

trouvé dans la nature; d'après les observations effectuées au cours du présent travail, il est toutefois probable qu'il joue un rôle dans le métabolisme animal.

Nous remercions vivement le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE de l'aide qu'il nous a apportée. Nos remerciements vont également à Mlles A. F. LUDER et E. BERGER pour leur collaboration technique.

#### RÉSUMÉ

Nous avons étudié chez le Rat la biosynthèse du *ms*-inositol à partir des glucoses-[1-<sup>14</sup>C], [2-<sup>14</sup>C] et [6-<sup>14</sup>C], et du glucose uniformément marqué. Dans nos conditions d'expériences, on constate des différences d'incorporation de radioactivité qui sont discutées. L'incorporation est beaucoup plus faible à partir d'acétates-[1-<sup>14</sup>C] et [2-<sup>14</sup>C].

L'organisme du Rat contient, à côté d'inositol, des quantités variables de scyllitol. Ce dernier est en très grande partie d'origine alimentaire, car sa quantité diminue considérablement lorsque les animaux sont soumis à un régime artificiel pauvre en scyllitol. Une biosynthèse du scyllitol s'effectue toutefois chez le Rat, car l'incorporation de radioactivité dans l'inositol à partir du glucose, s'accompagne d'une incorporation, beaucoup plus faible, il est vrai, dans le scyllitol. A partir d'inositol-[2-<sup>14</sup>C], il se produit une incorporation dans le scyllitol près de 1000 fois plus forte qu'à partir de glucose-[<sup>14</sup>C]; de même, à partir du scyllitol-[<sup>14</sup>C], il se forme du *ms*-inositol radioactif. Aux dépens du scyllo-*ms*-inosose-[<sup>14</sup>C], il se forme, avec des rendements relativement élevés, de l'inositol et du scyllitol radioactifs: il est ainsi probable que l'inosose est un intermédiaire de l'interconversion des deux cyclitols chez le Rat.

Genève, Laboratoire de Chimie biologique  
et organique spéciale de l'Université  
Berne, Institut de Botanique de l'Université

### 302. Ringschlussreaktionen des Butadiendioxids mit Hydrazinen zu neuen Derivaten des Pyrazolidins und Piperidazins

von H. R. Meyer und R. Gabler

(25. IX. 63)

Im Rahmen von Untersuchungen über polymere Butadiendioxid-Addukte wurde auch die Reaktion von Butadiendioxid mit Hydrazinen studiert. Auf Grund der Strukturformel der Hydrazine kann rein formell sowohl eine Polyaddition wie auch die Bildung 5- oder 6 gliedriger cyclischer Addukte erwartet werden. Beim Anilin und bei einigen seiner Derivate ist die Ringbildung mit Butadiendioxid zu 1-Arylpyrrolidin-3,4-diolen bereits beobachtet worden<sup>1)</sup>.

Beim Hydrazin zeigte sich nun eine deutliche Neigung zur Ringbildung, die besonders bei den untersuchten symmetrisch disubstituierten Hydrazinen eindeutig gegenüber der Polyaddition bevorzugt wird. Ausgehend von DL- bzw. *meso*-Butadiendioxid und symmetrisch disubstituierten Hydrazinen, wie N,N'-Dimethyl-

<sup>1)</sup> A. WEICKMANN, DBP 805 522 (1949); H. HOPFF & H. SPÄNIG, DBP 896 047 (1951). Vgl. J. J. ROBERTS, W. C. J. ROSS, J. chem. Soc. 1952, 4288; A. J. HILL, M. G. MCKEON, J. Amer. chem. Soc. 76, 3548 (1954).

hydrazin, N,N'-Diäthylhydrazin und Hydrazobenzol, entstanden cyclische 1:1-Addukte mit Ausbeuten von 70–80% (s. Tabelle). Bei Verwendung von Hydrazin selbst und DL-Butadiendioxid lagen die Ausbeuten jedoch nur bei ca. 20%; der Rest bestand aus höhermolekularen, undefinierbaren Produkten, die nur unter chemischer Veränderung (wahrscheinlich Molekelspaltung) teilweise destilliert werden konnten. Das 1:1-Addukt des Hydrazins an *meso*-Butadiendioxid konnte infolge seiner Unbeständigkeit und schlechten Kristallisationsfähigkeit nicht schmelzpunktrein erhalten werden.

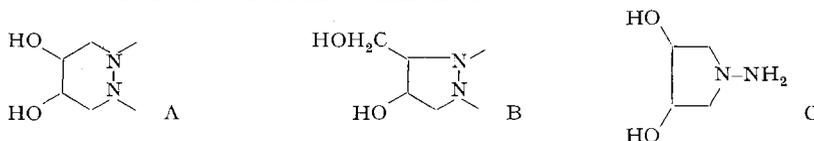
*Cyclische Addukte von Butadiendioxid und Hydrazinen*

Butadien-dioxid	Hydrazin	Ausbeute	Cyclisches 1:1 Addukt	(Pikrat)
DL	Hydrazin	22%	Smp. 233° (Zers.)	
<i>meso</i>	Hydrazin		Smp. ca. 146°	
DL	N,N'-Dimethylhydrazin	79%	Sdp. 107°/0,05 Torr	(Smp. 141°)
<i>meso</i>	N,N'-Dimethylhydrazin	68%	Sdp. 109°/0,1 Torr	(Smp. 136°)
DL	N,N'-Diäthylhydrazin	76%	Smp. 51°	
DL	Hydrazobenzol	76%	Smp. 112°	
<i>meso</i>	Hydrazobenzol	72%	Smp. 111°	
DL	<i>trans</i> -Piperidazin-4,5-diol	22%	Smp. 303° (Zers.)	(Hydrat)

Je nach Reaktionsfähigkeit und Löslichkeit der verwendeten Hydrazine erfolgte die Reaktion bei 100° ohne Lösungsmittel oder bei Zimmertemperatur in wässriger Lösung. Wasser erwies sich hierbei als geeigneter Katalysator.

Die Addukte des Hydrazobenzols an Butadiendioxid sind kristallin und zeigen beim Ansäuern eine charakteristische blaue Farbreaktion, wie sie auch bei Dialkyldiphenylhydrazinen beobachtet worden ist<sup>2)</sup>. Die Addukte des N,N'-Dimethyl- und des N,N'-Diäthylhydrazins sind flüssig bis niedrig schmelzend. Die flüssigen Reaktionsprodukte wurden zur Charakterisierung in ihre Pikrate übergeführt. Das 1:1-Addukt des Hydrazins an DL-Butadiendioxid zeichnet sich dagegen durch besonders hohen Schmelzpunkt und Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus.

Da bei der Reaktion des Butadiendioxids stets beide Epoxygruppen umgesetzt wurden, müssen die erhaltenen 1:1-Addukte cyclische Strukturen aufweisen. Bei den Butadiendioxid-Addukten der symmetrisch disubstituierten Hydrazine standen die zwei Ringstrukturen A und B zur Diskussion, während für die Addukte des Hydrazins noch eine weitere Konstitution C denkbar ist.



Durch Addition des Hydrazins an das Butadiendioxid mit beiden Aminogruppen in 1,4-Stellung entsteht die sechsringförmige Piperidazinstruktur A, deren Grundkörper, das Piperidazin, 1954 erstmals beschrieben worden ist<sup>3)</sup>. Bei der Bildung der

<sup>2)</sup> H. WIELAND & H. FRESSEL, Liebigs Ann. Chem. 392, 133 (1912).

<sup>3)</sup> a) W. T. HUNTER, A. P. 2841 584 (1954); K. ALDER & H. NIKLAS, Liebigs Ann. Chem. 585, 81 (1954). – b) M. RINK, S. MEHTA & K. GRABOWSKY, Arch. Pharmaz. 64, 225 (1959); Naturwiss. 45, 313 (1958); H. STETTER & H. SPANGENBERGER, Chem. Ber. 91, 1982 (1958).

