

bzw. Digitoxigenin-allomethylosid. Die Konstitution des Monosids h ist noch völlig ungeklärt.

Das von GONZÁLEZ *et al.* auf papierchromatographischem Wege nachgewiesene Xysmalogenin konnte hier nicht aufgefunden werden.

Bemerkenswert ist der hohe Glykosidgehalt der *D. isabelliana*. Dieser kann auf etwa 5% (bezogen auf das getrocknete Blatt) veranschlagt werden. Damit findet die früher festgestellte auffallend hohe Toxizität dieser Droge ihre chemische Erklärung.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel,
Instituto Canario de Medicina Regional,
Las Palmas de Gran Canaria, und
Forschungslaboratorien der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

198. Über die Synthese von Phosphamidon und seinen Abbau in Pflanzen

von R. Anliker, E. Beriger, M. Geiger und K. Schmid

(28. VII. 61)

Im Hinblick auf die grosse Bedeutung der Phosphorsäureester im Pflanzenschutz¹⁾ erweckte eine Gruppe von phosphororganischen Verbindungen, welche bei der Umsetzung von Trialkylphosphiten mit in α -Stellung halogenierten Aldehyden, Ketonen, Ketocarbonsäureestern, Ketocarbonsäureamiden und Carbonsäureestern entstehen, unser spezielles Interesse.

Bekanntlich verläuft die Umsetzung von Trialkylphosphiten mit Alkylhalogeniden nach dem Schema einer MICHAELIS-ARBUSOV'schen Reaktion²⁾ unter Bildung von Phosphonaten. In Analogie zu diesem Verlauf der Reaktion nahm man vorerst an, dass sich auch α -Halogen-Ketone und -Ester³⁾ in gleicher Weise zu Phosphonaten umsetzen. PERKOW⁴⁾ und anderen Forschern³⁾ gelang es in der Folge zu zeigen, dass diese Umsetzung in der Hauptreaktion zu Vinylphosphaten⁵⁾ der allgemeinen Struktur I führt.

Bei unseren Untersuchungen sind wir auf eine ganze Reihe von insektizid hochaktiven Vinylphosphaten gestossen. So führte die Umsetzung von Trimethylphosphit

1) R. L. METCALF, Bull. entomol. Soc. Amer. 5, 3 (1959); G. SCHRADER, Entwicklung neuer Insektizide auf der Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1952; H. GYSIN, Chimia 8, 205, 221 (1954).

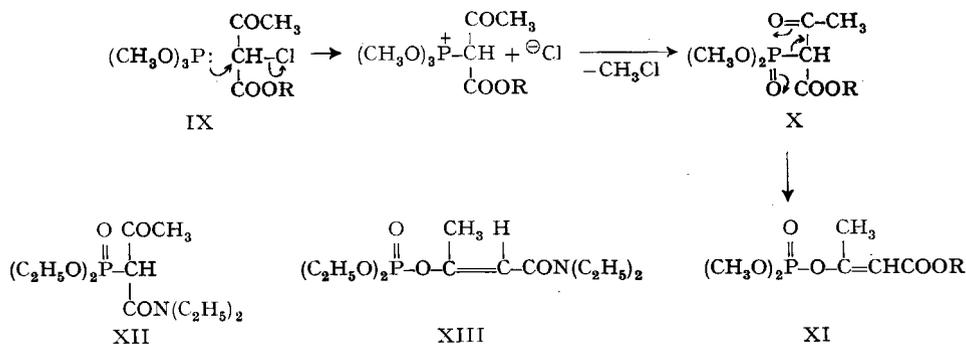
2) A. MICHAELIS & TH. BECKER, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, 1003 (1897); A. E. ARBUSOV, Ж 38, 687 (1906).

3) Vgl. zusammenfassende Darstellung J. F. ALLEN & O. H. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 77, 2871 (1955).

