

*S. dulcamara* var. *macrocarpum* „Herkunft Leiden“ (violettblühend)

Aus 50 g Rohalkaloidextrakt wurden nach Hydrolyse 3,8 g Aglykon und hieraus 1,4 g (0,01% des Kraut-Frischgew.) Steroidalkaloidfraktion vom Schmp. 199–206° gewonnen; Rf 0,10 (Hauptkomponente), 0,15 und 0,41. Umkristallisation aus Methanol/Wasser sowie Aceton/Hexan erhöhte den Schmp. auf 207–212°. Nach IR-Spektrum und DC Soladulcin (I), Solasodin (III) und wenig Tomatid-5-en-3- $\beta$ -ol (V).

Die Sapogeninfraktion (1,0 g, 0,01% des Frischgew.) wurde aus Methanol umkristallisiert: Plättchen vom Schmp. 187–188,5°,  $[\alpha]_D^{25}$  – 71,3° (c = 0,45), nach dem IR-Spektrum wahrscheinlich vorwiegend Tigogenin (II).

*S. dulcamara* var. *alba* „Herkunft Forchheim“ (violettblühend)

100 g Rohalkaloidextrakt lieferten nach Hydrolyse 1,1 g stark verunreinigtes Aglykon, aus dem 0,7 g (0,01% des Kraut-Frischgew.) Steroidalkaloid vom Schmp. 204–209° und Rf 0,10 und 0,15 gewonnen wurden: Nach DC Solasodin (III) und Tomatid-5-en-3- $\beta$ -ol (V).

In der ebenfalls stark verunreinigten Sapogeninfraktion (0,09 g, 0,001% des Frischgew.) ließ sich im DC eine Substanz vom Rf 0,41 nachweisen.

Anschrift: Dr. habil. K. Schreiber, Gatersleben (Kreis Aschersleben).

[Ph 079]

2441. K. Bodendorf und H. Towliati\*)

## Über die Darstellung von Imidazol- und Oxazol-derivaten durch Oximkondensationen

Aus dem Pharmaz.-chem. Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 28. August 1964)

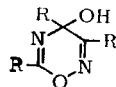
An mehreren Beispielen wird gezeigt, daß die Kondensation von Isonitrosoketonen mit Aldoximen zu Imidazolderivaten mit N-Oxid-Struktur (I–V) führt. Mit aromatischen Aldehyden geben Isonitrosoketone Oxazol-N-Oxide (VI). Die N-Oxid-Struktur wird auf verschiedene Art bewiesen.

Eine kürzlich erschienene Notiz von *Wright*<sup>1)</sup> „Die Reaktion zwischen 2,3-Butandion-monoxim und Aldehydoximen“ veranlaßt uns, über ausführlichere Untersuchungen auf diesem Gebiet zu berichten. In anderem Zusammenhang benötigten wir Phenylmethyl-glyoxal, das wir aus Isonitrosopropiophenon mit Formaldehyd in salzsaurer alkoholischer Lösung darstellten. Die Ausbeuten ließen sich dabei nicht über 50% steigern, und als Nebenprodukt wurde das Hydrochlorid einer Base I der analytischen Zusammensetzung  $C_{10}H_{10}N_2O_2$  erhalten, die offenbar aus Isonitrosopropiophenon und Formaldehydoxim unter Wasseraustritt entstanden war, denn diese Komponenten ergaben unter den gleichen Bedingungen die Base I

\*) Aus der Dissertation *H. Towliati*, T. H. Karlsruhe 1964.

<sup>1)</sup> *John B. Wright*, J. org. Chemistry 29, 1620 (1964).

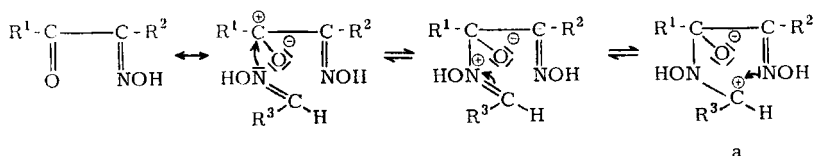
in 85proz. Ausbeute. Kondensationen von Isonitrosoketonen mit Aldoximen waren bereits von *Diels* und *van der Leeden*<sup>2)</sup> untersucht worden, die die Reaktionsprodukte als Oxidiazinderivate ansprachen:



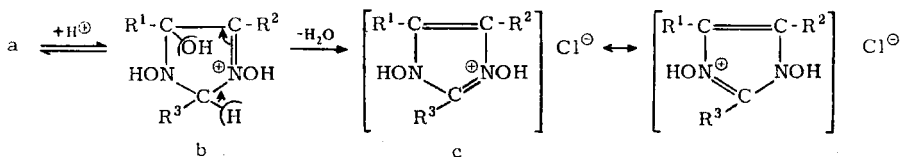
Die Untersuchungen wurden später von *Cusmano*<sup>3)</sup> wieder aufgenommen, der auch die *Diels*sche Formulierung benutzte, obwohl seine Ergebnisse damit nicht in Einklang stehen.