5-gliedrigen Pyrrolidinstruktur C würde hingegen, wie beim Anilin<sup>1)</sup>, ein Stickstoffatom mit beiden zur Verfügung stehenden Valenzen reagieren. Die Pyrazolidinstruktur B geht aus einer allfälligen 1,3-Addition hervor, die allerdings beim Butadiendioxid zunächst nicht erwartet wurde. Die bisher bekannten definierten Reaktionsprodukte des Butadiendioxids mit Verbindungen mit aktivem Wasserstoff sind nämlich – soweit sie strukturell aufgeklärt wurden<sup>4)</sup> – ausnahmslos 1,4-Addukte. Ein Pyrazolidin-Ringschluss ist dagegen bei der Reaktion von Epichlorhydrin mit Phenylhydrazin beobachtet worden<sup>5)</sup>.

Das kristalline 1:1-Addukt aus DL-Butadiendioxid und Hydrazin wurde wie folgt als *trans*-Piperidazin-4,5-diol (I) identifiziert: Die hydrierende Spaltung der N–N-Bindung ergab ein Diaminobutandiol, das auch in guter Ausbeute aus DL-Butadiendioxid und wässrigem Ammoniak (50facher Überschuss) erhalten wurde<sup>6)</sup>. Dieses wurde nachträglich als DL-1,4-Diaminobutan-2,3-diol (II) identifiziert. Die Bildung dieses Diaminobutandiols schliesst jedenfalls das Vorliegen der Fünfringstruktur C aus, denn diese würde bei der Hydrierung in Pyrrolidin-3,4-diol und Ammoniak gespalten. Aus *meso*-Butadiendioxid und Ammoniak wurde analog das *meso*-Isomere von II gewonnen.

Die Unterscheidung zwischen den beiden noch möglichen Strukturen A und B erfolgte durch Bestimmung der Lage der beiden Hydroxylgruppen in dem aus DL-Butadiendioxid erhaltenen Diaminobutandiol. Die 2,3-Stellung der Hydroxylgruppen geht aus der Konstitution A hervor, während eine allfällige 1,3-Stellung dem Hydrierungsprodukt von B zukommen würde. Durch nachfolgende oxydative Spaltungsreaktionen wurde die vicinale Anordnung, d. h. die Konstitution II nachgewiesen. Zum Schutz der Aminogruppen gegen Oxydation wurde das DL-1,4-Diaminobutan-2,3-diol (II) zunächst ins Diacetylderivat IV und ins Tetraacetylderivat V übergeführt. Die quantitative  $\alpha$ -Glykol-Gruppenbestimmung von IV mit Perjodat in neutraler oder essigsaurer Lösung ergab zwei benachbarte Hydroxylgruppen in der Molekel. Die Amidgruppen dürften dabei nicht angegriffen werden, da V unter denselben Bedingungen kein Perjodat verbrauchte. Die Kaliumpermanganat-Oxydation des Diacetylderivats IV in neutraler Lösung gab u. a. Acetylglycin (VI). Demnach addiert DL-Butadiendioxid sowohl Hydrazin wie auch Ammoniak in 1,4-Stellung, wobei im Falle des Hydrazins unter Ringschluss ein Piperidazindiol gebildet wird.

Die Amino- und Hydroxyl-Gruppen des *trans*-Piperidazin-4,5-diols (I) liessen sich auf übliche Weise mit Acetanhydrid unter Bildung des Tetraacetylderivates III acetylieren. Die NMR.-Spektren der Derivate III, VII und VIII bestätigen das Vorliegen der beschriebenen Piperidazinstrukturen<sup>7)</sup>.

Die Methylierung des *trans*-Piperidazin-4,5-diols (I) mit Formaldehyd und Ameisensäure führte zum *trans*-1,2-Dimethylpiperidazin-4,5-diol (VII). Dieses erwies

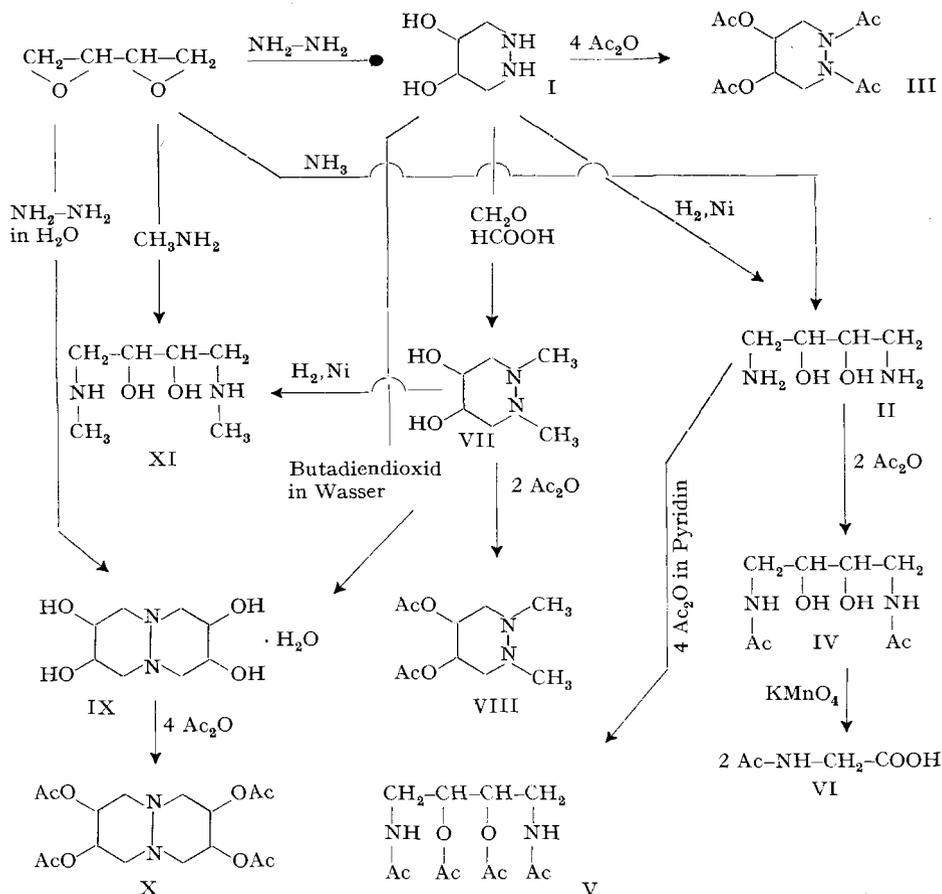
4) W. F. BEECH, J. chem. Soc. 1951, 2483.

5) I. L. FINAR & K. E. GODFREY, J. chem. Soc. 1954, 2293.

6) Vgl. H. HOPFF, Angew. Chem. 65, 350 (1953); K. KOULEN, Diss. Mainz (1952).

7) Über die stereochemische Untersuchung der hier beschriebenen cyclischen Butadiendioxid-Addukte mittels Kernresonanz vergleiche nachfolgende Mitteilung: W. KOCH & HCH. ZOLLINGER, Helv. 46, 2697 (1963).

## Reaktionsschema 1. 1,4-Addukte des Butadiendioxids



sich überraschenderweise als nicht identisch mit dem Additionsprodukt von DL-Butadiendioxid und N,N'-Dimethylhydrazin, auch nicht mit dem stereoisomeren *meso*-Butadiendioxid-N,N'-Dimethylhydrazin-Addukt. Die katalytische Hydrierung von VII gab indessen das erwartete DL-1,4-Di-methylamino-butan-2,3-diol (XI), das zuvor durch Ammonolyse von DL-Butadiendioxid mit überschüssigem, wässrigem Methylamin hergestellt worden war. Das *meso*-Isomere von XI wurde analog aus *meso*-Butadiendioxid erhalten. Durch Behandlung des *trans*-1,2-Dimethylpiperidazin-4,5-diols (VII) mit Acetanhydrid wurde das Diacetylderivat VIII gewonnen.