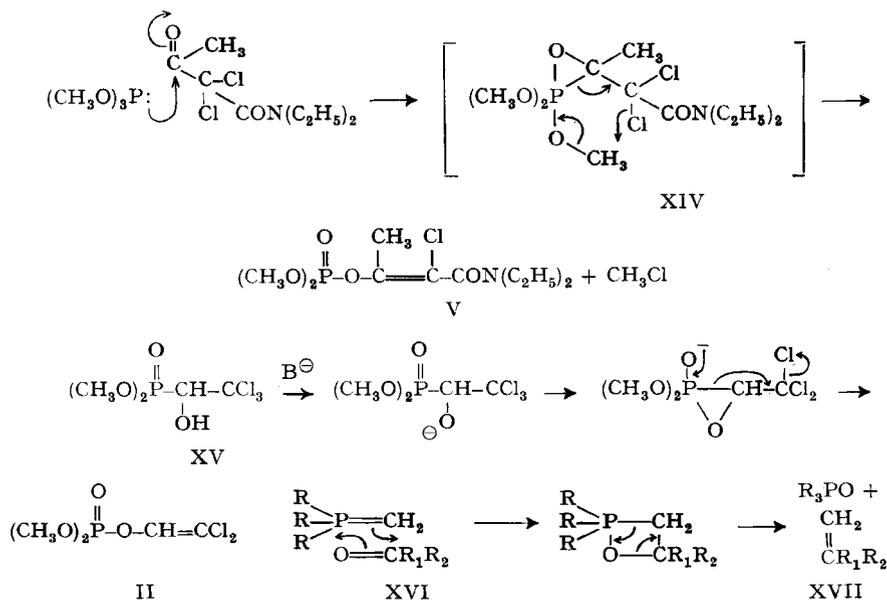
4) W. PERKOW, K. ULLERICH & F. MEYER, Naturwissenschaften 39, 353 (1952); W. PERKOW, Chem. Ber. 87, 755 (1954).

5) Vgl. dazu 3) sowie A. R. STILES, U.S. Pat. 2685552 (1954); A. J. SPEZIALE & R. C. FREEMAN, J. org. Chemistry 23, 1883 (1958); F. C. CRAMER & K. G. GÄRTNER, Chem. Ber. 91, 704 (1958).

Bedingungen nicht in das entsprechende, ebenfalls synthetisch hergestellte Vinylphosphat XIII überführen liess. Die Verbindung XII stellen wir ausgehend vom Umsetzungsprodukt, erhalten aus Triäthylphosphit und Chloressigsäure-diäthylamid, über das Äthoxymagnesiumsalz und anschliessende Acylierung her.



Eine andere Formulierung³⁾ des Reaktionsmechanismus, welche wir als wahrscheinlicher betrachten und auch auf Phosphamidon übertragen möchten, sieht den Angriff des nucleophilen Agens am Carbonyl unter Aufrichtung der C=O-Bindung und anschliessender Epoxidbildung im Zwischenzustand XIV, der unter Abspaltung



von Alkylchlorid in das Vinylphosphat V übergeht. Der sich im Zwischenzustand bildende P-O-C-Ring hat seine Parallelen in der WITTIG'schen Synthese¹⁹⁾ von endständigen Methylenverbindungen XVII (XVI → XVII), bei der ein analoger Mecha-

¹⁹⁾ G. WITTIG & G. GEISSLER, Liebigs Ann. Chem. 580, 44 (1953); G. WITTIG, Angew. Chem. 68, 505 (1956).

nismus postuliert wird, und in der von METCALF und Mitarbeitern²⁰⁾ formulierten Bildung von DDVP (II) aus 0,0-Dimethyl-(2,2,2-trichlor-1-hydroxy-äthyl)-phosphonat XV (XV \rightarrow II).

Abbau des Phosphamidons in Pflanzen. – In der Entwicklung von spezifisch wirkenden Insektiziden stellen die in letzter Zeit gefundenen systemischen Verbindungen, zu denen auch das Phosphamidon zählt, einen bedeutenden Fortschritt dar. Die sehr rasch in den Saftstrom der Pflanze übergehenden Verbindungen treffen alle saugenden und meistens auch bissenden Schädlinge unter weitgehender Schonung der Nutzinsekten. Andererseits besteht aber gerade bei solchen sich in der Pflanze verteilenden Wirkstoffen im Hinblick auf das sich ergebende Rückstandproblem in Erntegütern das Bedürfnis, Näheres über ihre Umwandlung und ihren Abbau in der Pflanze zu wissen. Speziell auch darum, weil bekanntlich sehr viele Insektizide erst durch die Pflanze, das Insekt oder den Warmblüterorganismus auf enzymatischem Wege in die eigentliche, meistens auch sehr viel toxischere Wirksubstanz umgewandelt werden, welche zudem oft wesentlich beständiger als das Insektizid selber

