

G = μg K-Sorbat*)	E = E ₅₃₂ —E ₇₀₀ d = 1 cm	$\frac{E \cdot 1000}{G}$
2	0,135; 0,145	67,5; 72,5
3	0,205; 0,205	68,5; 68,5
4	0,265; 0,280	66,0; 70,0
5	0,350; 0,340	70,0; 68,0
6	0,405; 0,405	67,5; 67,5
	0,410; 0,420	68,5; 70,0
7	0,495; 0,500	70,5; 71,5
8	0,525; 0,540	65,5; 67,5
10	0,665; 0,690	66,5; 69,0
		Ergebnis = 68,5 ± 0,5

*) Chromatographiert und zur Reaktion gebracht.

Der mittlere Fehler der Einzelmessung beträgt 1,87, der des Mittelwertes 68,5 beträgt 0,44.

Berechnung

$$\text{Aufgetragene Menge K-Sorbat in } \mu\text{g} = \frac{E_{532} - E_{700} \cdot 100}{6,85 \cdot d}$$

$$\text{Aufgetragene Menge Sorbinsäure in } \mu\text{g} = \frac{E_{532} - E_{700} \cdot 100}{9,17 \cdot d}$$

Anschrift: Dr. K. H. Müller, 87 Würzburg, Steinbachtal 43.

[Ph 255]

G. Zinner und R. Moll

Synthesen in der Reihe der 3,5-Dioxo-isoxazolidine

23. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate¹⁾

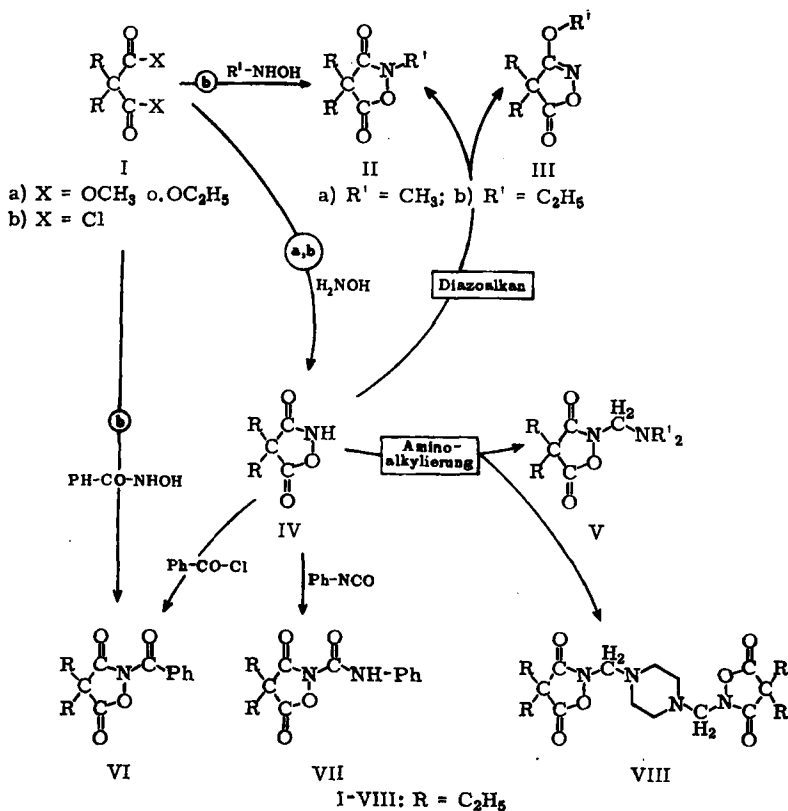
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 7. Oktober 1965)

Diäthylmalonsäure-dialkylester lassen sich mit überschüssigem Hydroxylamin zu 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin umsetzen, dessen NH-Gruppe acyliert und aminoalkyliert werden kann. Bei der Umsetzung mit Diazoalkanen entsteht dagegen ein Gemisch der isomeren N- und O-Alkylierungsprodukte. Die N-Alkyl- und -Acylderivate können durch Einwirkung von Diäthylmalonylchlorid auf N-Alkylhydroxylamine bzw. Hydroxamsäuren erhalten werden. Reduktion mit Lithiumalanat führt unter Ringaufspaltung zu Derivaten des 3-Hydroxylaminopropanol-(1).

