

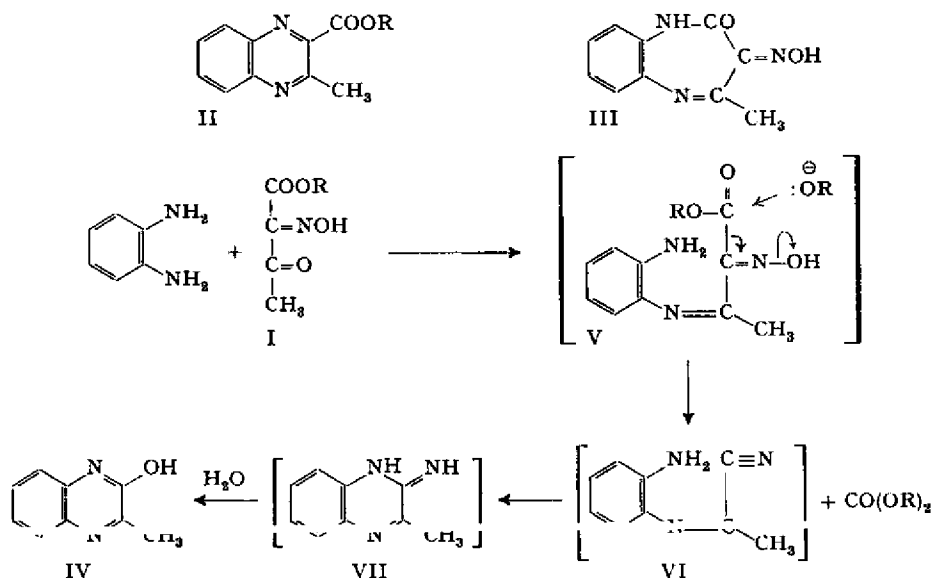
5. Über die Reaktion von α -Oximino-acetessigester mit *o*-Phenylendiamin: Bildung von Diäthylcarbonat

von H. Dahn, J.-P. Leresche und H.-P. Schlunke

(8. IX. 65)

Für eine Ringbildung aus α -Oximino-acetessigester (I) und *o*-Phenylendiamin lassen sich vor allem zwei Reaktionswege voraussehen: a) Reaktion an der Keto- und der Oximino-Gruppe unter Bildung von 2-Methyl-chinoxalin-3-carbonsäureester (II), analog zur Bildung von 2,3-Dimethylchinoxalin aus Diacetylmonoxim und *o*-Phenylendiamin [1] und weiteren Beispielen [2]; b) Reaktion des Diamins mit der Keto- und Ester-Gruppe von I, analog der Reaktion von I mit Phenylhydrazin [3]. Hierbei müsste sich ein Benzdiazepinderivat III bilden, ebenso wie aus Acetessigester und *o*-Phenylendiamin [4] oder aus 3-Oximino-acetylaceton und *o*-Phenylendiamin [5]¹⁾.

Lässt man I in alkoholischer Lösung bei ca. 80° mit *o*-Phenylendiamin reagieren, so erhält man weder II noch III, sondern in 70% Ausbeute 2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalin (IV); IV kann nicht aus dem bekannten II [6] entstanden sein, z. B. durch



Decarbonylierung, da II unter den Versuchsbedingungen stabil ist. Ausserdem wird nicht Hydroxylamin, sondern Ammoniak als Nebenprodukt gefunden (Ausbeute 50–60%). Offenbar sind also die Reaktionen nach a) und b) auszuschliessen.

¹⁾ Eine dritte Cyclisierungsmöglichkeit, nämlich durch Reaktion an der Ester- und Oximino-Gruppe, erscheint angesichts der grösseren Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe weniger wahrscheinlich.

Das aus I abgespaltene C-Atom wurde mit Hilfe der Gas-Chromatographie und IR.-Spektroskopie als Diäthylcarbonat nachgewiesen; die Ausbeute betrug 69%, war also mit der von IV und von NH_3 vergleichbar. Als Nebenprodukt entsteht 2-Methylbenzimidazol (Ausbeute bis zu 15%).

Um festzustellen, ob die Bildung von IV von einer Umlagerung [7] begleitet ist, wurde α -Oximino-acetessigsäure-methylester-[$1\text{-}^{14}\text{C}$], der analog dem früher beschriebenen Äthylester [8] gewonnen wurde, mit *o*-Phenylendiamin umgesetzt. Die spezifische Aktivität des Ausgangsmaterials $\text{CH}_3\text{-CO-C}(\text{NOH})\text{-}^{14}\text{COOMe}$ betrug $512 \cdot 10^3$ dpm/mMol; das daraus erhaltene IV ergab nur $7,6 \cdot 10^3$ dpm/mMol, war also praktisch «tracer»-frei. Dies zeigt, dass das Diäthylcarbonat aus der Estergruppe von I entstanden ist.

