61. Synthetische Versuche der Diaminohydrocarbostyryl mit Diketopiperazinmethode. — Untersuchungen über amyostatische Gifte.

(IV. Mitteilung.)

Von Takaoki SASAKI und Hidenosuke UEDA.

Sasaki-Laboratorium, Tokyo.

(Comm. by T. SASAKI. M.I.A., July 12, 1939.)

In der Sitzung am 12. Mai des Jahres berichtete Sasaki eine von H. Ueda präsentierte Abhandlung. Ueda stellte nämlich durch Nitrierung und Reduktion 3.6.8-Triaminohydrocarbostyryl aus 3-Aminohydrocarbostyryl, 6-, 6.8- und weiterhin 3.6.8-Aminohydrocarbostyryl aus Hydrocarbostyryl dar. Die Konstitutionsermittlung wurde durch die Ueberführung der Nitrokörper in die entsprechende Mono- und Dinitro-anthranil- resp. salicylsäure mittelst der Chromsäure- und Kaliumpermanganat-oxydation und der darauf folgenden Alkalibehandlung erbracht.¹⁾ Polyaminohydrocarbostyryl durch die Diketopiperazinmethode mit Polynitrobenzaldehyd, welches eine Nitrogruppe in der Orthostellung hat, darzustellen, ist zwar konstitutionell ganz durchsichtig und auch methodisch einfach, erleidet aber wegen der Explosionsgefahr starke Einschränkung bei der praktischen Durchführung. Da die Synthese der 3.5- und 3.7-Diaminohydrocarbostyryle durch Nitrierung von 3-Aminohydrocarbostyryl schwer zugänglich ist, haben wir sodann 2.4-Dinitro- und 2.6-Dinitrobenzaldehyd dargestellt und mittelst der Glycinanhydridmethode²⁾ 3.5- (II) bzw. 3.7-Diaminohydrocarbostyryl (IV) zu synthetisieren versucht. Da die Reaktion zu energisch verlief und die Explosionsgefahr immerhin zu befürchten war, mussten wir statt des Glycinanhydrids sein Diacetylkörper³⁾ und darauf auch zwecks der Moderierung der Reaktion unter Zusatz von Toluol eventuell Xylol oder Amylalkohol verwenden. 2.4-Dinitrobenzaldehyd⁴⁾ wurde nach Sachs durch Kondensation des 2.4-Dinitrotoluols mit p-Nitroso-dimethylanilin und darauf folgende Spaltung dargestellt. Da 2.6-Dinitrotoluol mit p-Nitroso-dimethylanilin schwer auf die Kondensation eingeht, wurde er nach Auwers und Frese⁵⁾ dargestellt. Somit wurde zwei Diaminokörper wie folgt synthetisiert:

1) H. Ueda: Proc. **15** (1939), 148.

2) T. Sasaki: Ber. Dtsch. chem. Ges. **54** (1921), 163.

3) H. Ueda: Journ. chem. Soc. Jap. **50** (1929), 502.

4) F. Sachs u. R. Kempf: Ber. Dtsch. chem. Ges. **35** (1902), 1228.

5) K. Auwers u. E. Frese: Ber. Dtsch. chem. Ges. **58** (1925), 1369.

Die amyostatische Wirkung des 3-Aminohydrocarbostyryls ist auch durch die weitere Einführung der Aminogruppe in die 5- resp. 7-Stellung verdeckt, was auch bei 3,6- und 3,6,8-Aminohydrocarbostyryl beobachtet wurde. Auf Nitrierung und Reduktion von 3,5- resp. 3,7-Diaminohydrocarbostyryl, um weitere Polyaminohydrocarbostyryle zu synthetisieren, verzichten wir vorläufig bis auf ein eventuelles Bedürfnis bei unserer biologischen Untersuchung.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von dl-3,7-Diaminohydrocarbostyryl. (IV)

Kondensation des Diacetylglucanhydrids mit 2,4-Dinitrobenzaldehyd. — Bis-(2,4-Dinitrobenzal)-diketopiperazin. (III)

2.0 g Diacetylglucanhydrid und 5.0 g 2,4-Dinitrobenzaldehyd wurden mit 2.4 g wasserfreiem Natriumacetat, 0.8 ccm Pyridin und 3.0 ccm Toluol gut gemischt, 4 Stdn. im Ölbad auf 130–135° erhitzt. Die gelbbraunliche Reaktionsmasse wurde mit heissem Eisessig verrührt und abgesaugt, mit Eisessig sorgfältig gewaschen. Das von neuem mit Alkohol gewaschene bräunlichgelbe Pulver wog 4.0 g, mithin 85% d. Th. Das Kondensationsprodukt ist unlöslich in gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln.

Der 2,4-Nitrokörper gibt nach Befeuchten mit Alkohol durch Zutropfen von Kalilauge eine violette, mit Aceton und Natronlauge eine indigoblaue Farbenreaktion. (Vergl. unten 2,6-Nitrokörper.)

Zur Analyse wurde die Substanz mit heissem Eisessig verrührt und schliesslich mit Alkohol und Äther gewaschen, bei 100° getrocknet.

0.0657 g Sbst.: 0.1114 g CO₂, 0.0138 H₂O. — 0.0474 g Sbst.: 7.1 ccm N (11°, 761 mm).

C₁₈H₁₀O₁₀N₆. Ber. C 45.94, H 2.14, N 17.88. Gef. C 46.24, H 2.35, N 17.84.

Reduktion und Spaltung des Bis-(2,4-Dinitrobenzal)-diketopiperazins.
Bildung des 3,7-Diaminohydrocarbostyryls.

