl- δ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester, sondern der isomere β -Acetoxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure-äthylester (II) war.

II entsteht im Verlauf der Reaktion aus dem Primärprodukt, β -Hydroxy- β -methyl- δ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester, durch eine S \rightarrow O-Acywanderung; mit Hilfe der IR.-Spektroskopie liess sich das Primärprodukt ($\nu(\text{OH})$ bei 2,85 μ ; $\nu(\text{CO})$ bei 5,80 μ [Ester] und 5,89 μ [Thiolacetat]) neben II (kein $\nu(\text{OH})$; $\nu(\text{CO})$ breit bei 5,76 μ [Ester]) im Rohprodukt nach einer nur 2-stündigen Reaktionsdauer nachweisen, während nach längerdauernder Reaktion im wesentlichen lediglich II vorhanden war.

Die Struktur von II konnte auch durch chemische Reaktionen bewiesen werden. Acetylierung von II ergab β -Acetoxy- β -methyl- δ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester (III), dessen IR.-Spektrum nun, im Gegensatz zu dem von II, eine der Acetylmercapto-Gruppe entsprechende zweite CO-Bande bei 5,90 μ aufwies. Ferner gelang auch die Alkylierung des Natriumsalzes von II mit Methyljodid, und der erhaltene β -Acetoxy- β -methyl- δ -methylmercapto-valeriansäure-äthylester (IV) liess sich leicht zum entsprechenden Sulfon oxydieren.

Die direkte Herstellung von β -Hydroxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure (VII) durch saure oder alkalische Verseifung von II gelang nicht. Dagegen liess sich der aus II gut herstellbare β -Acetoxy- β -methyl- δ -benzylmercapto-valeriansäure-äthylester (V) alkalisch zur freien Hydroxysäure VI verseifen, deren Benzylrest nach bekannter Methode¹⁴⁾ abgespalten werden konnte. Man erhielt so die freie β -Hydroxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure (VII), die entweder als Salz mit N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin oder als Thiolacton VIII isoliert wurde. Das Thiolacton VIII zeigt im IR.-Spektrum eine dem Spektrum des Mevalonsäurelactons sehr ähnliche 3 μ -Region (OH), während die CO-Gruppe bei 5,98 μ absorbiert. VIII ist recht labil und zersetzt sich teilweise schon bei der Destillation, selbst bei möglichst schonenden Bedingungen (Hochvakuum-Kurzwegdestillation). Dagegen ist das schön kristallisierte Salz von VII mit N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin stabil.



Die Herstellung des wichtigen Zwischenproduktes VI gelang auch auf einem zweiten Wege. Das Additionsprodukt aus Benzylmercaptan und Methylvinylketon liess sich nach REFORMATZKY mit Bromessigester umsetzen und der in mässiger Ausbeute erhaltliche Hydroxyester IX konnte ohne Schwierigkeiten zur β -Hydroxy- β -methyl- δ -benzylmercapto-valeriansäure (VI) verseift werden. REFORMATZKY-Synthesen mit Alkylmercaptoketonen wurden unseres Wissens bisher nicht realisiert¹⁵⁾, und ihre Durchführbarkeit war wegen der leicht möglichen Tertiärisierung der

¹³⁾ R. L. SHRINER, *Organic Reactions* 1, 15 (1942).

¹⁴⁾ Q. F. SOPER *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4109 (1954); L. J. REED & C.-I. NIU, *ibid.* 77, 416 (1955).

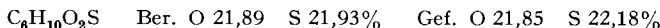
¹⁵⁾ R. L. SHRINER, *Org. Reactions* 1, 20 (1942), gibt eine Zusammenstellung der in der REFORMATZKY-Reaktion verwendeten Ketone.

Schwefelfunktion durch Bromessigester nicht ohne weiteres zu erwarten. Wir haben diese Reaktion deshalb auch an einer zweiten, ähnlich gebauten Verbindung, 1-Isopropylmercapto-butanon-(3) versucht und konnten ebenfalls das erhoffte Reaktionsprodukt X gewinnen. Die Ausbeuten waren allerdings nicht gut.

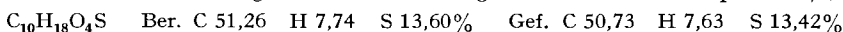
Die in dieser Mitteilung beschriebenen neuen Verbindungen wurden durch unsere biologische Abteilung (Leitung Prof. R. MEIER) geprüft. Die Ester-acetate II und III zeigten an der cholesterinämischen Ratte in hohen Dosen eine angedeutete Senkung des Cholesterinspiegels¹⁶⁾. β -Acetoxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure-äthylester (II) beeinflusste aber beim Kaninchen die Verfestigung der Aorta nach atherogener Diät nicht, sofern von einer leichten Verminderung der Plaquesdicke abgesehen wird¹⁷⁾.