Um die Befunde zu erklären, nehmen wir folgenden Reaktionsweg an: I reagiert mit *o*-Phenylendiamin zunächst unter Bildung des Azomethins V. Dieses geht, wie viele α -Oximino-carbonylverbindungen [9] eine BECKMANN'sche Reaktion zweiter Art ein; dabei entstehen Diäthylcarbonat und das Nitril VI. HASSNER & POMERANTZ [10] fanden, dass bei 16-Acyl-oximino-17-keto-steroiden der Ring durch Alkohole zu γ -Cyanocarbonestern aufgespalten wird; die unacylierten Oximinoverbindungen reagierten dagegen nicht. Die Ringspaltung beginnt mit dem Angriff einer Alkoholmolekel auf die Ketogruppe [11]. Es ist anzunehmen, dass auch in unserem Falle die Spaltungsreaktion durch den Angriff des ROH oder eines Äthylat-Ions (das Milieu reagiert schwach basisch) auf das Estercarbonyl eingeleitet wird, wobei sich zuerst eine Art BENDER'sches Zwischenprodukt bildet. Aminonitrile wie VI cyclisieren sich leicht zu Iminen (VII); VII (bzw. das tautomere Amin) ist bekannt [12], es wird durch das anwesende Wasser leicht zu IV und NH_3 hydrolysiert [5]. Zwar gelang es nicht, VII unter den Reaktionsprodukten zu isolieren, doch sprechen einige Gründe für sein Auftreten als Zwischenprodukt: nur etwa die Hälfte des entstehenden NH_3 (und vermutlich auch IV) bildet sich direkt, der Rest erst beim Aufarbeiten (Schütteln mit 2N NaOH).

Bei der Diäthylcarbonat-Bildung aus V dürfte die *o*-ständige Aminogruppe eine Rolle spielen; denn wenn man I mit Anilin statt mit *o*-Phenylendiamin behandelt, bleibt es unverändert; es entsteht also kein Diäthylcarbonat. Um zu prüfen, ob sich die *o*-ständige Aminogruppe von V eventuell an die Estergruppe addiert und durch Acylübertragung ein Urethan bildet, haben wir N-Phenylurethan sowie N-Acetylurethan in Alkohol in Gegenwart eines Tropfens Anilin geheizt; in beiden Fällen waren jedoch keine merklichen Mengen Diäthylcarbonat oder CO_2 nachweisbar, was ein Urethan als Zwischenprodukt wenig wahrscheinlich macht.

HASSNER & WENTWORTH [11] formulierten für die Reaktion der Oximester einen 6-Zentren-Übergangszustand; diesem scheint in unserem Falle weniger Bedeutung zuzukommen, da aus α -(O-Acetyloximino)-acetessigester und *o*-Phenylendiamin unter unseren Versuchsbedingungen nur 34% $\text{CO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (statt 69% aus I) und nur geringe Mengen IV entstehen. Ausserdem müsste aus I – analog zu V und α -Oximino-ketosteroiden [10] – Acetylcyanid entstehen. Kontrollversuche mit Acetylcyanid und *o*-Phenylendiamin unter den Bedingungen unserer Reaktion lieferten indessen kein IV, sondern es konnte nur N,N'-Diacetyl-*o*-phenylendiamin isoliert werden; die Acetylierung von Aminen durch Acetylcyanid ist bekannt [13].

Wir danken Herrn Dr. J. RUTSCHMANN, SANDOZ A.G., Basel, für die Radioaktivitätsbestimmungen sowie dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾

2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalin (IV) aus α -Oximino-acetessigester (I). 1,59 g (10 mMol) I und 1,10 g (10,2 mMol) *o*-Phenylendiamin wurden in 25 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert; zur vollständigen Entfernung der flüchtigen Spaltprodukte wurden noch einmal 15 ml EtOH zugegeben und abdestilliert. Der Rückstand (1,97 g) wurde zwischen 2N NaOH und Äther verteilt.

Der Äther lieferte ein Gemisch von Öl und Kristallen, aus dem nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 0,076 g (6% d. Th.) 2-Methyl-benzimidazol isoliert wurden. Smp. (nach Vakuumsublimation) 171–173°; Mischprobe mit authentischem Material ohne Depression; IR.-Spektren: identisch.