5.0 g 2,4-Dinitrokörper wurden mit 60 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1.7) und 2.5 g rotem Phosphor versetzt. Das Gemisch wurde 3 Stdn. unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit Wasser verdünnt und filtriert. Der sodann unter vermindertem Druck abdestillierte Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit einem Überschuss von basischem Bleiacetat versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und sorgfältig mit heissem Wasser gewaschen. Das ganze Filtrat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde von neuem in Wasser gelöst und mit Schwefelwasserstoff entbleit. Das Filtrat wurde sodann unter Zusatz der verdünnten Salzsäure auf dem Wasserbad abgedampft. 3.6 g Kristalle wurden dabei gewonnen, mithin 67% d. Th.

Zur Reinigung wurden sie von neuem in Wasser gelöst, mit Tier-

kohle behandelt und filtriert. Aus dem unter Zusatz des Alkohols stehengelassenen Filtrate schieden sich farblose, schuppenförmige Krystalle aus.

0.0508 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 6.0 ccm n_{10}^D NH_3 — 0.0712 g Sbst.: 0.0805 g AgCl .
 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{Cl}_2$. Ber. N 16.81, Cl 28.36. Gef. N 16.56, Cl 27.97.

Zur Darstellung der freien Base wurde das Chlorhydrat in wenig Wasser aufgelöst und unter starker Kühlung mit Natronlauge versetzt. Die ausgeschiedene Base wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die farblosen, feinen Krystallnadeln schmolzen bei 207°. Die Substanz ist löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, wenig löslich in Äther und Chloroform.

Der wie üblich dargestellte farblose, schuppenförmige Dibenzoylkörper schmolz bei 285–286°. Die Substanz ist löslich in Eisessig, wenig in Alkohol, unlöslich in Wasser, Chloroform und Aceton.

0.0551 g Sbst.: 0.1439 g CO_2 , 0.0261 g H_2O . — 0.0762 g Sbst.: 7.0 ccm N (13°, 762.2 mm).
 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$. Ber. C 71.66, H 4.97, N 10.91. Gef. C 71.23, H 5.30, N 10.86.

Der Diacetylkörper liess sich aus dem salzsauren Salze durch abwechselnden Zusatz von Essigsäureanhydrid und Natronlauge unter starker Schütterung fast quantitativ gewonnen. Das farblose feine Krystallpulver schmolz bei 293° unt. Zers. Die Substanz ist leicht löslich in Eisessig, wenig in Alkohol, fast unlöslich in Wasser.

Zur Analyse wurde die Substanz aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bei 100° getrocknet:

0.0504 g Sbst.: 0.1102 g CO_2 , 0.0278 g H_2O . — 0.0459 g Sbst.: 6.65 ccm N (25°, 763.7 mm).
 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$. Ber. C 59.74, H 5.79, N 16.09. Gef. C 59.65, H 6.17, N 16.26.

Darstellung von dl-3.5-Diaminohydrocarbostyryl. (II)

Kondensation des Diacetylglycinanhydrids mit 2.6-Dinitrobenzaldehyd. — Bis-(2.6-dinitrobenzal)-diketopiperazin. (I)

2.0 g Diacetylglycinanhydrid und 5.0 g 2.6-Dinitrobenzaldehyd wurden mit 1.0 ccm Diäthylamin und 3.0 ccm Toluol gut gemischt, 4 Stdn. im Ölbad auf 130–140° erhitzt. Das kondensationsprodukt wurde sorgfältig mit Eisessig, sodann mit Alkohol und Äther gewaschen, wog trocken 1.5 g, mithin 31.5% d. Th. Das gelbbraunliche Pulver hat etwas grünen Farbenton, unlöslich in gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Die Substanz gibt mit Alkohol und Kalilauge eine bräunliche Farbenreaktion. (Vergl. 2.4-Dinitrobenzalkörper.)

0.0456 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.0771 g CO_2 , 0.0098 g H_2O . — 0.0369 g Sbst.: 5.9 ccm N (25.5°, 763.3 mm). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_{16}\text{N}_6$. Ber. C 45.94, H 2.14, N 17.88. Gef. C 46.11, H 2.41, N 17.89.

Reduktion und Spaltung des Bis-(2.6-dinitrobenzal)-diketopiperazins zu 3.5-Diaminohydrocarbostyryl.

3.0 g Bis-(dinitrobenzal)-Körper wurden mit 30.0 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1.7) und 1.0 g rotem Phosphor versetzt, unter Rückflusskühlung gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit Wasser verdünnt. Dabei blieb viel dunkelbräunliche Masse ungelöst zurück. Aus dem Filtrate wurde Dichlorhydrat in derselben Weise wie bei der Darstellung des 3.7-Diaminokörpers gewonnen. Die Ausbeute ist sehr noch zu wünschen übrig, betrug 0.8 g.

Zur Analyse wurde die Substanz aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bei 100° getrocknet:

0.0509 g Sbst.: 6.1 ccm n_{10}^D NH_3 . $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{Cl}_2$. Ber. N 16.81. Gef. N 16.80.

3.5-Diacetylkörper wurde aus dem Dichlorhydrat in derselben Weise wie bei der Darstellung des 3.7-Diacetylkörpers gewonnen. Die farblose krystalline Substanz zersetzt sich bei ca. 325°, löslich in Eisessig und Alkohol.

Zur Analyse wurde die Substanz aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bei 100° getrocknet:

0.0466 g Sbst.: 0.1016 g CO_2 , 0.0249 g H_2O . — 0.0437 g Sbst.: 6.0 ccm N (18°, 761.3 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$. Ber. C 59.74, H 5.79, N 16.09. Gef. C 59.46, H 5.98, N 16.25.