

ausgeschüttelt. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des  $\text{Et}_2\text{O}$  erhält man die gewünschte Substanz. Gelbliches Öl, Ausb.: 10 % d. Th. – 270-MHz- $^1\text{H}$ -NMR- ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.5–7.0 (m, 5H, arom.), 2.41 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.00 (ddd,  $J = 9/6/3$  Hz, 1H,  $\text{H}_A$ , siehe Text), 1.82 (ddd,  $J = 7.5/4.5/3$  Hz, 1H,  $\text{H}_M$ ), 1.11 (ddd,  $J = 9/5/4.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_R$ ), 0.95 (ddd,  $J = 7.5/6/5$  Hz, 1H,  $\text{H}_X$ ).

### Literatur

- 1 K. Rehse, H. Schulte-Sienbeck, R. Schmiechen und R. Horowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 11 (1978).
- 2 K. Rehse, G. Piesker, W. Kehr und H. Wachtel, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 597 (1979).
- 3 K. Rehse, D. Fredrich und W. Kehr, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 670 (1979).
- 4 D. L. Muck und E. R. Wilson, J. Org. Chem. 33, 419 (1968).
- 5 A. Burger und G. T. Fitchett, J. Am. Chem. Soc. 74, 3415 (1952).
- 6 J. Weinstock, J. Org. Chem. 26, 3511 (1961).
- 7 M. Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11 (1959).
- 8 H. S. Gutowsky, M. Karplus und D. M. Grant, J. Chem. Phys. 31, 1278 (1959).
- 9 S. Irwin, Psychopharmacologia 13, 222 (1968).
- 10 D. E. S. Campbell und W. Richter, Acta Pharmacol. Toxicol. 25, 345 (1967).
- 11 R. Dulon, E. Elkik und A. Vullard, Bull. Soc. Chim. Fr. 1960, 969.

[Ph 125]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 229–237 (1980)

## Oxazolidindion-Derivate und 4-[Piperidyl-(4')]-antipyrine als potentiell entzündungshemmende Substanzen

Karl E. Schulte\*, Volker von Weissenborn und Bernd Loesevitz\*\*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität, Hittorfstraße 58–62, 4400 Münster/W.

Eingegangen am 23. Mai 1979

---

Von 5-disubstituierten 2,4-Oxazolidindionen lassen sich dann N-Acyl-Derivate (**1**,  $\text{R}^3 = \text{Arylsulfonyl}$  bzw. Aroyl-) mit guter Ausbeute und ohne Nebenprodukte (Diarylsulfone bzw. Aroylanhydride) darstellen, wenn die Umsetzung mit den Acylchloriden in Gegenwart äquivalenter Mengen Aluminiumchlorid in Pyridin/Acetonitril (1 : 1) erfolgt. Auch 5-Methyl-2,4-oxazolidindion läßt sich unter diesen Reaktionsbedingungen acylieren, nicht dagegen das 5-Phenyl-2,4-oxazolidindion. Bei

\*\*\*) Teil der Dissertation B. Loesevitz, Münster 1977.

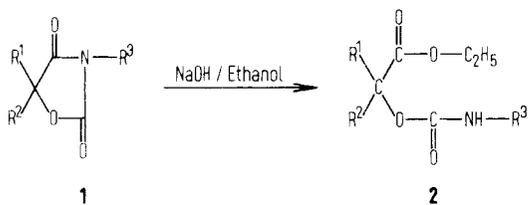
letzterer Verbindung tritt Pyridylierung am C-5 ein; es entsteht **4**. Eine Pyridylierung geht Antipyrin bei Abwesenheit von  $\text{AlCl}_3$  ein, wenn als weiterer Reaktionspartner Chlorameisensäureester eingesetzt wird; es entsteht **6**, aus dem durch Hydrierung 4-[Piperidyl-(4')]-antipyrine zu gewinnen sind.