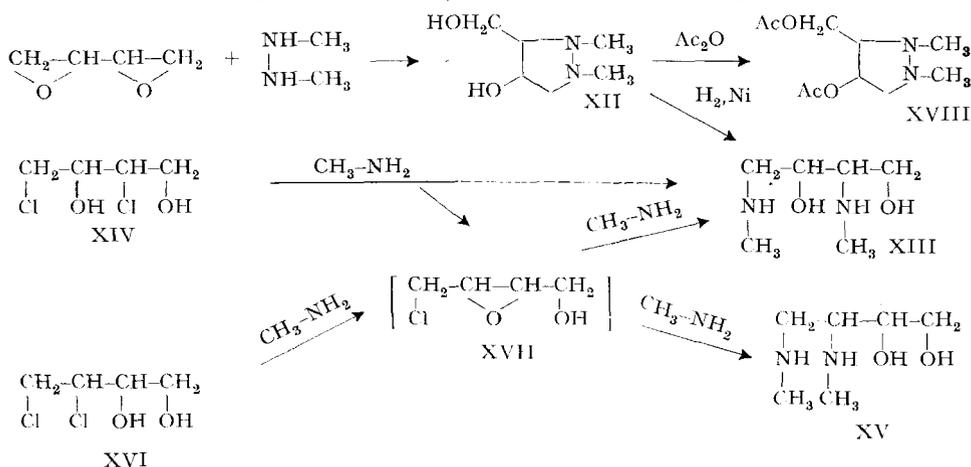
Bei der Reaktion des DL-Butadiendioxids mit wässrigem Hydrazin gelang es, neben dem *trans*-Piperidazin-4,5-diol (I) mit geringer Ausbeute (6%) noch ein kristallines, schwerlösliches und hochschmelzendes Butadiendioxid-Hydrazin-Wasser-Addukt (Molverhältnis 2:1:1) zu isolieren. Diese Verbindung bildete sich auch zu 21% bei der Umsetzung von wässrigem DL-Butadiendioxid mit *trans*-Piperidazin-4,5-diol (I). Auf Grund nachfolgender Untersuchungen handelt es sich um das bicyclische Hydrazinderivat IX (10-Azachinolizidin-*trans*-2,3-*trans*-7,8-tetrol-hydrat).

Dessen Grundkörper, das 10-Azachinolizidin, wurde 1958 bekannt<sup>3b</sup>). Die KARL-FISCHER-Titration von IX ergab 1 Mol Wasser pro Mol dieser Verbindung. Die Acetylierung mit überschüssigem Acetanhydrid führte zum Tetraacetylderivat X. Das NMR.-Spektrum dieses Tetraacetylderivats beweist das Vorliegen der erwähnten hochsymmetrischen doppelten Sechsring-Struktur und schliesst eine denkbare vollständig unsymmetrische 5–6-Ringkombination aus<sup>7</sup>).

Interessanterweise reagiert die wässrige Lösung des Hydrates IX nicht basisch, während alle anderen beschriebenen aliphatischen, cyclischen 1:1-Addukte alkalisch sind und bei der potentiometrischen Titration mit 0,1 N Salzsäure definierte Umschlagpunkte zeigen, die den gebildeten Monohydrochloriden entsprechen. Mit Perchlorsäure in Eisessig konnte immerhin ein Aminostickstoff pro Molekel titriert werden.

Dem bisher unaufgeklärten DL-Butadiendioxid-N,N'-Dimethylhydrazin-Addukt kann auf Grund folgender Untersuchungen die Pyrazolidinstruktur XII (*trans*-1,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin) zuerkannt werden: Die hydrierende Spaltung gab ein kristallines Di-methylamino-butandiol, das als das *erythro*-Isomere von XIII identifiziert werden konnte. Diese Verbindung wurde ebenfalls aus 1,3-Dichlorbutan-2,4-diol (XIV) und überschüssigem, wässrigem Methylamin erhalten, zusammen mit einem flüssigen Stellungenisomeren, das als Dipikrat charakterisiert wurde. Dieses Dipikrat war nicht identisch mit dem Dipikrat des hydrierten *meso*-Butadiendioxid-N,N'-Dimethylhydrazin-Adduktes (*threo*-Isomeres von XIII). Es dürfte sich dagegen – wie sich später aus dem Reaktionsverlauf ergab – um das Dipikrat des *erythro*-1,2-Di-methylamino-butan-3,4-diols (XV) handeln. Die Ammonolyse von XIV verläuft nicht über das Butadiendioxid als Zwischenprodukt, da dieses (DL und *meso*) mit Methylamin unter gleichen Reaktionsbedingungen über 80% (DL- bzw. *meso*-)1,4-Di-methylamino-butan-2,3-diol (XI) liefert.

Reaktionsschema 2. 1,3-Addukte des Butadiendioxids



Die beiden Stellungenisomeren XIII (*erythro*) und XV (*erythro*) wurden ausserdem aus dem *erythro*-1,2-Dichlorbutan-3,4-diol (XVI) und überschüssigem, wässrigem Methylamin erhalten. Der Identitätsnachweis der auf verschiedenen Wegen hergestellten Verbindungen erfolgte jeweils auf Grund identischer IR.-Spektren sowie

übereinstimmender Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte. Die erwähnten Reaktionen der beiden Chlorhydrine XIV und XVI sind möglich, wenn man die intermediäre Bildung des *trans*-1-Chlor-2,3-epoxy-butan-4-ols (XVII) annimmt. Dieses Epoxid entsteht tatsächlich bei der Reaktion von XVI mit Natronlauge<sup>8)</sup>. Da sich das Methylamin entweder in 2- oder 3-Stellung an die Epoxygruppe anlagern kann, bilden sich dann sowohl das *erythro*-1,3-Di-methylamino-butan-2,4-diol (XIII) wie auch das *erythro*-1,2-Di-methylamino-butan-3,4-diol (XV).

Die Bildung desselben Di-methylamino-butandiols XIII auf den drei beschriebenen Wegen lässt nur eine 1,3-Stellung der Aminomethylgruppen dieser Verbindung zu. Demnach wurde das N,N'-Dimethylhydrazin vom DL-Butadiendioxid in 1,3-Stellung unter Fünfringbildung addiert. Die beschriebene Pyrazolidinstruktur XII wurde sodann durch NMR.-spektroskopische Untersuchungen bestätigt<sup>7)</sup>.

Die Zuordnung der Konfiguration aller beschriebenen Addukte erfolgte auf Grund der allgemeinen Erkenntnis, wonach bei Epoxidreaktionen die Aminogruppe auf der dem Epoxysauerstoff gegenüberliegenden Seite des Kohlenstoffs eintritt. Unabhängig davon bleibt die Konfiguration bei der 1,4-Addition erhalten, da hier die Ringspaltung nicht an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffen erfolgt. Aus DL-Butadiendioxid entstehen also die *trans*-Piperidazindiole und aus dem *meso*-Butadiendioxid die *cis*-Isomeren. Bei der 1,3-Addition tritt dagegen WALDEN'sche Umkehrung an einem der beiden asymmetrischen Kohlenstoffe ein. Dies hat zur Folge, dass obiger Zusammenhang (DL  $\rightarrow$  *trans* und *meso*  $\rightarrow$  *cis*) auch bei der Bildung der Pyrazolidine gilt.

Die Überführung der beiden isomeren 1,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidine (*cis* und *trans*) in ihre Diacetylderivate gelang analog derjenigen des *trans*-1,2-Dimethyl-piperidazin-4,5-diols (VII). Ebenso erfolgte die Acetylierung des DL-Butadiendioxid-Hydrazobenzol-Adduktes.

