

580 μ . IR.-Absorptionsspektrum (Nujol): Banden bei 3300, 1745, 1705 (Schulter), 1690, 1595 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$ (426,42) Ber. C 67,60 H 4,25 N 13,14% Gef. C 67,42 H 4,45 N 13,03%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung W. MANSER) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER aufgenommen.

SUMMARY

1. The condensation of dichloropyromellitic acid (III), its tetramethylester (I), or dianhydride (II) with methylamine in an autoclave gave a blue compound.

2. The saponification of the blue compound gave the unknown 1,4-di-methylamino-pyromellitic acid.

3. The structure of the blue compound as 1,4-di-methylamino-pyromellitic acid dimethylimide (V) is deduced from its absorption spectrum, and from its obtention by condensation of di-methylamino-pyromellitic acid dianhydrid (VIII) with methylamine.

4. The condensation of II with methylamine yielded dichloropyromellitic acid dimethylimide (IV).

5. The condensation of IV or VIII with aniline gave two blue compounds respectively: 1,4-di-anilino-pyromellitic acid di-methylimide (X) and 1,4-di-methylamino-pyromellitic acid di-phenylimide (IX).

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

82. L-Cysteinol

von W. Enz und M. Cecchinato

(22. II. 61)

CRAWHALL, ELLIOTT & HOOPER¹⁾ haben durch Reduktion von Cystein-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid, sowie durch Hydrolyse eines Thiazolinalkohols, das Cysteinol herzustellen versucht, ohne den Körper isolieren zu können.

Wir reduzierten einerseits die Hydrochloride von Cystin-dimethyl-, Cystin-di-äthyl- und Cystein-äthylester²⁾ mit Natrium und Phenol (gelöst in Äthanol), welche Methode sich nach einer früheren Mitteilung³⁾ für die Herstellung von Aminoalkoholen besonders bewährt hatte, und andererseits den L-Cystein-äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid. Trotz vieler Bemühungen, das Cysteinol als Hydrochlorid oder Pikrat zu isolieren, gelang uns das nicht, was wegen der ungeschützten Sulfhydrylgruppe verständlich erscheint. Schliesslich konnte durch Behandlung des öligen Roh-

¹⁾ J. C. CRAWHALL, D. F. ELLIOTT & K. C. HOOPER, J. chem. Soc. 4066 (1956).

²⁾ Den Smp. des Cysteinäthylester-hydrochlorids (hergestellt durch Reduktion von Cystinester) fanden wir bei maximal 127–128° und damit merklich höher als in der Literatur bisher angegeben wurde. Der Körper dürfte nur durch Reduktion von Cystinester, nicht aber durch Veresterung von Cystein, wobei eine Oxydation kaum ganz zu vermeiden ist, rein erhältlich sein.

³⁾ W. ENZ, Helv. 44, 206 (1961).

produktes, das bei den Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten wurde, mit Essigsäureanhydrid das O,N,S-Triacetyl-cysteinol vom Sdp. 139°/0,1 Torr und Smp. 99,4–100° mit einer Ausbeute von 29% an praktisch reinem Produkt isoliert werden. Die Acetylierung dürfte sich für die Isolierung von Aminoalkoholen in schwierigeren Fällen besonders eignen.

Durch Salzsäure-Verseifung des analysenreinen Triacetyl-cysteinols gelangten wir zum sehr hygroskopischen Cysteinol-hydrochlorid vom Smp. 77,2–77,7°.

Der Cystein-äthylester wurde mit der berechneten Menge oder einem geringen Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid, das in Äther gelöst war, reduziert, und durch Messung des entwickelten Wasserstoffs bestimmten wir den Verbrauch an Hydrid sowohl bei der Zugabe des Esters als auch bei der nachfolgenden Hydrolyse. Es ergab sich so, dass nur zwei Wasserstoffatome des Esters, also nur eines der Amino-Gruppe, aktiv waren und dass von dem für die Reduktion der Estergruppe berechneten Hydrid nur etwa 65% verbraucht worden waren, was wegen Nebenreaktionen (Entwicklung von etwas Schwefelwasserstoff) wohl als obere Grenze zu betrachten ist. Den nicht reduzierten Ester identifizierten wir als Diacetyl-cystein-äthylester vom Smp. 70°, der in zwei Kristallformen erhalten wurde (s. exp. Teil).