### Oxazolidinedione Derivatives and 4-(4-Piperidyl)phenazones as Potential Anti-inflammatory Agents

N-Acyl derivatives (**1**,  $\text{R}^3 = \text{arylsulfonyl}$  or aroyl) can be prepared by treating 5,5-disubstituted 2,4-oxazolidinediones with acyl chlorides in the presence of equivalent amounts of aluminium chloride in pyridine/acetonitrile (1 : 1). Yields are high and there are no by-products (diarylsulphones or aroyl anhydrides). 5-Methyl-2,4-oxazolidinedione, but not 5-phenyl-2,4-oxazolidinedione, can be acylated under these conditions. 5-Phenyl-2,4-oxazolidinedione is pyridylated at C-5 to give **4**. Phenazone can be pyridylated in the absence of  $\text{AlCl}_3$  but in the presence of chloroformates to give compounds **6**, which can be reduced to give 4-(4-piperidyl)phenazones.

3,5,5-Trimethyl-2,4-oxazolidindion ist nicht nur antikonvulsiv, sondern, wie *Carminati*<sup>1)</sup> zeigen konnte, auch antiphlogistisch und analgetisch wirksam. Schon früher haben *Shapiro* und *Mitarb.*<sup>2)</sup> bei N-Heteroaryl-2,4-oxazolidindionen eine antiphlogistische Wirksamkeit beobachtet. Diese Befunde legten es nahe zu untersuchen, ob N-Acyl-Derivate (**1**,  $\text{R}^3 = \text{Arylsulfonyl-}$  bzw.  $\text{Aroyl-}$ ) ausgeprägtere antiphlogistische bzw. analgetische Eigenschaften besitzen würden; bisher ist u. W. nur das 3-Acetyl-5-(2',4'-dimethoxyphenyl)-2,4-oxazolidindion beschrieben, aber nicht pharmakologisch getestet worden<sup>3)</sup>.

N-Acyl-2,4-oxazolidindione **1** dürften ebenso wie die N-Alkyl- bzw. N-Aryl-2,4-oxazolidindione nicht stabil sein<sup>4)</sup>. In Gegenwart von 2 N-NaOH oder 2 N- $\text{Na}_2\text{CO}_3$  entstehen aus **1** N-Acylcarbamoyl-ester von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren **2**, wie u. a. am Beispiel des 3-(4'-Tosyl)-5-methyl- bzw. -5,5-diphenyl-2,4-oxazolidindions gezeigt werden konnte.

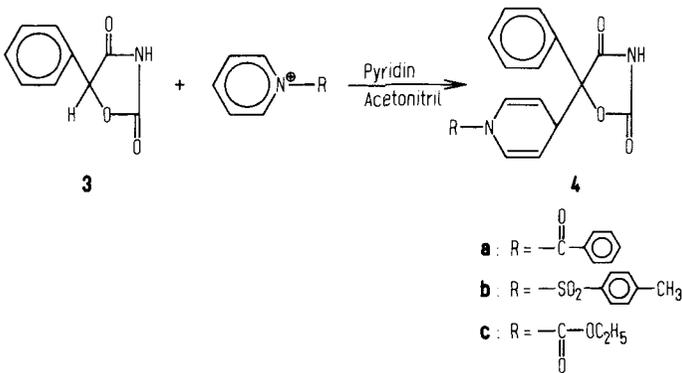


- a**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{Acyl-}$   
**b**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Phenyl-}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Acyl-}$

**2** dürfte auch bei dem Versuch, den Acyl-Rest nach *Schotten-Baumann* einzuführen, als Folgeprodukt des zunächst gebildeten **1** entstehen. Wird als Lösungsmittel ein Gemisch aus Aceton/Wasser (7 : 3; v/v) verwendet und eine dem Acylrest äquivalente Menge Natronlauge dem Reaktionsansatz zugesetzt, dann entstehen neben **1** Diaryldisulfone bzw. Aroylanhydride. Die Nebenprodukte werden zu Hauptprodukten, wenn z. B. 5,5-Dimethyl-2,4-oxazolidindion in die Reaktion eingesetzt wird.

