

G. Zinner, B. Böhlke, R.-O. Weber, R. Moll und W. Deucker

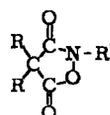
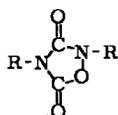
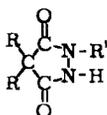
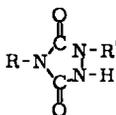
## Aminomethylierung 5-ringgliedriger Hydrazide und Hydroxylamide<sup>1)</sup>

Aus den Instituten für Pharmazeutische Chemie der Universitäten Marburg (Lahn)  
und Münster (Westf.)

(Eingegangen am 30. April 1965)

Vier isostere 5-ringgliedrige Heterocyclusen mit Hydrazid- und Hydroxylamid-  
Funktion werden aminomethyliert.

Im Zusammenhang mit synthetischen Untersuchungen in der Reihe 5-ringgliedriger Hydrazide und Hydroxylamide mit isostere Grundgerüst, nämlich 3,5-Dioxo-1,2,4-triazolidin, „Urazol“ (I), 3,5-Dioxo-pyrazolidin (II), 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (III) und 3,5-Dioxo-isoxazolidin (IV) interessierten einige Aminomethylierungsprodukte des Hydrazid- bzw. Hydroxylamid-Stickstoffatoms. Um eine Reaktion an der jeweils in 4-Stellung befindlichen aktiven Imid- bzw. Methylengruppe auszuschließen, wurde von den 4-Phenyl- bzw. 4,4-Diäthyl-Derivaten (V—VIII) ausgegangen<sup>2)</sup>.

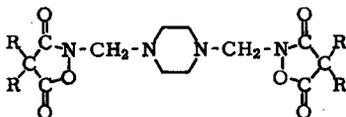


I: R und R' = H	II: R und R' = H	III: R und R' = H	IV: R und R' = H
V: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = H	VI: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = H	VII: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = H	VIII: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = H
IX: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = CH <sub>2</sub> -M	X: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = CH <sub>2</sub> -M	XI: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = CH <sub>2</sub> -M	XII: R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R' = CH <sub>2</sub> -M
Schmp. a) 130—132° (Ausb.) (78%)	a) 141—142° (60%) b) 120° (70%)	a) 138—140° (73%) b) 137—138° (90%)	b) 74° (82%)
IX—XII: a) M = Piperidino-,		b) M = Morpholino-Gruppe	

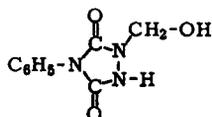
<sup>1)</sup> Zugleich 24. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate; 23. Mitt.: G. Zinner und W. Kliegel, Arch. Pharmaz. 299, 166 (1966); 18. Mitt.: G. Zinner und H. Günther, Chem. Ber. 98, 1353 (1965).

<sup>2)</sup> Diese Derivate sind bereits beschrieben. V: J. Thiele und O. Stange, Liebigs Ann. Chem. 283, 1 (1894); G. Zinner und W. Deucker, Arch. Pharmaz. 294, 370 (1961); VI: A. Einhorn und R. Feibelmann, Liebigs Ann. Chem. 359, 186 (1908); H. Ruhkopf, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 820 (1940); VII: G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. 298, 580 (1965); VIII: Haco A. G. (M. Matter und H. Gerber) USP 3007936 v. 7. 11. 1961; über einen anderen Weg werden G. Z. und R. Moll in anderem Zusammenhang berichten.

Mittels der üblichen 3-Komponenten-Reaktion wurden daraus mit Formaldehyd und Piperidin, Morpholin oder Piperazin die Aminomethylierungsprodukte IX—XII hergestellt. 4-Phenylurazol (V) konnte in wässriger Lösung durch Stehenlassen allein mit Formaldehyd praktisch quantitativ in die Hydroxymethyl-Verbindung XIII übergeführt werden.