Experimenteller Teil ¹⁸⁾

1-Acetylmercapto-butanon-(3). Zu 70 ml Thioessigsäure gibt man bei 0° unter Rühren vorsichtig 70 g Methyl-vinyl-keton, lässt 4 Std. bei 0°, darauf 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt zuletzt 2 Std. auf dem Dampfbad. Darauf wird das Gemisch destilliert, und man erhält 77,1 g 1-Acetylmercapto-butanon-(3) als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 103-106°/14 Torr. Die Methylenechloridlösung dieser Verbindung zeigt im IR.-Absorptionsspektrum u. a. folgende Banden: 5,81 μ (Keton) und 5,90 μ (Thioester).



β -Acetoxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure-äthylester (II). In einen Rührkolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler bringt man 96 g durch Erhitzen und Schütteln im Vakuum fein gepulverte Zinkspäne, 2 g Jod, eine Spur Quecksilber(II)-chlorid und 150 ml absoluten Äther, und tropft dann unter Ausschluss von Feuchtigkeit, Rühren und Erhitzen zum Sieden eine Lösung von 60 g 1-Acetylmercapto-butanon-(3) und 68 g Bromessigsäure-äthylester in 120 ml absolutem Äther zu. Nach Zusatz von $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ der Lösung aus dem Tropftrichter setzt eine starke exotherme Reaktion ein, worauf unter fortgesetztem Rühren die restliche Lösung so zugetropt wird, dass das Reaktionsgemisch ohne äusseres Erwärmen ständig siedet. Nach beendetem Zutropfen wird über Nacht unter Rühren rückfliessend gekocht. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur giesst man darauf den Kolbeninhalt unter Rühren in 500 g Eis. Man erhält 2 Flüssigkeitsschichten, die im Scheidetrichter getrennt werden. Die organische Schicht wird 2mal mit je 100 ml 10-proz. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 1mal mit 100 ml gesättigter wässriger Ammoniumsulfatlösung gewaschen, die wässrige Schicht 2mal mit je 100 ml Äther nachgewaschen. Die vereinigten Ätherextrakte werden dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Abdampfen des Äthers erhält man ein Öl, das im Hochvakuum destilliert wird. Die bei 83-88°/0,15 Torr übergehende Fraktion wird nochmals fraktioniert und man erhält 44 g der reinen Verbindung als farbloses Öl vom Sdp. 81-83°/0,1 Torr.



Die Substanz zeigt als Methylenechloridlösung im IR.-Absorptionsspektrum die für Carbon säureester resp. O-Acetate typischen Banden bei 5,76 μ und 8,12 μ , hingegen ist weder eine für OH noch eine für Thioester charakteristische Bande vorhanden. Mit Quecksilber(II)-acetat in wässriger Essigsäure gibt die Verbindung den für Mercaptane charakteristischen Niederschlag.

β -Acetoxy- β -methyl- δ -acetylmercapto-valeriansäure-äthylester (III). 15,7 g β -Methyl- β -acetoxy- δ -mercapto-valeriansäure-äthylester (II) werden in einem Gemisch von 100 ml Essigsäureanhydrid und 75 ml Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen. Darauf bringt man die Lösung auf dem Dampfbad unter vermindertem Druck zur Trockene. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Chloroform aufgenommen und mit 2N Salzsäure und 10-proz. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Chloroformlösung filtriert man dann durch wasserfreies Natriumsulfat, verdampft das Filtrat zur Trockene ein und destilliert das zurückbleibende Öl 2mal im Hochvakuum. Man erhält so 12,4 g farbloses Öl vom Sdp. 102°/0,08 Torr. Neben den

¹⁶⁾ Wir verdanken diese Mitteilung Herrn Prof. W. SCHULER.

¹⁷⁾ Gemäss Untersuchungen von Prof. CONSTANTINIDES, Vancouver (Kanada), dem wir für die freundliche Erlaubnis zur Bekanntgabe seiner Resultate auch an dieser Stelle bestens danken.

¹⁸⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

für Carbonsäureester resp. O-Acetate typischen Banden bei 5,77 μ und 8,13 μ zeigt die Methylenchloridlösung der Substanz im IR.-Absorptionsspektrum die für eine gesättigte Thiolestergruppe charakteristische Bande bei 5,90 μ .

$C_{12}H_{20}O_5S$ Ber. S 11,60% Gef. S 11,55%.