Auf Grund folgender chemischer und physikalischer Eigenschaften kommt auch den anderen synthetisierten cyclischen 1:1-Addukten der symmetrisch disubstituierten Hydrazine die Pyrazolidinstruktur B zu. So gab die katalytische Hydrierung des *meso*-Butadiendioxid-N,N'-Dimethylhydrazin-Adduktes kein *meso*-1,4-Di-methylamino-butan-2,3-diol, sondern ein neues, isomeres Diamin, das zwangsläufig nur noch das *threo*-1,3-Di-methylamino-butan-2,4-diol sein kann. Dieses flüssige Isomere wurde als Dipikrat charakterisiert. Ebenso wenig wurde bei der milden katalytischen Hydrierung des DL-Butadiendioxid-Hydrazobenzol-Adduktes das bekannte DL-1,4-Dianilinobutan-2,3-diol<sup>1) 9)</sup> erhalten.

Die definitive Zuordnung aller Addukte dieser Gruppe bzw. ihrer Acetylderivate zu den Pyrazolidinen konnte schliesslich mit Hilfe der Kernresonanz getroffen werden<sup>7)</sup>. Ebenso wurde die theoretisch abgeleitete Zuordnung der Konfiguration der Pyrazolidine sowie die beschriebene Bildung der beiden isomeren 1,3-Di-methylamino-butan-2,4-diole bestätigt.

Wir danken den Herren W. KOCH und Prof. Dr. HCH. ZOLLINGER der Eidg. Techn. Hochschule Zürich für ihre wertvolle Mitwirkung (Kernresonanz-Untersuchungen) an dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. A. MELERA der VARIAN AG., Zürich, für die Aufnahme und Besprechung einiger NMR.-Spektren.

<sup>8)</sup> E. G. E. HAWKINS, J. chem. Soc. 1959, 249, 255.

<sup>9)</sup> H. HOPFF & A. WEIKMANN, USP 2098097 (1937); 2098782 (1935); Brit. P. 453431 (1935).

### Experimenteller Teil

Die Smp. sind korrigiert und im evakuierten Röhrchen bestimmt.

**trans-1,2-Diphenyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin.** – Eine Lösung von 14,9 g (0,08 Mol) Hydrazobenzol in 6,9 g (0,08 Mol) DL-Butadiendioxid wurde 20 Std. auf 100° erhitzt. Das braunrote, harzige Produkt wurde in 80 ml Benzol aufgenommen und die Lösung in der Wärme mit 40 ml Petroläther versetzt. Beim Kratzen an der Glaswand und allmählichen Abkühlen kristallisierte ein voluminöser Niederschlag aus. Nach Filtration, Waschen mit 60 ml Benzol-Petroläther 1:1 und Trocknen im Vakuum bei 60° wurden 16,5 g (76% d. Th.) Addukt vom Smp. 110–111° erhalten. Es wurde zur Reinigung aus Benzol-Petroläther oder aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert: Smp. 112°.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$  (270,32) Ber. C 71,09 H 6,71 N 10,36% Gef. C 71,03 H 6,77 N 10,29%

Eine farblose, alkoholische Lösung des Adduktes verfärbte sich beim Ansäuern mit verd. Salzsäure intensiv blau, das allmählich in Grün überging.

**Diacetylderivat:** 1,00 g Addukt wurde in 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit etwas Wasser versetzt und im Vakuum vollständig eingedampft. Die Destillation des Rückstandes ergab 1,02 g (78%) eines hochviskosen, gelben Öls vom Sdp. 169°/0,02 Torr.

$C_{20}H_{22}O_4N_2$  (354,39) Ber. C 67,78 H 6,26 N 7,91% Gef. C 67,62 H 6,22 N 7,97%

**cis-1,2-Diphenyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin.** – 2,15 g (0,025 Mol) meso-Butadiendioxid wurden, wie beim DL-Isomeren beschrieben, mit 4,6 g (0,025 Mol) Hydrazobenzol umgesetzt und das Reaktionsprodukt analog aufgearbeitet. Es wurden 4,6 g (68%) Addukt vom Smp. 106° erhalten. Aus der Mutterlauge konnten noch 0,3 g (4%) weniger reines Produkt gewonnen werden. Nach Umkristallisieren aus Benzol oder Tetrachlorkohlenstoff: Smp. 111°; Misch-Smp. mit DL-Butadiendioxid-Hydrazobenzol-Addukt: 96°.

$C_{16}H_{18}O_2N_2$  (270,32) Ber. C 71,09 H 6,71 N 10,36% Gef. C 71,22 H 6,69 N 10,43%

Das Addukt zeigte ebenfalls die vorangehend beschriebene Farbreaktion.

**trans-1,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin (XII).** – Zu 23,4 g einer wässrigen 14,1-proz. N,N'-Dimethylhydrazinlösung (0,055 Mol) wurden bei 20–30° unter Rühren und Wasserkühlen 4,3 g (0,05 Mol) DL-Butadiendioxid tropfenweise gefügt. Nach Stehenlassen und Abdampfen des überschüssigen wässrigen Dimethylhydrazins im Vakuum wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert: 6,1 g (84%) konstant siedendes viskoses Öl ( $n_D^{20} = 1,5041$ ). Die Redestillation von 6,7 g ergab 3 gleich hoch siedende Fraktionen vom Sdp. 105°/0,02 Torr: 1) 2,0 g,  $n_D^{20} = 1,5037$ ; 2) 3,8 g,  $n_D^{20} = 1,5039$ ; 3) 0,8 g,  $n_D^{20} = 1,5044$ . Der Siedepunkt ist stark abhängig von der Ölbadtemperatur. Das Rohprodukt eines andern Ansatzes wurde über das Pikrat gereinigt. Dabei wurde die freie Base durch Ionenaustausch am stark basischen Dowex I zurückgewonnen und destilliert:  $n_D^{20} = 1,5039$ . Bei längerem Stehenlassen kristallisierte das Öl.

$C_6H_{14}O_2N_2$  (146,19) Ber. C 49,30 H 9,65 N 19,17% Gef. C 49,42 H 9,72 N 19,22%

**Pikrat von XII:** 1,46 g (0,01 Mol) Addukt und 2,52 g (0,011 Mol) Pikrinsäure in 20 ml warmem Isopropanol ergaben nach Abkühlen 3,55 g Pikrat (79% bezüglich DL-Butadiendioxid) vom Smp. 140°. Nach Umkristallisation aus Isopropanol: Smp. 141°.

$C_{12}H_{17}O_9N_5$  (375,30) Ber. C 38,40 H 4,57 N 18,66% Gef. C 38,51 H 4,69 N 18,57%

**Diacetylderivat XVIII:** 1,00 g Addukt wurde in 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit etwas Wasser versetzt und im Vakuum vollständig eingedampft. Die Destillation des Rückstandes ergab 1,05 g (67%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 76–80°/0,01 Torr. Redestillation: Sdp. 136°/10 Torr;  $n_D^{20} = 1,4589$ .

$C_{10}H_{18}O_4N_2$  (230,26) Ber. C 52,16 H 7,88 N 12,17% Gef. C 52,17 H 7,93 N 12,11%

Die Substanz gab ein Pikrat vom Smp. 158° (aus Aceton-Äthanol).

**cis-1,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin.** – 4,3 g (0,05 Mol) meso-Butadiendioxid wurden, wie beim DL-Isomeren beschrieben, mit 23,4 g (0,055 Mol) einer wässrigen 14,1-proz. N,N'-Dimethylhydrazinlösung umgesetzt und das Reaktionsprodukt analog aufgearbeitet. Destillat: 5,8 g (79%), Sdp. 109°/0,1 Torr,  $n_D^{20} = 1,5041$ .

$(C_8H_{14}O_2N_2)$  Ber. N basisch 9,58% Gef. N basisch 9,48% (potentiometr. Titration mit 0,1N HCl (146,19)

*Pikrat*: 1,46 g (0,01 Mol) Addukt und 2,52 g (0,011 Mol) Pikrinsäure in 15 ml Isopropanol ergaben nach Aufkochen mit Aktivkohle, Filtrieren und Abkühlen 3,2 g Pikrat (68% bezüglich *meso*-Butadiendioxid) vom Smp. 133°. Reinigung durch Umkristallisation aus Isopropanol: Smp. 136°.  $C_{12}H_{17}O_9N_5$  (375,30) Ber. C 38,40 H 4,57 N 18,66% Gef. C 38,08 H 5,18 N 18,38%

*Diacetylderivat*: 1,00 g Addukt wurde in 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und die Lösung im Vakuum vollständig eingedampft. Die Destillation des Rückstandes ergab 1,24 g (79%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 139–141°/12 Torr. Die Substanz gab ein *Pikrat* vom Smp. 115° (aus Aceton-Äthanol).

