

Es wurden zur Verseifung jeweils 6 g Veratrin eingesetzt.

Lösungsmittel	CH ₃ OH	C ₂ H ₅ OH	(CH ₃) ₂ CHOH	CH ₃ COCH ₃
Nach der Verseifung mit Chloroform bei pH = 8 ausgeschüttelte Substanzmenge und ihr kolorimetr. ermittelter Cevagenin-Gehalt:	2,05 g 18% Cvg	3,27 g 44% Cvg	1,25 g 2% Cvg	3,45 g 0
Bei pH = 12 ausgeschüttelte Substanzmenge und ihr kolorimetrisch ermittelter Cevagenin-Gehalt:	3,03 g 65% Cvg	1,32 g 85% Cvg	3,36 g 47% Cvg	1,71 g 7% Cvg
Analytisch ermittelter Gesamt-Cevagenin-Gehalt:	2,34 g	2,56 g	1,57 g	0,12 g
Praktische Cevagenin-Ausbeute:	2,0 g	2,2 g	1,3 g	0

Veratrum-Alkaloide, Azetonyl-Verbindungen geben, unterscheidet sich α -Cevin von diesen Veratrum-Alkaminen auf alle Fälle durch die Stellung einer Hydroxylgruppe.

Zusammenfassung

Es wird auf ultraviolett-spektroskopischem Wege der Beweis erbracht, daß das von *H. Jaffe* und *W. A. Jacobs* beschriebene „ β -Cevin“ aus etwa 97—98% α -Cevin und 2—3% Dehydro-Cevagenin besteht. Dehydro-Cevagenin wird durch Einwirkung von Triphenyl-tetrazolium-chlorid auf Cevagenin in alkalischem Medium hergestellt und in seinen Eigenschaften beschrieben.

*

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

1240. Karl W. Rosenmund, Felix Zymalkowski und Eckart Güssow *)

Über die Verwendung von Aluminium-Alkoholaten zu Umesterungs- und Verseifungsreaktionen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 9. Mai 1953)

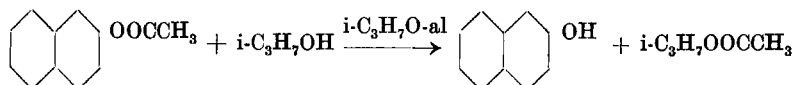
Vor einiger Zeit trat im Verlaufe eigener Arbeiten das Problem an uns heran, Esterspaltungen an Stoffen vorzunehmen, die nicht nur in hohem Grade säure- und alkaliempfindlich waren, sondern auch gegen Feuchtigkeit nur eine sehr begrenzte Haltbarkeit aufwiesen. Dabei gelang es uns nicht, unter den als besonders schonend bekannten Methoden eine zu finden, die hier brauchbar gewesen wäre. Auch das in der Zuckerchemie als mildes Verseifungsmittel verwendete Natrium- und Bariummethylat in abs. Methanol gab nicht den gewünschten Erfolg.

Auf der Suche nach besseren Möglichkeiten prüften wir auch die Verwendbarkeit von Kalzium- und Aluminium-Alkoholaten als Umesterungskatalysatoren und

*) *E. Güssow*, Dissertat., Kiel 1952.

fanden beide wirksam. Besonders eingehend haben wir uns mit den Alkoholaten des Aluminiums beschäftigt.

Läßt man eine Lösung von β -Naphthylazetat mit einer solchen von Aluminium-Isopropylat in Isopropanol reagieren, so erhält man β -Naphthol und Isopropylazetat:



Wir haben uns nun bemüht, für die Durchführung derartiger Umsetzungen die geeignetsten Reaktionsbedingungen herauszuarbeiten, die besonderen Vor- und Nachteile dieser Methode aufzufinden und ihre Grenzen abzustecken. Dabei kamen wir an Hand einer größeren Anzahl in analoger Weise durchgeführter Umesterungen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei der Verwendung von Erdalkali-Alkoholaten als Umesterungskatalysator größer als bei der Verwendung von Alkoholaten des Aluminiums.