Bei unseren Reduktionen mit Natrium und Phenol haben wir nie versucht, das Cysteinol als Triacetylderivat zu fassen. Wahrscheinlich entstand aber auch bei diesen Reduktionen Cysteinol, trotz Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Ammoniak.

Durch Reduktion von S-Äthylcystein-äthylester-hydrochlorid mit Natrium und Phenol gelang es, trotz Abspaltung von Mercaptan und Ammoniak, das nicht hygroskopische S-Äthylcysteinol-hydrochlorid vom Smp. 96–97° mit einer Ausbeute von 29% (wie oben beim Triacetyl-cysteinol) zu gewinnen. Das S-Äthylcystein-äthylester-hydrochlorid vom Smp. 138–139,5° wurde aus dem Quecksilberchlorid-Salz des Cysteins durch Behandlung mit Äthyljodid und nachfolgender Veresterung des S-Äthylcysteins hergestellt.

Erwähnt sei noch, dass mit Natriumamalgam und Phenol (gelöst in Äthanol) die Estergruppe nicht zu reduzieren war, wie wir durch Versuche mit den Äthylestern der Phenylessigsäure und Hydrozimtsäure und mit Cystindimethylester-dihydrochlorid feststellen konnten.

Der HACO GESELLSCHAFT, Gümligen, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind korrigiert und im hochevakuierten Röhrchen bestimmt. Die Analysen wurden von W. MANSER (ETH) ausgeführt.

1. *Reduktion von S-Äthylcystein-äthylester-hydrochlorid mit Natrium und Phenol. S-Äthylcysteinol-hydrochlorid.* In einem Dreihalskolben mit Rührwerk und Rückflusskühler wurden 2 g Ester-hydrochlorid mit einer Lösung von 18 g Phenol in 30 g abs. Äthanol zusammengebracht und unter Rühren auf einmal mit 4,1 g Natrium (unter Petroläther geschält, gewogen und zerschnitten) versetzt. Unter gelegentlichem Erhitzen des Reaktionskolbens mit der Flamme war das Natrium in 8 Min. verbraucht, und es entwickelte sich Mercaptan und etwas Ammoniak. Nach Zugabe von 20 ml konz. Salzsäure wurde von Natriumchlorid abgenutscht, das Äthanol im Vakuum verdampft und der Rückstand zur Entfernung des Phenols, nach Zugabe von 40 ml Wasser, wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung entfärbten wir mit Kohle und verdampften im Vakuum unter mässigem Erwärmen, zum Schluss unter Zugabe von abs. Äthanol. Das ergab 1,5 g eines gelblichen Öls. Zur Entfernung von organischer Säure lösten wir diesen Rückstand in 10 ml abs. Äthanol, leiteten trockenes Ammoniak und nach dem Abfil-

trieren des Ammoniumsalzes trockenen Chlorwasserstoff ein, worauf erneut von Ammoniumsalz abfiltriert wurde. Nach dem Verdampfen des Äthanol wurde der durch Impfen kristallisierte Rückstand noch dreimal aus Äthanol-Essigester (1:9) umkristallisiert. Erhalten 417 mg, Smp. 95,5–97°, und weitere 51 mg aus Mutterlaugen, wobei, vorgängig der Umkristallisation aus Äthanol-Essigester, aus wenig Äthanol mit Äther und Petroläther gefällt wurde. Ausbeute 468 mg, 29,2%.

Zwei weitere Reduktionen mit gleichen Ansätzen lieferten dieselbe Ausbeute. Hier wurde die Rohsubstanz (1,5 g Öl) in Amylalkohol gelöst, diese Lösung mit derjenigen von 0,7 g calc. Soda in 4 ml Wasser ausgeschüttelt, mit Chlorwasserstoff behandelt, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt und mit abs. Äther gefällt.

Das reine S-Äthylcysteinol-hydrochlorid bildete nichthygroskopische Nadelchen vom Smp. 96–97°.