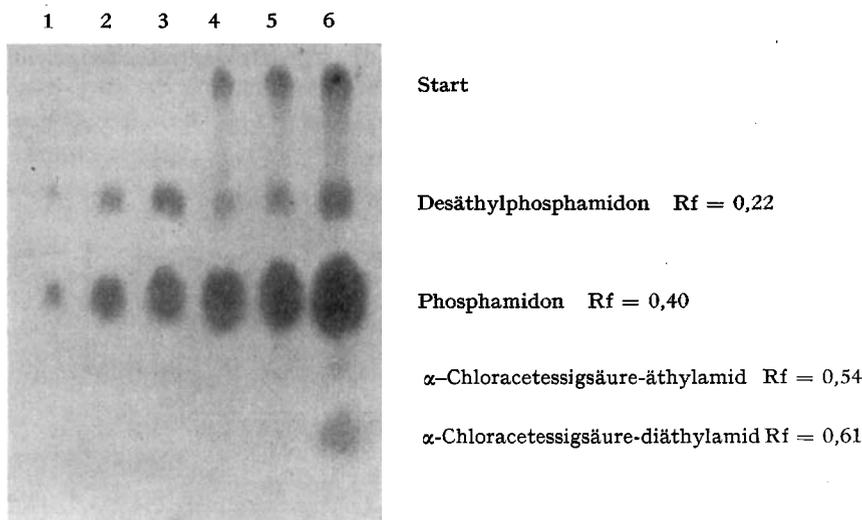


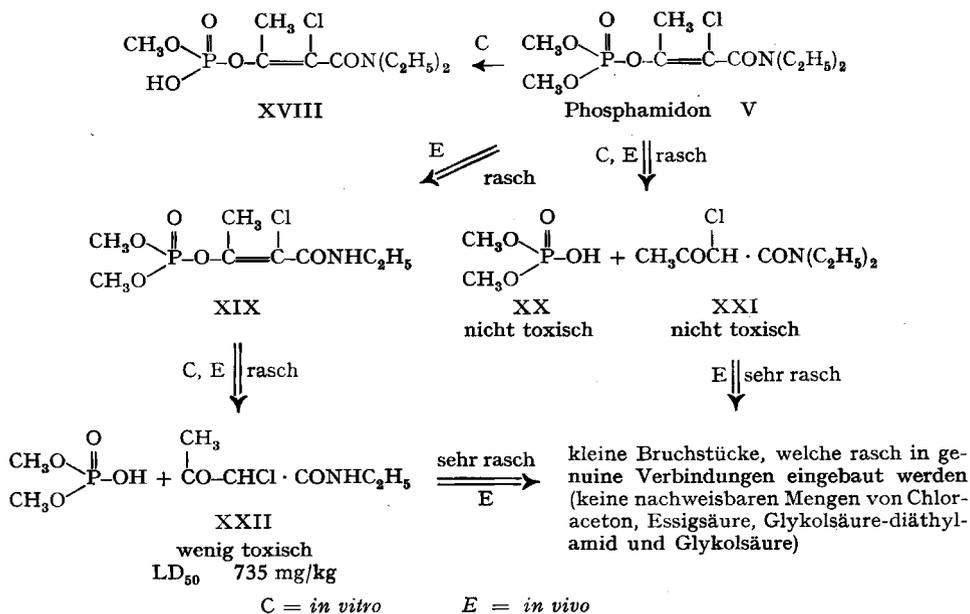
Fig. 1. Papierchromatogramm eines Extraktes von mit Phosphamidon behandelten Bohnenpflanzen. System B₁. 1–3 Standard, 1, 5 und 10 μ Phosphamidon bzw. Desäthylphosphamidon, 4–6 Extrakte.

ist. Wie wir in der Folge darlegen, gehört im Gegensatz dazu Phosphamidon einer Gruppe von systemischen Insektiziden an, die trotz einer recht guten chemischen Beständigkeit durch die intensive Einwirkung der Enzyme sehr rasch von der Pflanze zu ungiftigen Bruchstücken abgebaut werden.

Bei unseren umfangreichen rückstandsanalytischen Untersuchungen²¹⁾ an verschiedenartigen Pflanzen haben wir festgestellt, dass sich in Bohnenpflanzen, welche

²⁰⁾ R. L. METCALF, T. R. FUKOTO & R. B. MARCH, J. econ. Entomol. 52, 44 (1959); vgl. auch W. LORENZ, A. HENGELEIN & G. SCHRADER, J. Amer. chem. Soc. 76, 4186 (1954); 77, 2424 (1955).