Ein Beispiel dafür zeigt die Tabelle 1:

Tabelle 1
Verseifung von β -Naphthylbenzoat in siedendem Alkohol
(unter Verwendung von $\frac{1}{2}$ Äquivalent Katalysator)

Katalysator	30	60	90	210	Minuten
Kalzium-Äthylat in Äthanol	80%	90%	96%	—	
Aluminium-Isopropylat in Isopropanol	38%	53%	62%	100%	

2. Wird die Umesterung in der Hitze durchgeführt, so genügen häufig katalytische Mengen von Aluminium-Alkoholat, um eine vollständige Umsetzung zu erreichen; bei Zimmertemperatur jedoch geht die Ausbeute an Endprodukt nur wenig über die dem Alkoholat äquivalente Menge hinaus (siehe Tab. 2). Man darf daher annehmen, daß die aus dem Ester und dem Alkoholat entstehenden Anlagerungsverbindungen bei Zimmertemperatur stabil sind, den Katalysator also festlegen, während sie beim Erhitzen unter Regeneration des Katalysators wieder zerfallen.

Tabelle 2
Verseifung von β -Naphthylazetat durch Aluminium-Isopropylat

Temperatur	Zeit	Katalysatormenge	verseift
85°	15 Min	$\frac{1}{10}$ Äquivalent	100%
etwa 20°	22 Std.	$\frac{1}{1}$ Äquivalent	93%
etwa 20°	200 Std.	$\frac{1}{2}$ Äquivalent	55%
etwa 20°	200 Std.	$\frac{1}{4}$ Äquivalent	37%
etwa 20°	200 Std.	$\frac{1}{10}$ Äquivalent	18%

3. Die Abspaltung des Azetylrestes erfolgt leichter als die des Benzoylrestes (siehe Tab. 3).

Tabelle 3
Verseifungsgeschwindigkeit

(unter Verwendung von $\frac{1}{2}$ Äquivalent Aluminium-Isopropylat in siedendem Isopropanol)

	15	30	60	90	210	Minuten
β -Naphthylazetat	100%	—	—	—	—	
β -Naphthylbenzoat	—	38%	53%	62%	100%	

4. An Hand einer größeren Anzahl weiterer Versuche, von denen die wichtigsten in der Tabelle 4 aufgeführt sind, wurde der Einfluß der alkoholischen Komponente untersucht. Es zeigte sich hierbei:

a) Am leichtesten lassen sich Ester von Phenolen in solche primärer und sek. Alkohole unter Freisetzung des Phenols umestern.

b) Primäre und sek. Alkohole können aus ihren Estern nur unter viel schärferen Reaktionsbedingungen freigesetzt werden als Phenole. Verbindungen, die gleichzeitig veresterte phenolische und alkoholische OH-Gruppen enthalten, lassen sich daher in der Weise selektiv verseifen, daß die phenolischen OH-Gruppen freigesetzt werden, die anderen Estergruppen jedoch erhalten bleiben. Ester des Methanols sind innerhalb dieser Gruppe am leichtesten, aber immer noch wesentlich schwerer spaltbar als solche von Phenolen.

c) Tert. Alkohole sind für Esterspaltungen praktisch nicht verwertbar.

d) Die Abspaltung des Säurerestes aus azylierten primären Aminen gelingt nur bei Anwendung hochsiedender Lösungsmittel und extrem langen Reaktionszeiten. Es gelingt daher ohne Schwierigkeiten, selektive Verseifungen, wie z.B. die von Azetamino-phenolazetat zum Azetamino-phenol durchzuführen.