¹⁾ a) 20.—27. Mitt.: G. Zinner und Mitarb. in Chem. Ber., Arch. Pharmaz. und Pharmazie (im Druck); b) 19. Mitt.: G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. 293, 580 (1965).

Das Ringsystem der 3,5-Dioxo-isoxazolidine, welches wegen seiner Isosterie zu einigen pharmazeutisch verwendeten Heterocyclen²⁾ Beachtung verdient, wurde erst kürzlich beschrieben⁴⁾; die Herstellung erfolgte durch Einwirkung von Malonylchlorid und seinen mono- und disubstituierten Derivaten auf Hydroxylamin und N-substituierte Hydroxylamine. Das dabei als „um 20°“ schmelzende Verbindung erwähnte 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IV) haben wir nun in analysenreinem Zustand mit Schmp. 24–25° erhalten und konnten es i. Vak. unzersetzt destillieren. Die Darstellung erfolgte sowohl aus Diäthylmalonylchlorid (Ib), Hydroxyl-



²⁾ Beispiele: 2,4-Dioxo-imidazolidin (Hydantoin); 2,4-Dioxo-oxazolidin (Grundkörper des Trimethadions und Paramethadions); 2,4-Dioxo-pyrazolidin (Grundkörper des Phenylbutazons, Oxyphenbutazons, Sulfinpyrazons und Phenopyrazons); 2,5-Dioxo-pyrrolidin (Succinimid, Grundkörper des Methsuximids und Ethosuximids), 2,4-Dioxo-pyrrolidin, 3,5-Dioxo-1,2,4-triazolidin (Urazol), 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin³⁾ 1b).

³⁾ G. Zinner, *Naturwissenschaften* 46, 14 (1959); *Arch. Pharmaz.* 294, 765 (1961); *Arch. Pharmaz.* 296, 420 (1963).

⁴⁾ Haco A. G. (M. Matter und H. Gerber), U. S. Pat. Nr. 3007936 v. 7. 11. 1961; C. A. 56, 5970 h (1962). Anmerkung bei der Korrektur: S. a. K. Michel, H. Gerlach-Gerber, Ch. Vogel und M. Matter, *Helv. chim. Acta* 48, 1973 (1965).

amin und Triäthylamin als auch ausgehend von Diäthylmalonsäureestern (Ia) entsprechend einer *Conrad-Zart-Synthese*⁵⁾, hier mit überschüssigem Hydroxylamin und Natriumäthylat; dabei ist es nicht notwendig, isolierte Hydroxylaminbase einzusetzen, denn es genügt, die aus dem Hydrochlorid mit Natriumäthylat erhaltene Lösung zu nehmen.

Über die Aminoalkylierung des 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidins (IV) mit Formaldehyd und Morpholin bzw. Piperazin zu V und VIII haben wir bereits berichtet⁶⁾. Sie erfolgt, wie auch das IR-Spektrum zeigt, eindeutig am Stickstoffatom. Alkyliert man dagegen mit Diazoalkanen, so erhält man in sehr guten Ausbeuten scharf siedende Substanzen mit den erwarteten Analysendaten, die jedoch im Gaschromatogramm die Anwesenheit von 2 Stoffen zu erkennen geben. Auch die IR-Spektren (vom Methylierungsprodukt in Abb. 2) zeigen sowohl die bei N-Alkylierung zu II zu erwartenden beiden, dem Ausgangsstoff IV (Abb. 1) entsprechenden C=C-Banden, als auch eine neue Bande bei $6,2\mu$, welche der C=N-Doppelbindung in einem O-alkylierten Derivat des Typs III zuzuordnen ist. Wie die Gaschromatogramme zeigen, entstehen mit Diazoäthan annähernd gleiche Mengen beider Verbindungstypen, mit Diazomethan ist dagegen die N-Alkylierung bevorzugt. Durch präparative Gaschromatographie konnten wir bisher nur die N-Alkyl-Verbindungen (II), die die kürzeren Retentionszeiten besitzen, rein abtrennen; sie sind IR-identisch mit den aus Diäthylmalonylchlorid (Ib) und N-Alkylhydroxylaminen erhaltenen 2-Alkyl-3,5-dioxo-isoxazolidinen (II; IR-Spektrum der Methyl-Verbindung Abb. 3). Die jeweils zweite im Gaschromatographen anfallende Substanz erwies sich im IR-Spektrum noch als Gemisch, jedoch mit starker Anreicherung der O-Alkyl-Verbindung III.