mit sehr hohen Dosen Phosphamidon behandelt waren, Metaboliten in fassbarer Menge bilden. Es gelang uns, in Anlehnung an eine anderswo beschriebene Analysen- und Aufarbeitungsmethode²¹⁾ drei Metaboliten anzureichern, die sich im Papierchromatogramm im System B₁ nach BUSH²²⁾ (Fig. 1) (Rf 0,20; 0,49; 0,59; Phosphamidon 0,38) auftrennen und mit Blautetrazolium²³⁾ nachweisen liessen. Da alle Verbindungen wie Phosphamidon auf dasselbe Reagens positiv – wenn auch verschieden intensiv – ansprachen, lag die Vermutung nahe, dass die Metaboliten noch wesentliche Strukturelemente des Phosphamidons enthalten mussten. Die Substanz mit dem Rf = 0,20 erwies sich zudem bei gleicher Warmblütertoxizität (LD₅₀ = 25 mg/kg *p. o.*, Ratte²⁴⁾) im Fliegen-Frasstest als insektizid doppelt so aktiv wie Phosphamidon selbst. Aus 2,7 kg behandeltem Pflanzenmaterial (*Phaseolus vulgaris*) liessen sich 181 mg eines einheitlichen, farblosen Öls isolieren. Im IR.-Spektrum auftretende Banden bei 3430, 1638, 1670, 1265 und 1180 cm⁻¹ liessen sich in dieser Reihenfolge den Gruppierungen sekundäres Säureamid, unges. C-C-Bindung, P=O und P-O-CH₃ zuordnen. Die Elementaranalyse ergab Werte, die am besten mit der Summenformel C₈H₁₅O₅NCIP übereinstimmten. Auf Grund dieser Befunde konnten wir dem Metabolit die Struktur des Dimethyl-(2-chlor-2-äthylcarbamoyl-1-methyl-vinyl)-phosphates (XIX, Desäthylphosphamidon) zuordnen. Die Synthese des Esters XIX gelang analog der Phosphamidon-Herstellung durch Einwirkung von Trimethylphosphit auf α, α -Dichloracetessigsäure-äthylamid, wobei aber infolge der Hitzeempfindlichkeit des Endproduktes die Ausbeuten bei nur 25% der Theorie lagen. Das in der Dünnschicht-Destillationsko-



²¹⁾ R. ANLIKER & M. GEIGER, Mitt. Lebensmittelunters. Hyg., in Vorbereitung.

²²⁾ I. E. BUSH, Biochem. J. 50, 370 (1952).

²³⁾ 2,2'-[4,4'-(3,3'-Dimethoxy)-diphenylen]-3,3', 5,5'-tetraphenyl-ditetrazoliumchlorid; W. J. MADER & R. R. BUCK, Analyt. Chem. 24, 666 (1952).

²⁴⁾ R. JAQUES & H. J. BEIN, Arch. Toxikologie 18, 316 (1960).

lonne gewonnene Rohprodukt liess sich durch Filtration an Aluminiumoxyd von harzigen Anteilen abtrennen. Auch die reine Verbindung ist recht labil und deshalb nur beschränkte Zeit haltbar.

Da bekanntlich das zur Synthese des Phosphamidons eingesetzte Diäthylamin immer von Spuren Äthylamin begleitet ist, untersuchten wir das analysenreine Phosphamidon mittels Papierchromatographie. Es gelang uns die Anreicherung und der Nachweis von 0,017% Desäthylphosphamidon. Im beschriebenen Pflanzenversuch isolierten wir aber 0,7% Desäthylphosphamidon, berechnet auf das eingesetzte reine Phosphamidon, womit bewiesen ist, dass Desäthylphosphamidon tatsächlich in der Pflanze gebildet wird. Diese erstmals beobachtete enzymatische Desalkylierung eines Carbonsäureamides erinnert an den ähnlich verlaufenden Abbau des Oktamethylpyrophosphoramids²⁵⁾, in dem die Dimethylamidogruppe über das fassbare N-Oxyd, anschliessende Umlagerung in die Methylol-Verbindung zum Monomethylamid abgebaut wird.

Die in sehr kleinen Mengen gebildeten Metaboliten mit den Rf-Werten von 0,49 und 0,59 konnten wir als Hydrolysenprodukte des Desäthylphosphamidons und des Phosphamidons identifizieren. Die beiden Verbindungen, α -Chloracetessigsäure-diäthylamid (XXI, Rf = 0,59) und α -Chloracetessigsäure-äthylamid (XXII, Rf = 0,49), liessen sich in einfacher Weise durch Chlorierung der Na-Salze der entsprechenden Acetessigsäureamide herstellen. Ihre geringe Warmblütertoxizität²⁴⁾ sowie ihre Kurzlebigkeit in der Pflanze²⁵⁾ widerspiegeln den raschen Entgiftungsprozess des Phosphamidons. Die in beiden Fällen ebenfalls entstehende Dimethylphosphorsäure gilt als ungiftig²⁷⁾.

