

169. Kurt Heyns und Hans Paulsen: Eine Synthese des Streptamins aus *myo*-Inosit über das DL-2-Keto-*myo*-inosamin-(4) (X. Mitteil. über katalytische Oxydationen¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]
(Eingegangen am 25. Januar 1956)

N-Carbobenzoxy-DL-*myo*-inosamin-(4) (V) läßt sich spezifisch an seiner einzigen axialen OH-Gruppe am C-Atom 2 mit Sauerstoff in wäßriger Lösung bei Gegenwart eines Platinkatalysators zu *N*-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamin-(4) (VI) oxydieren. Aus *N*-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamin-(4)-2,4-dinitrophenylhydrazon konnte nach Abspalten der Reste das freie DL-2-Keto-*myo*-inosamin-(4) (DL-4-Amino-4-desoxy-*myo*-inosose-(2)) gewonnen werden. Das *N*-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamin-(4)-oxim (VII) liefert durch „*trans*“-Hydrierung mit Na-Amalgam Streptamin (VIII), welches, als Biscarbobenzoxy-Verbindung (IX) isoliert, sich mit dem natürlichen Produkt identisch erwies.

Bei unseren Untersuchungen über selektive Oxydationen an Polyoxyverbindungen, insbesondere im Gebiet der Kohlenhydratchemie, mit Hilfe des Verfahrens der katalytischen Oxydation mit Sauerstoff am Platinkontakt zeigte es sich, daß primäre OH-Gruppen bevorzugt vor sekundären OH-Gruppen oxydiert werden. Diese Tatsache läßt sich zur Darstellung der verschiedensten Uronsäurederivate ausnutzen¹⁾. Liegen jedoch in einer Verbindung nur sekundäre OH-Gruppen vor, wie es im *myo*-Inosit²⁾ der Fall ist, so erfolgt die Oxydation vorzugsweise an axialen OH-Gruppen. Aus *myo*-Inosit erhielten wir auf diese Weise unter Oxydation der einzigen axialen³⁾ OH-Gruppe am C-Atom 2 *myo*-Inosose-(2)^{4, 2)}. Diese Reaktionsweise entspricht den biologischen Oxydationen mit *Acetobacter suboxydans*, bei denen ebenfalls spezifisch axiale OH-Gruppen oxydiert werden⁵⁾.

Anders scheinen die Verhältnisse in der Sterinreihe zu sein. Hier zeichnet sich speziell die OH-Gruppe am C-Atom 3 durch besonders leichte Oxydierbarkeit aus. R. P. A. Sneed und R. B. Turner⁶⁾, welche erstmalig die katalytische Oxydation unter den von uns beschriebenen Bedingungen auf Steroide anwandten, zeigten, daß bei verschiedenen Hydroxycholansäuren spezifisch die sekundäre OH-Gruppe am C-Atom 3 zum entsprechenden Keton oxydiert wurde. Dabei war es gleichgültig, ob diese OH-Gruppe axiale oder äquatoriale Konfiguration hatte. Die Sonderstellung dieser Gruppe ist so bedeutend,

¹⁾ IX. Mitteil.: K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. 88, 188 [1955].

²⁾ In dieser Arbeit wurde die Nomenklatur von H. G. Fletcher jr., L. Anderson u. H. A. Lardy (J. org. Chemistry 16, 1238 [1951]) und S. J. Angyal u. C. G. MacDonald (J. chem. Soc. [London] 1952, 686) angewendet. Danach werden die in den vorhergehenden Mitteilungen erwähnten nachstehenden Verbindungen wie folgt umbenannt: *meso*-Inosit in *myo*-Inosit, *scyllo-meso*-Inosose in *myo*-Inosose-(2) und *d,l-epi-meso*-Inosose in DL-*epi*-Inosose-(2).

³⁾ In den vorhergehenden Mitteil. wurden „axiale“ Gruppen als „polare“ Gruppen bezeichnet.

⁴⁾ K. Heyns u. H. Paulsen, Chem. Ber. 86, 833 [1953].

⁵⁾ B. Magasanik, R. E. Franzl u. E. Chargaff, J. Amer. chem. Soc. 74, 2618 [1952].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 130, 170 [1955].

daß auch im Ouabagenin die Oxydation dieser sekundären OH-Gruppe zur Ketogruppe den Vorrang hat, obwohl im Molekül neben anderen noch eine primäre OH-Gruppe am C-Atom 19 vorhanden ist.

Wir haben jetzt die katalytische Oxydation auf Inosamine angewandt, mit dem Ziel, cyclische Aminoketosen darzustellen. Bakterielle Oxydationen von Inosaminen und *N*-Acetyl-inosaminen wurden bereits von L. Anderson und Mitarbb.⁷⁾ näher untersucht. Jedoch dienten diese Versuche, bei denen keine Oxydationsprodukte isoliert werden konnten, im wesentlichen dazu, die Inosamine in die Regeln von Magasanik-Chargaff⁵⁾ über die Oxydierbarkeit mit *Acetobacter suboxydans* einzuordnen.