5. Da die Abspaltung von Säureresten unter schonenden Bedingungen in der Zuckerchemie ein besonders wichtiges Problem ist, erprobten wir die Eignung unserer Methode auch für diesen Zweck. Das Ergebnis entsprach jedoch nicht ganz unseren Erwartungen. Zwar gelang es, aus verschiedenen azetylierten Zuckerderivaten, wie sie im Verlaufe der üblichen Synthesen auftreten, ohne Nebenreaktionen die Azetylreste abzuspalten, — so konnte z. B. das N-(2-phenyl-cinchonyl)-tetraacetyl-glucosamin zum N-(2-phenyl-cinchonyl)-glucosamin (im Sinne der unter Ziffer 4d aufgezeigten Gesetzmäßigkeit) partiell mit wesentlich besserer Ausbeute als mit Natriummethylat nach Zemplén¹⁾ verseift werden (siehe Tab. 5); auch die Verseifung von Glykosidazetaten zum freien Glykosid, wie z. B. des Phenol- β -d-glucosides, gelang mit befriedigender Ausbeute —, jedoch konnte aus der β -Pentaazetylglukose der freie Zucker nicht kristallin erhalten werden, obwohl die polarimetrische Verfolgung der Reaktion und eine Azetylzahlbestimmung des sirupösen, schwach bitter schmeckenden Endproduktes erkennen ließen, daß die Azetylgruppen fast quantitativ abgespalten waren. Offenbar finden hier sekundäre Kondensationsreaktionen an der Aldehydgruppe des freien Zuckers statt.

¹⁾ G. Zemplén, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1255 (1926); G. Zemplén und Pascu, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1613 (1929).

Tabelle 4

Vers.- Nr.	Ausgangsstoffe		Al-Alkoholat- katalysator in Äquivalent	Reaktions-		Isoliertes Endprodukt	Ausbeute
	Ester	alkohol. Kompo- nente (zugl. Lösungsmittel)		Temp.	Dauer in Stunden		
1.	β -Naphthylazetat	Isopropanol	$1/10$	Siedetemp.	$1/4$	β -Naphthol	100%
2.	β -Naphthylazetat	Isoamylol	$1/5$	Siedetemp.	2	β -Naphthol	97%
3.	β -Naphthylazetat	tert. Butanol	$1/1$	Siedetemp.	4	β -Naphthol	10,8%
4.	β -Naphthylbenzoat	Isopropanol	$1/3$	Siedetemp.	$7/2$	β -Naphthol	100%
5.	β -Naphthylbenzoat	Isoamylol	$1/5$	Siedetemp.	2	β -Naphthol	96%
6.	β -Naphthylbenzoat	Benzylalkohol	$3/2$	120—130°	2	β -Naphthol	81%
7.	N-phenylcarbaminsäure-phenylester	Isopropanol	$3/1$	Siedetemp.	6	N-Phenylcarbaminsäure-isopropylester	70%
8.	N-phenylcarbaminsäure-phenylester	Benzylalkohol	$1/1$	120—130°	10	N-Phenylcarbaminsäure-benzylester	nach Umkrist. 47%
9.	N-Äthylcarbaminsäure-ester des p-Oxy-phenyl- γ -butyrolaktons	Isopropanol	$3/1$	Siedetemp.	6	p-Oxyphenyl- γ -butyrolakton	nach Umkrist. 68%
10.	N-Phenylcarbaminsäure-methylester	Isopropanol	$2/1$	Siedetemp.	32	N-Phenyl-carbaminsäure-isopropylester	77%
11.	p-Oxybenzoesäure-methylester	Isopropanol	$5/2$	Siedetemp.	24	p-Oxybenzoesäure-isopropylester	nach Umkrist. 78%
12.	p-Oxybenzoesäure-methylester	Benzylalkohol	$5/2$	Siedetemp.	10	p-Oxybenzoesäure-benzylester	60%
13.	Äthylbenzoat	Isoamylol	$1/4$	Siedetemp.	2	Isoamylbenzoat	nach Umkrist. 95%
14.	Äthylbenzoat	Benzylalkohol	$1/3$	135°	2	Benzylbenzoat	5%
15.	p-Oxybenzoesäure-äthylester	Isoamylol	$1/2$	Siedetemp.	7	p-Oxybenzoesäure-isoamylester	77%
16.	p-Acetoxylbenzoesäureäthylester	Isopropanol	$1/4$	Siedetemp.	3	p-Oxybenzoesäure-äthylester	100%
17.	Azetanilid	Isoamylol	$1/4$	Siedetemp.	72	Anilin	89%
18.	p-Azetamino-phenol-azetat	Isopropanol	$1/2$	Siedetemp.	$5/4$	p-Azetamino-phenol	77%
19.	Isoamylazetat	Äthylbenzoat	$1/2$	110°	24	Isoamylbenzoat	nach Umkrist. 46%

