

Wurden 1.2 g IV (6.5 mMol) langsam im Paraffinbad erhitzt (Badtemp. 188°), so schieden sich aus der Schmelze weiße Nadeln aus. Schmp. 185–188° (aus Methanol).

Der Misch-Schmp. mit II zeigte keine Depression. Ausb. 0.9 g (83% d. Th.).

Wurden 0.3 g IV mit einem Überschuß von Acetylchlorid zum Sieden erhitzt, so bildeten sich ebenfalls Nadeln, Schmp. 185–188°. Der Misch-Schmp. mit II zeigte keine Depression.

[N-Carbaminy-piperidyl-(2)]-essigsäure-methylester (V): 1 g IV (5.4 mMol) wurde mit Äther bedeckt und mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt. Auf Zusatz von 5 cm Methanol trat Reaktion ein. Nach beendeter Umsetzung, erkenntlich an der bleibenden Gelbfärbung der Lösung, wurden die Lösungsmittel abdestilliert. V hinterblieb als farbloses, schwach basisch reagierendes Öl mit piperidinartigem Geruch.

Pikrat: 0.1 g V wurden mit überschüss. Äthanol. Pikrinsäurelösung bei 0° stehen gelassen. Kristalle, Schmp. 103–105° (aus Methanol).

$C_9H_{16}O_3N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (429.4) Ber. N 16.31 Gef. N 16.39

Bei der Destillation von V trat Zersetzung ein. Bei 90–95°/10 Torr gingen wenige Tropfen eines farblosen stark basischen Öles über, dessen Pikrat mit dem Pikrat von I identisch war.

Der Destillationsrückstand erstarrte nach dem Abkühlen. Schmp. 185–188° (aus Methanol). Der Misch-Schmp. mit II zeigte keine Depression.

235. Günter Quadbeck und Erich Röhm: Zur Synthese von Aminocycliten

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 12. April 1956)

Aus Rhodizonsäure-1.4-diimid wurde durch katalytische Hydrierung in schwefelsaurer Lösung das Sulfat eines 1.4-Diamino-2.3.5.6-tetrahydroxy-cyclohexans erhalten. In gleicher Weise ließ sich Triamino-phloroglucin in ein 1.3.5-Triamino-2.4.6-trihydroxy-cyclohexan überführen.

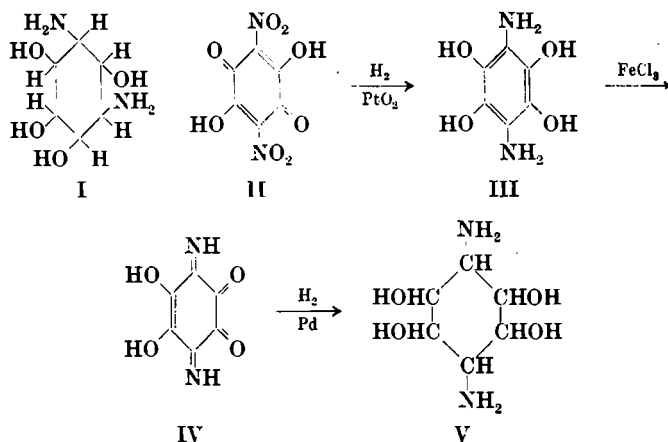
Seit erkannt wurde, daß Streptomycin ein Derivat des 1.3-Diamino-2.4.5.6-tetrahydroxy-cyclohexans ist, wurden mehrfach Aminocyclite synthetisiert. So konnten H. E. Carter und Mitarbb.¹⁾ durch Hydrierung der Phenylhydrazone oder Oxime der entsprechenden Inososen drei diastereomere Monoamino-cyclite herstellen. Durch Umsetzen von Mesoinosit mit Acetylbromid und Erhitzen der erhaltenen Dibromide mit wäßrigem Ammoniak wurden von A. E. O. Menzel, M. Moore und O. Wintersteiner²⁾ drei mit Streptamin (I), dem Diaminocyclit des Streptomycins, nicht identische Diaminocyclite erhalten. Für eine dieser Verbindungen wurde eine 1.2- und für die beiden anderen eine 1.3- oder 1.4-Substitution angenommen.

Durch katalytische Hydrierung von Hexahydroxybenzol hatten zuerst H. Wieland und R. S. Wishart³⁾ ein Cyclit-Gemisch erhalten, das größten-

¹⁾ H. E. Carter, R. K. Clark jr., B. Lytle u. G. E. McCasland, J. biol. Chemistry **175**, 683 [1948].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **71**, 1268 [1949]. ³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2082 [1914].

teils aus Mesoinosit bestand. Wie wir zeigen konnten⁴⁾, läßt sich auch Tetrahydroxychinon, unter den gleichen Bedingungen wie Hexahydroxybenzol, zu Mesoinosit hydrieren. Es erschien daher aussichtsreich zu versuchen, nunmehr auch Aminocyclite vollsynthetisch auf ähnlichem Wege zu erhalten. Beim Versuche, 4,6-Diamino-tetrahydroxybenzol herzustellen, kamen wir auf dem von G. Zemplén, L. Mester und CS. Szantay⁵⁾ beschrittenen Wege auch nicht weiter als diese, so daß wir zunächst einmal die Frage prüften, ob man überhaupt von Benzolderivaten zu Aminocycliten gelangen kann. Durch katalytische Hydrierung von Nitransäure (II) erhielten wir das bereits bekannte⁶⁾ 1,4-Diamino-tetrahydroxybenzol (III). Da dieses infolge seiner Luftempfindlichkeit schlecht zu handhaben ist, oxydierten wir es vor der weiteren Verarbeitung zu dem beständigen Rhodizonsäure-1,4-diimid (IV)⁷⁾.