Aus der wässrigen Phase fielen beim Ansäuern 0,52 g 2-Hydroxy-3-methyl-chinoxalin (IV) aus, die abfiltriert wurden. Weiter wurden 0,70 g IV durch Extraktion der auf pH 5 bis 6 gestellten Mutterlauge mittels Äther erhalten. Gesamtausbeute an IV: 76%; Smp. 239–242° (Zers.). Identifikation mit authentischem IV (aus Brenztraubensäure und *o*-Phenylendiamin [14]) durch das IR.-Spektrum.

Die abdestillierte alkoholische Lösung der flüchtigen Reaktionsprodukte zeigte das gleiche IR.-Spektrum (in Chloroform) wie ein Gemisch von Diäthylcarbonat und Alkohol. Wurde die Lösung mit 150 ml 2N H₂SO₄ unter Rückfluss gekocht, so wurde CO₂ freigesetzt (68% d. Th., als BaCO₃ gefällt). Das Destillat eines anderen Versuches wurde über eine WIDMER-Kolonnen destilliert. Der leicht flüchtige Anteil bestand laut gas-chromatographischer Analyse (20 Gew.-% Glykol 4000 (FLUKA A.G.) auf *Terra Silicea* MERCK 9696 bei 100°) aus 91% Äthanol, 7% Wasser und 2% Diäthylcarbonat; der schwerer flüchtige Anteil enthielt 70% Alkohol, 12% Wasser und 18% Diäthylcarbonat; insgesamt wurden damit 2,43 g (69%) Diäthylcarbonat nachgewiesen (Retentionszeiten: Äthanol 4,3 ± 0,1 Min.; Wasser 9,6 ± 0,1 Min.; Diäthylcarbonat 15,0 ± 0,1 Min.).

Um die gasförmigen Reaktionsprodukte zu bestimmen, wurde die Reaktion im N₂-Strom durchgeführt. Während der Reaktion von I mit *o*-Phenylendiamin wurden 10% d. Th. an CO₂ freigesetzt (als BaCO₃ isoliert). – Während der Reaktion und beim Abdestillieren wurden in 1N HCl 30% an NH₃ aufgefangen. Wurde das rohe Gemisch der festen Reaktionsprodukte während 12 Std. mit 50 ml 2N NaOH auf 50° erwärmt, so wurden weitere 22% an NH₃ freigesetzt (titrimetrisch bestimmt). Gesamtausbeute an NH₃: 52%.

Wurde die Reaktion von I mit Phenylendiamin in abs. Alkohol durchgeführt, so sank die Gesamtausbeute an IV auf 20%, in Dimethylformamid auf 2%; in Alkohol-Eisessig wurde nur Ausgangsmaterial gefunden. In Benzollösung (unter azeotropem Abdestillieren von entstehendem Alkohol und Wasser) bildet sich kein IV, dagegen 2-Methyl-benzimidazol.

Acetessigsäure-methylester-[1-¹⁴C]. 25 mg Bromessigsäure-[1-¹⁴C] (1 mC/mMol; RADIOCHEMICAL CENTRE, Amersham) und 15 g unmarkierte Bromessigsäure wurden zusammen mittels ätherischer Diazomethanlösung verestert. Nach Entfernen des Äthers im Vakuum wurde destilliert: 15,6 g (94%) vom Sdp. 63–65°/40 Torr.

In einem trockenen Vierhalskolben wurden 10 g fein zerschnittene, angeätzte und getrocknete Zinkwolfe (0,16 Mol) unter Rühren und Erwärmen innerhalb 1 Std. mit einer Lösung von 11 g Bromessigsäure-methylester-[1-¹⁴C] (0,08 Mol), 23 ml trockenem Acetonitril (0,34 Mol), 14 ml abs. Benzol und 7 ml abs. Äther versetzt. Die Reaktion setzte sofort ein; es wurde noch 2½ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde mit gekühlter 2N H₂SO₄ zersetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Durch Destillation wurden 3,23 g Acetessigsäure-methylester-[1-¹⁴C] (31% d. Th.) vom Sdp. 48–51°/10 Torr erhalten.

α -Oximino-acetessigsäure-methylester-[1-¹⁴C]. 2,65 g Acetessigsäure-methylester-[1-¹⁴C] (18,3 mMol) und 1,9 g NaNO₂ (27,4 mMol) in 10 ml Wasser wurden bei 0° langsam mit 10 ml 4N H₂SO₄ versetzt und 2 Std. bei 0° gerührt. Dann wurde mit Äther extrahiert, der Äther mit KHCO₃

²⁾ Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert.