Tabelle 5

Verseifung von N-(2-Phenyl-einchonyl)-Tetraacetyl-glucosamin

Natrium-Methylat	2 Stunden bei -12 bis -15°	Ausbeute 60%
Al-Isopropylat	2 Stunden bei $+65^{\circ}$	Ausbeute 100%

Da die Veränderung des Zuckeranteils möglicherweise auf die von *Meerwein* und *Bersin* aufgefundene saure Reaktion der Aluminium-Alkoxosäure zurückzuführen sein konnte²⁾, wurde die Reaktion auch unter Verwendung des Magnesiumsalzes der Alkoxosäure²⁾ ($\text{Mg}[\text{Al}(\text{i-C}_3\text{H}_7\text{O})_4]_2$) durchgeführt. Auch diese Versuche führten jedoch zu keinem anderen Ergebnis.

Dagegen bewährte sich für die genannten Verseifungsreaktionen an azetylierten Zuckern und Glykosiden die Verwendung von Kalzium-Äthylat. Auf diese Weise wurden z.B. β -Pentaazetylglukose, Oktoazetylzellobiose und das Tetraazetyl-Tribromphenol- β -d-glucosid verseift.

Während wir mit diesen Arbeiten beschäftigt waren, fanden wir in der Literatur eine Mitteilung von *Verley*³⁾, nach der er unter Verwendung eines Aluminium-Alkoholat-Katalysators durch Umesterung den Anthranilsäure-Geraniol-ester dargestellt hat.

Experimenteller Teil

Allgemeines

Alle Arbeiten wurden unter sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit unter Verwendung absolut trockener Lösungsmittel und Reagenzien durchgeführt. Die Alkoholate wurden durch Auflösen von Aluminium-Band („*Merck*“ mindestens 99,99%), das durch etwas Quecksilberchlorid angeätzt war, hergestellt. Das Aluminium-Isopropylat wurde auch durch Auflösen von Aluminium minderer Qualität und nachfolgende Vakuumdestillation gewonnen.

Da die in den Tabellen 1 bis 4 angeführten Umesterungsreaktionen in gleicher Weise unter den jeweils angegebenen Bedingungen durchgeführt wurden und die Aufarbeitung der einzelnen Versuche nicht grundsätzlich voneinander abweicht, erübrigt sich eine genaue Beschreibung der Einzelversuche.

Es möge daher die nachstehende Beschreibung einiger charakteristischer Versuche der Tabelle 4 genügen.

1. (Tab. 4, Ziff. 5)

5,0 g β -Naphthylbenzoat, 4 ccm n/1-Al-Isopropylatlösung und 20 ccm Isoamylol wurden unter Rückflußkühlung 2 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Alkoholat durch wasserhaltigen Alkohol zersetzt und der Isoamylalkohol i. V. weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wurde mit n/1-Schwefelsäure und Äther gelöst und in einen Scheidetrichter übergeführt. Aus dem Ätherextrakt wurde dann in üblicher Weise das freie β -Naphthol durch alkalisches Ausschütteln extrahiert und isoliert. Der im Äther zurückgebliebene Ester wurde durch Vakuumdestillation gewonnen. Die Ausbeute betrug 2,8 g β -Naphthol und 3,5 g Isoamylbenzoat vom Kp. 134° (14 mm).