Inosamine sind durch Hydrierung von Inosose-oximen oder -phenylhydrazonen erhältlich. Diese Hydrierungen sind in zahlreichen Arbeiten bisher untersucht worden^{8,9,10,11)}. Bei der Hydrierung können zwei sterisch verschiedene Amine entstehen; die neu gebildete Aminogruppe kann sich *trans*- oder *cis*-ständig zu den benachbarten OH-Gruppen anordnen. Durch Änderung der Reaktionsbedingungen lassen sich die Hydrierungen sterisch lenken. Nach den Bedingungen von L. Anderson und Mitarbb.¹⁰⁾ erhält man bei Hydrierung mit Platin in Eisessig die *cis*-Verbindung und bei Hydrierung mit Na-Amalgam bei p_{H} 6–7 bevorzugt die *trans*-Verbindung. Wegen der Alkaliempfindlichkeit der Inosamine ist es nicht möglich, die Reduktion unter den optimal „*trans*-richtenden“ alkalischeren Bedingungen auszuführen, und man muß daher ein genaues Grenz- p_{H} einhalten. Alle 4 theoretisch möglichen Inosamine wurden auf diese Weise aus den beiden bekannten Inososen, der *myo*-Inosose-(2) und der DL-*epi*-Inosose-(2)²⁾, darstellt.

Als Ausgangssubstanz für die Oxydation verwendeten wir das DL-*myo*-Inosamin-(4) (IV)¹¹⁾. Zu seiner Darstellung wurde *myo*-Inosit (I) nach Th. Posternak¹²⁾ mit Salpetersäure zu DL-*epi*-Inosose-(2) (II) oxydiert, wobei die axiale OH-Gruppe an C-Atom 2 unangegriffen bleibt. Das DL-*epi*-Inosose-(2)-oxim (III)⁸⁾ wurde unter den Bedingungen von L. Anderson¹⁰⁾ mit Na-Amalgam reduziert. Es gelang unter Vereinfachung des Verfahrens, das DL-*myo*-Inosamin-(4) (IV) direkt aus der Reaktionsmischung als Carbobenzoxy-Verbindung (V) abzuscheiden. Diese Verbindung erwies sich identisch mit der entsprechenden aus reinem DL-*myo*-Inosamin-(4) (IV) durch Carbobenzoxylierung hergestellten Vergleichssubstanz und war somit sterisch einheitlich.

Das *N*-Carbobenzoxy-DL-*myo*-inosamin-(4) (V) besitzt β -ständig zur Aminogruppe eine axiale Hydroxylgruppe (C-Atom 2), die durch katalytische Oxydation angreifbar und in eine Ketogruppe überführbar sein müßte. Außerdem dürfte nach unseren Erfahrungen in der Kohlenhydratchemie¹⁾ die empfindliche Aminogruppe durch den bereits eingeführten Carbobenzoxy-Rest während der Oxydation ausreichend geschützt sein.

⁷⁾ L. Anderson, K. Tomita, P. Kussi u. S. Kirkwood, *J. biol. Chemistry* **204**, 769 [1953]. ⁸⁾ E. L. May u. E. Mosettig, *J. org. Chemistry* **14**, 1137 [1949].

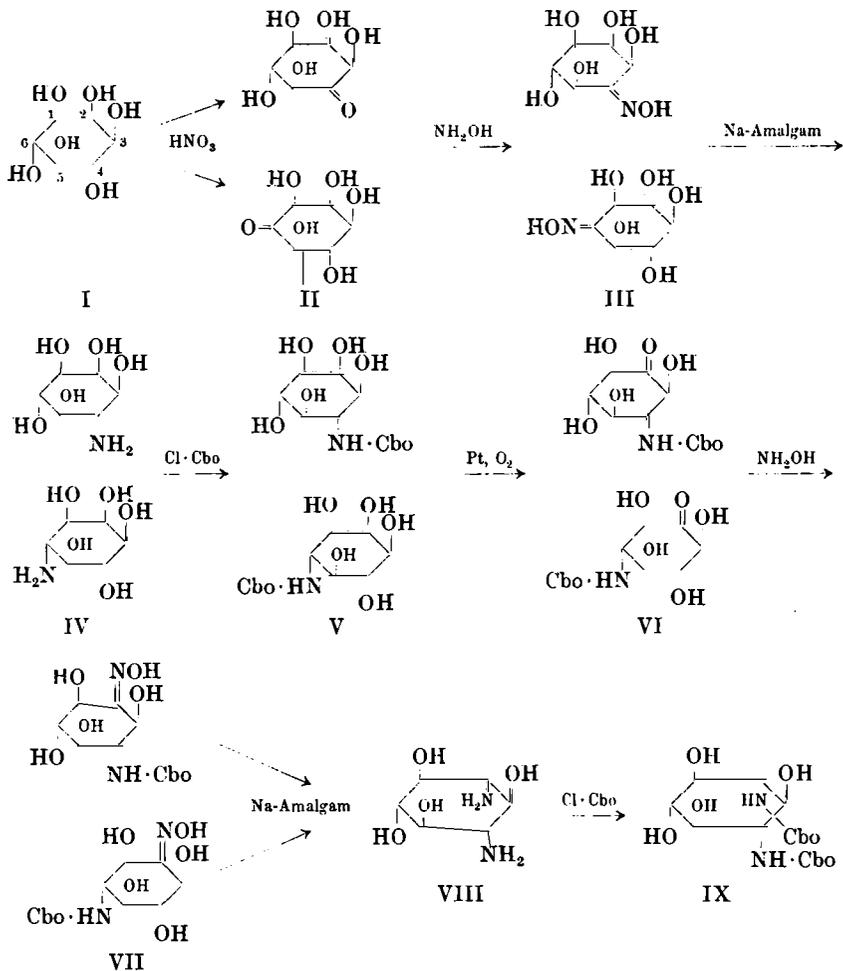
⁹⁾ Th. Posternak, *Helv. chim. Acta* **33**, 1597 [1950]; H. G. Latham, E. L. May u. E. Mosettig, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2684 [1952]; L. Anderson u. H. A. Lardy, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3141 [1950].