Da mit der sehr empfindlichen papierchromatographischen Analysenmethode²¹⁾ (spezifischer Nachweis von Phosphamidon bis 0,001 ppm) keine zusätzlichen Abbauprodukte erfassbar waren, wurde zur Aufklärung über das weitere Schicksal der verschiedenen Spaltprodukte ¹⁴C-markiertes Phosphamidon¹²⁾ herangezogen. Als Testpflanzen wählten wir Bohnenpflanzen (*Phaseolus vulgaris*), welche im Gegensatz zu den meisten von uns untersuchten Pflanzen Desäthylphosphamidon in nachweisbarer Menge bilden. Die im Zweiblattstadium befindlichen jungen Pflanzen wurden mit einer verdünnten Lösung von ¹⁴C-Phosphamidon in der Nähe des Blattgrundes behandelt. Diese lokale Applikation sollte eine grössere Persistenz durch Depotwirkung gewährleisten. Zur Demonstration der Abbaugeschwindigkeit des Wirkstoffes in unter Praxisbedingungen behandelten Pflanzen wurde in einem gleich angelegten Versuch Phosphamidon in dünner Schicht auf die Blätter gebracht.

In Zeitabständen von 1, 2, 4, 8 und 16 Tagen nach der Behandlung wurden immer je 2 Pflanzen in Methanol maceriert und der von Methanol befreite Extrakt nach der im experimentellen Teil beschriebenen Methode durch Verteilung in den Systemen Hexan-Wasser und Wasser-Methylenchlorid in 3 verschiedene Fraktionen aufgeteilt.

²⁵⁾ J. E. CASIDA, T. C. ALLEN & M. A. STAHMANN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5548 (1952); B. ARTHUR & J. E. CASIDA, J. econ. Entomol. **51**, 49 (1958); vgl. auch zusammenfassende Darstellung J. E. CASIDA, J. Agr. Food Chem. **4**, 772 (1956).

²⁶⁾ In allen von uns untersuchten, mit Phosphamidon behandelten Pflanzen und Erntegütern gelang es uns mit Ausnahme der Bohnenpflanze (*Phaseolus vulgaris*) nicht, diese beiden Verbindungen mit chemischen Methoden nachzuweisen.

²⁷⁾ A. LEHMANN, Assoc. Food Drug Officials U. S. Quart. Bull. **16**, 47 (1952); J. E. CASIDA, P. E. GATTERDAM, L. W. GETZIN & R. K. CHAPMAN, J. Agr. Food Chem. **4**, 236 (1956).

Diskussion der Resultate. – 1. *Analysenmethode.* Wie die Kurven von Fig. 4 und Fig. 5 sehr schön bestätigen, erfasst die Methode zur Bestimmung von Phosphamidon-Rückständen²¹⁾ Phosphamidon, Desäthylphosphamidon und α -Chloracetessigsäure-diäthylamid gemäss den gemessenen Verteilungskoeffizienten in den verwendeten Systemen zu über 99% der total in der Pflanze vorhandenen Mengen²⁸⁾. Das etwas lipophilere α -Chloracetessigsäure-diäthylamid (K Hexan-Wasser = 1) erscheint nach Theorie nur zu 79% im End- (Methylenchlorid-)Extrakt, so dass eine relativ höhere Konzentration dieser Verbindung im Hexan-Extrakt auftritt, was aus den Kurven Fig. 4 deutlich erkennbar ist.

2. *Methanol-Extrakte* (Kurven Fig. 2 und 3; Tab. 2–4). In den Methanol-Extrakten der macerierten Pflanzen war die *gesamte* in den Pflanzen vorhandene Radioaktivität enthalten. Die zur Hauptsache aus Fasermaterial bestehenden Filterkuchen sowie die Destillate der eingegangenen Methanol-Extrakte waren frei von Radioaktivität. Fig. 2 und 3 zeigen das Gesamtbild aller radioaktiven Komponenten auf den mit dem Fließmittel B_1 entwickelten Papierchromatogrammen. Neben stark hydrophilen, mit Methylenchlorid *nicht* aus Wasser extrahierbaren Anteilen auf der Startlinie, treten neben Phosphamidon nur die bereits erwähnten Metabolite XIX, XXI und XXII auf (vgl. Fig. 1). Die hydrophilen Anteile auf der Startlinie, welche in dem Masse zunehmen,