$C_5H_{14}ONClS$	Ber. C 34,98	H 8,22	N 8,16	S 18,67%
	Gef. „ 34,85	„ 8,03	„ 8,24	„ 18,74%

2. *Reduktion von L-Cystein-äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid. O,N,S-Triacetyl-L-cysteinol. L-Cysteinol-hydrochlorid. – Cystein-äthylester.* Für die Herstellung des freien Esters lösten wir z. B. 30 g Ester-hydrochlorid in einer Lösung von 8,73 g calc. Soda in 73 ml Wasser und schüttelten wiederholt mit peroxydfreiem Äther aus (insgesamt 1500 ml). Dabei wurde zunächst nur die Hälfte des Ester-hydrochlorids in der Sodalösung gelöst und die zweite Hälfte erst nach dem ersten Ausschütteln mit Äther. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers im Stickstoffstrom wurde der Ester im HICKMAN-Kolben unter Rühren mit einem Stahldraht (kein Siedefaden) im Hochvakuum destilliert: Sdp. ca. 57°/0,2 Torr. Das Destillat wurde sofort in abs. Äther gelöst (so ziemlich gut haltbar) und am folgenden Tag reduziert.

Apparatur und Methode. Für die Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid verwendeten wir einen Zweihalskolben mit grosser ALLIHN'scher Röhre und Tropftrichter und trockneten die Apparatur unter Erhitzen mit der Flamme und Durchsaugen von trockenem Ätherdampf. Meist wurde mit einer ätherischen Lösung, die wir durch Ausziehen des Hydrids in der ALLIHN'schen Filtrierröhre gewannen, reduziert. Den Gehalt des Hydrids bestimmten wir, indem wir die ätherische Lösung unter Kühlung mit Eis mit einem Gemisch von gleichen Volumina Eisessig und Wasser versetzen, den Wasserstoff durch zwei Waschflaschen mit Paraffinöl streichen liessen über Wasser auffangen und sein Volumen massen. Vor dem Zutropfen aus dem Tropftrichter ersetzten wir die ALLIHN'sche Röhre durch einen Schliff mit kurzem Ansatz, an den ein T-förmiges Glasrohr angeschlossen war, das einerseits mit den Waschflaschen (Paraffinöl) andererseits mit dem Hals des Tropftrichters verbunden war, so dass sich die Drucke im Reaktionskolben und Tropftrichter ausgleichen konnten.

Reduktion. 3,8 g fein pulverisiertes Lithiumaluminiumhydrid (74-proz.) wurde in der ALLIHN'schen Filtrierröhre wiederholt mit kleinen Portionen abs. Äther (insgesamt 180 ml) ausgezogen und zu der Lösung während einer Std. unter Schütteln und Kühlen mit Eiswasser eine Lösung von 11 g Cystein-äthylester in 150 ml abs. Äther getropft (Molverhältnis Hydrid:Ester 1:1). Dann erwärmten wir unter Rückfluss (oben mit Pentoxydrohr) 30 Std. knapp zum Sieden. Unter Eiskühlung wurde ein Gemisch von 11 ml Eisessig und 11 ml Wasser zugetropft, was 1174 ml Wasserstoff (reduziert) ergab und (bei zwei aktiven Wasserstoffatomen) einer Reduktion von 68% des Esters entspricht. Durch Zugabe eines Gemisches von 40 ml Eisessig und 40 ml Wasser wurde die feste Abscheidung bis auf einen kleineren Rest gelöst, die ätherische Lösung im Scheide-trichter getrennt (sie enthielt noch Ester) und wiederholt mit sehr wenig Wasser ausgeschüttelt. Durch Vereinigung der wässrigen Lösung mit dem ungelösten Rest und Erwärmen auf dem Wasserbad ging fast alles in Lösung, und bis zum folgenden Tag schied sich Aluminiumacetat ab, das abgenutscht und mit kleinen Mengen Eisessig nachgewaschen wurde. Das ergab eine goldgelbe, das Lithium enthaltende Lösung. Sie wurde im Wasserstrahlvakuum und dann im Hochvakuum eingedampft (Wasserbad 40°) und ergab 22 g zähflüssigen Rückstand, den wir mit 40 g reinem Essigsäureanhydrid versetzten und 12 Tage bei Raumtemperatur stehen liessen. Die braunrote Lösung filtrierten wir von Lithiumacetat ab und verdampften wie oben. Der Rückstand wurde im Säbelkolben im Hochvakuum destilliert (Ölbad ca. 185°/0,4 Torr; bei einer kleinen, nahezu analysenreinen Probe stellten wir Destillation ohne Zersetzung fest) und ergab 6,8 g einer harten, gelblichen Masse, die nach Verreiben mit 10 ml abs. Äther mit Pressluft auf einer Glas-

fritte filtriert und mit kleinen Mengen Äther nachgewaschen wurde. Erhalten: 5,6 g, praktisch farblos, Smp. 91–96° (32,6%). Für die Analyse wurde noch aus Toluol umkristallisiert (unter Zusatz von etwas Äther zur Lösung): vierkantige Stengel, Smp. 99,4–100°, Sdp. 139°/0,1 Torr.