Rhodizonsäure-1,4-diimid wurde mit dem nach H. Wieland und R. S. Wishart³⁾ (vergl. I. c.⁴⁾) hergestellten Palladiumschwarz zu einem Gemisch diastereomerer 1,4-Diamino-cyclite (V) hydriert. Durch Methanolfällung des Sulfatgemisches wurde ein 1,4-Diamino-2,3,5,6-tetrahydroxy-cyclohexan-sulfat-monohydrat erhalten, das durch 1stdg. Erhitzen auf 150° wasserfrei dargestellt werden konnte. Dieses bildet ein bei 280–285° schmelzendes Pikrat und ein bei 340–355° schmelzendes Hexaacetat.

In gleicher Weise ließ sich aus Triamino-phloroglucin (VI)⁸⁾ ein 1,3,5-Triamino-2,4,6-trihydroxy-cyclohexan (VII) als Sulfat-monohydrat, das bei 80 bis 100° in die kristallwasserfreie Form übergang, erhalten. Dieser Triamino-cyclit bildet ein bei 275–277° schmelzendes Hexaacetat.

Die verhältnismäßig hohen Ausbeuten an reinen Aminocycliten erlauben den Schluß, daß ähnlich, wie dies bei der Synthese des Mesoinosits beobachtet wurde, auch hier in beiden Fällen von der Vielzahl der möglichen Konfigu-

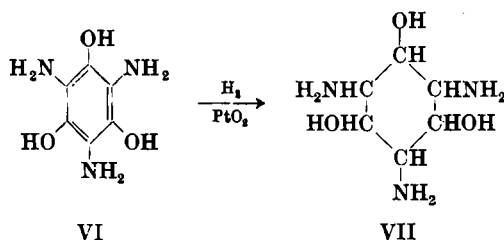
⁴⁾ R. Kuhn, G. Quadbeck u. E. Röh m, Liebigs Ann. Chem. **565**, 1 [1949].

⁵⁾ Acta chim. Acad. Sci. hung. **4**, 85 [1954].

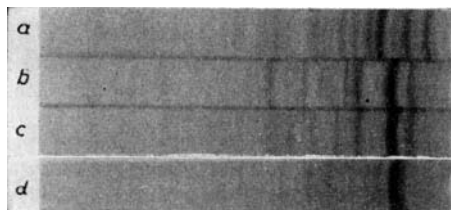
⁶⁾ R. Nietzki, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 2092 [1883].

⁷⁾ R. Nietzki u. Th. Benckiser, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 499 [1885].

⁸⁾ R. Nietzki u. Fr. Moll, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2185 [1893].



rationen jeweils eine bevorzugt entsteht. Wie Abbild. 1 zeigt, gibt der von uns erhaltene 1.4-Diamino-cyclit ein dem Streptamin recht ähnliches Debye-Scherrer-Diagramm.



Abbild. 1. Debye-Scherrer-Diagramme. a) 1.4-Diamino-cyclit-sulfat-monohydrat; b) Streptamin-sulfat; c) 1.4-Diamino-cyclit-sulfat, wasserfrei; d) 1.3.5-Triamino-cyclit-sulfat

Beschreibung der Versuche

1.4-Diamino-tetrahydroxybenzol(III): 3 g Nitranilsäure(II) wurden in 150 ccm 2 n HCl gelöst und nach Zugabe von 2 g Platinoxid unter Atmosphärendruck bei Zimmertemperatur hydriert. Die anfangs gelbe Lösung wurde erst rotbraun und schied einen braunvioletten Niederschlag von Nitroamino-tetrahydroxybenzol aus. Dieser ging im Verlaufe der weiteren Hydrierung wieder in Lösung. Nach 5 Stdn. waren 2100 ccm H_2 aufgenommen. Die jetzt farblose Lösung wurde filtriert und durch Einleiten von Chlorwasserstoff ein farbloser Niederschlag von 1.4-Diamino-tetrahydroxybenzol-hydrochlorid erhalten. Dieser wurde abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen. Ausb. 2.3 g (70% d. Th.).

Rhodizonsäure-diimid(IV): Das 1.4-Diamino-tetrahydroxybenzol wurde nach der Vorschrift von R. Nietzki und Th. Benckiser⁷⁾ durch Oxydation mit FeCl_3 in Rhodizonsäure-diimid übergeführt.