¹⁰⁾ H. Straube-Rieke, H. A. Lardy u. L. Anderson, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 694 [1953].

¹¹⁾ DL-*myo*-Inosamin-(4) ist das Inosamin EB nach H. E. Carter, R. K. Clark jr., B. Lythe u. G. E. McCasland, *J. biol. Chemistry* **175**, 683 [1948].

¹²⁾ *Helv. chim. Acta* **19**, 1333 [1936]; **25**, 746 [1942].

Das *N*-Carbobenzoxy-DL-*myo*-inosamin-(4) (V) verhielt sich bei den Oxydationen wesentlich instabiler als der *myo*-Inosit. Es wurde bei Temperaturen, die zur Oxydation des *myo*-Inosits zur Anwendung kamen (75°), bereits



Cbo = $\text{O}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$. Bei den Substanzen II–VII handelt es sich um Racemate; die jeweils angegebenen zwei Formeln stellen optische Antipoden dar.

erheblich abgebaut. Am günstigsten erwies sich eine Oxydationstemperatur von 40°, bei der ein Abbau noch nicht in Erscheinung trat und andererseits das Carbobenzoxy-inosamin (V) noch genügend löslich war. Auch wurden die verschiedensten Platin-Katalysatortypen erprobt. Die besten Ergebnisse lieferte ein reiner Platin-Katalysator nach Adams. Die früher verwendeten Katalysatoren mit Carboraffin als Träger (10-proz.) ergaben kaum die halbe Ausbeute. Der Verlauf der Reaktion ließ sich durch Bestimmung des Reduktionswertes nach Fehling quantitativ verfolgen. Dabei ist zu beachten,

daß die *N*-Carbobenzoxy-amino-inosose Fehling doppelt so stark reduziert wie die Inosose. Die Ausbeuten bei diesen niedrigeren Temperaturen waren geringer als beim *myo*-Inosit (etwa 35 %, Reduktionswert); dabei ließ sich jedoch das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt leicht zum größten Teil zurückgewinnen und von neuem zur Oxydation einsetzen.

Aus der Oxydationslösung erhält man ein Rohprodukt des *N*-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamins-(4) (VI). Die reine freie Aminoketose ist nur über das 2,4-Dinitrophenylhydrazon zu gewinnen, welches sich bei Gegenwart von Perchlorsäure bei tiefen Temperaturen so schnell abscheidet, daß es mit nur wenig Osazon verunreinigt zu erhalten ist. Bei längerer Einwirkung entsteht stets ein tiefrotes Osazongemisch. Durch Spaltung des 2,4-Dinitrophenylhydrazons mit Benzaldehyd ist die reine *N*-Carbobenzoxy-amino-ketose (VI) zu erhalten. Aus dieser kann man durch Oximierung ein sehr schön kristallisiertes Oxim (VII) bereiten.

Die Hydrierung des *N*-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamins-(4) (VI) mit Palladium-Kohle bei Gegenwart der äquivalenten Menge Salzsäure liefert in wenigen Minuten das freie DL-2-Keto-*myo*-inosamin-(4)-hydrochlorid. Es ist jedoch zu beachten, daß die Ketogruppe dabei bemerkenswert leicht wieder zur Alkoholgruppe zurückhydriert wird. Bei der Hydrierung, die sich papierchromatographisch verfolgen läßt, wurde nach 2 Stunden bereits fast vollständig das DL-*myo*-Inosamin-(4) (IV) zurückerhalten. Die Abhydrierung der Carbobenzoxy-Gruppe verläuft jedoch so schnell, daß es gelingt, die Aminoketose abzufangen, bevor eine merkliche Hydrierung der Ketogruppe eingesetzt hat.

Von dem so dargestellten DL-2-Keto-*myo*-inosamin-(4) eröffnete sich nun ein neuer Syntheseweg zu dem Streptomycin-Baustein Streptamin. Streptamin konnte bisher nur in sehr geringer Menge von M. L. Wolfrom und Mitarbb.¹³⁾ unter Variation der Fischer-Grosheintz'schen Ringsynthese¹⁴⁾ durch Cyclisierung von 6-Nitro-glucosamin synthetisiert werden.