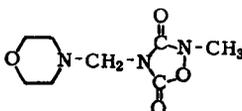


XII: c) Schmp. 142—143° (Ausb. 92%)



XIII: Schmp. 163°

Die Aminomethylierung des Imid-Stickstoffatoms im Verbindungstyp III wurde am 2-Methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin<sup>3)</sup> mit Morpholin untersucht und ergab Verbindung XIV. Über die Aminomethylierung und Hydroxymethylierung des Imid-Stickstoffatoms im Verbindungstyp I werden wir in anderem Zusammenhang berichten<sup>4)</sup>.



XIV: Schmp. 68—71° (Ausb. 58%)

#### Beschreibung der Versuche

##### 1-Piperidinomethyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin (IXa)

1,77 g 4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin (V) (10 mMol) wurden in wenig Äthanol gelöst sowie mit 10 mMol Formaldehyd in wässriger Lösung und 0,85 g Piperidin (10 mMol) versetzt. Nach längerem Stehen im Kühlfach kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Schmp. 130—132° (Äthanol); Ausbeute 2,15 g (78% d. Th.).

$C_{14}H_{16}N_4O_2$ (274,3)	Ber.: C 61,29	H 6,61	N 20,43
	Gef.: C 61,03	H 6,57	N 20,33

##### 1-Piperidinomethyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (Xa)

1,56 g 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (VI) (10 mMol), 10 mMol Formaldehyd in wässriger Lösung und 0,85 g Piperidin (10 mMol) wurden verrieben und mit wenig Äthanol aufgenommen. Nach längerem Stehen im Kühlfach kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Schmp. 141—142° (Äthanol); Ausbeute 1,50 g (60% d. Th.).

$C_{13}H_{22}N_3O_2$ (253,3)	Ber.: C 61,64	H 9,15	N 16,59
	Gef.: C 61,55	H 9,07	N 16,61

<sup>3)</sup> G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharmaz. 298, 805 (1965).

<sup>4)</sup> Vgl. G. Zinner und H. Böhlke, Arch. Pharmaz. 299, 81 (1966).

## 1-Morpholinomethyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (Xb)

1,56 g 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (VI) (10 mMol), 10 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung und 0,87 g Morpholin (10 mMol) wurden verrieben, mit wenig Äthanol aufgenommen und unter Kühlung mit Trockeneis auskristallisieren gelassen. Schmp. 120° (Benzol); Ausbeute 1,80 g (70% d. Th.).

$C_{12}H_{21}N_3O_3$ (255,3)	Ber.: C 56,45	H 8,29	N 16,46
	Gef.: C 56,17	H 8,17	N 16,37

## 2-Piperidinomethyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (XIa)

0,36 g 4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (VII) (2 mMol) und 2 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung wurden in wenig Äthanol gelöst und mit 0,17 g Piperidin (2 mMol) versetzt. Das sich alsbald ausscheidende Reaktionsprodukt saugte man nach Zusatz von Petroläther ab und kristallisierte aus Äthanol um. Schmp. 138—140° (Zers.); Ausbeute 0,40 g (73% d. Th.).

$C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275,3)	Ber.: C 61,08	H 6,23	N 15,27
	Gef.: C 60,53	H 6,34	N 15,56

## 2-Morpholinomethyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (XIb)

0,36 g 4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (VII) (2 mMol) und 2 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung wurden in wenig Äthanol gelöst und mit 0,18 g Morpholin (2 mMol) versetzt. Das sich alsbald ausscheidende Reaktionsprodukt saugte man nach Zusatz von Petroläther ab und kristallisierte mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 137—138° (Zers.); Ausbeute 0,50 g (90% d. Th.).

$C_{13}H_{15}N_3O_4$ (277,3)	Ber.: C 56,35	H 5,46	
	Gef.: C 56,57	H 5,62	

## 2-Morpholinomethyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (XIIb)

1,57 g 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (VIII) (10 mMol) und 10 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung wurden in wenig Äthanol gelöst und nach Zugabe von 0,87 g Morpholin (10 mMol) 5 Min. a. d. Wasserbad behandelt. Das sich beim Erkalten ausscheidende Reaktionsprodukt saugte man nach Zusatz von Petroläther ab und kristallisierte mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 74°; Ausbeute 2,10 g (82% d. Th.).