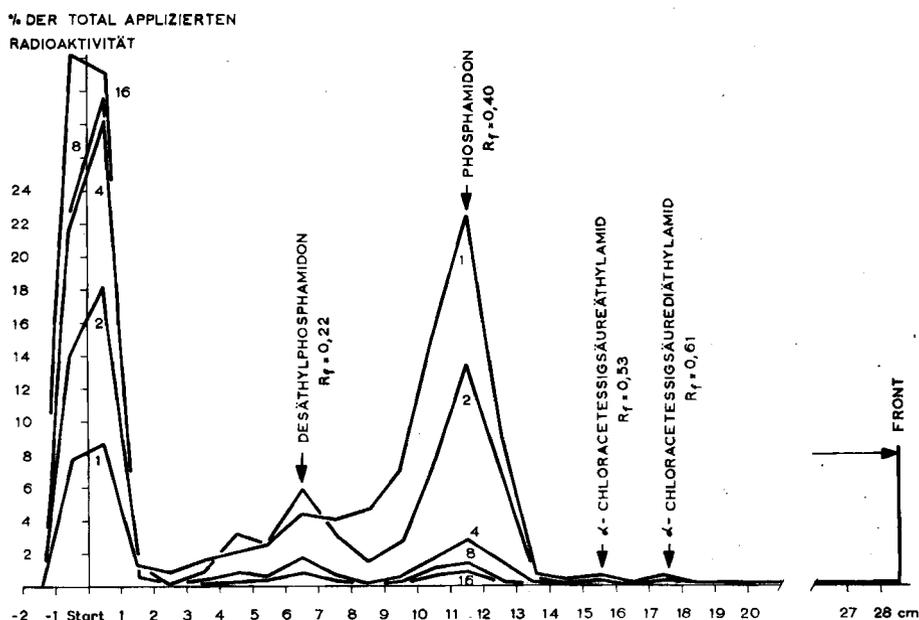


Fig. 2. Abbau von ^{14}C -Phosphamidon in Bohnenpflanzen.

Papierchromatogramme von Methanol-Extrakten, System B_1 . Wirkstoff lokal aufgetragen. 1, 2, 4, 8 und 16 Tage nach Applikation.

²⁸⁾ Die 3 Verbindungen werden im Methylenchlorid-Extrakt angereichert, anschliessend durch Papierchromatographie aufgetrennt und nach Entwicklung der Farbflecke gemessen. In der mit Methylenchlorid extrahierten wässrigen Phase waren die erwähnten Verbindungen nicht mehr nachweisbar.

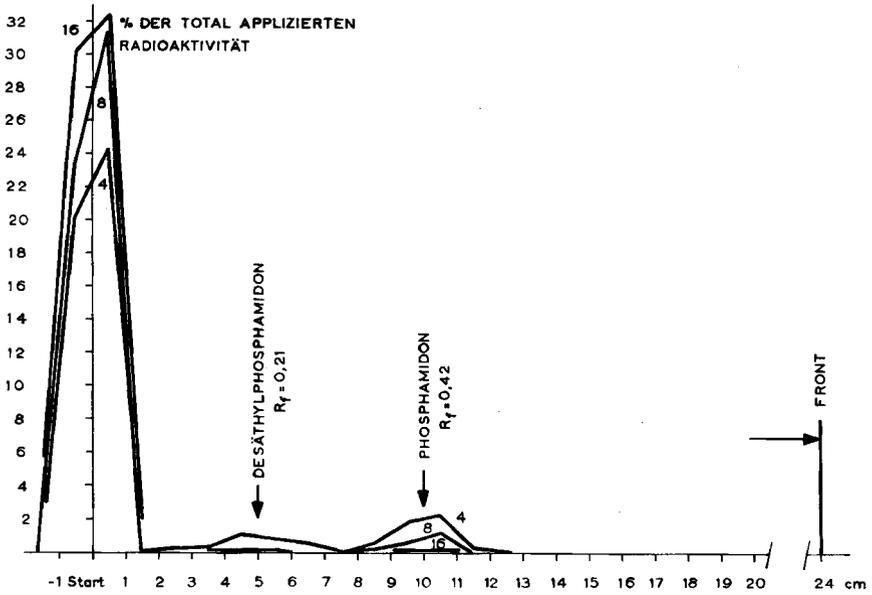


Fig. 3. Abbau von ^{14}C -Phosphamidon in Bohnenpflanzen.