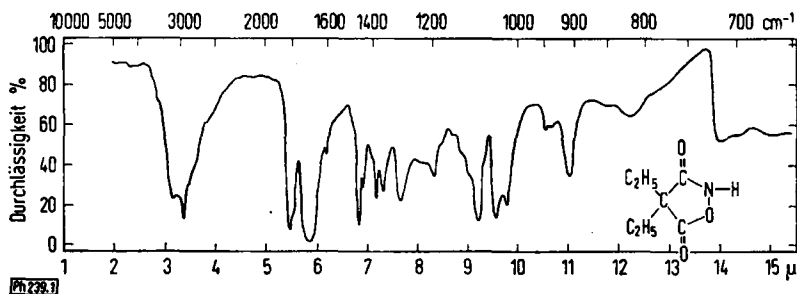
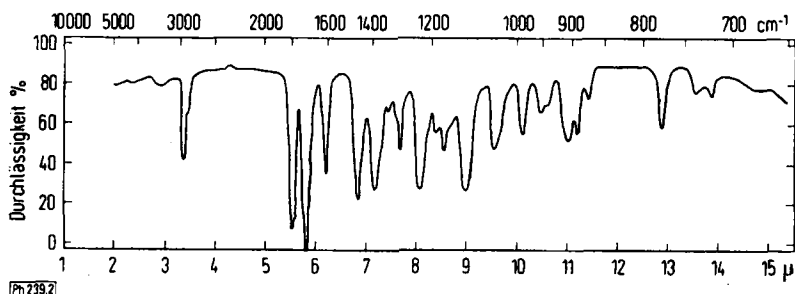


Abb. 1. IR-Spektrum von 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IV)

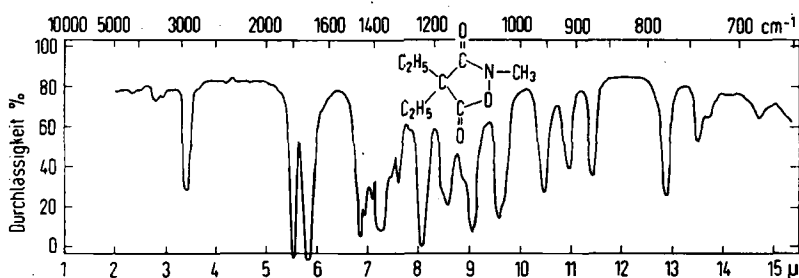
⁵⁾ M. Conrad und A. Zart, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2282 (1906) haben 1-Phenyl-3,5-dioxo-pyrazolidine aus Phenylhydrazin und Malonestern bei Gegenwart von Natriumalkoholat, Natriumamid oder metallischem Natrium hergestellt; in der Folgezeit wurde dieses Verfahren mehrfach angewandt, z. B. gelangt H. Rukkopf, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 820 (1940), auf diese Weise ausgehend von Hydrazinhydrat zu 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin.

⁶⁾ G. Zinner, R. Moll, B. Böhlke, R.-O. Weber und W. Deucker, Arch. Pharmaz. 299, 222 (1966).



