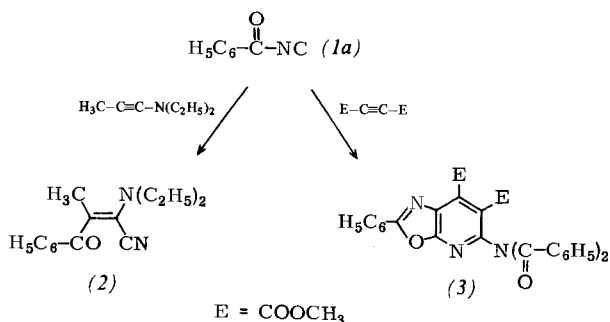


die Neigung zu Cycloadditionen zum Zuge. In einer mehrstufigen Reaktion entsteht das 1:3-Addukt (3)^[3].



Arbeitsvorschrift

Synthese von (1a): Zu 1.7 g (12.7 mmol) AgCN (aus wäßrigen Lösungen von AgNO₃ und KCN gefällt, ohne zu pressen mit Methanol und Ether gewaschen und bei 110°C über P₂O₅ getrocknet) in 25 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ werden 1.2 g (5.2 mmol) Benzoyliodid gegeben. Nach 10 min Rühren bei 20°C werden die Silbersalze rasch abgetrennt und das Lösungsmittel bei -35°C/0.1 Torr verdampft. Aus dem gelben Rückstand sublimiert unter langsamem Aufwärmen auf 0°C bei 10⁻⁴ Torr (1a) an einen mit flüssigem N₂ gekühlten Finger; Ausbeute 0.50 g (73 %); Fp = 14°C.

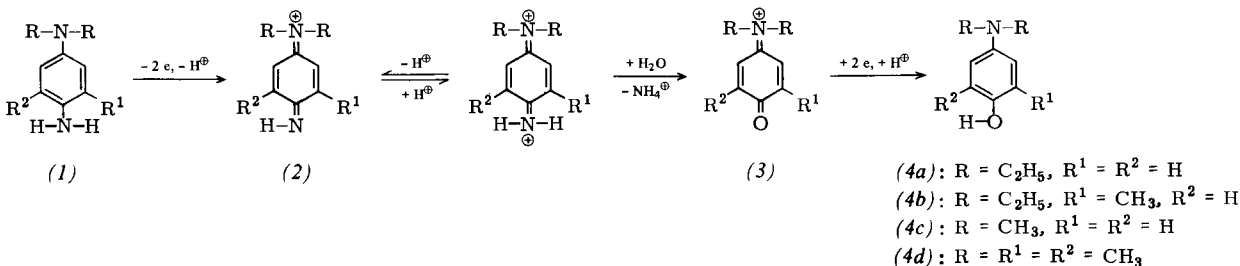
Eingegangen am 8. Februar 1977 [Z 669]

- [1] G. Höfle, Angew. Chem. 86, 679 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 676 (1974). Als 1. Mitteilung soll gelten: G. Höfle, Tetrahedron Lett. 1974, 347.
- [2] Übersicht siehe z. B. J. Thesing, D. Witzel, A. Brehm, Angew. Chem. 68, 425 (1956).
- [3] G. Höfle, Habilitationsschrift, Technische Universität Berlin 1975.
- [4] Bruker WH 270 bei 67.88 MHz; die Anreicherung in Isocyan- und Carbonylgruppe betrug 90 % ¹³C. Infolge Quadrupol-Relaxation erscheint das Triplett der Carbonylgruppe verbreitert und das Signal der Isocyangruppe als breites Singulett mit einer Halbwertsbreite von 8 Hz.
- [5] Vgl. z. B. R. W. Stephany, M. J. A. de Bie, W. Drenth, Org. Magn. Reson. 1974, 45.
- [6] J. U. Nev, Justus Liebigs Ann. Chem. 287, 303 (1895).
- [7] Wie Vorversuche ergaben, ist dieses scheinbar paradoxe Verhalten eine Folge der dritten Reaktionsordnung der Trimerisierung.
- [8] G. Höfle, W. Steglich, Synthesis 1972, 619.