Papierchromatogramme von Methanol-Extrakten, System B_1 . Wirkstoff auf ganze Blattoberfläche verteilt. 4, 8 und 16 Tage nach Applikation.

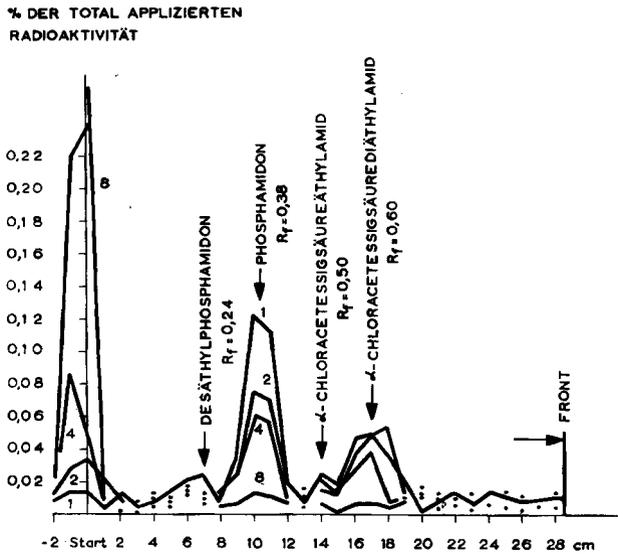


Fig. 4. Abbau von ^{14}C -Phosphamidon in Bohnenpflanzen.

Papierchromatogramme von Hexan-Extrakten, System B_1 . 1, 2, 4 und 8 Tage nach Applikation.

wie Phosphamidon und seine Metaboliten verschwinden, bestehen aus einem Gemisch von genuinen Verbindungen und enthalten, wie in der Folge gezeigt wird, keine irgendwie chemisch von Phosphamidon ableitbaren Abbauprodukte (vgl. Fig. 2, 3 und 6).

Augenfällig ist beim Vergleich der Fig. 2 und 3 der Unterschied in der Abbau- geschwindigkeit des Phosphamidons und seiner Metabolite. Während der Abbau, welcher in Fig. 2 zur Darstellung kommt, bewusst verzögert wurde, verschwinden diese Verbindungen in dem der Praxis entsprechenden Versuch (Fig. 3), speziell im Bereiche niedriger Konzentrationen, rascher.

3. *Hexan-Extrakt* (Kurven Fig. 4; Tab. 3 und 4). Im Hexan-Extrakt erschienen nur Spuren der drei bekannten Metabolite und Phosphamidon nach Massgabe ihrer Verteilungskoeffizienten im System Hexan-Wasser. Dabei tritt das etwas lipophilere α -Chloracetessigsäure-diäthylamid ($K = 1$) tatsächlich auch in relativ höherer Konzentration in der Hexan-Phase auf. Durch nicht verhütbare Emulsionsbildung wurden aus den wässrigen Phasen, die sehr grosse Mengen hydrophiler radioaktiver Verbindungen enthielten, Spuren dieser Verbindungen in die Hexan-Phase mitgeschleppt. Diese blieben im Chromatogramm auf der Startlinie (vgl. Methanol-Extrakt, Fig. 2 und 3).

