

H. Paul, H. Berger, H. Boeden, W. Krutz, E. Tietz und G. Hilgetag¹⁾Einige N-funktionelle Derivate von N-(α -Tosylaminoacyl)- β -alaninen

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 24. Juli 1967)

Es werden die Dipeptidnitrile **1a-e** aus α -Tosylaminosäurechloriden und β -Aminopropionitril dargestellt und ihre Umwandlung in Dipeptidimid säureester **2a-d**, Dipeptidsäureester **5a-d**, Dipeptidsäureamide **6a-d** und Dipeptidsäureamidine **4a-e** wird beschrieben.

Die tosylierten Dipeptidsäureamidine **3a, c** kondensieren mit Acetessigsäure-äthylester zu den Pyrimidinen **7a, c**.

Syntheses of dipeptidnitriles **1a-e** starting from α -tosylaminoacidchlorides and β -aminopropionitrile and their conversion to the esters of dipeptide-imide acids **2a-d**, esters of dipeptide acids **5a-d**, to amides of dipeptide acids **6a-d** and amidines of dipeptide acids **4a-e** are described.

Condensations of amidines of tosyldipeptide acids **3a, c** with ethyl acetoacetate yield pyrimidines **7a, c**.

Einige N-Acyl- β -aminopropionitrile wurden in Bezug auf ihre lathyrogenen Eigenschaften von *Ehrhart, Lipton* und *Strong*²⁾ untersucht, die dazu freies β -Aminopropionitril mit Carbonsäureanhydriden, Lactonen oder Phthalimidoacylchloriden umsetzten. Hydrazinolyse der N-(Phthalimidoacyl)- β -aminopropionitrile führte dann unter Ablösung der Phthalylgruppe zu den N-(Aminoacyl)- β -aminopropionitrilen.

N-(α -L-Glutamyl)- β -aminopropionitril kommt in den Samen von *Lathyrus odoratus* vor, aus denen es von *Schilling* und *Strong* isoliert wurde³⁾. Nach Verfütterung an Ratten wird daraus durch Spaltung freies β -Aminopropionitril gebildet, das sich wahrscheinlich mit der Aminogruppe am löslichen Collagen (Tropocollagen) bindet und dann dessen Polymerisation zu Collagen verhindert.

Durch Veränderungen an der Nitrilfunktion solcher Verbindungen sollten sich weitere interessante pharmakologische Wirkungen ergeben. Auch ist von *Nakamura* et al.⁴⁾ aus einer Pilzkultur das Antibioticum „Amidinomycin“ isoliert worden, das sich als β -(3-Aminocyclopentylcarbonylamino)-propionamidin erwies. Es wurde ausführlich untersucht⁵⁾.

¹⁾ Auszüge aus Diplomarbeiten von *Hartmut Berger* (1965), *Hans Boeden* (1964), *Werner Krutz* (1963) und *Ella Tietz* (1966), Humboldt-Universität Berlin.

²⁾ *L. Ehrhart, S. Lipton* und *F. Strong*, *Biochemistry* **2**, 300 (1963).

³⁾ *E. D. Schilling* und *F. M. Strong*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2843 (1955).