Im Streptamin, das zwei β -ständige Aminogruppen enthält, sind alle Substituenten, sowohl die OH- als auch NH₂-Gruppen *trans*-ständig, also äquatorial angeordnet. Beim DL-2-Keto-*myo*-inosamin ist ebenfalls bereits eine *trans*-ständige Aminogruppe (C-Atom 4 bzw. 6) vorgebildet. Ferner besitzt es β -ständig zur Aminogruppe eine Ketogruppe (C-Atom 2), die die Möglichkeit bietet, über das Oxim eine weitere Aminogruppe einzuführen. Dabei sind die Bedingungen so zu wählen, daß sich diese Gruppe ebenfalls äquatorial einordnet, wie es für das Streptamin gefordert wird.

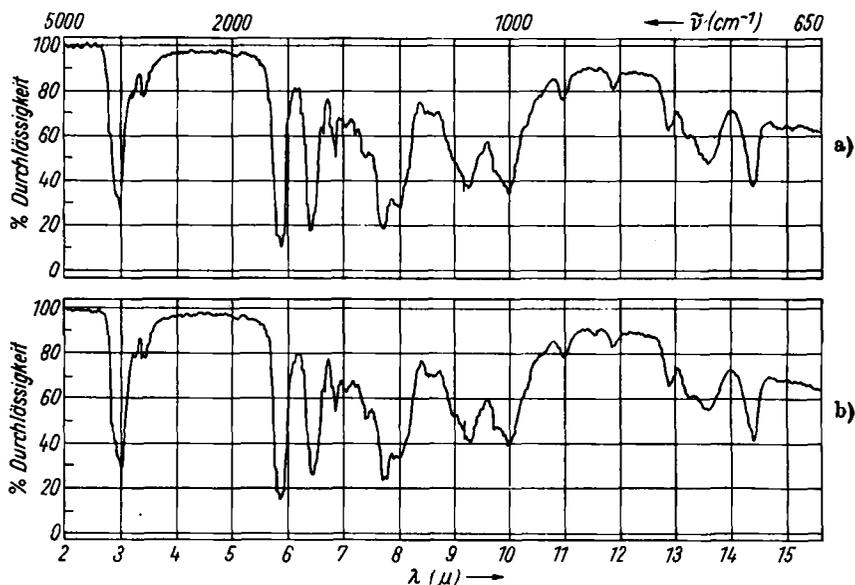
Das aus der Oxydationslösung direkt zu gewinnende rohe Keton (VI) kann für die weiteren Umsetzungen verwendet werden. Es wurde durch Oximierung in das *N*-Carbobenzoxy-DL-*myo*-inosamin-(4)-oxim (VII) übergeführt. Dieses läßt sich ohne Isolierung in Lösung unter „*trans*“-richtenden Bedingungen mit Na-Amalgam hydrieren. Dabei tritt folgender beachtenswerter sterischer Effekt ein: indem sich die neue Aminogruppe in die *trans*-Stellung

¹³⁾ M. L. Wolfrom, S. M. Olin u. W. J. Polglase, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1724 [1950].

¹⁴⁾ J. M. Grosheintz u. H. O. L. Fische, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1476, 1479 [1948].

gebibt, wird aus beiden Formen des Racemates (VII) die gleiche Mesoform gebildet, das optisch inaktive Streptamin (VIII). Auf diese Weise gelingt es, trotz Benutzung eines Racemates in allen anderen Stufen, in der Endstufe in der Tat ein sterisch einheitliches richtig substituiertes Produkt zu erhalten.

Das Streptamin (VIII) wurde als Biscarbobenzoxy-Verbindung (IX) isoliert, aus welcher das freie Streptamin durch Hydrierung leicht erhältlich ist. Das *N,N'*-Bis-carbobenzoxy-streptamin (IX) erwies sich in Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit einer aus Streptomycin gewonnenen Vergleichssubstanz (Abbild. 1). Auch das zur weiteren Charakterisierung dargestellte



Abbild. 1. *N,N'*-Bis-carbobenzoxy-streptamin (IX); a) synthet. aus *myo*-Inosit; b) aus Streptomycin. 3 mg in 1 g KBr gepreßt

O-Tetraacetyl-*N,N'*-bis-carbobenzoxy-streptamin war mit einem entsprechenden natürlichen Vergleichspräparat in Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Röntgen-Pulver-Diagramm identisch. Durch diese Identität ist erwiesen, daß die Synthese auch sterisch den angegebenen Verlauf genommen hat. Damit ist die Struktur der Zwischenprodukte, insbesondere der cyclischen Amino-ketose, sichergestellt und gezeigt, daß bei der katalytischen Oxydation auch in diesem Fall spezifisch die axiale OH-Gruppe oxydiert worden ist.

Beschreibung der Versuche

N-Carbobenzoxy-*D,L*-*myo*-inosamin-(4) (V): Nach Th. Posternak¹²⁾ wurden 100 g *myo*-Inosit (I) mit konz. Salpetersäure oxydiert. Ausb. 25 g Roh-Inosose (II), die ohne Reinigung nach E. L. May und E. Mosettig⁸⁾ in das Oxim (III) übergeführt wurde. 100 g Roh-Inosose ergaben 96 g Roh-Oxim, welches gleichfalls ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde. Das Roh-Oxim enthielt noch beträchtliche Mengen *myo*-Inosit.