Lösung und Wasser gewaschen und destilliert: 2,07 g α -Oximino-acetessigsäure-methylester-[^{14}C] (65%), gelbes Öl vom Sdp. 101–103°/1 Torr; spez. Aktivität $512 \cdot 10^3$ dpm/mMol.

Umsetzung mit o-Phenylendiamin. 1,75 g α -Oximino-acetessigsäure-methylester-[^{14}C] (12 mMol; spez. Aktivität $512 \cdot 10^3$ dpm/mMol) wurden mit 1,3 g *o*-Phenylendiamin (12 mMol) in 12 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten kristallisierten 0,42 g IV (21% d. Th.; die in der Mutterlauge enthaltenen Anteile an IV wurden nicht isoliert), die dreimal aus Alkohol umkristallisiert wurden: Smp. 241–243° (Zers.); spez. Aktivität $7,6 \cdot 10^3$ dpm/mMol.

Reaktion von α -(O-Acetyl-oximino)-acetessigester mit o-Phenylendiamin. 2,01 g α -(O-Acetyl-oximino)-acetessigester (10 mMol) [15] und 1,10 g *o*-Phenylendiamin (10,2 mMol) in 25 ml Alkohol wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wurde abdestilliert, durch 15 ml frischen Alkohol ersetzt und nochmals abdestilliert; in den vereinigten Destillaten konnte gas-chromatographisch 0,41 g (34%) Diäthylcarbonat nachgewiesen werden. Aus dem Destillationsrückstand wurden durch Sublimation bei 100°/0,05 Torr 0,20 g Kristalle vom Smp. 105–107° (Zers.; umkristallisiert aus Chloroform-Petroläther³⁾) erhalten, die nach Smp. und IR.-Spektrum mit authentischem Brenztraubensäureamid [16] identisch waren.

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 41,40 H 5,79 N 16,10% Gef. C 41,36 H 5,86 N 16,08%

In einem anderen Versuch wurden 4% d. Th. an IV isoliert.

α -Oximino-acetessigester (I) und Anilin. 1,59 g (10 mMol) I und 940 mg (10,2 mMol) Anilin wurden in 25 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abdestilliert (während der Reaktion und bei der Destillation bildete sich kein CO_2). Es blieben 2,50 g (99%) eines rotbraunen Öls zurück, das nach IR.-Spektrum ein Gemisch von I und Anilin war. – Das Destillat (Sdp. 72–73°, $d = 0,802$) enthielt laut Gas-Chromatogramm nur zwei Substanzen, nämlich Äthanol (Retentionszeit 3,8 Min.) und H_2O (Retentionszeit 9,55 Min.); Diäthylcarbonat konnte nicht gefunden werden.

Phenylurethan in Alkohol. 1,65 g (10 mMol) Phenylurethan wurden mit 1 Tropfen Anilin in 25 ml Alkohol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und gas-chromatographisch untersucht. Es konnten lediglich Äthanol und Wasser, jedoch kein $\text{CO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ gefunden werden. Das bei der Destillation zurückbleibende Phenylurethan (1,67 g = 100% d. Th.) kristallisierte beim Anreiben in langen Nadeln vom Smp. 47–49°.

N-Acetylurethan in Alkohol. 1,31 g (10 mMol) $\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{COOC}_2\text{H}_5$ wurden in 25 ml EtOH mit 1 Tropfen Anilin 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert; zurück blieben 1,36 g (100%) Ausgangsmaterial (Smp.; IR.-Spektrum). Das Destillat (24,5 ml, Sdp. 74–75°; $d^{25} = 0,857$) bestand laut Gas-Chromatogramm nur aus Alkohol und Wasser und enthielt kein Diäthylcarbonat.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Reaktion zwischen α -Oximino-acetessigester und *o*-Phenylendiamin bilden sich Methyl-hydroxy-chinoxalin (IV), Diäthylcarbonat und NH_3 . Zur Erklärung der Befunde wird angenommen, dass sich intermediär ein Anil V bildet, das eine BECKMANN'sche Reaktion 2. Art eingeht.