Darstellung substituierter *p*-Aminophenole aus *p*-Phenylendiaminen^[**]

Von Ulrich Nickel und Klaus Kemnitz^[*]

Im Zusammenhang mit Arbeiten über den Mechanismus der Oxidation von Derivaten des *p*-Phenylendiamins^[1] haben wir die Desaminierung der Oxidationsprodukte untersucht.



[*] Dr. U. Nickel, Dipl.-Chem. K. Kemnitz
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Egerlandstraße 3, D-8520 Erlangen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Es zeigte sich, daß aus Oxidationsprodukten des Typs (2) bei pH < 6 die unsubstituierte Iminogruppe unter Bildung substituierter *p*-Chinonmonoimine (3) abgespalten wird^[2].

Diese Reaktion bietet eine einfache Möglichkeit, die oft schwer zugänglichen *N*-substituierten *p*-Aminophenole aus entsprechenden Derivaten des *p*-Phenylendiamins (1) zu gewinnen. Diese müssen dazu rasch und quantitativ zu den Chinondiimin (2) oxidiert werden und bei pH ≤ 2 nach einer Zeitspanne, die ausreicht, um das Chinondiimin vollständig in das Chinonmonoimin (3) zu überführen, wieder reduziert werden.

Um Nebenreaktionen zu vermeiden, legt man bei der Oxidation das Oxidationsmittel, bei der Reduktion das Reduktionsmittel vor. Nach der Reduktion von (3) wird durch Erhöhung des pH-Wertes das freie *p*-Aminophenol (4) gebildet, das man aus der wäßrigen Phase extrahiert.

Die *p*-Aminophenole (4a) bis (4d) wurden bisher (als Hydrochloride) mit mindestens 80 % Ausbeute dargestellt und anhand ihrer UV-, NMR- und IR-Spektren identifiziert.

Als Oxidationsmittel eignen sich Ce(SO₄)₂ und Iod, als Reduktionsmittel SnCl₂ und Iodid, so daß sich mehrere Varianten für die Präparation ergeben.

Arbeitsvorschriften

1. Eine Lösung von 22 mmol Ce(SO₄)₂ in etwa 1 N H₂SO₄ wird unter starkem Rühren mit einer wäßrigen Lösung von 10 mmol (1) versetzt^[3] und das Gemisch nach ca. 5 Sekunden in eine wäßrige Lösung von 12 mmol SnCl₂ gegeben. Man fällt Cer und Zinn mit NaOH, bringt den pH-Wert auf etwa 8, extrahiert dreimal mit *n*-Amylalkohol oder Diethylether, trocknet den Extrakt über Na₂SO₄ und engt ihn ein. Das Produkt (4) kann dann als Hydrochlorid gefällt werden. Eine schwache Rotfärbung der Lösung nach Zugabe der Lauge ist auf die teilweise Oxidation des *p*-Aminophenols durch Luftsauerstoff zurückzuführen und kann durch Arbeiten unter Stickstoff vermieden werden.

2. Es wird wie unter 1 beschrieben oxidiert, das Gemisch jedoch nach ca. 5 Sekunden in eine wäßrige Lösung von etwa 60 mmol KI gegeben. Man reduziert das gebildete Iod mit Thiosulfat, bringt den pH-Wert auf 8 und verfährt weiter wie unter 1. beschrieben. Dieses Verfahren erfordert zwar einen Arbeitsgang mehr, liefert aber weniger Hydroxide. Ein Teil des Iods kann vor der Reduktion mit Thiosulfat durch Ausschütteln mit CCl₄ zurückgewonnen werden.

3. Besonders elegant, allerdings nur in verdünnten Lösungen anwendbar, ist die Oxidation mit Iod^[1,4] und die Reduktion mit dem gebildeten Iodid: 2 mmol (1) in etwa 100 ml halbkonzentriertem Phosphatpuffer (pH = 6 bis 7) werden mit 2.1 bis 2.2 mmol KI₃ in etwa 100 ml H₂O oxidiert. Die Lösung gießt man nach etwa 30 Sekunden in 50 ml ca. 1 N HCl, wobei das Chinonmonoimin (3) durch das während der Oxidation

gebildete Iodid unter Rückbildung des Iods zum *p*-Aminophenol reduziert wird. Die Lösung wird dann wie unter 2. beschrieben aufgearbeitet.