Wir hatten die Untersuchungen an größerem Material bereits 1960 begonnen und dabei die in Tab. 1 angegebenen Kondensationsreaktionen durchgeführt. Die erhaltenen basischen Produkte I—V ließen sich unter milden Bedingungen mit Raney-Nickel hydrieren und ergaben die Imidazolderivate Ia—Va. Es war also nicht zweifelhaft, daß es sich bei den Kondensationsprodukten I—V nicht um die von *Diels* formulierten Oxidiazine, sondern um Imidazolderivate handeln mußte. Den Reaktionsverlauf möchten wir wie folgt formulieren:

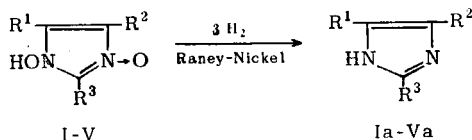
Als erster Schritt kann zwischen Aldoxim und der Carbonylgruppe des Isonitrosoketons eine N-Alkylierung stattfinden, die zu der Zwischenstufe a führt:



a cyclisiert sich in analoger Reaktion zu b, das sich schließlich unter Wasserabspaltung zu c aromatisiert:



Aus den Hydrochloriden erhält man die freien Basen mit N-Oxid-Struktur I—V, die sich zu den Imidazolderivaten Ia—Va hydrieren lassen.



<sup>2)</sup> O. *Diels* und R. *van der Leeden*, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3357 (1905).

<sup>3)</sup> S. *Cusmano*, Gazz. chim. ital. 82, 252 (1952).

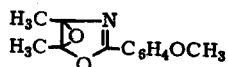
Tabelle 1

| Isonitrosoketon                                                                            | Aldoxim                              | Cyclisierungsprodukt<br>(Base) |                        |                        | Aus-<br>beute<br>% | Schmp.   | Hydrie-<br>rungs-<br>produkt | Aus-<br>beute<br>% | Schmp.   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|----------|------------------------------|--------------------|----------|
|                                                                                            |                                      | R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup>         | R <sup>3</sup>         |                    |          |                              |                    |          |
| $\text{H}_3\text{C}_6\text{-C-C-CH}_3$<br>$\parallel \parallel$<br>$\text{O NOH}$          | $\text{H}_2\text{C-NOH}$             | I $\text{C}_6\text{H}_5$       | $\text{CH}_3$          | H                      | 85                 | 188–190° | Ia                           | 80                 | 185°     |
| $\text{H}_3\text{C-C-C-CH}_3$<br>$\parallel \parallel$<br>$\text{O NOH}$                   | $\text{H}_3\text{C-CH-NOH}$          | II $\text{CH}_3$               | $\text{CH}_3$          | $\text{CH}_3$          | 60                 | 203°     | IIa                          | 70                 | 129–130° |
| $\text{H}_3\text{C}_6\text{-C-C-CH}_3$<br>$\parallel \parallel$<br>$\text{O NOH}$          | $\text{H}_3\text{C}_6\text{-CH-NOH}$ | III $\text{C}_6\text{H}_5$     | $\text{CH}_3$          | $\text{C}_6\text{H}_5$ | 71                 | 155–157° | IIIa                         | 94                 | 216–217° |
| $\text{H}_3\text{C}_6\text{-C-CH}$<br>$\parallel \parallel$<br>$\text{O NOH}$              | $\text{H}_3\text{C}_6\text{-CH-NOH}$ | IV $\text{C}_6\text{H}_5$      | H                      | $\text{C}_6\text{H}_5$ | 60                 | 239°     | IVa                          | 82                 | 165°     |
| $\text{H}_3\text{C}_6\text{-C-C-C}_6\text{H}_5$<br>$\parallel \parallel$<br>$\text{O NOH}$ | $\text{H}_3\text{C}_6\text{-CH-NOH}$ | V $\text{C}_6\text{H}_5$       | $\text{C}_6\text{H}_5$ | $\text{C}_6\text{H}_5$ | 94                 | 225°     | Va                           | 88                 | 274–275° |

Um die N-Oxid-Struktur noch auf andere Art sicherzustellen, bedienten wir uns der Methode von Hamana<sup>4)</sup> zur Reduktion von Aminoxiden mit Phosphortrichlorid. Nach diesem Verfahren konnten wir V mit fast 90proz. Ausbeute in Va überführen.