2. (Tab. 4, Ziff. 10)

1 g N-Phenyl-carbaminsäure-methylester wurde mit 15 ccm n/1-Aluminium-Isopropylatlösung unter Rückflußkühlung 32 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten

²⁾ H. *Meerwein* und Th. *Bersin*, Liebigs Ann. Chem. 476, 113—150 (1929)

³⁾ A. *Verley*, Bull. Soc. chim. France, Documentat. (4) 41, 788—804 (1927)

wurde das Alkoholat durch Zusatz von einigen Tropfen Wasser zersetzt, das Aluminium-Hydroxyd abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. (Das Absaugen des Aluminium-Hydroxydes kann erleichtert werden, wenn das Zersetzen mit feuchtem Alkohol erfolgt und nach dem Zersetzen geglühtes Natriumsulfat zugefügt wird.) Aus dem Filtrat wurden die Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und der Rückstand aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,9 g N-phenyl-carbaminsäure-Isopropylester (77% d. Th.). Der Schmp. von 84–86° entsprach den Literaturangaben⁴⁾. Die Identität wurde durch Mischschmp. bewiesen.

3. (Tab. 4, Ziff. 18)

1 g p-Acetaminophenolazetat wurde in 25 ccm Isopropanol gelöst und mit 2,5 ccm ($\frac{1}{2}$ Äquival.) n/1-Aluminium-Isopropylatlösung unter Rückflußkühlung $\frac{5}{4}$ Std. zum Sieden erhitzt. Das entstandene p-Acetamino-phenol trübte während der Reaktion die Lösung und fiel z. T. aus. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel i. V. fast vollständig abdestilliert und der Rückstand mit wenig Essigsäure angesäuert. Das gelöste Aluminiumazetat wurde abgesaugt und der Rückstand (0,9 g vom Schmp. 162–164°) aus Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,6 g p-Acetaminophenol mit einem Schmp. von 165–167°, der dem in der Literatur angegebenen entsprach⁵⁾.

4. Verseifung von N-(2-Phenyl-Cinchonyl)-Tetraacetyl-Glucosamin

3 g N-(2-Phenyl-Cinchonyl)-Tetraacetyl-Glucosamin, 45 ccm Chloroform, 30 ccm Isopropanol und 9 ccm m/1-Aluminium-Isopropylatlösung wurden unter Rückflußkühlung gekocht. Nach 2 Std. wurde das Alkoholat mit 1 ccm Wasser zersetzt und so viel Methanol zugefügt, daß sich eine Phase bildete. Dann wurde das Aluminium-Hydroxyd abgesaugt und das Filtrat i. V. eingedampft. Der feste weiße Rückstand erwies sich als das reine Verseifungsprodukt mit einem Schmp. von 216–219°, der auch durch Umkristallisation aus Alkohol nicht mehr verbessert werden konnte und dem in der Literatur angegebenen genau entsprach⁶⁾. Die Ausbeute betrug 2,3 g freies N-(2-Phenyl-Cinchonyl)-Glucosamin = 1 00% d. Th.).

5. Verseifung von Tetraacetyl-Phenol- β -d-glucosid mit Al-Isopropylat

2,1 g Tetraacetyl-Phenol- β -d-glucosid wurden in 20 ccm abs. Isopropanol gelöst und mit 20 ccm n/1-Aluminium-Isopropylatlösung in Isopropanol versetzt. Dann wurde 2 Std. unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 10 ccm 90%-Alkohol zersetzt, kurz aufgeköcht und mit geglühtem Natriumsulfat versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit heißem Alkohol nachgewaschen und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert. Es wurden 0,9 g Phenol- β -d-glucosid (71% d. Th.) erhalten. Der Schmp. entsprach mit 174–176° den Literaturangaben⁷⁾.

6. Verseifung von Tetraacetyl-Phenol- α -d-glucosid mit Ca-äthylat

2,1 g Tetraacetyl- α -d-glucosid wurden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g Kalzium in 50 ccm abs. Äthanol bei Zimmertemperatur zusammengegeben und 3 Std. auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde in das Reaktionsgemisch CO₂ eingeleitet und — nachdem die Flüssigkeit mit CO₂ gesättigt war — mit Wasser versetzt. Nachdem das Kalzium vollständig als Karbonat ausgefällt war, wurde abgesaugt, mehrmals mit heißem Alkohol nachgewaschen und das Filtrat i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Azeton umkristallisiert. Es wurden 1,0 g Phenol- β -d-glucosid mit einem Schmp. von 170° (entsprechend den Literaturangaben⁸⁾) erhalten.