Zur Reduktion (vergl. I. c.¹⁰) wurden 65 g Roh-Oxim (III) in 700 ccm Wasser gelöst und unter kräftigem mechanischem Rühren in kleinen Portionen 2000 g 3-proz. Natriumamalgam eingetragen, wobei die Innentemperatur auf 25° gehalten wurde. Mit Hilfe einer Glaselektrode wurde während der Reduktion der p_{H} -Wert ständig gemessen und durch laufende tropfenweise Zugabe von Eisessig zwischen p_{H} 6.0–6.5 gehalten. Die Reaktion läßt sich durch Beobachten des Verschwindens der Banden der Inosose bzw. des Oxims im Ultraviolett spektrophotometrisch verfolgen.

Nach Abtrennen des Quecksilbers wurde die Reaktionslösung mit konz. Salzsäure stark angesäuert und i. Vak. weitgehend eingengt. Das abgeschiedene Natriumchlorid (100 g) wurde abgesaugt, ausgewaschen und das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wurde mit einer Lösung von 40 g NaHCO_3 in 200 ccm Wasser versetzt und mit 50 g Carbobenzoxychlorid 8 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Die Abscheidung der Carbobenzoxy-Verbindung kann sich zuweilen hartnäckig verzögern. Nach Stehenlassen im Eisschrank wurde die Fällung abgetrennt und die Mutterlauge zur Erhöhung der Ausbeute nochmals mit 10 g NaHCO_3 und 10 g Carbobenzoxychlorid geschüttelt. Die Gesamtfällung wurde gut mit Chloroform ausgewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausb. 23 g, Schmp. 210°, d. i. 23% vom Roh-Oxim (III). Eine analysenreine Probe schmolz bei 213–215°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.25 H 6.19 N 4.31

Nach L. Anderson¹⁰ wurde über das Hexaacetyl-DL-myo-inosamin-(4) durch Verseifung reines DL-myo-Inosamin-(4) (IV) hergestellt und gleichfalls in die Carbobenzoxy-Verbindung übergeführt, welche den gleichen Schmp. von 214–215° zeigte.

O-Pentaacetyl-N-carbobenzoxy-DL-myo-inosamin-(4): 0.5 g N-Carbobenzoxy-DL-myo-inosamin-(4) (V) wurden mit 10 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. stehengelassen. Die Lösung wurde in 100 ccm Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (73% d. Th.), Schmp. 152.2°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_{12}\text{N}$ (523.5) Ber. C 55.06 H 5.58 N 2.68 Gef. C 55.30 H 5.67 N 2.74

Oxydation zu N-Carbobenzoxy-DL-2-keto-myo-inosamin-(4) (VI): Als Reaktionsgefäße ließen sich Dreihalskolben mit schnellaufendem Rührer und Rückflußkühler verwenden. In die Lösungen wurde ein Sauerstoffstrom von etwa 5–10 Blasen pro Sek. eingeleitet, wobei das Einleitungsrohr so gebogen war, daß der Gasstrom in die innere Wirbelzone des Rührers gelenkt wurde.

Der Katalysator wurde durch Hydrierung von Platindioxyd (nach Adams) in Wasser dargestellt und meist feucht angewandt.

Die Oxydation wurde durch Bestimmung des Reduktionswertes verfolgt. Dazu wurden 1-ccm-Proben entnommen und mit 3 ccm Fehling-Lösung 1 Min. in einem Zentrifugengläschen gekocht. Das Cu_2O wurde abzentrifugiert, gewaschen, wiederum zentrifugiert und in üblicher Weise in 5-proz. Eisen(III)-sulfat-Lösung, die 20% Schwefelsäure enthielt, gelöst und mit $n_{/100}$ KMnO_4 titriert. Dabei ist zu bemerken, daß N-Carbobenzoxy-amino-inosose, wie sich aus einer später rein dargestellten Probe ergab, doppelt so stark reduziert wie Inosose. Es entsprechen:

1 ccm $n_{/100}$ KMnO_4 0.89 mg DL-*epi*-Inosose-(2) (II)

1 ccm $n_{/100}$ KMnO_4 0.78 mg N-Carbobenzoxy-DL-2-keto-myo-inosamin-(4) (VI)

Ein Oxydationsansatz verlief dann wie folgt: 10 g N-Carbobenzoxy-DL-myo-inosamin-(4) (V) wurden in 500 ccm siedendem Wasser gelöst und nach dem Abkühlen auf etwa 40° in die vorgewärmte Oxydationsapparatur gegeben, welche mit Hilfe eines Thermostaten auf der Oxydationstemperatur von 40° gehalten wurde. Nach Zugabe von 5 g Platin-Katalysator wurde unter kräftigem Rühren Sauerstoff eingeleitet. Es ist darauf zu achten, daß beim Abkühlen oder zu Beginn der Oxydation auf keinen Fall das Amin V bereits wieder auskristallisiert. Es muß dann von neuem aufgelöst werden, da die Oxydation in Suspension zu schlechten Ergebnissen führt. Nach verschiedenen Zeiten ergaben sich folgende Reduktionswerte der Lösung:

1 Stde. 14%; 3 Stdn. 21%; 7 Stdn. 29%; 15 Stdn. 33%; 20 Stdn. 35%

Umsetzung.