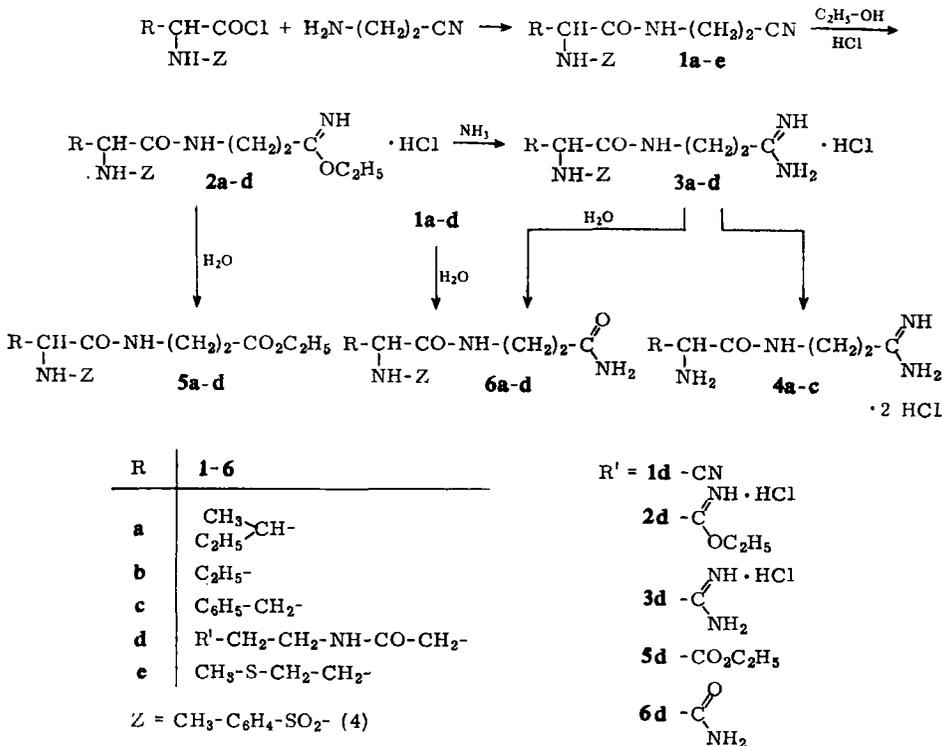
⁴⁾ *S. Nakamura, K. Karasawa, H. Yonehara, N. Tanaka* und *H. Umezawa*, *J. Antibiotics* [Tokyo] Ser. A **14**, 103 (1961).

⁵⁾ *S. Nakamura, K. Karasawa, H. Yonehara, N. Tanaka* und *H. Umezawa*, *J. Antibiotics* [Tokyo] Ser. A **13**, 362 (1960); *S. Nakamura*, *Chem. pharm. Bull.* [Tokyo] **9**, 641 (1961).

Wir haben nun weitere N-(α -Aminoacyl)-Derivate des β -Aminopropionitrils dargestellt, um einige Möglichkeiten zur Umwandlung in stickstoff-funktionelle Säure-abkömmlinge des β -Alanins aufzuzeigen.

Die peptidartige Verknüpfung von Aminosäuren mit Aminonitrilen ist über die genannten Beispiele hinweg u. W. nicht weiter bearbeitet worden. — Dagegen ist es Woolley, Hersberg und Jodlowski⁶⁾ gelungen, Peptidsäureamide bzw. Acylamino-säureamide in Pyridin mit Phosphoroxychlorid in Nitrile und weiter nach Pinner in die Imidsäureester zu überführen, die nicht isoliert, sondern direkt mit Ammoniak in Amidine umgesetzt wurden, wobei die Dipeptidsäureamidine allerdings nicht isoliert werden konnten.

Wir führten die Synthese nach der Säurechloridmethode durch und verwendeten als α -Aminosäuren DL-Isoleucin (**a**), DL- α -Aminobuttersäure (**b**), DL-Phenylalanin (**c**), DL-Asparaginsäure (**d**) und Methionin (**e**), die wir im Hinblick auf die weiteren Umsetzungen an der Aminogruppe durch den p-Tosylrest schützten.



⁶⁾ D. W. Woolley, J. W. B. Hershey und H. A. Jodlowski, J. org. Chemistry 28, 2012 (1963).