⁴⁾ Beilstein, Handbuch der org. Chemie, Hauptw. 12/312.

⁵⁾ Beilstein, Handbuch der org. Chemie, Hauptw. 13/460.

⁶⁾ G. Janssen, Dissertation Kiel 1941/28.

⁷⁾ Beilstein, Handbuch der org. Chemie, Hauptw. 6/152.

⁸⁾ E. Fischer und L. v. Michel, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2813 (1916).

In gleicher Weise wurden Octaacetylcellobiose mit einer Ausbeute von 93% und Tetraacetyl-2,4,6-Tribromphenol- β -D-glucosid (unter Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel) mit einer Ausbeute von 77% verseift.

7. Verseifung von β -Pentaacetylglucose mit Kalzium-äthylat

2 g Kalzium wurden in 100 cm Äthanol absolutissim. gelöst und zu der auf 30° abgekühlten Lösung 9,6 g β -Pentaacetylglucose, die in 25 cm Chloroform gelöst war, zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 Std. auf der Maschine bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wurde das Kalzium durch Einleiten von CO_2 als Karbonat gefällt und abgesaugt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Alkohol und Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde i. V. stark eingengt, mit Wasser versetzt und die wäßrige Lösung mehrfach mit Chloroform gewaschen. Die wäßrige Phase wurde nach dem Klären mit etwas Kohle i. V. eingedampft. Der Rückstand (5 g) war ein schwach gelblicher Sirup, der nach längerem Stehen kristallisierte und durch Bildung des Osazons als Glukose identifiziert wurde.

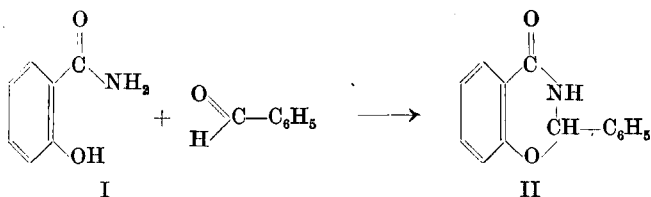
1241. Horst Böhme und Wilhelm Schmidt

Über Kondensationsprodukte von Aldehyden und Ketonen mit Thiosalizylsäure-amid

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 5. Mai 1953)

Salizylsäureamid (I) läßt sich mit Aldehyden unter Bildung von Derivaten des 4-Oxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-oxazins (II) kondensieren, wie als erste C. A. Keane und W. W. S. Nicholls¹⁾ sowie A. W. Titherley²⁾ am Beispiel des Benzaldehyds gezeigt haben.



Diese Reaktion ist später noch häufiger untersucht worden, worüber kürzlich B. W. Horrom und H. E. Zaugg³⁾ zusammenfassend berichtet haben. Es erschien aussichtsreich, in ähnlicher Weise Thiosalizylsäureamid (III) zu kondensieren, wobei man Derivate des 4-Oxo-dihydro-5,6-benzo-1,3-thiazins erhalten sollte, die bis dahin noch nicht im Schrifttum beschrieben waren und auch vom pharmakologischen Standpunkt Interesse hatten.

Wir gingen zunächst von Benzaldehyd aus, der im Gemisch mit der äquimolaren Menge Thiosalizylsäure-amid (III)⁴⁾ in Gegenwart von Äthanol bei 50° mit Chlorwasserstoff behandelt wurde. Hierbei trat zunächst vollständige Lösung ein, so-

¹⁾ J. chem. Soc. (London), 91, 266 (1907).

²⁾ J. chem. Soc. (London), 91, 1419 (1907).

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 72, 721 (1950).

⁴⁾ A. Reissert und E. Manns, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1308 (1928).