Nach 20 Stdn. wurde die Reaktion abgebrochen, der Katalysator abgesaugt, heiß ausgewaschen und die Lösung i. Vak. auf 60 ccm eingengt. Nach Aufbewahren im Eisschrank ließen sich 4.2 g unverändertes Ausgangsprodukt, welches nur wenig Ketoverbindung enthielt, abtrennen. Es konnte sofort von neuem zur Oxydation eingesetzt werden. Nach weiterem Einengen auf 10 ccm und Abkühlen kristallisierten langsam 3.5 g der rohen Ketoverbindung aus. Aus der Mutterlauge ließ sich eine weitere zweite Fraktion gewinnen. Gesamtausb. des Rohprodukts 5.1 g. Dies Rohprodukt hatte, nach dem Reduktionswert gemessen, einen Gehalt an Ketoverbindung von etwa 64%. Es zeigte papierchromatographisch nur einen einheitlichen reduzierenden Fleck und war für die weitere Verarbeitung zum Streptomium geeignet, da das beigemengte unveränderte, nicht reduzierende Ausgangsprodukt bei den nächsten Stufen nicht stört. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts durch Umkristallisieren war nicht möglich.

N-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamin-(4)-2,4-dinitrophenylhydrazon: 3 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden mit 5 ccm 70-proz. Perchlorsäure zu einem feinen Brei verrieben, mit weiteren 10 ccm Perchlorsäure und dann mit 50 ccm Wasser verdünnt und unter Rühren schwach erwärmt, bis alles in Lösung gegangen war. 3.2 g des Ketose-Rohproduktes VI (64% Gehalt an Ketose) wurden in 40 ccm siedendem Wasser gelöst und auf 0° abgekühlt. Nach Verdrängen der Luft aus dem Reaktionsgefäß durch Stickstoff wurde unter kräftigem Rühren (Magnetrührer) und bei Kühlung auf 0° die obige gleichfalls vorgekühlte Hydrazin-Lösung hinzugefügt. Bereits nach wenigen Sekunden begann sich das rein gelbe Monohydrazon abzuscheiden. Die Fällung färbte sich jedoch durch beigemengtes Osazon sehr schnell orange. Nach 15 Min. Rühren wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt sofort abfiltriert. Ausb. 3.4 g orangefarbiges Hydrazon. Im Laufe eines Tages fiel aus der Mutterlauge noch 0.6 g tiefrotes mit Sekundärprodukten vermengtes Osazon aus.

Das so erhaltene rohe Hydrazon ergab bei der Analyse wegen der Osazonbeimengung etwas zu hohe Stickstoff- und zu niedrige Kohlenstoff-Werte. Es erwies sich als sehr empfindlich. Beim Stehenlassen an der Luft verwandelte es sich in rote Oxydationsprodukte, und bei Versuchen, es umzukristallisieren, wurden ebenfalls nur rote Zersetzungsprodukte erhalten. Ein aus Essigester mit Methanol-Äther-Petroläther umgefälltes Produkt ergab bessere Analysenwerte; es war aber gleichfalls rot gefärbt, mußte sich also verändert haben. Nach H. v. Euler und H. Hasselquist¹⁵⁾ könnte diese Veränderung und Rotfärbung durch eine Wandlung des Hydrazons in eine Azoverbindung hervorgerufen sein. Das Hydrazon wird am besten sofort wieder zerlegt.

N-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamin-(4) (VI): 3.4 g des obigen orangefarbigen Hydrazons wurden in 50 ccm Äthanol mit 1 ccm Benzaldehyd und 1 g Benzoesäure suspendiert und fein verrieben. Die Lösung wurde 2 Min. zum Sieden erhitzt, mit 200 ccm heißem Wasser versetzt und wiederum 5 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Benzaldehyd-dinitrophenylhydrazon abfiltriert, die Lösung mehrmals ausgeäthert, mit Tierkohle entfärbt und i. Vak. auf 1 ccm eingengt. Beim Abkühlen kristallisierte die freie Ketoverbindung aus; die Fällung wurde durch Äthanolzugabe vervollständigt. Ausb. 0.6 g. Das Produkt läßt sich aus sehr wenig Wasser umkristallisieren. Es zersetzt sich bei 172–176° unter Aufblähen. Der Reduktionswert entspricht 100% Ketoverbindung.