Nach *Beecham*⁷⁾ ließen sich die α -Tosylaminosäuren in absolutem Äther mit Phosphorpentachlorid in die α -Tosylaminosäurechloride überführen, die sich in Dioxan mit überschüssigem β -Aminopropionitril in guten Ausbeuten zu β -(α -Tosylaminoacylamino)-propionitrilen (**1a-e**) umsetzten, aus denen wir dann ähnlich der Methode von *Pinner*⁸⁾ mit Salzsäure und Äthanol die β -(α -Tosylaminoacylamino)-propionimidssäureäthylesterhydrochloride (**2a-d**) erhielten. Die Darstellung von **2a-d** gelang durch Einleiten von HCl in die äthanolisch-ätherische Suspension der Dipeptidnitrile **1a-d** allerdings unter Anwendung eines vielfachen Überschusses an Äthanol; dagegen erfolgte mit äquimolaren Mengen keine Umsetzung. Die Imidsäureesterhydrochloride **2a-d** erwiesen sich als nur schwierig zu reinigende, z. T. sehr hygroskopische Substanzen. Ihre Hydrolyse führt glatt zu den β -(α -Tosylaminoacylamino)-propionsäureäthylestern (**5a-d**). **2a-d** konnten aber trotzdem in die dem Amidinomyein ähnlichen β -(α -Tosylaminoacylamino)-propionamidinhydrochloride (**3a-d**), die allerdings noch den Tosylrest enthalten, verwandelt werden. Das gelingt durch Umsetzung der rohen Imidsäureesterhydrochloride (**2a-d**) mit einer 8-proz. Lösung von Ammoniak in absolutem Äthanol und Fällung mit Äther, wobei die Amidine **3a-d** in Form ihrer Hydrochloride anfallen. Ihre Hydrolyse führte zu den entsprechenden Säureamiden **6a-d**, die auch durch partielle Hydrolyse der Dipeptidnitrile **1a-d** mit konz. Schwefelsäure erhältlich waren. Eine Besonderheit trat bei der Darstellung des β -(*N*-Tosyl-DL-isoleucylamino)-propionamidinhydrochlorids (**3a**) auf, das in Lösung bleibt, während sich ein Teil des freien β -(*N*-Tosyl-DL-isoleucylamino)-propionamidins infolge seiner Schwerlöslichkeit in gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln abscheidet. Mit Salzsäure löst sich dieses zum Hydrochlorid **3a**. Aus **3a** erhält man wie aus dem freien Amidin das gleiche Pikrat.

Die Überführung der β -(α -Tosylaminoacylamino)-propionamidinhydrochloride (**3a-c**) in die enttosylierten Amidindihydroxigenide **4a-c** versuchten wir nach *Weisblat et al.*⁹⁾ mit HBr in Eisessig und nach *Du Vigneaud*¹⁰⁾ bzw. *Rudinger*¹¹⁾ mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Von den Verbindungen **4a-c** ließ sich nach ersterer Methode nur **3c** bei 90° detosylieren, während sich **3a** und **3b** als erstaunlich stabil bis etwa 80° erwiesen und sich oberhalb dieser Temperatur zu zersetzen begannen. Dagegen gelang es, die Tosylschutzgruppe der genannten Verbindungen mit Natrium in flüssigem Ammoniak abzuspalten. Die auf diese Weise erhaltenen β -(α -Aminoacylamino)-propionamidindihydrochloride (**4a-c**) sind äußerst hygroskopische Substanzen, die durch Überführung in Dipikrate bzw. Direineckate charakterisiert werden konnten.

⁷⁾ A. F. Beecham, J. Amer. chem. Soc. 79, 3257 (1957).

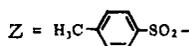
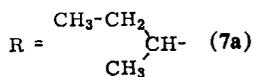
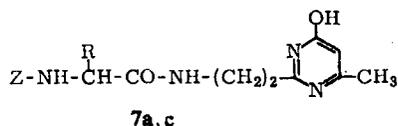
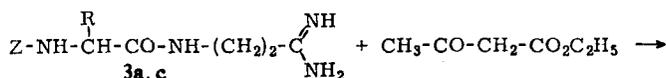
⁸⁾ A. Pinner, Die Imidoäther und ihre Derivate, Berlin 1892.

⁹⁾ D. Weisblat, B. Magerlein und D. Myers, J. Amer. chem. Soc. 75, 3630 (1953).