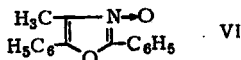
Verwendet man zum Entoximieren der Isonitrosoketone statt Formaldehyd Benzaldehyd, so verläuft die Reaktion anders. Als wir Isonitrosopropiophenon mit Benzaldehyd in alkoholischer salzsaurer Lösung so wie vorher umsetzten, erhielten wir nur etwa 9% III, etwa 13% Methyl-phenyl-glyoxal und etwa 27% eines Hydrochlorids, aus dem eine Base VI der Summenformel  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  gewonnen wurde.

Diels und Riley<sup>5)</sup> hatten aus Diacetylmonoxim und Anisaldehyd in alkoholisch salzsaurer Lösung ein Produkt erhalten, das sie als Oxido-oxazol-derivat der folgenden Formel ansprachen:



Dilthey und Friedrichsen<sup>6)</sup> stellten für die Kondensationsprodukte von Isonitrosoketonen mit aromatischen Aldehyden neben Formulierungen analog Diels auch eine Oxazol-N-Oxid-Struktur zur Diskussion, hielten jedoch die Formulierung von Diels für wahrscheinlicher.

Wir beschäftigten uns eingehender mit der Base VI und konnten sie unter günstigeren Bedingungen, nämlich nach Dilthey<sup>6)</sup>, in Eisessiglösung durch Einleiten von Chlorwasserstoff in 82proz. Ausbeute erhalten. Nach den vorhergegangenen Erfahrungen zweifelten wir nicht daran, daß die Base VI gleichfalls N-Oxid-Struktur besitzen mußte und als Oxazolderivat VI zu formulieren ist.


<sup>4)</sup> M. Hamana, J. pharmac. Soc. Japan 75, 121 (1955).

<sup>5)</sup> O. Diels und D. Riley, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 897 (1915).

<sup>6)</sup> W. Dilthey und J. Friedrichsen, J. prakt. Chem. 2, 127, 292 (1930).

Erwartungsgemäß ließ sich auch VI mit Raney-Nickel katalytisch zu 4-Methyl-2,5-diphenyloxazol VII hydrieren, ebenso gelang die Reduktion mit Zink und Eisessig.

Beim 3stdg. Kochen mit Kaliumjodid in Eisessig unter Stickstoff erhält man neben VII und unverändertem VI auch dessen Hydroperjodid  $-\overset{\oplus}{\text{N}}-\text{OH}$  als rotbraune kristalline Substanz vom Schmp.  $179^\circ$ , aus der man  $\parallel \begin{matrix} \ominus \\ \text{J, J}_2 \end{matrix}$  durch Erwärmen mit Sodalösung VI zurückgewinnen kann.

Die Umsetzung mit Phosphortrichlorid nach Hamana<sup>4)</sup> liefert neben dem erwarteten VII als Hauptprodukt ein Chlorderivat von VII, das sich als 4-Chlor-methyl-2,5-diphenyloxazol (VIII) erwies. Das Chloratom ließ sich gegen Basen (Piperidin und Morpholin), Hydroxyl, Äthoxyl und Sulfhydryl austauschen. Das Sulfhydrylderivat konnte mit Raney-Nickel zu VII entschwefelt werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie haben wir für Unterstützung zu danken.

#### Beschreibung der Versuche\*)

Die Verbindungen I—V wurden aus den in der Tab. 1 angegebenen Komponenten in Äthanol unter Zugabe von konz. Salzsäure oder besser durch Sättigen der alkoholischen Lösung mit Chlorwasserstoff als Hydrochloride gewonnen, aus denen durch schwaches Alkalisieren die freien Basen erhalten werden. Die Hydrierung der freien Basen I—V zu den Imidazolderivaten Ia—Va erfolgte in Methanol über Raney-Nickel bei Raumtemperatur unter Normaldruck.

#### Umsetzung von V mit Phosphortrichlorid

1 g V wird in 10 ml Chloroform unter Eiskühlung tropfenweise mit 2 g Phosphortrichlorid versetzt. Die Lösung wird 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, dann abdestilliert. Der anfangs schmierige Rückstand wird beim Durcharbeiten fest. Aus Äthanol Schmp.  $274-275^\circ$ , identisch mit Va.