$C_{14}H_{17}O_7N$ (311.3) Ber. C 54.02 H 5.51 N 4.50 Gef. C 53.63 H 5.69 N 4.53

N-Carbobenzoxy-DL-2-keto-*myo*-inosamin-(4)-oxim (VII): 120 mg über das Hydrazon gereinigte Ketoverbindung VI wurden in 1 ccm siedendem Wasser gelöst und mit 0.5 ccm einer alkoholischen Hydroxylamin-acetat-Lösung (Darst. siehe unten), die 140 mg Hydroxylamin enthielt, versetzt. Die Mischung wurde durch Aufkochen mit Carboraffin entfärbt und 1–2 Tage im Eisschrank aufbewahrt. Das Oxim kristallisierte in großen Blättchen aus. Ausb. 100 mg. Zur Analyse wurde aus wenig heißem Wasser umkristallisiert und an der Ölpumpe getrocknet. Schmp. 135–137° (Zers.).

$C_{14}H_{18}O_7N_2$ (326.3) Ber. C 51.53 H 5.56 N 8.59 Gef. C 51.09 H 5.65 N 8.22

¹⁵⁾ Ark. Kemi, 8, Nr. 8, 67 [1955].

DL-2-Keto-myo-inosamin-(4) (DL-4-Amino-4-desoxy-myo-ino-2-ose-(2))-hydrochlorid: 100 mg des gereinigten *N*-Carbobenzoxy-DL-2-keto-myo-inosamins-(4) (VI) wurden in 10 ccm Wasser gelöst und die auf das Amin berechnete äquivalente Menge $n/_{10}$ HCl (3.1 ccm) hinzugefügt. Nach Zugabe von 50 mg 10-proz. Palladium-Katalysator (auf Carboraffin) wurde in die Lösung Wasserstoff eingeblasen. Es wurde ein gealterter Katalysator verwendet, der bereits 1 Jahr gelegen hatte. Ein frischer, besonders aktiver Katalysator ist wegen der Hydrierungsgefahr an der Carbonylgruppe nicht günstig. Bereits nach wenigen Sekunden trat Toluolgeruch auf. Nach 10 Min. war alle Salzsäure neutralisiert, und die Reaktion wurde abgebrochen. Bei längeren Hydrierungszeiten begann bereits unter Hydrierung der Ketogruppe die Rückbildung von DL-myo-Inosamin-(4) (IV). Das DL-myo-Inosamin-(4) und das DL-2-Keto-myo-inosamin-(4) ließen sich papierchromatographisch in Butanol-Eisessig-Wasser trennen und nachweisen (Ninhydrin), wenn sehr schnell laufendes Papier (Macherey & Nagel 17 L) benutzt und lange genug entwickelt wurde. Nach Absaugen des Katalysators wurde i. Vak. auf etwa 0.2 ccm eingengt. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Eisschrank kristallisierte das Hydrochlorid der Aminoketose in großen warzenförmigen Kristallen aus. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Äthanolzugabe eine weitere Fraktion gewinnen. Ausb. 52 mg. Die Substanz wird ab 137° dunkel und zersetzt sich bei 145–149°. Die Kristalle verlieren unter dem Kofler bei 145° die Doppelbrechung. Gut löslich in Wasser, wenig löslich in Methanol und Äthanol.

$C_6H_{11}O_6N \cdot HCl$ (213.6) Ber. C 33.73 H 5.66 N 6.56 Gef. C 34.03 H 5.86 N 6.25

R_F -Werte

Die Substanzen wurden mit Butanol-Eisessig-Wasser (7: 0.7: 2.3) entwickelt und mit ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung, Ninhydrin oder nach Reydon-Smith¹⁶⁾ angefärbt. Die Ketosen gaben bei Besprühen mit 1-proz. 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung in 20-proz. Perchlorsäure zuerst gelbe Flecke, die sich an der Luft rot färbten. Es ergaben sich folgende R_F -Werte:

<i>N</i> -Carbobenzoxy-DL-myo-inosamin-(4) (V):	0.32	
<i>N</i> -Carbobenzoxy-DL-2-keto-myo-inosamin-(4) (VI):	0.33	
<i>N</i> -Carbobenzoxy-DL-2-keto-myo-inosamin-(4)-oxim (VII):	0.38	
DL-myo-Inosamin-(4) (IV):	0.03	} Trennung s. oben
DL-2-Keto-myo-inosamin-(4):	0.02	

N,N'-Bis-carbobenzoxy-streptamin (IX)

N-Carbobenzoxy-DL-2-keto-myo-inosamin-(4)-oxim (VII): 1.2 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1.7 g Kaliumacetat (wasserfrei) wurden mit 1 ccm Wasser und 5 ccm absol. Äthanol 10 Min. geschüttelt, das Kaliumchlorid abfiltriert und mit 5 ccm Äthanol nachgewaschen. Diese Hydroxylamin-Lösung wurde zu einer heißen Lösung von 1.5 g des Ketose-Rohproduktes VI (61% Gehalt an Ketose) hinzugefügt, die Mischung kurz bis zum Sieden erhitzt und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Oxim kristallisierte teilweise in großen Kristallen aus.