4. Müssen die *p*-Phenylendiamin-Derivate (1) erst über die entsprechenden *p*-Nitroso-Verbindungen hergestellt wer-

den, so braucht man sie nicht zu isolieren. Es genügt, die Nitroso-Verbindung z. B. mit Hydrazinhydrochlorid in Gegenwart von Raney-Nickel zu reduzieren, die Lösung nach dem Abtrennen vom Bodenkörper direkt in die saure Lösung des Oxidationsmittels zu gießen und nach 1. weiter zu verfahren.

Eingegangen am 25. Januar 1977,
in veränderter Form am 10. Februar 1977 [Z 670]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 93-05-0 / (1b): 148-71-0 / (1c): 99-98-9 / (1d): 27746-08-3 /
(4a): 27822-92-0 / (4b): 27822-93-1 / (4c): 5882-48-4 / (4d): 27982-26-9

- [1] M. Borchardt, W. Jaenicke, G. Loos, U. Nickel, unveröffentlicht; M. Borchardt, Dissertation, Universität Erlangen-Nürnberg 1976.
- [2] U. Nickel, K. Kemnitz, W. Jaenicke, unveröffentlicht; J. F. Corbett, J. Chem. Soc. B 1969, 213.
- [3] A. Tockstein, V. Dlack, Collect. Czech. Chem. Commun. 36, 1090 (1971); M. Schellenberg, H. Mollet, Helv. Chim. Acta 54, 2431 (1971).
- [4] U. Nickel, G. Loos, W. Jaenicke, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 78, 1271 (1974).

Resynthese von Phalloidin und Phallisin aus den Seco- verbindungen^[1]

Von Eisuke Munekata, Heinz Faulstich und Theodor Wieland^[*]

Im Phalloidin (1a) und Phallisin (1b), zwei Inhaltsstoffen des giftigen grünen Knollenblätterpilzes *Amanita phalloides*^[2], läßt sich die Peptidbindung zwischen der Hydroxyaminosäure und dem Alanin infolge des Nachbargruppeneffekts der γ -ständigen Hydroxylgruppe durch relativ milde Protonenkatalyse spezifisch spalten. Dabei entstehen die ungiftigen Seco-Verbindungen, die als Lactone (2a) bzw. (2b) auftreten. Mit Hydroxid-Ionen gehen sie in die Anionen (3a) bzw. (3b) über. Die Resynthese der Giftstoffe (1a) und (1b) aus (3a) bzw. (3b) betrachten wir als Schlüsselreaktion, da sie 1. den letzten Schritt der Totalsynthese der natürlichen Phallotoxine bilden könnte und 2. den Zugang zu Analogen eröffnete, wenn man das N-terminale Alanin von (2a) in einem Edman-Abbauschritt entfernen und durch beliebige Aminosäuren ersetzen würde. Die interne Peptidverknüpfung gelingt nicht mit langsam wirkenden Methoden (Azid-, Carbodiimid- und Imidazolid-Methode sowie Methode der aktivierten Ester), weil diese den Lactonring zurückbilden. Aber auch mit der rasch wirkenden Methode der gemischten Anhydride, wie sie beim

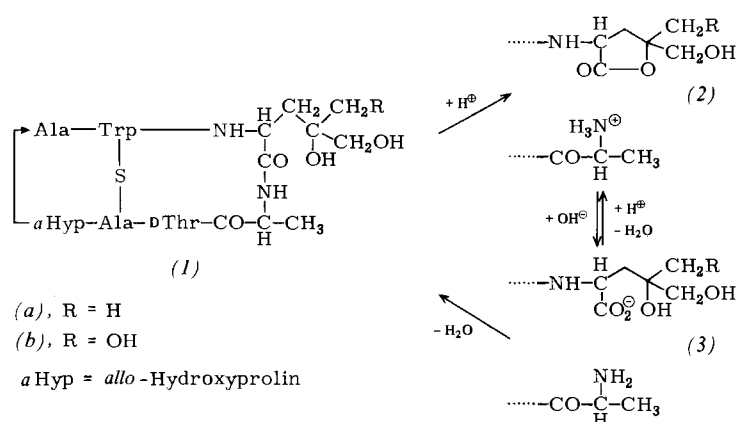
Secoketophalloidin erfolgreich war^[3], konnten wir das früher erhaltene (3a) nicht in papierchromatographisch identifizierbare Mengen an (1a) überführen.