Ph 239.2

Abb. 2. IR-Spektrum des Reaktionsproduktes von IV mit Diazomethan, Sdp._{0,01} 43° (Gemisch von IIa und IIIa)



Ph 239.3

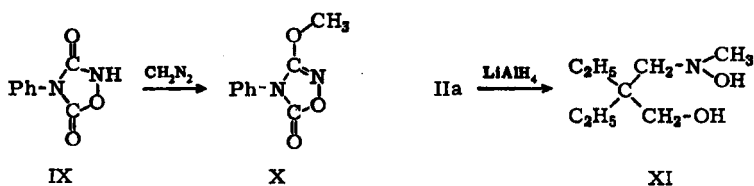
Abb. 3. IR-Spektrum von 2-Methyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IIa), Sdp._{0,01} 43°

Bei dem 4-Phenyl-Derivat IX des dem Grundring des 3,5-Dioxo-isoxazolidins azalogen 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidins wurde nach der Behandlung mit Diazomethan nur das O-Methyl-Derivat X gefaßt, welches sich in den physikalischen Eigenschaften jedoch stärker von der auf anderem Wege erhaltenen N-Methyl-Verbindung unterscheidet (Schmp. 79—80° (X) und 99°)^{1b}).

Acylierungen von IV erfolgten glatt am Stickstoffatom: mit Phenylisocyanat erhielten wir die Phenylcarbamoyl-Verbindung VII und mit Benzoylchlorid die Benzoyl-Verbindung VI, die sich auch durch Diäthylmalonylierung von Benzhydroxamsäure herstellen ließ.

Nach der Reduktion des 2-Methyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidins (IIa) mit Lithiumalanat isolierten wir ein Reaktionsprodukt, das eine starke TTC-Reaktion⁷⁾ zeigt und dessen IR-Spektrum keine Carbonylbanden mehr aufweist. Die Analyse bestätigt die daraus zu folgernde Struktur XI eines N-Methyl-2,2-diäthyl-3-hydroxylamino-propanol-(1).

⁷⁾ Nicht-O-substituierte Hydroxylamine reduzieren Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) zu Triphenylformazan; vgl. G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz. 299, 166 (1966).



Beschreibung der Versuche

1. 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IV)

a) 4,6 g Natrium (0,2 gAt) wurden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 43,2 g Diäthylmalonsäurediäthylester (0,2 Mol), bzw. 37,8 g Diäthylmalonsäuredimethylester (0,2 Mol) und 13,2 g Hydroxylamin (0,4 Mol) versetzt. An einer absteigenden Brücke destillierte man den Alkohol ab, erhitze das Reaktionsgemisch 2 Std. in einem Ölbad von 180—200° am Rückflußkühler, schüttelte nach dem Erkalten mit 100 ml Äther und 200 ml Wasser und trennte die Ätherschicht mit unumgesetztem Diäthylmalonsäureester ab. Die wäßrige Lösung säuerte man mit HCl an, wobei sich ein braunes Öl absetzte, welches mit Äther ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Entfernen des Äthers destilliert wurde. Sdp._{0,01} 85°, Schmp. 24—25°; Ausbeute 11,3 g (36% d. Th.).

$C_7H_{11}NO_3$ (157,2)

Ber.: C 53,49 H 7,05 N 8,91

Gef.: C 53,36 H 7,56 N 8,79

b) Zu einer Anschwemmung von 27,8 g Hydroxylammoniumchlorid (0,4 Mol) in 50 ml Äthanol ließ man bei Feuchtigkeitsausschluß unter kräftigem Rühren und guter Eiskühlung eine konz. Lösung von 13,8 g Natrium (0,6 gAt) in Äthanol langsam zutropfen, trennte nach 2stdg. Weiterführen das ausgefallene NaCl ab und wusch mit Äthanol nach. Die erhaltene Lösung wurde mit 43,2 g Diäthylmalonsäurediäthylester (0,2 Mol) bzw. 37,8 g Diäthylmalonsäuredimethylester (0,2 Mol) versetzt und nach dem Abdestillieren des Alkohols wie unter a) beschrieben weiterverarbeitet. Physikalische Daten und IR-Spektrum übereinstimmend mit der nach a) erhaltenen Substanz; Ausbeute 9,4 g (30% d. Th.).

c) In die Lösung von 19,7 g Diäthylmalonylchlorid (0,1 Mol) in 100 ml Dioxan ließ man bei Feuchtigkeitsausschluß unter Wasserkühlung und kräftigem Rühren eine Lösung von 3,3 g Hydroxylamin (0,1 Mol) und 20,2 g Triäthylamin (0,2 Mol) in 160 ml Dioxan langsam zutropfen, rührte noch 3 Std. bei Raumtemperatur weiter, trennte das ausgefallene Triäthylammoniumchlorid ab und wusch mehrmals mit Äther nach. Die vereinigten Auszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt; bei der Destillation erhielt man eine Substanz, deren physikalische Daten und IR-Spektrum mit der nach a) erhaltenen übereinstimmen; Ausbeute 8,4 g (53% d. Th.).