$C_{16}H_{21}O_{11}N_5$  (459,37) Ber. C 41,83 H 4,61 N 15,25% Gef. C 42,17 H 4,96 N 15,27%

**trans-1,2-Diäthyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin.** – Zu 10,3 g (0,1 Mol) 86-proz. Diäthylhydrazin (der Rest war Äthylidenhydrazin) wurden bei 80–100° unter Rühren vorsichtig 8,6 g (0,1 Mol) DL-Butadiendioxid getropft. Das viskose Reaktionsprodukt wurde anschliessend im Hochvakuum destilliert: Sdp. 107°/0,05 Torr. In der Vorlage wurden 13,3 g (76%) eines gelblichen, dickflüssigen Öles erhalten, das nach längerem Aufbewahren grösstenteils kristallisierte. Das Produkt wurde redestilliert und eine mittlere Fraktion ( $n_D^{20} = 1,4903$ ) analysiert.

$C_8H_{18}O_2N_2$  (174,24) Ber. C 55,14 H 10,41 N 16,08% Gef. C 54,62 H 10,28 N 15,96%

Zur Reinigung wurde eine Probe der schmierigen Kristalle auf einem Tonscherben unter einem Glasrichter Ätherdämpfen ausgesetzt. Rückstand: Farblose Kristalle vom Smp. 51°.

**trans-Piperidazin-4,5-diol (I).** – In eine 30-proz. wässrige Lösung von 57,7 g (1,8 Mol) Hydrazin wurden 51,7 g (0,6 Mol) DL-Butadiendioxid unter Rühren und Wasserkühlen dermassen zuge tro pft, dass die Innentemperatur nicht über 30° anstieg (ca. 1 Std.). Das überschüssige Hydrazin wurde zusammen mit dem Wasser im Vakuum vollständig abdestilliert und der Rückstand in 200 ml warmem Alkohol aufgenommen. Beim Stehenlassen über Nacht fiel allmählich ein kristalliner Niederschlag aus. Nach dem Filtrieren, Auswaschen mit Alkohol und Trocknen wurden 15,6 g (22%) Rohprodukt vom Smp. 226° (Zers.) erhalten. (Aus der Mutterlauge kristallisierte bei längerem Stehenlassen noch etwas IX.) Zur Reinigung wurde es aus Wasser-Alkohol umkristallisiert und bei 180° im Hochvakuum sublimiert: Smp. 233° (Zers.), Molgewicht 107 (kryoskopisch in Wasser).

$C_4H_{10}O_2N_2$  (118,14) Ber. C 40,66 H 8,53 N 23,71% Gef. C 40,50 H 8,79 N 23,50%

Das alkoholische Filtrat wurde nach dem Eindampfen im Hochvakuum destilliert. Bei 210° Badtemperatur destillierten 23,2 g einer gelben, viskosen Flüssigkeit unter Zersetzung. Die Redestillation ergab eine Hauptfraktion von 13,1 g vom Sdp. 155–160°/0,5 Torr. Diese wurde in 50 ml Alkohol aufgenommen und in der Hitze mit 21,2 g Pikrinsäure versetzt. Nach dem Abkühlen wurden 21,3 g eines schwerlöslichen undefinierbaren Pikrates erhalten. Es wurde aus Wasser umkristallisiert: Smp. 220° (Zers.).

Gef. C 33,35 H 3,15 N 18,88%

*Tetraacetylderivat III.* 1,4 g *trans*-Piperidazin-4,5-diol wurden in 50 ml Acetanhydrid-Pyridin 1:1 gelöst und die Lösung 15 Min. auf 100° erhitzt. Sodann wurde im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand mit etwas Wasser vermischt, erneut eingedampft und aus Benzol-Petroläther kristallisiert: 3,05 g (80%), Smp. 136° (nach Rekristallisation).

$C_{12}H_{18}O_6N_2$  (286,28) Ber. C 50,34 H 6,34 N 9,79% Gef. C 50,29 H 6,63 N 9,74%

**10-Azachinolizidin-trans-2,3-trans-7,8-tetrol-hydrat (IX).** – a) In eine 30-proz. wässrige Lösung von 9,6 g (0,3 Mol) Hydrazin wurden unter Rühren und Wasserkühlen bei 25–30° tropfenweise 25,8 g (0,3 Mol) DL-Butadiendioxid zugefügt. Die Lösung wurde zuletzt trüb, und beim Stehenlassen in der Kälte schied sich allmählich ein feiner weisser Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet: 2,0 g (6%). Umkristallisation aus Wasser-Alkohol 1:1 und dann aus Wasser ergab ein schön kristallines Reinprodukt vom Smp. 30,3° (Zers.). Die wässrige Lösung dieses Produktes reagiert neutral.

$C_8H_{16}O_4N_2 \cdot H_2O$  (222,24) Ber. C 43,24 H 8,17 N 12,62% Gef. C 43,08 H 8,53 N 12,75%

Titration mit 0,1N  $HClO_4$  in Eisessig; KARL-FISCHER-Titration:

Ber. N basisch 6,31  $H_2O$  8,11% Gef. N basisch 6,31  $H_2O$  8,16%

b) 11,8 g (0,1 Mol) *trans*-Piperidazin-4,5-diol wurden in 40 ml Wasser gelöst und unter leichtem Kühlen innerhalb von 15 Min. 12,9 g (0,15 Mol) DL-Butadiendioxid zugefügt. Die Lösung erwärmte

sich etwas, und nach einiger Zeit kristallisierte ein weisser Niederschlag aus. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet: 4,7 g (21%), Smp. 304° (Zers.). Misch-Smp. mit IX aus Synthese a): 303° (Zers.). Das Produkt wurde aus ca. 40 ml Wasser umkristallisiert.

*Tetraacetylderivat X*: 0,65 g 10-Azachinolizidin-2, 3, 7, 8-tetrol-hydrat wurden mit 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin unter Rückfluss bis zur vollständigen Auflösung gekocht. Nach weiteren 15 Min. Rückfluss wurde abgekühlt, 10 ml Wasser zugefügt, die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0,98 g (90%). Das Produkt wurde zur Analyse aus Chloroform-Äthanol umkristallisiert und sublimiert: Smp. 264°.

$C_{16}H_{24}O_8N_2$  (372,37) Ber. C 51,60 H 6,50 N 7,52% Gef. C 51,52 H 6,85 N 8,06%

**meso-Butadiendioxid-Hydrazin-Addukt.** – In eine 20-proz. wässrige Lösung von 28,8 g (0,9 Mol) Hydrazin wurden bei 25–30° unter Rühren und Wasserkühlen während ca.  $\frac{1}{2}$  Std. 25,8 g (0,3 Mol) meso-Butadiendioxid tropfenweise zugefügt. Das Wasser und das überschüssige Hydrazin wurden im Vakuum vollständig abdestilliert und der hochviskose, farblose Rückstand in 100 ml warmen abs. Alkohol aufgenommen. Bei Stehenlassen schied sich allmählich ein feiner Niederschlag aus. Nach 48 Std. wurde filtriert und der Rückstand mit wenig abs. Alkohol gewaschen und getrocknet. Es wurden 15,8 g (40%) eines Gemisches von mindestens zwei Substanzen erhalten: Smp. 131–132°. Eine rohe Abtrennung der nur wenig leichter löslichen Hauptmenge erfolgte durch Extraktion mit kochendem Alkohol. Durch mehrfaches Umkristallisieren des Extraktes aus 90–95-proz. Alkohol wurde unter grossen Verlusten ein Produkt vom Smp. 146° gewonnen. Dieses erwies sich immer noch nicht als ganz rein, da kein konstanter Smp. erreicht wurde.