¹⁰⁾ V. Du Vigneaud und O. Behrens, J. biol. Chemistry 117, 27 (1937).

¹¹⁾ J. Rudinger, Collect. czechoslov. chem. Commun. 19, 375 (1954).

An zwei Beispielen haben wir weiter zeigen können, daß die tosylierten Dipeptid-säureamide **3a,c** mit Acetessigsäureäthylester in bekannter Weise zu den Pyrimidinen **7a,c** kondensieren, ohne daß die Peptidbindung gespalten wurde. Diese 4-Hydroxy-6-methyl-pyrimidine weisen in der 2-Stellung eine Tosylaminoacylaminoäthyl-Seitenkette auf.



Beschreibung der Versuche

β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionitrile (**1a-e**)

95 mMol des α -Tosylaminosäurechlorids⁷⁾ werden in 90 ml absol. Dioxan gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 200 mMol (400 mMol bei **1d**) β -Aminopropionitril in 90 ml absol. Dioxan getropft. Nach 1stdg. Rühren wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingengt, mit Wasser versetzt und über Nacht zur Kristallisation stehengelassen. Das abfiltrierte Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert.

β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionitrile (**1a-e**)

Nr.	Name	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
1a	β -(DL-N-Tosylisoleucylamino)-propionitril	153– 155°	84	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ S (337,5)	Ber.: 56,94 Gef.: 57,36	6,87 6,86	12,45 12,42
1b	β -(DL- α -Tosylaminobutyrylamino)-propionitril	126– 127°	73	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S (309,4)	Ber.: 54,35 Gef.: 54,36	6,19 6,29	13,58 13,64
1c	β -(DL-N-Tosylphenylalanyl-amino)-propionitril	154°	87	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S (371,5)	Ber.: 61,43 Gef.: 61,30	5,69 5,48	11,31 11,13
1d	N',N''-(DL-N-Tosylaspartoyl)-bis(β -aminopropionitril)	192°	90	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄ S (391,5)	Ber.: 52,16 Gef.: 52,12	5,41 5,51	17,89 17,79
1e	β -(DL-N-Tosylmethionylamino)-propionitril	117°	45	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂ (355,5)	Ber.: 50,68 Gef.: 50,62	5,96 6,10	11,82 11,62

β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionimidsäureäthylesterhydrochloride (2a-d)

In eine Suspension von 5 g der Nitrile 1a-d in 40 ml absol. Äthanol und 30 ml absol. Äther leitet man unter Eiskühlung trockenes HCl ein. Wenn vollständige Lösung eingetreten ist, wird die Lösung i. Vak. eingengt und 2a-d mit absol. Äther ausgefällt. Umfällen aus absol. Äthanol mit Äther liefert hygroskopische, für die weiteren Umsetzungen genügend reine Produkte.

 β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionimidsäureäthylesterhydrochloride (2a-d)

Nr.	Name	Schmp.	Ausbeute %
2a	β -(DL-N-Tosylisoleucylamino)-propionimidsäureäthylesterhydrochlorid	147° (Zers.)	82
2b	β -(DL- α -Tosylaminobutyrylamino)-propionimidsäureäthylesterhydrochlorid	131° (Zers.)	87
2c*)	β -(DL-N-Tosylphenylalanyl-amino)-propionimidsäureäthylesterhydrochlorid	112° (Zers.)	89
2d	N',N''-(DL-N-Tosylaspartoyl)-bis(β -aminopropionimidsäureäthylesterhydrochlorid)	— (hygroskopisch)	86

*) C₂₁H₂₇N₃O₄S · HCl (454,0) Ber.: C 55,55 H 6,22 N 9,26
Gef.: C 54,98 H 6,15 N 9,38

 β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionsäureäthylester (5a-d)

Man löst eine Probe der Imidsäureesterhydrochloride 2a-d in wenig Wasser, läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und vervollständigt die Fällung durch Kühlen. Nach dem Absaugen werden die Ester aus verd. Äthanol umkristallisiert.