$C_{12}H_{20}N_2O_4$ (256,3)	Ber.: C 56,23	H 7,86	N 10,93
	Gef.: C 56,30	H 7,83	N 10,80

## 1,4-Bis[2-(4,4-diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidinyl)-methyl-]piperazin (XIIc)

3,14 g 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-isoxazolidin (VIII) (20 mMol) und 20 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung wurden in wenig Äthanol gelöst und nach Zugabe von 0,86 g Piperazin (10 mMol) 5 Min. a. d. Wasserbad behandelt. Das sich beim Erkalten ausscheidende Reaktionsprodukt saugte man nach Zusatz von Petroläther ab und kristallisierte mehrmals aus Äthanol um. Schmp. 142—143°; Ausbeute 3,90 g (92% d. Th.).

$C_{20}H_{32}N_4O_6$ (424,5)	Ber.: C 56,58	H 7,59	N 13,19
	Gef.: C 56,77	H 7,54	N 13,11

## 1-Hydroxymethyl-4-phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin (XIII)

1,77 g 4-Phenyl-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin (V) (10 mMol) wurden in heißem Wasser gelöst und nach dem Erkalten mit 10 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung versetzt.

Anderntags wurde das in Form würfelförmiger Kristalle ausgeschiedene Reaktionsprodukt abgesaugt und getrocknet. Schmp. 162°; Ausbeute 1,90 g (92% d. Th.).

$C_9H_7N_3O_3$ (207,2)	Ber.: C 52,18	H 4,38	N 20,38
	Gef.: C 52,38	H 4,70	N 20,46

### 2-Methyl-4-morpholinomethyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin (XIV)

0,23 g 2-Methyl-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin<sup>3)</sup> (2 mMol) in 3 ml Dioxan versetzte man mit 2 mMol Formaldehyd in wäßriger Lösung und 0,18 g Morpholin (2 mMol). Nach 15 Min. entfernte man die Lösungsmittel i. Vak., ließ das verbleibende ölige Reaktionsprodukt erstarren und kristallisierte aus wenig Äthanol um. Schmp. 68—71°; Ausbeute 0,25 g (58% d. Th.).

$C_8H_{11}N_3O_4$ (215,2)	Ber.: C 44,66	H 6,09
	Gef.: C 44,11	H 6,41

Anschrift: Prof. Dr. G. Zinner, 83 Braunschweig, Beethovenstraße 55.

[Ph 192]

H. Möhrle

## Bleitetraacetat-Reaktion an starren Glykolsystemen

### 1. Mitt. über glykolspaltende Reagenzien

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 4. Mai 1965)

Titrimetrische und spektroskopische Untersuchungen weisen darauf hin, daß bei den Sabadilla-Alkaminen das maskierte  $\alpha$ -Ketolsystem im Ring A mit Bleitetraacetat ebenso wie durch Perjodat im trans-däquatorialen Cevin schneller gespalten wird als beim axial-äquatorialen cis-Diol Veracevin.

Für die Untersuchung des Reaktionsmechanismus der Glykolspaltung, insbesondere für die notwendigen sterischen Bedingungen, bilden starre Systeme, die nicht umklappen oder durchschwingen können, eine günstige Ausgangsbasis. Die bisher an solchen Verbindungen durchgeführten Versuche sind aber wenig umfangreich, weil bei Naturstoffen meist nur ein Isomer vorkommt und die Synthese entsprechender anderer Isomere sehr aufwendig ist.

Als erstes Beispiel wurde die Einwirkung von Perjodat auf die vier isomeren Hyocholsäuren (I—IV) beschrieben<sup>1)</sup>, wobei der Ring B mit seiner Glykolgruppierung durch die Verknüpfung mit den beiden Ringen A und C starr festgelegt ist. Bereits hier ergab sich der überraschende Befund, daß die trans-Verbindung III am schnellsten gespalten wird. Die Reaktionsgeschwindigkeiten zeigten die Reihenfolge III > II > I > IV.

<sup>1)</sup> L. Fieser und M. Fieser, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961, S. 472.