Das Oxazolderivat VI erhält man am besten wie folgt: 4,9 g Isonitrosopropiophenon und 3,5 g Benzaldehyd werden in 15 ml Eisessig gelöst; beim Einleiten von Chlorwasserstoff beginnt das Hydrochlorid von VI auszufallen. Nach 15 Std. versetzt man mit Äther und saugt das Hydrochlorid (Schmp.  $185^\circ$ ) ab. Freie Base Schmp.  $153^\circ$  (aus Ligroin und Essigester). Ausbeute 82%. — Die Hydrierung von VI zu VII erfolgt wie vorher. Schmp.  $80-82^\circ$  (aus Ligroin und Essigester).

#### Umsetzung von VI mit Kaliumjodid in Eisessig

2,4 g VI und 3 g Kaliumjodid werden in 20 ml Eisessig unter Stickstoff 3 Std. gekocht. Nach dem Erkalten saugt man die rotbraunen Kristalle von 4-Methyl-2,5-diphenyl-oxazol-N-oxid-hydroperjodid ab (etwa 24% d. Th., Schmp.  $179^\circ$  aus Eisessig). Das Filtrat wird zur Trockne gebracht, der Rückstand angesäuert und ausgeäthert. Der Äther hinterläßt etwa 23% d. Th. VII. Die saure ausgeätherte Lösung liefert nach dem Alkalisieren etwa 50% Ausgangsmaterial VI zurück.

\*) Nähere Einzelheiten und Beleganalysen s. Dissert. Towliati.

### Umsetzung von VI mit Phosphortrichlorid

2,5 g VI werden in 20 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 5 g Phosphortrichlorid versetzt. Die Lösung wird 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, auf pH 7,5 gebracht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand ergibt aus Alkohol 1,9 g der Chlormethylverbindung VIII (Schmp. 139°), die alkoholische Mutterlauge liefert beim Verdünnen mit Wasser 0,5 g VI.

### Umsetzungen mit VIII

VIII gibt beim Kochen in Äthanol mit Piperidin in 70proz. Ausbeute das Piperidin-derivat (Hydrochlorid aus Äthanol Schmp. 212°), mit Morpholin in 80proz. Ausbeute das Morpholinderivat vom Schmp. 96–97° (aus Ligroin). Mit alkoholischer Natronlauge liefert VIII nach 6stdg. Kochen in 87proz. Ausbeute das Hydroxymethylderivat vom Schmp. 124° (aus Ligroin); mit Kaliumäthylat unter den gleichen Bedingungen in 93proz. Ausbeute das Äthoxymethylderivat vom Schmp. 66° (aus verd. Alkohol).

Mit Kaliumhydrogensulfid in Alkohol liefert VIII nach kurzem Kochen in 67proz. Ausbeute das Sulfhydryl-derivat vom Schmp. 170° (aus Essigester), das beim Schütteln mit überschüssigem, frisch dargestellten Raney-Nickel VII ergibt.

Anschrift: Prof. Dr. K. Bodendorf, 75 Karlsruhe, Kaiserstr. 12.

[Ph 076]

2442. G. Wagner und E. Fickweiler

## Über die O → N-Umglykosidierung verschiedener in 3- und 3,5-Stellung substituierter 2-(Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-pyridine

### 7. Mitt. über „Glykoside von Heterocyclen“<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig

(Eingegangen am 28. August 1964)

Verschiedene in 3- und in 3,5-Stellung substituierte 2-(Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-pyridine wurden mit Quecksilber(II)-bromid in siedendem Toluol bzw. Xylol behandelt. Eine O → N-Umglykosidierung konnte bei den Tetraacetyl-O-β-D-glucosiden des 3-Nitro-, des 3-Cyano-5-nitro-, des 3-Brom-5-nitro- und des 3-Nitro-5-brom-2-hydroxypyridins beobachtet werden. Bei Verbindungen, bei denen keine O → N-Umglykosidierung erfolgt, ist O-Anomerisierung möglich. Anomere O-α-Glucoside konnten nicht isoliert werden.

In der vorausgehenden Mitteilung<sup>1)</sup> ist über das Verhalten verschiedener in 5-Stellung substituierter 2-(Tetraacetyl-1-β-D-glucosyloxy)-pyridine bei der Einwirkung von Quecksilber(II)-bromid in siedendem Toluol bzw. Xylol berichtet worden. Es konnte festgestellt werden, daß bei Substituenten mit (+M)- und (–I)-

<sup>1)</sup> 6. Mitt. G. Wagner und E. Fickweiler, Arch. Pharmaz. 298, 62 (1965).