Reduktion des Oxims: Die gesamte Oximlösung wurde auf 75 ccm verdünnt und evtl. auskristallisiertes Oxim durch Erwärmen in Lösung gebracht. Dann wurde unter kräftigem Rühren portionsweise 80 g Na-Amalgam hinzugefügt und durch Eisessigzugabe das p_H der Lösung stets genau auf 6.0–6.5 gehalten (Messung mit Glaselektrode). Die Außenkühlung wurde so reguliert, daß die Reaktionstemperatur 25° betrug. Nach dem Abtrennen des Quecksilbers wurde die Lösung mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt, i. Vak. auf 5 ccm eingengt und vom abgeschiedenen Natriumchlorid abgetrennt.

Nach dem Neutralisieren mit $NaHCO_3$ wurde eine Lösung von 2.5 g $NaHCO_3$ in 20 ccm Wasser hinzugefügt, von den dunklen Ausscheidungen abfiltriert und mit 3 ccm Carbobenzoychlorid 6 Stdn. stark gerührt. (Alle 2 Stdn. wurde 1 ccm Carbobenzoychlorid zugegeben.) Nach Aufbewahren im Eisschrank wurde der ausgefallene Sirup abgetrennt und mehrmals mit Äther verrieben, worauf er fest wurde. Es ergab sich 0.6 g Rohprodukt,

¹⁶⁾ H. N. Reydon u. P. W. G. Smith, Nature [London] 169, 922 [1952].

welches sich aus 20 ccm Dioxan umkristallisieren ließ. Ausb. 0.26 g, d. s. 18% von der Ketose VI. Schmp. 248–250°. Ein entsprechendes Vergleichspräparat aus Streptomycin hatte den gleichen Schmelzpunkt und zeigte das gleiche IR-Spektrum (Abbild. 1).

$C_{22}H_{26}O_5N_2$ (466.5) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.27 Gef. C 59.19 H 5.95 N 6.33

O-Tetraacetyl-*N,N'*-bis-carbobenzoxy-streptamin: 100 mg *N,N'*-Bis-carbobenzoxy-streptamin (IX) wurden mit 5 ccm Pyridin und 1 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. stehengelassen. Es wurde mit 40 ccm Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und aus 10 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 100 mg. Schmp. 232–233°. Ein Vergleichspräparat schmolz ebenfalls bei 233°. O. Wintersteiner¹⁷⁾ hatte einen Schmp. von 227–228° angegeben. Das IR-Spektrum und das Röntgen-Pulver-Diagramm waren mit dem Vergleichspräparat aus Streptomycin identisch (Röntgen-Reflexe: 6.38; 7.32; 9.82; 11.12; 12.75; 14.83°).

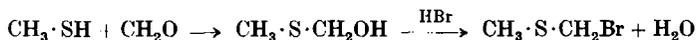
170. Friedrich Boberg, Gerhard Winter und Georg Richard Schultze: Über halogenierte Dimethylsulfide, I. Mitteil.: Bromhaltige Dimethylsulfide

[Aus dem Institut für Erdölforschung Hannover]

(Eingegangen am 26. Januar 1956)

Die Darstellung bromhaltiger Dimethylsulfide wird beschrieben. Aus Dimethylsulfid und Brom kann nur Monobrom-dimethylsulfid erhalten werden. Höher bromierte Dimethylsulfide sind, von den chlorierten Thioäthern ausgehend, durch Halogen austausch mit Bromwasserstoff zugänglich; der Reaktionsmechanismus der Austauschreaktion wird diskutiert. Dimethylsulfide, die sowohl Brom als auch Chlor gebunden haben, zeigen in ihrer Wärmebeständigkeit ein unterschiedliches Verhalten.

Während die α -chlorierten Thioäther, insbesondere die chlorierten Dimethylsulfide, intensiv bearbeitet worden sind^{1,2)}, ist über die bromhaltigen Verbindungen dieser Körperklasse wenig bekannt. H. Böhme, H. Fischer und R. Frank³⁾ haben aus Aldehyden, Mercaptanen und Bromwasserstoff lediglich einige monobromierte Thioäther aufgebaut; Monobrom-dimethylsulfid entsteht z. B. nach folgender Reaktionsgleichung:



Wir untersuchten zunächst die Umsetzung von Dimethylsulfid mit Brom, um so zu bromierten Thioäthern zu gelangen. Thioäther vermögen mit den Halogenen Addukte zu bilden, die als Sulfoniumsalze zu formulieren sind. Die nur bei niedriger Temperatur beständigen Chloraddukte gehen beim Erwärmen unter Chlorwasserstoffabspaltung in die halogenierten Thioäther über, wie W. E. Lawson und T. P. Dawson⁴⁾ beim β, β' -Dichlor-diäthylsulfid und H. Böhme und Mitarbb.³⁾ bei Chloraddukten nicht halogensubstituierter Thioäther beobachtet haben.

¹⁷⁾ O. Wintersteiner u. A. Klingsberg, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2917 [1951].

¹⁾ Zuletzt F. G. Bordwell u. B. M. Pitt, J. Amer. chem. Soc. **77**, 527 [1955]; H. Richtzenhain u. B. Alfredsson, Chem. Ber. **86**, 142 [1953].

²⁾ W. E. Truce, G. H. Birum u. E. T. McBee, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3594 [1952].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. **568**, 54 [1949]. ⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **49**, 3119 [1927].