 β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionsäureäthylester (5a-d)

Nr.	Name	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
5a	β -(DL-N-Tosylisoleucylamino)-propionsäureäthylester	145°	74	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₅ S (384,5)	Ber.: 56,23 Gef.: 56,23	7,34 7,20	7,29 7,24
5b	β -(DL- α -Tosylaminobutyrylamino)-propionsäureäthylester	108– 109°	85	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S (356,5)	Ber.: 53,91 Gef.: 54,02	6,78 7,05	7,86 7,83
5c	β -(DL-N-Tosylphenylalanyl-amino)-propionsäureäthylester	113°	65	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ S (418,5)	Ber.: 60,27 Gef.: 60,44	6,26 6,34	6,69 6,63
5d	N',N''-(DL-N-Tosylaspartoyl)-bis(β -aminopropionsäureäthylester)	153– 155°	83	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₈ S (485,6)	Ber.: 51,95 Gef.: 52,08	6,58 6,64	8,63 8,89

 β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionamidinhydrochloride (3a-d)

6 g der Imidsäureesterhydrochloride 2a-d werden in 25 ml 8proz. absol. äthanol. Ammoniak gelöst und 2 Tage im Kühlschrank stehengelassen. Anschließend wird filtriert, i. Vak. eingedampft und mit absol. Äther gewaschen. Der schmierige Rückstand wird i. Vak. über Phosphorpentoxid gehalten, wobei ein feinkristallines Produkt erhalten wird, das aus

absol. Äthanol/Äther umgefällt werden kann. Man erhält die Amidinhydrochloride als äußerst hygroskopische Pulver (mit Ausnahme von **3c**, das besser zu handhaben ist), die i. Vak. über Phosphorpentoxid aufbewahrt werden.

Zur Identifizierung wurden sie aus wäßriger Lösung in Pikrate übergeführt, die aus Wasser und verd. Äthanol umkristallisiert werden.

Bei der Darstellung von **3a** fällt ein Teil direkt aus dem Ansatz als freies Amidin (50%) aus, während das Hydrochlorid (42%) in Lösung bleibt. Man extrahiert in diesem Falle den nach Eindampfen (ohne vorherige Filtration) erhaltenen Rückstand mit absol.-äthanol. HCl und fällt **3a** mit Äther aus.

β -(DL-N-Tosylisoleucylamino)-propionamidin

Farblose Kriställchen vom Schmp. 167—171°, löslich in Säuren, unlöslich in gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

β -(DL- α -Tosylaminoacylamino)-propionamidinhydrochloride (**3a-d**)

Nr.	Name	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
3a	β -(DL-N-Tosylisoleucylamino)-propionamidinhydrochlorid	92	$C_{16}H_{26}N_4O_3 \cdot HCl$ (390,9)	Ber.: 49,16 Gef.: 49,06	6,96 7,13	14,33 14,46
3b	β -(DL- α -Tosylaminobutyrylamino)-propionamidinhydrochlorid	74	$C_{14}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ (362,9)	Ber.: 46,34 Gef.: 46,32	6,39 6,73	15,44 15,25
3c *	β -(DL-N-Tosylphenylalanylamino)-propionamidinhydrochlorid	91	$C_{19}H_{24}N_4O_3S \cdot HCl$ (424,9)	Ber.: 53,70 Gef.: 53,14	5,93 5,99	13,19 13,47
3d	N',N''-(DL-N-Tosylaspartoyl)-bis(β -aminopropionamidin)-hydrochlorid		schmieriges, farbloses Produkt			