2. 2-Methyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IIa)

Unter kräftigem Rühren und Eiskühlung gab man 4,2 g N-Methylhydroxylammoniumchlorid (50 mMol) in 40 ml Triäthylamin, versetzte nach 15 Min. mit 100 ml absol. Äther und ließ unter Feuchtigkeitsausschluß, weiterer Eiskühlung und Rühren 9,9 g Diäthylmalonylchlorid (50 mMol) in absol. Äther langsam zutropfen. Nach 2stdg. Weiterführen bei Raumtemperatur wurde das ausgefallene Triäthylammoniumchlorid abgetrennt und mehrmals mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen trocknete man über Natriumsulfat und destillierte den nach Entfernen des Äthers verbleibenden Rückstand. Sdp._{0,01} 43°, n_D^{20} 1,4502; Ausbeute 6,8 g (80% d. Th.).

$C_8H_{13}NO_3$ (171,2)

Ber.: C 56,13 H 7,65 N 8,18

Gef.: C 56,30 H 7,73 N 8,20

3. 2,4,4-Triäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IIb)

Wie unter 2. beschrieben aus 4,9 g N-Äthylhydroxylammoniumchlorid (50 mMol). Sdp._{0,01} 50–51°, n_D²⁰ 1,4489; Ausbeute 8,4 g (91% d. Th.).

C ₉ H ₁₅ NO ₂ (185,2)	Ber.: C 58,35	H 8,15	N 7,56
	Gef.: C 58,35	H 8,07	N 7,71

4. Umsetzung von 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IV) mit Diazomethan

Zu einer Lösung von 7,9 g IV (50 mMol) in 20 ml absol. Äther wurde unter Eiskühlung so lange eine ätherische Lösung von Diazomethan zugetropft, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat und sich das Reaktionsgemisch anhaltend gelb färbte. Anderntags brachte man i. Vak. zur Trockne und destillierte den Rückstand. Das Destillat ging einheitlich mit Sdp._{0,01} 43° über, n_D²⁰ 1,4443; Ausbeute 7,5 g (88% d. Th. ber. auf eine Methylgruppe).

C ₈ H ₁₃ NO ₂ (171,2)	Ber.: C 56,13	H 7,65	N 8,18
	Gef.: C 56,30	H 7,77	N 8,17

Das GC (Säule Ucon LB-550 x, Helium, 150°) zeigte die Anwesenheit von 2 Substanzen im Verhältnis 7,1 : 4,0, von denen die erste die Reaktionszeit des 2-Methyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidins (IIa) besaß und sich nach präparativer Abtrennung durch gleiche physikalische Eigenschaften und gleiches IR-Spektrum als identisch damit erwies.

5. Umsetzung von 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IV) mit Diazoäthan

Wie unter 4. beschrieben aus 5,2 g IV (33 mMol). Man erhielt ein einheitliches Destillat mit Sdp._{0,01} 50–51°, n_D²⁰ 1,4420; Ausbeute 5,1 g (84% d. Th., ber. auf eine eingetretene Äthylgruppe).

C ₉ H ₁₅ NO ₂ (185,2)	Ber.: C 58,35	H 8,16
	Gef.: C 58,44	H 7,71

Das GC (Säule Ucon LB-550 x, Helium, 150°) zeigte die Anwesenheit von 2 Substanzen im Verhältnis 5,5 : 6,1, von denen die erste die Retentionszeit des 2,4,4-Triäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidins (IIb) besaß und sich nach präparativer Abtrennung durch gleiche physikalische Eigenschaften und gleiches IR-Spektrum als identisch damit erwies.

6. 2-Phenylcarbamoyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (VII)

Die Lösung von 0,79 g 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (5 mMol) in 5 ml Chloroform erwärmte man nach Zugabe von 0,60 g Phenylisocyanat (5 mMol) 1 Std. rückfließend auf dem Wasserbad, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., wusch den festen Rückstand mehrmals mit Petroläther und kristallisierte aus Äthanol um. Schmp. 69–70°; Ausbeute 1,0 g (72% d. Th.).