1.4-Diamino-2.3.5.6-tetrahydroxy-cyclohexan-sulfat: 2 g Rhodizonsäure-diimid wurden in 100 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladiumschwarz⁴⁾ bei Zimmertemperatur hydriert. Nachdem 1000 ccm Wasserstoff aufgenommen waren, wurden 24 ccm 1 n H_2SO_4 zugegeben. Nach 50 Stdn. waren weitere 400 ccm H_2 verbraucht. Die Lösung wurde abfiltriert und nach Zugabe von 1000 ccm Methanol in den Eisschrank gestellt. Der über Nacht abgeschiedene Kristallbrei wurde abgesaugt und getrocknet (3.0 g). Die etwas schmierigen Kristalle wurden in 1 n H_2SO_4 gelöst und bei Zimmertemperatur bis zur beginnenden Trübung mit Methanol versetzt. Unter Eiskühlung fielen 1.5 g farblose rhombische Prismen aus.

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (294.3) Ber. C 24.49 H 6.17 N 9.52

Gef. C 24.49 H 6.09 N 9.51

Beim Erhitzen auf 150° i. Vak. (1 Stde.) wurde ein kristallwasserfreies Produkt erhalten.

$C_6H_{14}O_4N_2 \cdot H_2SO_4$ (276.3) Ber. C 26.09 H 5.84 N 10.14 Gef. C 26.23 H 5.72 N 10.03

1.4-Diamino-tetrahydroxy-cyclohexan-hexaacetat: Durch Erwärmen des vorstehenden Sulfates (0.2 g) in 15 ccm Acetanhydrid unter Zusatz von 0.15 g Natriumacetat (1 Stde. unter Rückfluß) wurde das Hexaacetat erhalten, das nach Umkristallisieren aus Chloroform-Äther einen Schmp. von 340–355° hatte.

$C_{18}H_{26}O_{10}N_2$ (430.4) Ber. C 50.23 H 6.09 N 6.51 $COCH_3$ 60.00

Gef. C 50.21 H 5.96 N 6.38 $COCH_3$ 60.18

Triamino-phloroglucin-sulfat: 10 g Platinoxid wurden in 400 ccm 1*n* H_2SO_4 bei Zimmertemperatur aushydriert. Anschließend ließ man 20 g Trinitro-phloroglucin⁹⁾, die in 100 ccm 1*n* H_2SO_4 gelöst waren, zutropfen. Nachdem die berechnete Menge H_2 aufgenommen war, wurde die jetzt farblose Lösung filtriert und in 2 l Methanol eingegossen. Nach dem Abkühlen im Eisschrank wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und 20.5 g Triamino-phloroglucin-sulfat erhalten.

$C_6H_9O_3N_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2SO_4$ (318.2) Ber. C 22.64 H 3.80 Gef. C 22.45 H 4.01

1.3.5-Triamino-2.4.6-trihydroxy-cyclohexan-sulfat: 2 g Triamino-phloroglucin-sulfat wurden in 100 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 2 g PtO_2 bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 16 Stdn. waren 820 ccm H_2 verbraucht. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit 1 *n* H_2SO_4 auf p_H 3–4 eingestellt und mit Methanol gefällt. Der erhaltene Niederschlag (1.5 g) wurde in Wasser aufgenommen und mit Methanol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Stehenlassen im Eisschrank schied sich 1.3 g Triamino-trihydroxy-cyclohexan-sulfat als Monohydrat ab.

Durch Trocknen i. Vak. bei 80–100° erhielt man das wasserfreie Sulfat.

$C_6H_{15}O_3N_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2SO_4$ (324.3) Ber. C 22.20 H 5.59 N 12.96 S 14.83

Gef. C 22.20 H 5.45 N 13.15 S 14.84

Die Verbindung bildet ein bei 275–277° schmelzendes Hexaacetat.

$C_{18}H_{27}O_9N_3$ (429.4) Ber. C 50.34 H 6.34 N 9.78 Gef. C 49.87 H 6.18 N 10.07

236. Kurt Heyns und Manfred Beck: Die Oxydation von Pentaerythrit zu Trimethylolessigsäure (XI. Mitteil. über katalytische Oxydationen¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 17. April 1956)

Pentaerythrit läßt sich in schwach saurer bis neutraler Lösung mit Sauerstoff bei Gegenwart eines Platinkatalysators selektiv zu Trimethylolessigsäure (β,β',β'' -Trihydroxy-pivalinsäure) oxydieren, von der verschiedene Derivate dargestellt wurden.

Nachdem unsere vorhergehenden Untersuchungen über selektive Oxydationen an Polyhydroxyverbindungen mittels Sauerstoffs bei Gegenwart von Platinkatalysatoren ergeben hatten, daß bevorzugt primäre alkoholische Gruppen²⁾, in besonderen Fällen (*myo*-Inosit) auch sekundäre alkoholische Gruppen³⁾, oxydiert werden, haben wir jetzt das Verfahren der katalytischen Oxy-

⁹⁾ K. Freudenberg, H. Fikentscher u. W. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **442**, 322 [1925].

¹⁾ X. Mitteil.: K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. **89**, 1152 [1956].

²⁾ K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. **558**, 177 [1947]; K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. **88**, 188 [1955]. ³⁾ K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. **86**, 833 [1953].