β -Acetoxy- β -methyl- δ -methylmercapto-valeriansäure-äthylester (IV). Zur Lösung von 0,925 g (0,04 Mol) Natrium in 50 ml abs. Alkohol gibt man 9,4 g (0,04 Mol) II. Zu dieser Lösung tropft man bei Zimmertemperatur unter Rühren eine Lösung von 2,5 ml (= 5,7 g = 0,04 Mol) Methyljodid in 30 ml abs. Alkohol, lässt einige Zeit stehen und erhitzt dann 2 Std. unter Rückfluss. Sodann verdampft man zur Trockene, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und wäscht diese Lösung 2mal mit verd. Natronlauge und 1mal mit Wasser. Nach dem Trocknen wird die Chloroformlösung eingedampft und der ölige Rückstand destilliert, wobei man nach wenig Vorlauf 7,5 g der reinen Verbindung vom Sdp. 86–87°/0,1 Torr erhält. Das IR.-Absorptionsspektrum in Methylenchlorid zeigt eine starke Bande bei 5,76 μ .

$C_{11}H_{20}O_4S$ Ber. C 53,20 H 8,12% Gef. C 53,25 H 8,37%

Durch Oxydation mit Peressigsäure (2 Std./100°) erhält man das entsprechende *Sulfon*, Sdp. 150°/0,1 Torr.

$C_{11}H_{20}O_6S$ Ber. C 47,13 H 7,19 S 11,44% Gef. C 47,33 H 7,03 S 11,19%

β -Acetoxy- β -methyl- δ -benzylmercapto-valeriansäure-äthylester (V). Zur Lösung von 7,3 g (0,32 Mol) Natrium in 280 ml abs. Alkohol gibt man 74 g (0,32 Mol) II, lässt einige Min. stehen und tropft dann langsam bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 44 g (0,35 Mol) Benzylchlorid in 130 ml abs. Alkohol zu. Darauf wird 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Kühlen wird vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abgetrennt, zur Trockene eingedampft und in Äther aufgenommen. Man wäscht die Ätherlösung mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Das zurückbleibende gelbe Öl wird im Hochvakuum destilliert und man erhält 38,9 g als farbloses Öl vom Sdp. 145–149°/0,1 Torr.

$C_{17}H_{24}O_4S$ Ber. C 62,93 H 7,46% Gef. C 63,72 H 7,60%

β -Hydroxy- β -methyl- δ -benzylmercapto-valeriansäure-äthylester (IX). Zu 34 g Methylvinylketon tropft man bei 0° unter Rühren 60 g Benzylmercaptan und lässt nach Zusatz von etwas wasserfreiem Aluminiumchlorid 2 Std. bei 0° und darauf über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach 2-stg. Erhitzen auf dem Dampfbad wird das erhaltene Öl 2mal im Hochvakuum destilliert und liefert 64,4 g 1-Benzylmercapto-butanon-(3) vom Sdp. 128–130°/0,2 Torr.

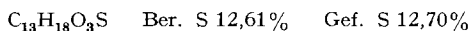
In einen Rührkolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler bringt man 100 g durch Erhitzen und Schütteln im Vakuum fein gepulverte Zinkspäne, 2 g Jod und 140 ml abs. Äther. Darauf tropft man in das gerührte, zum Sieden erhitzte Gemisch eine Lösung von 89,8 g 1-Benzylmercapto-butanon-(3) und 77,2 Bromessigsäure-äthylester in 140 ml abs. Äther. Nach den ersten ml wird etwas Quecksilber(II)-chlorid zugesetzt, worauf bald eine stark exotherme Reaktion einsetzt. Unter fortgesetztem Rühren wird die Lösung nun so zugetropft, dass das Reaktionsgemisch ohne äusseres Erwärmen ständig siedet. Darauf wird das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann in derselben Weise aufgearbeitet, wie dies für II beschrieben wurde. Man erhält ein Öl, das im Hochvakuum destilliert wird und 52,3 g der Substanz vom Sdp. 125–145°/0,1 Torr ergibt. Die Methylenchloridlösung der Verbindung zeigt im IR.-Absorptionsspektrum u. a. folgende charakteristische Banden: 2,85 μ (Hydroxyl); 5,85 μ (Ester); 6,23 μ und 6,69 μ (Phenyl).

$C_{15}H_{22}O_3S$ Ber. S 11,35 Gef. S 11,19%

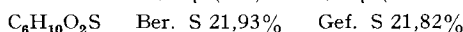
β -Hydroxy- β -methyl- δ -benzylmercapto-valeriansäure (VI). a) *Aus V:* Man löst 38,9 g (0,12 Mol) β -Methyl- β -acetoxy- δ -benzylmercapto-valeriansäure-äthylester in einem Gemisch von 380 ml Alkohol und 90 ml Wasser, tropft bei 60° unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb 6 Std. 142 ml 1N Natronlauge zu und lässt mehrere Std. stehen. Darauf wird der Alkohol unter vermindertem Druck abgetrieben. Die zurückbleibende wässrige Lösung wäscht man 2mal mit Äther, säuert an und extrahiert mehrere Male mit Äther; dieser Extrakt wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Den öligen Rückstand destilliert man im Kugelrohr und erhält 24,5 g eines bei 175°/0,05 Torr übergehenden Öls. Das IR.-Absorptionsspektrum in Methylenchlorid zeigt u. a. Banden bei 2,86 μ (OH) und 5,85 μ (Säure).