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (276,3)	Ber.: C 60,86	H 5,84	N 10,14
	Gef.: C 61,01	H 5,99	N 10,27

7. 2-Benzoyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (VI)

a) Zur Lösung von 0,52 g 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (3,3 mMol) in 5 ml Pyridin gab man unter Eiskühlung tropfenweise 0,47 g Benzoylchlorid (3,3 mMol), schüttelte mehrere Min. und stellte dann das Reaktionsgemisch 10 Min. auf das Wasserbad. Nach Zusatz von 60 ml Wasser zur eisgekühlten Lösung schied sich ein farbloses Öl ab, das durch Reiben mit einem Glasstab unter Wasser erstarrte. Die feste Substanz wurde abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, im Vakuumexsikkator getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 86–87°; Ausbeute 0,8 g (91% d. Th.).

C ₁₄ H ₁₈ NO ₄ (261,3)	Ber.: C 64,36	H 5,79	N 5,36
	Gef.: C 64,70	H 6,19	N 5,25

b) In die Lösung von 1,37 g Benzhydroxamsäure (10 mMol) in 10 ml Pyridin ließ man unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsausschluß und kräftigem Rühren 2,00 g Diäthylmalonylchlorid (10 mMol) zutropfen, rührte noch 1 Std. bei Raumtemperatur weiter und gab dann unter Eiskühlung 100 ml Wasser hinzu. Aufarbeiten wie unter a) beschrieben. Schmp. 86–87°; Ausbeute 2,3 g (88% d. Th.). Das IR-Spektrum stimmte mit dem der nach a) gewonnenen Substanz überein.

8. Reduktion von 2-Methyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (IIa) mit Lithiumalanat zu N-Methyl-3-hydroxylamino-2,2-diäthyl-propanol-(1) (XI)

Zu 19,0 g Lithiumalanat (0,5 Mol) in 400 ml absol. Äther wurden bei Feuchtigkeitsausschluß und Eiskühlung unter kräftigem Rühren 34,3 g IIa (0,2 Mol) in 100 ml absol. Äther langsam zugetropft. Man rührte noch 2 Std. bei Raumtemperatur und weitere 2 Std. unter schwachem Rückfluß, dann tropfte man unter Eiskühlung vorsichtig 36 ml Wasser (2 Mol) hinzu, ließ das Reaktionsgemisch stehen, trennte anderntags die ausgefallenen Hydroxide ab, wusch mehrmals mit Äther nach, trocknete die vereinigten Filtrate über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand destillierte mit Sdp._{0,01} 79–80° und zeigte eine positive TTC-Reaktion⁷⁾, n_D^{20} 1,4646; Ausbeute 21,4 g (63% d. Th.).

$C_8H_{19}NO_2$ (161,3)

Ber.: C 59,59

H 11,88

N 8,69

Gef.: C 60,22

H 11,33

N 8,89

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 33 Braunschweig, Beethovenstr. 55.

[Ph 239]

Probleme des Arzneibuches

H. Böhme

Zur Bestimmung von Erstarrungstemperaturen im Deutschen Arzneibuch, 7. Ausgabe

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 20. August 1965)

Der für das DAB 7 zur Bestimmung von Erstarrungspunkten vorgeschlagene Apparat wird beschrieben und die Genauigkeit der damit erhaltenen Werte diskutiert.

Für einheitliche Substanzen ist die Temperatur des Phasengleichgewichtes festflüssig charakteristisch, die man je nach der Bestimmungsart als Schmelzpunkt oder Erstarrungspunkt bezeichnet. Die experimentelle Ermittlung des letzteren erfolgt durch Temperaturmessung der sich abkühlenden Schmelze. Trägt man die abgelesenen Werte graphisch gegen die Zeit auf, so gibt sich der Erstarrungspunkt durch einen Knick der Abkühlungskurve zu erkennen; man beobachtet, daß die Temperatur während der sogenannten Haltezeit konstant bleibt — bedingt durch die