Eine Acylierung der 2,4-Oxazolidindione nach *Einhorn* führte zunächst auch nicht zum Ziel, da die als Zwischenprodukt entstehenden N-Acylpyridinium-Salze ausfallen. Die Reaktion verläuft dann mit befriedigenden Ausbeuten, wenn sie in einem Gemisch aus Pyridin/Acetonitril (1 : 1; v/v) durchgeführt wird; es entstehen unter diesen Bedingungen ebenfalls in unterschiedlicher Menge die genannten Nebenprodukte. Die Bildung der Letzteren läßt sich fast völlig unterdrücken, wenn dem Ansatz eine dem Acylchlorid äquimolare Menge wasserfreies Aluminiumchlorid zugesetzt wird. Die dargestellten Substanzen, die in Tab. 1 aufgeführt sind, wurden in Ausbeuten von 60–80 % erhalten.

5-Phenyl-2,4-oxazolidindion (**3**) reagiert unter gleichen Bedingungen auch mit Acylchloriden; es entstehen aber nicht die erwarteten N-acylierten 2,4-Oxazolidindione. Die in geringerer Menge anfallenden, gut kristallisierenden Verbindungen erwiesen sich auf Grund der NMR-spektroskopischen Daten<sup>5</sup>) als 5-[N-Acyl-1',4'-dihydropyridyl-(4)]-5-phenyl-2,4-oxazolidindione **4**.



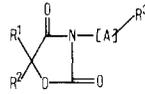
Es tritt demnach Pyridylierung von **3** ein. Diese Reaktion ist schon für verschiedene CH-acide Heterozyklen beschrieben und eingehend untersucht worden<sup>6</sup>).

Durch Oxidation entsteht aus **4** das 5-[Pyridyl-(4)]-5-phenyl-2,4-oxazolidindion. Letztere Verbindung ist auch durch Umsetzung von 4-Pyridon mit **3** zugänglich. Durch Reduktion mit Raney-Nickel läßt sich aus **4a** in geringer Ausbeute das 5-[N-Benzoyl-Piperidyl-(4')]-5-phenyl-2,4-oxazolidindion darstellen (Tab. 2).

Wird als CH-acide Verbindung Antipyrin (**5**) in diese Reaktion eingesetzt, dann tritt mit Acetyl- und Benzoylchlorid – mit und ohne  $\text{AlCl}_3$ -Zusatz – die erwartete Umsetzung nicht ein, wohl aber mit Chlorameisensäureestern. Es wurden – wie an einigen Beispielen gefunden wurde – in guten Ausbeuten **6a–6d** erhalten. (Formel S. 233)

Sie fallen als leicht kristallisierende Verbindungen an, sind instabil in saurer und alkalischer Lösung und verfärben sich unter Lichteinwirkung.

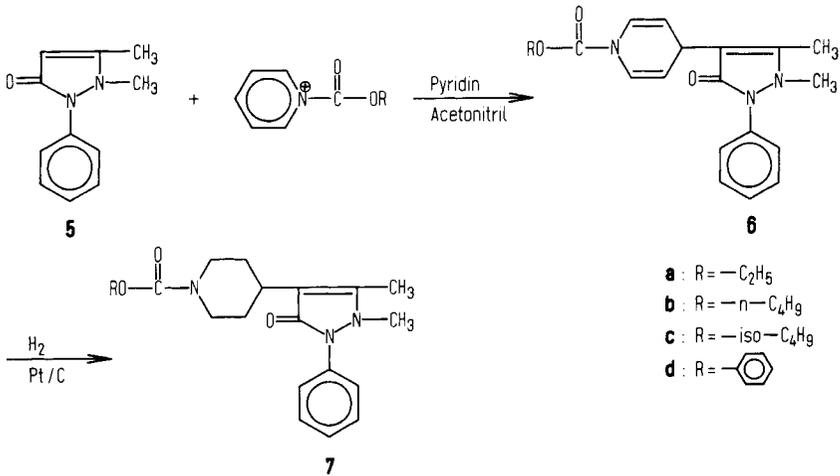
Durch Oxidation von **6** mit Kaliumpermanganat läßt sich unter Abspaltung des Acylrestes 4-[Pyridyl-(4')]-antipyrin darstellen. Durch katalytische Hydrierung von **6** sind die 4-[N-Alkoxy-carbonyl- bzw. N-Phenoxy-carbonyl-piperidyl-(4')]-antipyrine **7** zugäng-

Tab. 1: *N*-Acyl-2,4-oxazolidindione

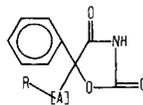
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	Schmp. °	Ausb. %	Summen- formel	Analyse		
							Ber. Gef.	C	H
H	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	133-138,5	67	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S	49,1	4,12	5,2
							49,6	4,08	4,9
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	116-117	73	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S	50,9	4,62	4,9
							51,2	4,62	4,6
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Phenylsulfonyl	100-102	76	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> S	64,1	3,84	3,6
							64,3	3,92	3,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	123-130	70	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S	64,9	4,21	3,4
							65,1	4,25	3,3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NHCOCH <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	211-212	66	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	61,3	4,03	6,2
							61,2	4,13	6,3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenylsulfonyl	161-163	77	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub> S	61,9	4,11	3,0
							61,8	4,20	3,1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-COOH	Phenylsulfonyl	219 (Zers.)	56	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>7</sub> S	60,4	3,46	3,2
							60,5	3,45	3,1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	145-147	70	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> S	62,4	4,05	3,3
							62,1	4,13	3,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	Phenylsulfonyl	134-136	67	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>5</sub> S	59,0	3,30	3,3
							59,5	3,39	3,7
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CONH <sub>2</sub>	Phenylsulfonyl	186-188,5 (Zers.)	73	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	60,5	3,70	6,4
							60,8	3,71	6,8
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-COCH <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	132-133,5	71	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> S	63,4	3,94	3,2
							63,8	3,92	3,5
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-CF <sub>3</sub>	Phenylsulfonyl	115-117	69	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> S	57,3	3,06	3,0
							57,3	3,12	2,9
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Benzoyl	106,5-108,5	70	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	73,9	4,23	3,9
							73,7	4,11	4,3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub>	Benzoyl	133-136	70	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	65,7	3,51	7,0
							65,1	3,27	6,3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Benzoyl	106-109	74	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub>	68,4	4,88	4,0
							68,6	4,71	4,5
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Benzoyl	76,5-78,5	73	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	61,8	4,75	6,0
							61,4	4,67	5,5
H	CH <sub>3</sub>	H	Benzoyl	101-104	82	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	60,3	4,14	6,4
							59,9	4,34	6,1
H	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	Benzoyl	116-124	68	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub>	57,8	4,45	5,6
							57,9	4,43	5,6

lich. Mit Mineralsäuren läßt sich der Phenoxycarbonylrest abspalten, dies gelingt nicht bei den Alkoxy-carbonyl-Derivaten.

Das 4-[Piperidyl-(4')]-antipyryn kann nach *Leuckart-Wallach* methyliert werden. Die neuen Antipyryn-Derivate sind in Tab. 3 aufgeführt.



Tab. 2: 5-Phenyl-2,4-oxazolidindion-Derivate

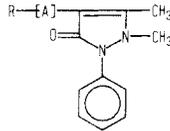


R	A	Schmp. °	Ausb. %	Summenformel	Ber. Gef.	Analyse		
						C	H	N
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,4-Dihydropyridyl-(4')	134 (Zers.)	37					
Benzoyl	1,4-Dihydropyridyl-(4')	141–143	41	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		70,0 69,9	4,48 4,42	7,8 7,9
Tosyl	1,4-Dihydropyridyl-(4')	127 (Zers.)	20					
Benzoyl	Piperidyl-(4')	136–137	14					
H	Pyridyl-(4')	217–219	75	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		66,1 65,8	3,96 4,09	11,0 11,2

Von den dargestellten Verbindungen wurden die 2,4-Oxazolidindion-Derivate und die 4-[Piperidyl-(4')]-, 4-[N-Methyl-piperidyl-(4')]- und 4-[N-Ethoxycarbonyl-piperidyl-(4')]-antipyrine im Rattenpfotenödemtest auf antiphlogistische Aktivität untersucht. Im Vergleich zu Azapropazon war keine dosisabhängige Wirkung festzustellen. Die Antipy-

rin-Derivate wurden außerdem im hot-plate-Test mit Morphin-HCl und im Writhing-Test mit Aspirin als Vergleichssubstanz auf analgetische Wirksamkeit geprüft. Mit beiden Methoden konnte für das 4-[N-Isobutoxycarbonyl-piperidyl-(4')]- und das 4-[N-Phenoxycarbonyl-piperidyl (4')]-antipyrin eine dosisabhängige analgetische Wirkung gemessen werden\*).

Tab. 3: 4-Substituierte Antipyrine



R	A	Schmp. °	Ausb. %	Summenformel	Ber. C	H	N
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,4-Dihydropyridyl-(4')	107 (Zers.)	76	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	67,2	6,24	12,4
					67,3	6,24	12,4
COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1,4-Dihydropyridyl-(4')	127 (Zers.)	70	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	68,6	6,86	11,4
					68,6	6,84	11,4
COO-iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1,4-Dihydropyridyl-(4')	142 (Zers.)	73	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	68,6	6,85	11,4
					68,7	6,85	11,5
COO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,4-Dihydropyridyl-(4')	156 (Zers.)	83	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	71,3	5,46	10,9
					71,3	5,51	11,0
COO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Piperidyl-(4')	136,5– –138,5	97	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	66,5	7,34	12,2
					66,6	7,18	12,4
COO-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Piperidyl-(4')	116,5– –124	96	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	67,9	7,87	11,3
					66,9	8,47	11,3
COO-iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Piperidyl-(4')	112–115	95	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	67,9	7,87	11,3
					67,7	7,89	11,4
COO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Piperidyl-(4')	116,5–124	98	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	70,6	6,44	10,7
					70,4	6,36	11,0
H	Piperidyl-(4')	127–130	68	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	70,8	7,80	15,5
					69,9	8,42	15,7
CH <sub>3</sub>	Piperidyl-(4')	130–133	77	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	71,6	8,12	14,7
					71,5	8,13	14,8
	Pyridyl-(4')	145–146	64	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	72,4	5,7	15,8

\*) Die Untersuchungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Firma Klinge Pharma GmbH & Co., München, ausgeführt. Die Autoren danken auch an dieser Stelle Herrn Dr. G. Hofrichter für die Überlassung der Ergebnisse.

## Experimenteller Teil

### *N-Acylierung der 5-mono- bzw. -disubstituierten 2,4-Oxazolidindione*

In einem Kolben mit Magnetrührer und Thermometer, der sich in einem auf RT gehaltenen Wasserbad befindet, wird 1 mmol 2,4-Oxazolidindion in 10–20 ml einer Mischung (1 : 1; v/v) aus Pyridin und Acetonitril, die 1 mmol wasserfreies  $\text{AlCl}_3$  enthält, unter Rühren gelöst. In diese Lösung wird unter Rühren bei konstanter Temp. 1 mmol Acylhalogenid in Anteilen eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird unter Ausschluß von Feuchtigkeit 1–3 h bei RT gehalten und in bestimmten Zeitintervallen dc analysiert. Nach Beendigung der Umsetzung wird der Ansatz mit 2 N-HCl versetzt. Der Niederschlag wird in etwa 20 ml 2 N-NaOH suspendiert, der verbleibende Rückstand mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und aus Ethanol/Wasser, Acetonitril/Wasser oder Benzol umkristallisiert.

Angaben zur dc-Analyse des Reaktionsansatzes: 0,5 ml Reaktionsgemisch werden mit ca. 2 ml 15proz. HCl angesäuert, der auftretende Niederschlag getrocknet und in Aceton gelöst. Die Referenzsubstanz wird ebenfalls in Aceton gelöst. Adsorbens: Kieselgel GF<sub>254</sub>, Fließmittel: PE (90–120)/Dioxan (7 : 3; v/v), Detektion: 1) UV-Licht; 2) eine frisch bereitete Lösung aus 0,5 %  $\text{HgCl}_2$  und 0,5 % Diphenylcarbazon in 96proz. Ethanol.

### *3-(4'-Carboxy-phenylsulfonyl)-5,5-diphenyl-2,4-oxazolidindion*

In einem Kolben mit Rückflußkühler und Magnetrührer werden 5,0 g (0,012 mol) 3-(4'-Tosyl)-5,5-diphenyl-2,4-oxazolidindion in 70 ml Eisessig gelöst. In diese Lösung werden unter Rühren 10 g Chrom(VI)-oxid und anschließend 5 ml 95proz. Schwefelsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf RT in 150 ml Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wird aus Acetonitril/Wasser (3 : 1; v/v) umkristallisiert.

### *5-[N-Acyl- bzw. Ethoxycarbonyl-1',4'-dihydropyridyl-(4)]-5-phenyl-2,4-oxazolidindion (4a-c)*

1,8 g (0,01 mol) 5-Phenyl-2,4-oxazolidindion werden in einer Mischung aus 5 ml Pyridin und 5 ml Acetonitril, die 0,1 mmol wasserfreies  $\text{AlCl}_3$  enthält, gelöst und der Ansatz in einem Wasserbad bei RT gehalten. 0,01 mol des Acylhalogenids bzw. des Chlorameisensäureethylesters wird unter Rühren so langsam zugetropft, daß die Temp. der Reaktionslösung nicht über 30° steigt. Anschließend wird die Mischung 1 h bei RT belassen, mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 15proz. Salzsäure unter kräftigem Rühren neutralisiert. Der dickflüssige, ölige Rückstand wird mit Wasser säurefrei gewaschen und bis zum Übergang in einen amorphen festen Zustand unter Lichtausschluß bei RT aufbewahrt. Das verfestigte Produkt wird aus wenig Ethanol unter Zusatz von Wasser kristallisiert.

### *5-[Pyridyl-(4)]-5-phenyl-2,4-oxazolidindion*

Einer Mischung aus 8,5 ml konz.  $\text{HNO}_3$  und 1,5 ml Wasser werden unter Rühren innerhalb 5 min 3,6 g (0,01 mol) 5-[N-Benzoyl-1',4'-dihydropyridyl-(4)]-5-phenyl-2,4-oxazolidindion zugesetzt. Nach 25 min wird der Ansatz mit 50 ml Wasser verdünnt und 3mal mit je 20 ml Ether ausgeschüttelt. Die etherischen Phasen werden verworfen und die wäßrige Phase mit konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$  bis pH 5 versetzt, 12 h bei 0° belassen, das ausgefallene Kristallisat mit wenig Wasser gewaschen und aus 50proz. Ethanol umkristallisiert.

**4-[N-Alkoxy-carbonyl- bzw. Phenoxy-carbonyl-1',4'-dihydropyridyl-(4)]-antipyridin (6a-d)**

In einer Apparatur wie weiter oben beschrieben, werden 0,02 mol Antipyridin in ca. 10 ml einer Mischung (1/1; v/v) aus Pyridin und Acetonitril suspendiert und zu dieser Suspension 0,022 mol Chlorameisensäureester derart zugetropft, daß die Reaktionstemp. zwischen 30 und 40° liegt. Der auftretende Niederschlag wird mehrfach mit Wasser gewaschen und anschließend in siedendem Ethanol (96proz.) gelöst. Die Lösung wird sofort auf RT abgekühlt und 12 h bei 0° gehalten. Das Kristallisat wird unter Lichtausschluß getrocknet und sofort für die weiteren Umsetzungen verwendet.

**4-[N-Alkoxy-carbonyl- bzw. Phenoxy-carbonyl-piperidyl-(4')]-antipyridin (7)**

In der Hydrierapparatur nach E. B. Maxted werden 0,05 mol 4-[N-Alkoxy-carbonyl- bzw. Phenoxy-carbonyl-1',4'-dihydropyridyl-4]-antipyridin in 100 ml Methanol, das 10 % Wasser enthält, gelöst und unter Zusatz von 150 mg Pd/Kohle bei RT mit Wasserstoff gesättigt. Nach beendeter Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in wenig Ethanol gelöst und zur Kristallisation 12 h bei 0° gehalten. Das Kristallisat wird mehrfach aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

**4-Piperidyl-(4')-antipyridin**

9,8 g (0,025 mol) 4-[N-Phenoxy-carbonyl-piperidyl-(4')]-antipyridin werden in 50 ml 35proz. Perchlorsäure unter Rühren suspendiert. Der Ansatz wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, auf RT gekühlt und unter Rühren und Kühlen mit 40proz. Natronlauge auf pH 10 gebracht. Die Reaktionsmischung wird 3mal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformphasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in 50 ml trockenem Aceton aufgenommen und die Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß mit Chlorwasserstoff gesättigt. Der Niederschlag wird mit wenig Aceton gewaschen und in 20 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird unter Rühren mit 40proz. Natronlauge bis pH 10 versetzt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und das Extraktionsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird aus wenig Benzol umkristallisiert.

**4-[Methyl-piperidyl-(4')]-antipyridin**

2,7 g (0,01 mol) 4-[Piperidyl-(4')]-antipyridin werden in 3,0 g 85proz. Ameisensäure (0,06 mol) unter Kühlung in einem Eisbad gelöst. Die Lösung wird mit 1,0 g (0,012 mol) Formaldehyd-Lösung (38proz.) versetzt und 1 h in einem Wasserbad bei 80° gehalten. Der Ansatz wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand in 25proz. NaOH aufgenommen und die Lösung 3mal mit je 10 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert.

**Literatur**

- 1 G. M. Carminati, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 158, 339 (1965).
- 2 S. L. Shapiro, L. M. Rose, F. Testa und L. Freedmann, J. Org. Chem. 24, 1606 (1959).
- 3 F. E. King und J. W. Clark-Lewis, J. Chem. Soc. 1951, 3077.
- 4 R. F. Rekker, H. Verleur und W. Th. Nauta, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 70, 241 (1951).
- 5 W. Steglich und G. Höfle, Chem. Ber. 102, 1136 (1969).

- 6 L. Claisen und E. Haase, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 3674 (1903); W. von Doering und W. E. McEwen, J. Am. Chem. Soc. 73, 2104 (1951); K. Thomas und D. Jerchel, Angew. Chem. 70, 719 (1958); H. v. Dobeneck, H. Deubel und F. Heichele, Angew. Chem. 71, 310 (1959); H. v. Dobeneck und W. Goltzsche, Chem. Ber. 95, 1484 (1962).

[Ph 126]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 237–243 (1980)

## Über die Reaktionsprodukte der jodometrischen Gehaltsbestimmung von Ascaridol

Gerhard Rücker\* und Ulrich Molls\*\*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62, 4400 Münster

Eingegangen am 30. Mai 1979

---

Bei der jodometrischen Gehaltsbestimmung des Ascaridols (**10**) nach DAB 7 entstehen mindestens 15 Reaktionsprodukte, von denen 7 Substanzen schon durch Umsetzung von etwa 5–10 % **10** mit Säure gebildet werden (**1a, b, 2a, b, 3, 4, 14**). Die Reduktion von **10** durch Jodid verläuft, wie schon früher von *Böhme* u. Mitarb. diskutiert, zu *cis*-2-*p*-Menthen-diol-1,4 (**11**), das anschließend mit Säure in die isomeren Menthendiole **5, 6** und **8** und ihre Mono-Acetate übergeht bzw. mit Jodid in einer reduktiven 1,4-Eliminierung unter Jod-Ausscheidung 1,3-*p*-Menthadien (**12**) bildet. Die Dirole **5, 6** und **8** werden zu *p*-Cymol (**13**) dehydratisiert, welches durch Oxidation teilweise 8-Hydroxy-*p*-cymol (**14**) bildet. **12** wird zu 3-*p*-Menthen-8-ol (**15**) oxidiert oder reagiert mit **14** zu den dimeren Verbindungen **16, 17** und **18**.

### On the Products of the Iodometric Assay of Ascaridol

At least 15 products are formed in the iodometric assay of ascaridol (**10**) when carried out according to DAB 7. Seven of these products (**1a, b, 2a, b, 3, 4, 14**) arise from the reaction of **10** with hydrochloric acid. As reported earlier by *Böhme* et al., the reduction of **10** by iodide gives *cis*-2-*p*-menthene diol (**11**), which either is converted by acid into the isomeric menthenediols **5, 6** and **8** and their mono

---

\* Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn

\*\*Aus der Dissertation *U. Molls*, Münster, 1978.