$C_4H_{10}O_2N_2$  (118,14) Ber. C 40,66 H 8,53 N 23,71% Gef. C 40,58 H 8,53 N 23,59%

Die Verbindung erwies sich als instabil beim Aufbewahren. Innerhalb von 3 Monaten hatte sich eine Analysenprobe vollständig zu einer braunen, alkohollöslichen Flüssigkeit zersetzt.

**trans-1, 2-Dimethylpiperidazin-4, 5-diol (VII).** – 5,9 g (0,05 Mol) trans-Piperidazin-4, 5-diol wurden in einer Mischung von 11,5 g Ameisensäure und 8,7 g 38-proz. Formaldehyd auf dem Wasserbad vorsichtig erwärmt. Nach Abklingen der Kohlendioxid-Entwicklung wurde die Lösung noch 2 Std. am Rückflusskühler bei 100° gehalten, sodann mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und im Vakuum vollständig eingedampft. Der harzige Rückstand wurde in etwas Wasser aufgenommen, die Lösung durch eine Säule von 150 ml Amberlite IR-410 (stark basisch) filtriert und die Säule mit Wasser bis zur neutralen Reaktion nachgewaschen. Das basische Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und destilliert: Sdp. 112–117°/0,1 Torr. Es wurden 5,7 g einer hochviskosen Flüssigkeit erhalten, die in der Vorlage erstarrte. Nach Auflösen in 120 ml Aceton und Einengen auf ca. 25 ml fiel das Produkt in grossen Kristallen an: 5,4 g (74%). Eine weitere Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Aceton: Smp. 110°.

$C_8H_{14}O_2N_2$  (146,19) Ber. C 49,30 H 9,65 N 19,17% Gef. C 49,19 H 9,81 N 19,11%

*Pikrat*: Aus Isopropanol, Smp. 125°.

*Diacylderivat VIII*: 1,0 g VII in 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin wurde 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit etwas Wasser versetzt und im Vakuum vollständig eingedampft. Die Destillation des Rückstandes ergab 1,25 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 139–140°/9 Torr. Redestillation: Sdp. 139°/9 Torr;  $n_D^{20} = 1,4642$ .

$C_{10}H_{18}O_4N_2$  (230,26) Ber. C 52,16 H 7,88 N 12,17% Gef. C 52,17 H 7,89 N 12,16%

Die Substanz gab ein *Pikrat* vom Smp. 202° (Zers.) aus Aceton-Alkohol.

**DL-1, 4-Diaminobutan-2, 3-diol (II) (DL-2, 3-Dihydroxyputrescin).** – a) Aus DL-Butadiendioxid und Ammoniak: In 575 g 29,5-proz. wässrigen Ammoniak (10 Mol) wurden unter Rühren und Wasserkühlen 8,6 g (0,1 Mol) DL-Butadiendioxid dermassen zugetropft, dass die Temperatur 25–30° betrug (binnen ca.  $\frac{1}{2}$  Std.). Nach Stehenlassen über Nacht wurde der überschüssige wässrige Ammoniak im Vakuum vollständig abdestilliert und der hochviskose, farblose Rückstand im Hochvakuum destilliert: Sdp. 146°/0,05 Torr. Es wurden 9,4 g (78%) eines farblosen Öles erhalten, das in der Vorlage sofort erstarrte: Smp. 104°. Eine Probe zerfloss an der Luft unter Aufnahme von Feuchtigkeit und Kohlendioxid. Zur Reinigung wurde das Dihydrochlorid hergestellt, aus dem die freie Base vom Smp. 106° mittels eines stark basischen Ionenaustauschers zurückerhalten wurde.

*Dihydrochlorid*: Die Base wurde in überschüssiger konz. Salzsäure gelöst, die Lösung weitgehend eingengt und mit Methanol versetzt, worauf beim Abkühlen das Dihydrochlorid kristallisierte: Smp. 185°.

$C_4H_{14}O_2N_2Cl_2$  (193,08) Ber. N basisch 14,50%  
Titration mit 0,1N NaOH Gef. „ „ 14,7%

*Dipikrat*: Aus Wasser, Smp. 211° (Zers.).

*Tetraacetylderivat V*: 0,5 g Diamin wurde in 8 ml Acetanhydrid und 8 ml Pyridin 15 Min. auf 100° erwärmt. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde die Lösung im Vakuum vollständig eingedampft und der ölige Rückstand aus Essigester kristallisiert: 0,85 g (71%), Smp. 179°.

*Diacetylderivat IV*: 10,7 g (0,105 Mol) Acetanhydrid wurden tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu 6,0 g (0,05 Mol) Diamin gefügt. Nach 10 Min. Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad wurde das Reaktionsprodukt in 100 ml Alkohol aufgenommen, die Lösung eingengt und abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und mit Alkohol gewaschen: 7,7 g (75%), Smp. 184° (Zers.). Zur Reinigung wurde aus Alkohol umkristallisiert: Smp. 184° (Zers.).

$C_8H_{16}O_4N_2$  (204,22) Ber. C 47,05 H 7,90 N 13,72% Gef. C 46,97 H 7,83 N 13,64%

Die Verbindung verbrauchte kein Perjodat in neutraler, wässriger Lösung.

b) *Durch Reduktion von trans-Piperidazin-4,5-diol*: 2,36 g (0,02 Mol) *trans*-Piperidazin-4,5-diol wurden in 30 ml Wasser in Gegenwart von 2,5 ml RANEY-Nickel in einem 70-ml-Autoklaven 1 Std. bei 100° und 170 Atm. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat vollständig eingedampft und in abs. Alkohol aufgenommen. Nach Stehenlassen über Nacht wurde von etwas unlöslichem Material abdekantiert und die Lösung vollständig eingedampft. Als Rückstand wurden 2,2 g rohes DL-1,4-Diaminobutan-2,3-diol (II) vom Smp. 101° erhalten.

*Dihydrochlorid*: Das rohe Diamin wurde wie unter a) beschrieben ins Dihydrochlorid übergeführt: 3,2 g (83%). Zur Reinigung wurde wiederholt aus Wasser-Methanol-Äthanol umkristallisiert: Smp. 185°; Misch-Smp. mit 11-Dihydrochlorid aus Synthese a): 185°.

$C_4H_{14}O_2N_2Cl_2$  (193,08) Ber. C 24,87 H 7,26 N 14,50% Gef. C 24,79 H 7,39 N 14,62%

*Dipikrat*: Aus Wasser, Smp. 214° (Zers.); Misch-Smp. mit 11-Dipikrat aus Synthese a): 213° (Zers.).

*Tetraacetylderivat V*: Die Herstellung erfolgte wie unter a) beschrieben: Smp. 182°; Misch-Smp. mit Tetraacetylderivat aus Synthese a): 180°.

$C_{12}H_{20}O_6N_2$  (288,30) Ber. C 49,99 H 6,99% Gef. C 50,06 H 6,91%

**meso-1,4-Diaminobutan-2,3-diol** (*meso-2,3-Dihydroxyputrescin*). – In 115 g 29,5-proz. wässrigen Ammoniak (2 Mol) wurden unter Rühren und Wasserkühlen 4,3 g (0,05 Mol) *meso*-Butadiendioxid dermassen zugetropft, dass die Temperatur 25–30° betrug. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der überschüssige wässrige Ammoniak im Vakuum vollständig abdestilliert und der farblose, feste Rückstand im Hochvakuum bei ca. 180° sublimiert. In der Vorlage wurden 3,0 g (50%) eines farblosen Produktes vom Smp. 188° erhalten. Die Substanz zerfloss nicht an der Luft. Reinigung durch Umkristallisieren einer Probe aus Methanol: Smp. 189°.