*) Schmp. 195—197°

Pikrate von **3a-c**

3a	Pikrat	Schmp. 158—162° Ber.: C 45,28 H 5,01 N 16,80 S 5,50 Gef.: C 45,32 H 4,94 N 17,09 S 5,85	$C_{18}H_{28}N_4O_3S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (583,6)
3b	Pikrat	Schmp. 186—188° Ber.: C 43,24 H 4,54 N 17,65 S 5,77 Gef.: C 43,20 H 4,45 N 17,65 S 5,70	$C_{14}H_{22}N_4O_3S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (555,5)
3c	Pikrat	Schmp. 190° Ber.: C 48,62 H 4,40 N 15,94 S 5,19 Gef.: C 48,57 H 4,49 N 15,91 S 5,37	$C_{19}H_{24}N_4O_3S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (617,6)

β -(DL-Tosylaminoacylamino)-propionamide (**6a-d**)

a) 1 g der Dipeptidnitrile **1a-d** wird unter Eiskühlung in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von Eis und Stehen im Kühlschrank wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus verd. Äthanol umkristallisiert.

b) Eine Probe der Amidinhydrochloride **3a-d** wird in Wasser gelöst und mit 2 n NaOH schwach alkalisch gemacht. Man erhitzt kurz auf dem Wasserbad und läßt im Kühlschrank auskristallisieren.

Die nach a) und b) erhaltenen Amide erweisen sich im Schmp. und Mischschmp. als identisch. Aus dem freien Amidin von **3a** wird direkt mit Wasser das Amid **6a** erhalten.

β -(DL-Tosylaminoacylamino)-propionamide (**6a-d**)

Nr.	Name	Schmp.	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
					C	H	N	S
6a	β -(DL- <i>N</i> -Tosylisoleucylamino)-propionamid	196–	a) 86	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₄ S (355,5)	Ber.: 54,06	7,09	11,82	9,02
		198°	b) 75		Gef.: 54,13	7,06	11,88	9,17
6b	β -(DL- α -Tosylamino-butrylamino)-propionamid	158–	a) 85	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₄ S (327,4)	Ber.: 51,36	6,47	12,84	9,79
		159°	b) 70		Gef.: 51,35	6,48	12,88	9,88
6c	β -(DL- <i>N</i> -Tosylphenylalanyl-amino)-propionamid	162–	a) 81	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ S (389,5)	Ber.: 58,58	5,95	10,79	8,23
		164°	b) 87		Gef.: 58,64	5,98	11,02	8,41
6d	<i>N,N'</i> -(DL- <i>N</i> -Tosylaspartoyl)-bis(β -aminopropionamid)	234–	a) 86	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₈ S (427,5)	Ber.: 47,75	5,90	16,38	7,50
		237°	b) 73		Gef.: 47,79	6,00	16,00	8,01

β -(DL- α -Aminoacylamino)-propionamidindihydrochloride (**4a-c**)

3 g der tosylierten Amidinhydrochloride **3a-c** werden in 100 ml trockenem flüssigen Ammoniak gelöst und unter Rühren mit Natrium in kleinen Portionen versetzt, bis eine bleibende Blaufärbung eintritt, die mit wenig NH₄Cl beseitigt wird. Anschließend wird das NH₃ unter Rühren abgedunstet und durch Evakuieren vollständig entfernt. Man extrahiert mit 16–20proz. absol. äthanol. HCl in der Wärme und fällt mit absol. Äther. Umfällen aus absol. Äthanol/Äther liefert die Dihydrochloride als äußerst hygroskopische Pulver, die i. Vak. über Phosphorpentoxid aufbewahrt werden. — Die Identifizierung erfolgte durch Überführung in Dipikrate bzw. Direineckate.

Dipikrate bzw. Direineckate der β -(DL- α -Aminoacylamino)-propionamide (**4a-c**)