Laboratoire de chimie organique,
Université de Lausanne

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. GABRIEL & A. SONN, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 4850 (1907); S. T. HENDERSON, J. chem. Soc. 1929, 466.
- [2] O. FISCHER & F. RÖMER, Ber. deutsch. chem. Ges. 41, 2350 (1908); K. A. BÖTTCHER, *ibid.* 46, 3084 (1913); E. C. TAYLOR & A. MCKILLOP, J. Amer. chem. Soc. 87, 1984 (1965).
- [3] L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 238, 185 (1887); M. JOVITSCHITSCH, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 2683 (1895).
- [4] W. A. SEXTON, J. chem. Soc. 1942, 303.
- [5] J. A. BARLTROP, C. G. RICHARDS, D. M. RUSSELL & G. RYBACK, J. chem. Soc. 1959, 1132.

³⁾ Smp. laut Literatur [16]: 124–125° (aus Alkohol).

- [6] R. A. BAXTER & F. S. SPRING, J. chem. Soc. 1945, 229; A. WAHL & M. DOLL, Bull. Soc. chim. France [4], 13, 468 (1913).
 [7] Vgl. G. M. BADGER & J. W. CLARK-LEWIS in P. DE MAYO (ed.), Molecular Rearrangements, Bd. I, S. 617, Interscience Publ., New York 1963.
 [8] H. DAHN & H. HAUTH, Helv. 42, 1214 (1959).
 [9] H. P. FISCHER, C. A. GROB & E. RENK, Helv. 45, 2539 (1962); A. HASSNER, W. A. WENTWORTH & I. H. POMERANTZ, J. org. Chemistry 28, 304 (1963).
 [10] A. HASSNER & I. H. POMERANTZ, J. org. Chemistry 27, 1760 (1962).
 [11] A. HASSNER & W. A. WENTWORTH, Chem. Comm. 1965, 44.
 [12] B. C. PLATT & T. M. SHARP, J. chem. Soc. 1948, 2129; F. J. WOLF, R. H. BEUTEL & J. R. STEVENS, J. Amer. chem. Soc. 70, 2572 (1948).
 [13] A. DORNOW & H. THEIDEL, Angew. Chem. 66, 605 (1954).
 [14] O. HINSBERG, Liebigs Ann. Chem. 292, 249 (1896).
 [15] A. WAHL, Bull. Soc. chim. France [3], 33, 486 (1905).
 [16] L. CLAISEN & J. SHADWELL, Ber. deutsch. chem. Ges. 11, 1563 (1878).

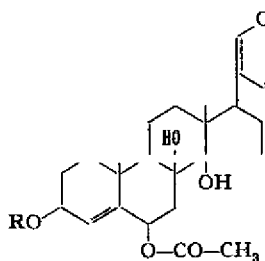
6. Die Herzglykoside der roten Meerzwiebel (*Scilla maritima*): Scillirubrosid

54. Mitteilung über Herzglykoside [1]

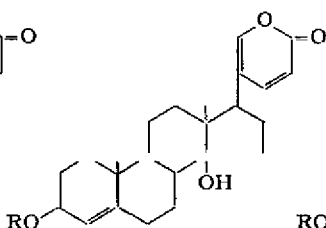
von **Albert von Wartburg**

(11. IX. 65)

Die rote und die weisse Varietät der Meerzwiebel, *Scilla* (= *Urginea*) *maritima* (BAKER L.), unterscheiden sich morphologisch geringfügig voneinander, differieren jedoch signifikant in der physiologischen Wirkung ihrer wichtigsten Inhaltsstoffe. Beide Drogen enthalten herzaktive Steroidglykoside vom Scilla-Bufo-Typ [2] [3] [4]; aber nur die rote Meerzwiebel zeigt die seit langem bekannte spezifische Toxizität der *Scilla* gegen Ratten und andere Nagetiere [2] [5]. Als Träger dieser Wirkung konnte das Scillirosid (I), das Hauptglykosid der roten Varietät, erkannt werden [5]. Seine Begleiter, Scillaren A (IV) [2] (= Hauptglykosid der weissen Varietät [4]), Scilliglaukosid (V) [2] und Scillarenin- β -D-glucosid (II) [3], sowie die übrigen bekannten



I (R = Glucose)
 Scillirosid [6]



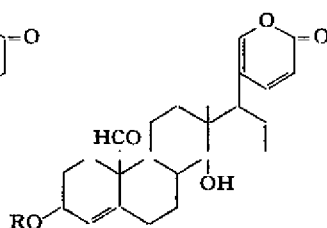
II (R = Glucose)
 Scillarenin- β -D-glucosid [3]

III (R = Rhamnose)

Proscillaridin [7]

IV (R = Scillabiose)

Scillaren A [7]



V (R = Glucose)
 Scilliglaukosid [8]
 (= Scillaren F)