$C_{13}H_{18}O_3S$ Ber. C 61,38 H 7,14 S 12,61% Gef. C 61,57 H 7,39 S 12,60%

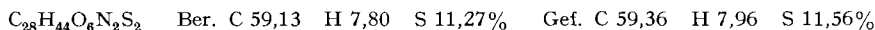
b) *Aus IX*: Unter Rühren und Überleiten von Stickstoff werden zu 5,65 g β -Methyl- β -hydroxy- δ -benzylmercapto-valeriansäure-äthylester in einem Gemisch von 20 ml Alkohol und 10 ml Wasser bei 60° 20 ml 1N Natronlauge so zuge tropft, dass sich das pH der Lösung immer in der Nähe des Umschlagpunktes von Phenophtalin befindet (ca. 5 Std.). Man rührt darauf eine weitere Std. bei 60°, kühlt auf Zimmertemperatur ab, macht durch Zusatz von Salzsäure stark sauer, dampft den Alkohol im Vakuum ab und extrahiert die zurückbleibende wässrige Suspension 3mal mit Chloroform. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen Chloroformextrakte werden einige Male mit 10-proz. wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgezogen. Die Chloroformschicht wird verworfen, die wässrigen Auszüge werden vorsichtig mit Salzsäure angesäuert und daraufhin mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und dann getrockneten Chloroformauszüge bringt man zur Trockene und erhält ein Öl, das im Kugelrohr bei 180°/0,05 Torr fast rückstandfrei destilliert. Man erhält so 3,2 g Öl, das sich mit dem unter a) erhaltenen Produkt als identisch erweist (IR.-Spektrum).



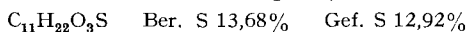
β -Hydroxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure-thiolacton (VIII). Zu 2 g β -Methyl- β -hydroxy- δ -benzylmercapto-valeriansäure (VI) in 10 ml Benzol in einem 350 ml Rührkolben gibt man 150 ml flüssigen Ammoniak. Unter Rühren wird Natrium in kleinen Stückchen zugegeben, bis die blaue Farbe nicht mehr verschwindet (0,65 g). Nach 30 Min. wird durch Zusatz von etwas Ammoniumchlorid entfärbt. Man lässt nun die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur zur Trockene verdampfen, verteilt den Rückstand zwischen Benzol und Wasser, verdampft die wässrige Schicht im Vakuum bei 40–50° zur Trockene und nimmt in Chloroform unter Zusatz von etwas wasserfreiem Natriumsulfat auf. Nach einigem Stehen wird filtriert, zur Trockene eingedampft und das zurückbleibende farblose Öl, das sich beim Stehen an der Luft rasch rot färbt, im Kugelrohr bei 100°/0,05 Torr destilliert, wobei man 1,0 g reine Verbindung erhält. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid zeigt u. a. Banden bei 2,78 μ (OH) und 5,98 μ (Thiolacton).



β -Hydroxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure (VII) als Salz mit *N,N'*-Dibenzyl-äthylendiamin. 0,8 g VIII werden mit einem halben Moläquivalent *N,N'*-Dibenzyl-äthylendiamin in 20 ml 50-proz. wässrigem Methanol über Nacht stehengelassen. Darauf wird im Vakuum zur Trockene verdampft und der kristalline Rückstand mehrere Male aus abs. Alkohol umgelöst. Man erhält so eine salzartige Verbindung als farblose Kristalle vom Sdp. 151–152°, in der *N,N'*-Dibenzyl-äthylendiamin und β -Methyl- β -hydroxy- δ -mercapto-valeriansäure im Molverhältnis 1:2 vorliegen.



β -Hydroxy- β -methyl- δ -isopropylmercapto-valeriansäure-äthylester (X). Man stellt diese Verbindung aus 1-Isopropylmercapto-butanon-(3) (Sdp. 80–81°/12 Torr) in derselben Weise her, wie dies für IX beschrieben wurde. Farbloses Öl vom Sdp. 90°/0,1 Torr.



Die Analysen wurden von unserem mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. W. PADOWETZ durchgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren verdanken wir unserer physikalischen Abteilung (Dr. R. GANZ und Prof. LABHART).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Synthese von β -Hydroxy- β -methyl- δ -mercapto-valeriansäure und analogen Verbindungen wird beschrieben.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung