

Geschmack und sehr unangenehmem Geruch. Weiterhin wurde in der vorliegenden Droge 21,3% Stärke festgestellt. Der Schleim gehört, wie auch schon *Müller-Stoll* (l. c.) feststellte, zu den Pektoseschleimen. Ich habe in der wäßrigen Drogenabkochung Glukuronsäure durch positive Naphthoresorcinreaktion nachweisen können.

Pharmakologie

Wie die beschriebenen Untersuchungen gezeigt haben, ist der Adlerfarn *Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn als Wurmmittel an Stelle von *Dryopteris Filix mas* (L.) Schott und verwandter Arten nicht brauchbar, da er ganz offensichtlich keine „Filixwirkstoffe“ enthält. Versuche, das Adlerfarnrhizom als schleimhaltige Gerb- und Bitterstoffdroge zur Behandlung entzündlicher Affektionen der Magenschleimhaut und als Antidiarrhoicum anzuwenden, könnten rationell sein. Eine toxische Nebenwirkung ist nicht zu befürchten.

Zusammenfassung

Die Rhizome des Adlerfarns *Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn wurden einer eingehenden Untersuchung unterzogen, um zu klären, ob sie in ähnlicher Weise wie die des Wurmfarns als Bandwurmmittel therapeutisch anwendbar sind. Auf Grund der Ergebnisse muß dieses verneint werden.

In der Droge wurden nachgewiesen: 6,6% Katechingerbstoff, 0,18% ätherisches Öl, das bei Säurehydrolyse Glukose abspaltende Bitterstoffglykosid Pteraquilin, 6,7% Zucker, 21,3% Stärke, 1,2% fettes, nichttrocknendes Öl und viel Schleim, der zur Gruppe der Pektoseschleime gehört. Alkaloide sowie Saponin waren nicht auffindbar. Das Untersuchungsergebnis ermutigt, die Droge klinisch auf ihre Eignung als Heilmittel bei entzündlichen Prozessen der Magen- und Darmschleimhaut eingehend zu prüfen.

Mein herzlicher Dank gilt den Firmen *C. H. Boehringer & Söhne*, Mannheim-Waldhof, und *E. Merck*, Darmstadt, für die freundliche Überlassung von frischem Filmaronöl bzw. frischem Filixextrakt zur Anstellung der biologischen Kontrollversuche, sowie Herrn Dr. *K. Boenicke*, Berlin, der die Elementaranalyse durchführen ließ, weil mir die dazu erforderlichen Apparaturen leider fehlen.

1403. Alfred Dornow und Siegfried Lüpfer

Über Darstellung und Umsetzungen von 1,3,4-Oxdiazolon-(5)-Derivaten

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen. XI. Mitteilung*)

Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 16. Dezember 1954)

Hydrazinderivate haben in letzter Zeit besondere Bedeutung erhalten, da eine ganze Reihe dieser Stoffe in hohem Maße tuberkulostatisch wirksam sind. Als Er-

*) X. Mitteilung Arch. Pharmaz. Ber. pharmaz. Ges. 288, 174 (1955).

gebnis umfassender Untersuchungen¹⁾ konnte die Konfiguration R—CX—NH—N = CR₁R₂ (X) als ein wenn auch mehr oder weniger abgewandelter Bestandteil aller wirksamen Körper dieser Stoffklasse ermittelt werden. So wird es verständlich, daß A. E. Wilder Smith²⁾ auch an Oxidiazolonderivaten, die eine gleichartige Gruppierung im Ring enthalten, eine bedeutende tuberkulostatische Wirkung feststellen konnte.

Erstmalig wurden diese Oxidiazolone von Freund und Kuh³⁾ durch Einwirkung von Phosgen unter Druck und erhöhter Temperatur auf Phenylhydrazide hergestellt. In neuerer Zeit haben A. Dornow und K. Brunken⁴⁾ gezeigt, daß diese Verbindung viel einfacher und in guter Ausbeute entstehen, wenn man Phosgen auf eine wäßrige Lösung von Acylhydraziden einwirken läßt.

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über Mannich-Basen⁵⁾ wurden auch zu deren Darstellung Oxidiazolone herangezogen, nicht zuletzt in der Absicht, durch Anfügen einer basischen Gruppierung an das 2-[Pyridyl-(4)]-1,3,4-oxidiazolon(5), das in diesem Zusammenhang in erster Linie Bedeutung hat, zu wirksamen Stoffen zu gelangen.

Zunächst stellten wir fest, daß diese Oxidiazolone auch unter Vermeidung von Phosgen aufzubauen sind. Dazu gingen wir vom Isonicotinsäurehydrazid aus, das sich leicht mit Kaliumcyanat in verdünnter Essigsäure zum Isonicotinsäuresemicarbazid (I) umsetzen ließ. Bei Versuchen, das Semicarbazid nun durch einfaches Erhitzen zum Ringschluß zu veranlassen, trat zwar die erwünschte Ammoniakentwicklung und Bildung des erwarteten Oxidiazolons ein, das Reaktionsprodukt war aber unrein. In guter Ausbeute ließ sich dieser Ringschluß (zu II) jedoch durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel wie Biphenyl erreichen.

Auch das auf diese Weise aus Benzhydrazid erhaltene Semicarbazid (IV) ließ sich leicht durch Erhitzen in Biphenyl in das 2-Phenyl-1,3,4-oxidiazolon-(5) (V) überführen. Bei Acylsemicarbaziden, die sich von aliphatischen Säuren ableiten, gelang uns diese Darstellungsweise von Oxidiazolonen bisher nicht.

Zur Gewinnung der Mannich-Basen aus 2-[Pyridyl-(4)]-1,3,4-oxidiazolon-(5) setzten wir es mit Piperidin und Formaldehyd in äquivalenten Mengen um. Die Reaktion wird in einem unpolaren oder schwach polaren Lösungsmittel wie Äther durchgeführt. Aus der Suspension des Oxidiazolons bildet sich allmählich eine klare Lösung. Beim Abdunsten des Äthers hinterbleibt eine gut kristallisierende Substanz, die erwartete Mannich-Base (VI). Beim Phenyloxidiazolon bilden sich die Mannich-Basen auch in wäßrigem Medium (VII, VIII).

In saurer Lösung sind diese Mannich-Basen nicht beständig. Nach eintägigem Stehen in verdünnter Essigsäure bildet sich die Methylen-bis-Verbindung (IX). Diese Reaktion ist auf folgende Weise zu erklären. Durch Anlagerung eines Protons

¹⁾ H. A. Offe, W. Siejken, G. Domagk, *Naturwissenschaften* 39, 118 (1952).

²⁾ A. E. Wilder Smith, *Science* 119, 514 (1954).

³⁾ M. Freund und F. Kuh, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 23, 2821 (1890).

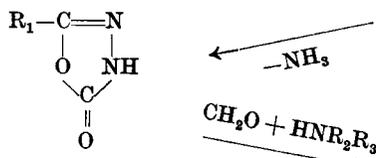
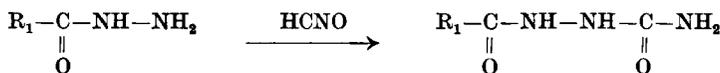
⁴⁾ A. Dornow und K. Brunken, *Chem. Ber.* 82, 121 (1949).

⁵⁾ A. Dornow und H. Thies, *Liebigs Ann. Chem.* 581, 219 (1953).

wird die eine C—N-Bindung gelockert. Sie spaltet sich, wobei ein durch Mesomerie stabilisiertes Carbenium-Ion und -Amin entstehen. Nun kann eine anderes Molekül *Mannich-Base* (VIII), das an der C-N-Bindung zwischen Ringstickstoff und Methylengruppe gespalten wird, Ox Diazolon (II) ergeben, welches nach Abgabe eines Protons mit dem Carbeniumion zur Bis-Verbindung (IX) zusammentritt.

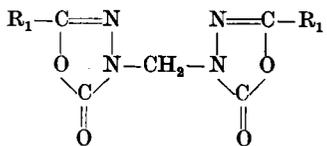
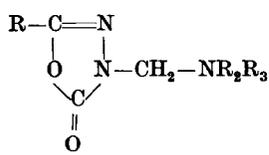
Es besteht die Möglichkeit, daß solche *Mannich-Basen* in wäßrigem Medium, wenn auch zu einem kleinen Teil, in das Ox Diazolon und die Methylolverbindung des Amins zerfallen. Durch überschüssiges Amin wird die Methylolverbindung in die entsprechende Methylene-bis-amino-verbindung übergeführt und aus dem Gleichgewicht entfernt. Auf diese Weise wird die gesamte Menge der *Mannich-Base* allmählich zerlegt. Das entstandene freie Ox Diazolon wird unter Salzbildung von überschüssigem Amin in Lösung gehalten. Gibt man jetzt zu dieser Lösung tropfenweise Säure, so wird das Gleichgewicht in der entgegengesetzten Richtung unter Neubildung der *Mannich-Base*, die wieder ausfällt, verschoben. Im Niederschlag tritt auch die Methylene-bis-verbindung (IX) in sehr geringer Menge auf, die bei der erwähnten Säurebehandlung dieser *Mannich-Basen* ausschließlich entsteht.

Die dargestellten *Mannich-Basen* sowie die Methylene-bis-verbindung werden auf ihre pharmakologische Wirkung geprüft.



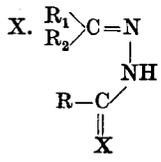
- I. R₁ = Isonicotyl-
- III. R₁ = Nicotyl-
- IV. R₁ = Phenyl-

- II. R₁ = Isonicotyl-
- V. R₁ = Phenyl-



- VI. R₁ = Isonicotyl-; -NR₂R₃ = NC₅-H₁₀
- VII. R₁ = Phenyl-; -NR₂R₃ = -NC₅-H₁₀
- VIII. R₁ = Phenyl-; -NR₂R₃ = -N(CH₃)₂

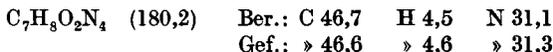
- IX. R₁ = Phenyl-



Beschreibung der Versuche

Isonicotinsäuresemicarbazid (I)

1 g Isonicotinsäurehydrazid werden in 5 ccm Wasser mit 0,45 g Eisessig in Lösung gebracht und eine wäßrige Lösung von 0,6 g Kaliumcyanat zugegeben. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Reinigung kann er aus Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 240° C. Ausbeute: 1,1 g (78% d. Th.).

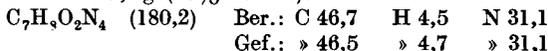


2-[Pyridyl-(4)]-1,3,4-oxdiazolon-(5) (II)

0,9 g Isonicotinsäuresemicarbazid werden mit 2 g Biphenyl vermischt und mittels Metall- oder Salzbad 20 Min. auf 240—250° gehalten. Nach dem Abkühlen nimmt man den Rückstand mit Äther auf. Das Biphenyl geht in Lösung, während das schwerlösliche Oxdiazolon zurückbleibt. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 0,6 g (87% d. Th.), Schmp. 174° C. Die Substanz erweist sich als identisch mit der nach dem Verfahren von A. Dornow und K. Bruncken⁴⁾ mit Phosgen hergestellten. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Nicotinsäuresemicarbazid (III)

2 g Nicotinsäurehydrazid wurden mit 0,9 g Eisessig in möglichst wenig Wasser gelöst und mit einer wäßrigen Lösung von 1,2 g Kaliumcyanat versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt, aus Wasser umkristallisiert und getrocknet. Schmp. 193° C. Ausbeute: 1,7 g (65% d. Th.).



Benzoessäuresemicarbazid (IV)

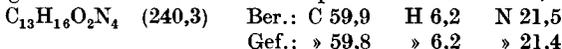
13,6 g Benzoessäurehydrazid werden mit 6 g Eisessig in möglichst wenig Wasser gelöst und eine Lösung von 8,1 g Kaliumcyanat in Wasser zugegeben. Der nach einigem Stehen ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, aus Wasser umkristallisiert und getrocknet. Schmp. 224° C. Ausbeute: 17 g (95% d. Th.).

2-Phenyl-1,3,4-oxdiazolon-(5) (V)

10 g Benzoessäuresemicarbazid werden mit 20 g Biphenyl gemischt und mittels Metallbad 40 Min. bei 230—240° gehalten, sodann wird das überschüssige Biphenyl im Vakuum abdestilliert. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhält man 6 g Substanz mit dem Schmp. 136° C. Der Mischschmelzpunkt erweist die Identität mit dem aus Phosgen und Benzoessäurehydrazid erhaltenen Produkt.

2-[Pyridyl-(4)]-4-piperidinomethyl-1,3,4-oxdiazolon-(5) (VI)

Man übergießt 0,8 g (0,005 Mol) 2-Pyridyl-(4)-1,3,4-oxdiazolon-(5) mit einer Lösung von 0,43 g (0,005 Mol) Piperidin in abs. Äther und setzt nach und nach unter Reiben und Rühren soviel einer ätherischen Formaldehydlösung zu, bis alles in Lösung gegangen ist. (Die ätherische Formaldehydlösung wurde dadurch gewonnen, daß Formalin (30%ig) mit 2 Volumteilen Äther etwa 2 Stunden geschüttelt wurden, die ätherische Phase blieb dann über Nacht mit Natriumsulfat stehen.) Der Äther wurde nun abgedunstet, wobei eine weiße, kristalline Masse zurückblieb. Diese wurde zunächst aus Wasser, dann aus einem Äther-Petroläthergemisch umkristallisiert. Schmp. 123° C. Ausbeute: 1,1 g (85% d. Th.).



2-Phenyl-4-piperidinomethyl-1,3,4-oxdiazolon-(5) (VII)

1,6 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-1,3,4-oxdiazolon-(5) werden in Wasser mit 0,85 g Piperidin (0,01 Mol) in Lösung gebracht. Die Mannich-Base fällt dann auf Zusatz von 1 g Formalin

(30%ig, 0,01 Mol) aus. Durch Stehen im Kältebad oder Eisschrank wird der Niederschlag gut kristallin. Er wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und aus wenig eines Äther-Petroläthergemisches umkristallisiert. Schmp. 142° C. Ausbeute: 2,1 g (81% d. Th.).

$C_{14}H_{17}O_2N_3$ (259,3) Ber.: C 64,8 H 6,6 N 16,2
Gef.: » 64,9 » 6,8 N 16,4

2-Phenyl-4-dimethylaminomethyl-1,3,4-oxdiazolon-(5) (VIII)

1,6 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-1,3,4-oxdiazolon werden in Wasser mit 1,5 g wäßriger Dimethylaminlösung (30%ig, 0,01 Mol) in Lösung gebracht. Zusatz von 1 g Formalin (30%ig, 0,01 Mol) ruft einen zunächst sehr feinen weißen Niederschlag hervor, der aber beim Stehen im Kältebad gut kristallin wird. Er wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 2 g (91% d. Th.). Schmp. 93° C.

Jodmethylat von VIII: 1 g der Substanz wird mit Methyljodid übergossen. Nach einigen Stunden hat sich ein dicker weißer Niederschlag gebildet. Er wird abgesaugt, getrocknet und mehrmals aus Butanol umkristallisiert. Schmp. 215° C.

$C_{12}H_{16}O_2N_3J$ (361,0) Ber.: C 40,0 H 4,4 N 11,6
Gef.: » 40,3 » 4,4 » 11,6

Methylen-bis-[4-2-phenyl-1,3,4-oxdiazolon-(5)] (IX)

1,4 g Mannich-Base (VIII) wurden in verdünnter Essigsäure gelöst und über Nacht stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, aus Wasser umkristallisiert und getrocknet. Schmp. 159° C. Ausbeute: 0,5 g (94% d. Th.).

$C_{17}H_{12}O_4N_4$ (336,3) Ber.: C 60,7 H 3,6 N 16,6
Gef.: » 60,6 » 3,6 » 16,5

1404. L. Hörhammer und R. Hänsele

Zur Analytik der Flavone

VIII. Weitere Eigenschaften halochromer Borkomplexe

Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München
Direktor: Prof. Dr. L. Hörhammer

(Eingegangen am 20. Dezember 1954)

Wir haben bereits früher mitgeteilt¹⁾, daß die bekannte Nachweisreaktion auf Oxyflavone mit Borsäure²⁾ lediglich einen Sonderfall derjenigen Komplexbildungsreaktionen darstellt, bei denen Derivate des Bors als Lewis-Säuren fungieren und mit Basen unter Auffüllung der Elektronenlücke am Bor reagieren können. Elektronenliefernde Atome sind entweder der Sauerstoff der Ketogruppe wie bei den Dimrothschen Anthrachinonkomplexen³⁾, bei den Flavonen²⁾ und beim Cur-

¹⁾ L. Hörhammer, R. Hänsele und F. Strasser, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 285/57, 286 (1952).

²⁾ K. Tauböck, Naturwissenschaften 30, 439 (1942), C. W. Wilson, J. Amer. pharmac. Assoc. 61, 2303 (1939).

³⁾ O. Dimroth und Th. Faust, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 3020 (1921); Liebigs Ann. Chem. 446, 97 (1925).