Wir fanden jetzt eine besonders milde Methode, um (2a) und (2b) hydrolytisch zu spalten und die Anionen (3a) bzw. (3b) in reiner Form zu gewinnen. Dazu ließen wir (2a) oder (2b) in $4 \cdot 10^{-3}$ N wäßriger NH_4OH (worin die Hydrolyse nur sehr langsam vor sich geht) durch eine mit Sephadex LH-20 gefüllte Säule laufen. Das als scharfe Fraktion auftretende (3a) bzw. (3b) konnte nach der Methode der gemischten Anhydride (vgl. ^[4]) cyclisiert werden. Aus den Reaktionsgemischen wurden (1a) bzw. (1b) mit etwa 10% Ausbeute isoliert. Beide resynthetischen Toxine waren in allen untersuchten Eigenschaften mit den Ausgangsverbindungen (1a) und (1b) identisch: CD-Spektren wie in ^[5], R_F [DC auf Kieselgelplatten Merck 60 F₂₅₄ in Chloroform-Methanol-Wasser (65:25:4 v/v)]: (1a)=0.31, (1b)=0.24, UV-Differenzspektren in Gegenwart von Actin wie in ^[6], Toxizität an der weißen Maus (LD_{50}) von (1a): 2 mg/kg, von (1b): 2.5 mg/kg^[2].

Arbeitsvorschriften

Herstellung von (2a) und (3a) aus (1a): Die Lösung von 1.0 g (1.27 mmol) (1a) in 250 ml Trifluoressigsäure + 250 ml Wasser wird 15 h bei 20°C gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Sephadex G-15 (Säule 5.5×184 cm) mit 0.1 N Essigsäure chromatographiert. Von den 27-ml-Fractionen ergeben Nr. 118–190 nach Abdampfen im Vakuum 780 mg (78%) des Trifluoracetats von (2a). Im Dünnschichtchromatogramm (Bedingungen s.o.) einer konzentriert aufgetragenen Probe ließ sich mit Zimtaldehyd-HCl kein (1a) nachweisen. Zur Umwandlung in (3a) werden 500 mg (2a)-Trifluoracetat (0.63 mmol), gelöst in 0.004 N Ammoniumhydroxid, durch Sephadex LH-20 (Säule 2.2×245 cm) geschickt. Beim Eluieren mit dem gleichen Lösungsmittel erscheint (3a) in Nr. 33–80 der 6.5-ml-Fractionen; nach Abdampfen im Vakuum bleiben 418 mg (82%) (3a) in elektro-phoretisch einheitlicher Form zurück.

Cyclisierung von (3a): Die Lösung von 390 mg (0.48 mmol) (3a) in 51 ml Dimethylformamid (DMF) + 38 ml Tetrahydrofuran (THF) wird unter Rühren bei -10°C mit 3.51 ml einer 1proz. Lösung von Trifluoressigsäure in THF und 5 min danach mit 6.63 ml einer 1proz. Lösung von Isobutyloxycarbo-



[*] Dr. E. Munekata [**], Priv.-Doz. Dr. H. Faulstich, Prof. Dr. Th. Wieland [**]
Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Abteilung Naturstoff-Chemie
Jahnstraße 29, D-6900 Heidelberg

[*] Korrespondenzautor.

[**] Alexander-von-Humboldt-Stipendiat (1974–1976).

nylchlorid in THF versetzt. Nach 25 min wird die Lösung rasch in die auf 0°C gekühlte Mischung von 194 ml DMF und 13.3 ml einer 1proz. Lösung von N-Methylmorpholin in THF gegossen. Man rührt 2 h bei 0°C und 12 h bei 20°C . Nach Abdampfen im Vakuum chromatographiert man mit 0.2proz. NH_4OH an Sephadex LH-20 (Säule 2.2×245 cm) unter Sammeln von 6.0-ml-Fractionen. Das letzte Drittel des