$C_4H_{12}O_2N_2$  (120,15) Ber. C 40,18 H 10,07 N 23,32% Gef. C 39,98 H 10,37 N 23,11%

**Oxydation des DL-1,4-Diacetylaminobutan-2,3-diols (IV)**. – a) *Bestimmung der vicinalen Hydroxylgruppen mit Perjodat*: 168,3 mg IV (Smp. 184°) wurden in 100 ml Kaliumperjodatlösung (4 g  $KJ_2O_8/l$ ) gelöst und 3 aliquote Teile von je 20 ml nach 5, 20 und 40 Min. mit überschüssigem Kaliumjodid versetzt und mit 0,1N Thiosulfat zurücktitriert. Die Oxydation war schon binnen 5 Min. bei Zimmertemperatur beendet, da der Perjodatverbrauch in allen Fällen derselbe war. Er entsprach 22,20 ml – 18,95 ml = 3,25 ml 0,1N Thiosulfat.

$C_8H_{16}O_4N_2$  (204,22) Ber. OH vicinal 16,67% Gef. OH vicinal 16,41%

Übereinstimmende Resultate wurden bei der Perjodatoxydation in verd. Essigsäure erhalten.

b) *Oxydation mit Kaliumpermanganat*: 408 mg IV (0,002 Mol) wurden mit 632 mg (0,004 Mol) Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der ausgeschiedene Braunstein wurde abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und die vereinigten farblosen, neutralen Filtrate durch eine Säule Amberlite IRC-50 (schwach sauer) filtriert. Nach Elution mit Wasser bis zur neutralen Reaktion wurde das Eluat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der sauer reagierende, feste Rückstand (320 mg) wurde in 20 ml warmem Alkohol aufgenommen, die Lösung filtriert und das Filtrat eingengt. Beim Abkühlen schieden sich 55 mg

(12%) N-Acetylglycin (VI) aus. Dieses wurde aus Alkohol umkristallisiert: Smp. 207,5°; Smp. von authentischem N-Acetylglycin 208,5°, Misch-Smp. 207,5°.

**DL-1,4-Di-methylamino-butan-2,3-diol (XI).** – a) Aus DL-Butadiendioxid und Methylamin: 4,3 g (0,05 Mol) DL-Butadiendioxid wurden unter Röhren und Wasserkühlen bei 25–30° binnen 1/2 Std. zu 159 g (2 Mol) 39-proz. wässrigem Methylamin getropft. Nach einer weiteren halben Stunde wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der feste Rückstand im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 190° sublimiert. Es wurden 6,4 g (86%) Diamin vom Smp. 142° erhalten. Die Substanz wurde zur Reinigung aus 25 ml Methanol umkristallisiert und in der Kälte abgesaugt: Smp. 144°.

$C_6H_{16}O_2N_2$  (148,20) Ber. N 18,80% Gef. N 18,90% (Titration mit 0,1N HCl)

*Dihydrochlorid:* Eine Probe der freien Base wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert, die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser-Äthanol kristallisiert: Smp. 214°.

$C_6H_{18}O_2N_2Cl_2$  (221,13) Ber. C 32,58 H 8,21 N 12,71% Gef. C 32,45 H 8,37 N 12,57%

b) Durch Reduktion von trans-1,2-Dimethylpiperidazin-4,5-diol: 1,46 g (0,01 Mol) trans-1,2-Dimethylpiperidazin-4,5-diol wurden in 30 ml Wasser in Gegenwart von 1,46 ml RANEY-Nickel in einem 70-ml-Schüttelautoklaven nach Aufpressen von 150 Atm. Wasserstoff 2 Std. bei 100° hydriert. Die stark alkalisch gewordene Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators filtriert und im Vakuum vollständig eingedampft. Der teilweise feste Rückstand wurde mit 5 ml Chloroform bei Zimmertemperatur extrahiert, das darin unlösliche, sehr fein anfallende Diamin abfiltriert und mit etwas Chloroform gewaschen. Es wurden 0,59 g (40%) vom Smp. 141° erhalten. Das Produkt wurde zur Reinigung aus ca. 4 ml Methanol umkristallisiert: Smp. 144°; Misch-Smp. mit nach Methode a) hergestelltem Diamin 144°. Durch Eindampfen der Chloroform-Mutterlauge konnte noch 0,21 g Ausgangsprodukt isoliert werden: Smp. 107° (aus Aceton).

**meso-1,4-Di-methylamino-butan-2,3-diol.** – 1,72 g (0,02 Mol) meso-Butadiendioxid wurden unter Röhren bei 25–30° innerhalb von 15 Min. zu 79,5 g 39-proz. wässrigem Methylamin (1 Mol) getropft. Nach Stehenlassen während 5 Std. wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der feste Rückstand im Hochvakuum bei 140° sublimiert. Es wurden 2,55 g (86%) Diamin erhalten vom Smp. 167°. Die Substanz wurde zur Reinigung aus ca. 35 ml Äthanol umkristallisiert und kalt abgesaugt: Smp. 168°.

$C_6H_{16}O_2N_2$  (148,20) Ber. C 48,62 H 10,88 N 18,90% Gef. C 48,45 H 10,78 N 18,85%

*Dihydrochlorid:* Eine Probe der freien Base wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert, die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser-Äthanol kristallisiert: Smp. 223°.

**erythro-1,3-Di-methylamino-butan-2,4-diol (XIII).** – a) Durch Reduktion von trans-1,2-Dimethyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxy-pyrazolidin (XII): 7,3 g (0,05 Mol) DL-Butadiendioxid-N,N'-Dimethylhydrazin-Addukt wurden in 30 ml Wasser in Gegenwart von 7,3 g RANEY-Nickel in einem 70-ml-Schüttelautoklaven nach Aufpressen von 145 Atm. Wasserstoff 5 Std. bei 100° hydriert. Die Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators filtriert und im Vakuum vollständig eingedampft. Der teilweise feste Rückstand wurde aus 30 ml Toluol kristallisiert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Es wurden 4,9 g (66%) filzige Kristallnadeln vom Smp. 105–106° erhalten. Das Produkt wurde zur Reinigung aus Toluol, dem einige Tropfen Methanol zugefügt wurden, unkristallisiert und im Hochvakuum bei 106° sublimiert: Smp. 110°.

$C_6H_{16}O_2N_2$  (148,20) Ber. C 48,62 H 10,88 N 18,90% Gef. C 48,39 H 10,87 N 18,89%

*Dipikrat:* Aus Wasser, Smp. 165°.

b) Aus 1,3-Dichlorbutan-2,4-diol (XIV) und Methylamin: 1,3-Dichlorbutan-2,4-diol vom Smp. 63° (aus Äther) wurde nach der Methode von EVANS & OWEN synthetisiert<sup>10)</sup>. Eine Lösung von 1,59 g (0,01 Mol) 1,3-Dichlorbutan-2,4-diol in 79,5 g (1 Mol) 39-proz. wässrigem Methylamin wurde 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde im Vakuum vollständig eingedampft und der hochviskose Rückstand in etwas Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde durch eine Säule von 50 ml stark basischem Ionenaustauscherharz Dowex 1 filtriert und

<sup>10)</sup> R. M. EVANS & L. N. OWEN, J. chem. Soc. 1949, 241.

diese mit Wasser bis zur neutralen Reaktion eluiert. Das basische Eluat wurde im Vakuum vollständig eingedampft und der Rückstand destilliert: Sdp. 97–100°/0,1 Torr. Es wurden 1,20 g einer öligen Flüssigkeit erhalten, die beim Kratzen an der Glaswand teilweise erstarrte. Das Destillat wurde in 8 ml Benzol aufgenommen und 4 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dabei fiel das gesuchte Diamin in feinen Nadeln aus. Dieses wurde abgesaugt, mit Benzol gewaschen und getrocknet: 0,20 g (14%), Smp. 103°. Das Produkt wurde zur Reinigung aus Toluol, dem einige Tropfen Methanol zugefügt wurden, umkristallisiert: Smp. 108–109°, Misch-Smp. mit nach Methode a) hergestelltem Diamin: 109°. Auch die IR.-Spektren der beiden Substanzen sind identisch.