Nr.	Name	Ausb. %	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
4a	β -(DL-Isoleucyl-amino)-propionamidindireineckat	79	ab	C ₉ H ₂₀ N ₄ O · 2 C ₄ H ₇ CrN ₆ S ₄ (839,1)	Ber.: 24,33	4,08	26,71
			145°		Gef.: 24,40	4,08	26,61
			Zers.				
4b	β -(DL- α -Amino-butrylamino)-propionamidindipikrat	74	178–	C ₇ H ₁₅ N ₄ O · 2 C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (630,5)	Ber.: 36,20	3,52	22,22
			183°		Gef.: 35,61	3,41	22,18
			Zers.				
4c	β -(DL-Phenylalanyl-amino)-propionamidindireineckat-dipikrat	77	ab	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O · 2 C ₄ H ₇ CrN ₆ S ₄ (873,1)	Ber.: 27,51	3,70	
			172°		Gef.: 27,14	4,00	
			Zers.				
		72	138–	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O · 2 C ₆ H ₅ N ₃ O ₇ (692,5)	Ber.: 41,75	3,35	20,30
			140°		Gef.: 41,99	3,85	20,58

β -(DL-Phenylalanyl-amino)-propionamidindihydrobromid

500 mg **3e** und 400 mg Phenol werden mit 15 ml Bromwasserstoff in Eisessig (Dichte 1,412) versetzt und 6 Std. in einer Ampulle auf 90° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit absol. Äther versetzt und im Kühlschrank stehengelassen. Dekantieren und Waschen mit absol. Äther ergibt das Dihydrobromid, das direkt mit Pikrinsäure in 10proz. Essigsäure in das Dipikrat übergeführt werden kann; Ausbeute 72%.

2-[β -(DL-N-Tosylisoleucyl-amino)-äthyl]-4-methyl-6-hydroxypyrimidin (7a)

500 mg **3a** werden in wenig Wasser gelöst, mit 200 mg Acetessigsäureäthylester versetzt und unter Schütteln nach tropfenweiser Zugabe von 2 n NaOH bis zur schwach alkalischen Reaktion, 2 Tage im Kühlschrank stehengelassen. Anschließend wird **7a** abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus wäßrigem Äthanol zu farblosen Kriställchen vom Schmp. 224—228° (Zers.) umgelöst; Ausbeute 400 mg (75%).

$C_{20}H_{28}N_4O_4S$ (420,5) Ber.: C 57,12 H 6,71 N 13,32 S 7,63
Gef.: C 57,21 H 6,78 N 13,45 S 7,86

2-[β -(DL-N-Tosylphenylalanyl-amino)-äthyl]-4-methyl-6-hydroxypyrimidin (7c)

500 mg **3c** werden in absol. Äthanol gelöst, mit 200 mg Acetessigsäureäthylester versetzt und die Lösung mit Piperidin auf pH 8 gestellt. Nach kurzem Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad läßt man das Pyrimidin **7c** im Kühlschrank auskristallisieren. Farblose Kriställchen aus wäßrigem Äthanol; Schmp. 134—138° (Zers.); Ausbeute 410 mg (77%).

$C_{23}H_{26}N_4O_4S$ (454,6) Ber.: C 60,91 H 5,55 N 12,35 S 7,07
Gef.: C 61,04 H 6,05 N 12,37 S 7,15

Anschrift: Dr. habil. Heinz Paul, 104 Berlin, Hessische Str. 1—2.

[Ph 475]

H. Möhrle und W. Haug*)

Oxydation und Spaltung von Aminophenoläthern

4. Mitt. über glykolspaltende Reagenzien

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 26. Juli 1967)

Die Perjodatbehandlung von Anisidinen und entsprechenden N-substituierten Derivaten gibt neben der üblichen Oxydation zu etwa 20% eine Ätherspaltung, die durch den gaschromatographischen Nachweis von Methanol gesichert wird.

Treatment of anisidines and corresponding N-substituted derivatives with periodate leads, besides usual oxydation, to approximately 20 percent ether cleavage, proved by gaschromatographical detection of methanol.

In umfangreichen Versuchen konnten *Adler* und Mitarbeiter¹⁾ die Spaltung von Diphenolmonoäthern mit Natriummetaperjodat und Natriumwismutat nachweisen.

*) Teilergebnis der Dissertation *W. Haug*, Tübingen 1966.

¹⁾ *E. Adler* und *R. Magnusson*, Acta chem. scand. 13, 505 (1959).