Das rohe Triacetyl-cysteinol liess sich auch durch Extraktion mit abs. Äther im Soxhlet reinigen.

$C_9H_{15}O_4NS$	Ber. C 46,35	H 6,48	N 6,01	S 13,74%
	Gef. „ 46,45	„ 6,33	„ 5,85	„ 13,58%

Aus der oben erwähnten ätherischen Lösung konnte etwas Cystein-äthylester zurückgewonnen werden, der, nach Behandlung mit Essigsäureanhydrid, Destillation im Hochvakuum und Umkristallisation aus Diisopropyläther oder Diäthyläther (unter Zusatz von Petroläther zur Lösung) als Diacetylcystein-äthylester identifiziert wurde. Dieser Körper bildete Tafeln, flächenreiche Kristalle oder haarfeine Nadeln vom Smp. 70°, wobei sich diese Formen beim Umkristallisieren ineinander verwandeln und einzeln oder nebeneinander erscheinen konnten. Beim Aufbewahren mit oder ohne Lösungsmittel gingen die anderen Formen stets in Nadeln über.

L-Cysteinol-hydrochlorid. 0,5 g analysenreines Triacetyl-cysteinol wurde in einem Schliffkölbchen, das mit Stickstoff ausgespült worden war, mit 2 ml konz. Salzsäure und 12 ml Wasser zusammengegeben, wodurch das Kölbchen nahezu gasfrei war. Während einer Woche wurde im Wasserbad von 80–85° erwärmt und dann im Hochvakuum, unter mässigem Erwärmen, zum Schluss unter Zusatz von abs. Äthanol, eingedampft. Der ölige, farblose Rückstand erstarrte beim Impfen sofort. Für die Analyse wurde noch in 1 ml abs. Methanol gelöst und mit reinem Essigester fraktioniert gefällt, wobei drei Fraktionen erhalten wurden, die alle rein waren. Sie wurden nach Abdekantieren der Mutterlaugen im gleichen Kölbchen mit Methanol-Essigester gewaschen. Sehr hygroskopische Stengelchen vom Smp. 77,2–77,7°. Weiteres Umkristallisieren führte durch Oxydation zu unreineren Produkten. Die spezifische Drehung wurde nicht bestimmt.

$C_3H_{10}ONClS$	Ber. C 25,08	H 7,02	N 9,75	S 22,37%
	Gef. „ 25,10	„ 7,10	„ 9,74	„ 22,37%

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Reduktion von S-Äthylcystein-äthylester-hydrochlorid mit Natrium und Phenol und von L-Cystein-äthylester mit Lithiumaluminiumhydrid wurden die entsprechenden Aminoalkohole erhalten. Es wurde O,N,S-Triacetyl-cysteinol isoliert und durch Verseifung in L-Cysteinol-hydrochlorid übergeführt.

St. Gallen, Laboratorium der Kantonsschule

83. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten

29. Mitteilung¹⁾

Die Konstitution des Ferrioxamins D₁

von W. Keller-Schierlein und V. Prelog

(24. II. 61)

Von den bisher in reiner Form hergestellten 6 Ferrioxaminen zeichnen sich die Ferrioxamine A, B, C und F durch ihren basischen Charakter aus, während D₁ und E neutral sind. Die Ferrioxamine D₁ und E sind auch die einzigen, die bisher in kristallisierter Form erhalten werden konnten²⁾.

¹⁾ 28. Mitt.: Arch. Mikrobiol. 38, 326 (1961).

²⁾ H. BICKEL, R. BOSSHARDT, E. GÄUMANN, P. REUSSER, E. VISCHER, W. VOSER, A. WETTSTEIN & H. ZÄHNER, Helv. 43, 2118 (1960).