Das benzolische Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingedampft und der ölige Rückstand in 20 ml Äthanol aufgenommen. Die alkoholische Lösung wurde unter schwachem Kochen portionenweise mit Pikrinsäure versetzt, bis sich ein pH-Wert von ca. 4 einstellte. Beim Abkühlen kristallisierte das rohe *Dipikrat des erythro-1,2-Di-methylamino-butan-3,4-diols (XV)*. Dieses wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet: 2,71 g, Smp. 166–168°. Kristallisation aus 50 ml Wasser ergab 2,04 g (34%) vom Smp. 182°; Rekristallisation aus Wasser erhöhte den Smp. auf 183°.

$C_{18}H_{22}O_{16}N_8$  (606,44) Ber. C 35,65 H 3,65 N 18,38% Gef. C 35,52 H 3,81 N 18,51%

c) Aus erythro-1,2-Dichlorbutan-3,4-diol (XVI): erythro-1,2-Dichlorbutan-3,4-diol vom Smp. 69° (aus Benzol) wurde nach der Methode von OWEN<sup>11)</sup> hergestellt. Eine Lösung von 1,59 g (0,01 Mol) erythro-1,2-Dichlorbutan-3,4-diol in 77,8 g (1 Mol) 40-proz. wässrigem Methylamin wurde 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung wurde im Vakuum vollständig eingedampft und der Rückstand in etwas Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung wurde durch eine Säule von 50 ml stark basischem Ionenaustauscherharz Dowcx 1 filtriert und diese mit Wasser bis zur neutralen Reaktion eluiert. Das basische Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingedampft und destilliert: Sdp. 100–104°/0,1 Torr. Es wurden 1,16 g einer öligen Flüssigkeit erhalten, die in der Vorlage grösstenteils erstarrte. Das schmierige Produkt wurde in 7 ml heissem Benzol aufgenommen. Beim Abkühlen auf 25° kristallisierte das rohe erythro-1,3-Di-methylamino-butan-2,4-diol in feinen Nadeln aus. Es wurde abgesaugt, mit Benzol gewaschen und getrocknet: 0,68 g (46%), Smp. 104°. Reinigung durch Umkristallisieren aus Methanol-Benzol: Smp. 109°; Misch-Smp. mit nach Methode a) hergestelltem Diamin: 109°. Auch die IR.-Spektren der beiden Produkte sind identisch.

Das benzolische Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingedampft und der ölige Rückstand in 13 ml Äthanol aufgenommen. Die alkoholische Lösung wurde unter schwachem Kochen portionenweise mit Pikrinsäure versetzt, bis sich ein pH-Wert von ca. 4 einstellte. Nach Animpfen kristallisierte das rohe *Dipikrat des erythro-1,2-Di-methylamino-butan-3,4-diols (XV)* schon in der Wärme. Dieses wurde bei 40° abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet: 1,10 g (18%), Smp. 181°. Rekristallisation aus Wasser erhöhte den Smp. auf 183°; Misch-Smp. mit nach Methode b) hergestelltem XV: 183°. Auch die IR.-Spektren der beiden Substanzen sind identisch.

**threo-1,3-Di-methylamino-butan-2,4-diol.** – 3,0 g (0,0205 Mol) meso-Butadiendioxid-N,N'-Dimethylhydrazin-Addukt wurden in 30 ml Wasser in Gegenwart von 3,0 g RANEY-Nickel in einem 70-ml-Schüttelautoklaven nach Aufpressen von 158 Atm. Wasserstoff 5 Std. bei 100° hydriert. Die Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators filtriert und im Vakuum vollständig eingedampft. Der viskose, ölige Rückstand wurde in warmem Benzol aufgenommen und von wenig unlöslichem Material filtriert. Die benzolische Lösung wurde erneut eingedampft, der ölige Rückstand in 40 ml Alkohol aufgenommen und die alkalische Lösung unter schwachem Kochen mit 9,4 g Pikrinsäure neutralisiert. Beim Abkühlen kristallisierte das rohe *Dipikrat* aus der zunächst trüb gewordenen Lösung. Dieses wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet: 9,7 g (78%), Smp. 164–167°. Das Produkt wurde nach Behandlung mit Aktivkohle aus 100 ml Wasser umkristallisiert. Beim Abkühlen setzte die Kristallisation nur langsam ein; Smp. 171–172°.

$C_{19}H_{22}O_{16}N_8$  (606,44) Ber. C 35,65 H 3,65 N 18,38% Gef. C 35,80 H 3,78 N 18,43%

Die freie Base wurde durch Ionenaustausch an Dowex 1 zurückgewonnen und destilliert. In der Vorlage wurde eine farblose, viskose Flüssigkeit erhalten: Sdp. 108°/0,1 Torr;  $n_D^{20} = 1,4903$ .

<sup>11)</sup> L. N. OWEN, J. chem. Soc. 1949, 243.

## SUMMARY

The reaction of butadiene dioxide (DL- and *meso*-) with various hydrazines led to 1:1-adducts having either pyrazolidine or piperidazine structures. Using N,N'-disubstituted hydrazines, pyrazolidine derivatives were obtained with yields of 70–80%, whereas hydrazine itself reacted with DL-butadiene dioxide to give about 20% of *trans*-4,5-dihydroxypiperidazine and a small quantity of *trans*-2,3-*trans*-7,8-tetrahydroxy-10-azaquinolizidine. The five ring closure reaction seems to be a general and preparatively interesting pyrazolidine synthesis. The structure of a representative of the 5- and of the 6-ring system was proven by their conversion into open chain diamines. The constitutions of these diamines were established by independent synthesis or by conversion into known compounds. The assignment of the other 1:1-adducts to the pyrazolidine or to the piperidazine series respectively was carried out by means of NMR.-analysis.

Forschungslaboratorium der DEWEY & ALMY AG, Zürich

### 303. Über die Stereochemie der cyclischen Additionsprodukte von Butadiendioxid mit Hydrazinen

von W. Koch und Hch. Zollinger

(25. IX. 63)

Wir berichten im folgenden über Kernresonanz-Untersuchungen an den von MEYER & GABLER<sup>1)</sup> gefundenen cyclischen Additionsverbindungen von Butadiendioxid mit Hydrazinen. Die Ähnlichkeit der C–C- mit den C–N-Kernabständen (C–C = 1,54 Å und C–N = 1,47 Å) und -Valenzwinkeln ( $\text{C} \curvearrowright \text{C} = 109^\circ 28'$  und  $\text{C} \curvearrowright \text{N} = 109^\circ$ ) lässt vermuten, dass die neuen Piperidazin- und Pyrazolidin-Derivate gemäss den Gesetzen der alicyclischen Stereochemie aufgebaut sind. Die enge Verwandtschaft ergibt sich natürlich auch beim Vergleich von Stereomodellen.

Zur Untersuchung der Konfigurations- und Konstitutionsverhältnisse schien uns deshalb die Kernresonanz-Spektroskopie geeignet.

#### A. Sechsringstrukturen (Piperidazin-4,5-diol und seine Derivate)

Auf Grund der Symmetrieeigenschaften sind prinzipiell nur 2 Sesselkonstellationen<sup>2)</sup> zu erwarten, wenn die äquatorialen Substituenten durch interne Rotation in die axiale Lage geklappt werden und umgekehrt (s. Fig. 1).

Alle unsere Spektren zeigten bei hohem Feld die äquivalenten Resonanzsignale der Kohlenstoff- und Stickstoff-Substituenten; für unsere 1,2,4,5-tetrasubstituierten Verbindungen konnten demzufolge 2 konformere Paare aufgeschrieben wer-

<sup>1)</sup> H. R. MEYER & R. GABLER, *Helv.* **46**, 2685 (1963).

<sup>2)</sup> Auf die Besprechung der beiden energetisch ungünstigen Wannenkonstellationen kann verzichtet werden.