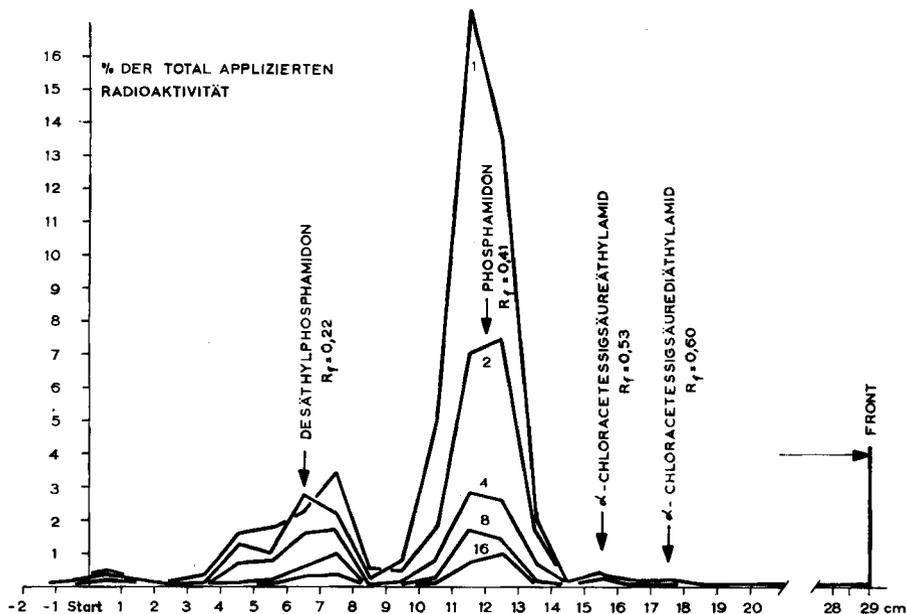


Fig. 5. Abbau von ^{14}C -Phosphamidon in Bohnenpflanzen.

Papierchromatogramme von Methylenechlorid-Extrakten, System B_1 .

1, 2, 4, 8 und 16 Tage nach Applikation.

Bereits 8 Tage nach der Behandlung der Pflanzen mit Phosphamidon waren die Verbindungen XIX, XXI und XXII im Hexan-Extrakt nicht mehr nachweisbar.

4. *Methylenechlorid-Extrakt* (Kurven Fig. 5; Tab. 3 und 4). Auch in diesem Extrakt waren nur Phosphamidon und die Metabolite XIX, XXI und XXII fassbar. Der rasche Abbau des Wirkstoffes lässt sich an Hand der Kurven gut verfolgen. Dabei

fällt auf, dass die beiden chlorhaltigen Metabolite XXI und XXII trotz sehr hoher Initialkonzentration des Phosphamidons 2 Tage nach Applikation nur noch in Spuren und nach 4 Tagen überhaupt nicht mehr nachweisbar sind. Auch das in geringer Menge gebildete Desäthylphosphamidon verschwindet rasch (vgl. Tab. 4 und 5).

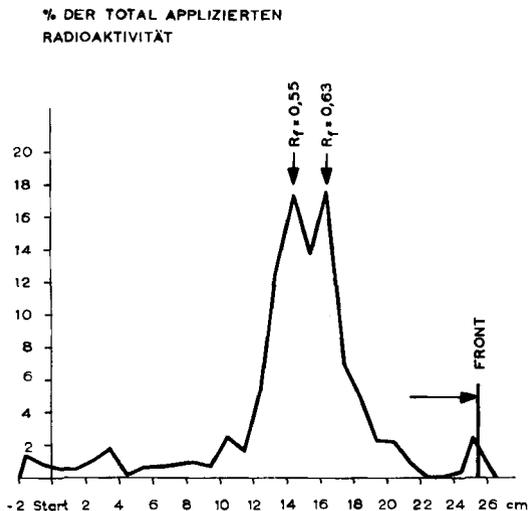


Fig. 6. Abbau von ^{14}C -Phosphamidon in Bohnenpflanzen.

Papierchromatogramm des Methanol-Extraktes 16 Tage nach Applikation. System n-Propanol-Essigsäure- H_2O (7:1:2).

Um feststellen zu können, ob es sich bei den hydrophilen, radioaktiven Anteilen, welche mit Methylenchlorid und Hexan nicht aus Wasser extrahierbar waren ($R_f = 0$, System B_1), um noch von Phosphamidon ableitbare oder um genuine Verbindungen handelt, haben wir eine ganze Anzahl weiterer Verbindungen synthetisiert, welche wir in Tab. 1 zusammengestellt haben. Das durch weitere Desalkylierung von Desäthylphosphamidon mögliche unsubstituierte Säureamid XXIII wurde ausgehend von α,α -Dichloracetessigsäureamid durch Umsetzung mit Trimethylphosphit hergestellt. Die entsprechende freie Säure XXIV liess sich durch Hydrogenolyse des Benzylesters gewinnen. Es wäre weiter denkbar, dass im Phosphamidon neben der Hydrolyse der Enolphosphat-Gruppe eine solche einer P-O- CH_3 -Gruppe parallel geht. Den dabei entstehenden einbasischen Phosphorsäureester XVIII haben wir analog der bei Phosdrin¹⁶⁾ beschriebenen Methode durch anionische Desmethylierung mit Natriumjodid in Aceton hergestellt. Das Säureamid XXIII sowie die Säure XXIV müssten auf Grund ihres Verteilungskoeffizienten im Methylenchlorid-Extrakt auftreten. Beide ihren R_f -Werten entsprechenden Zonen waren aber frei von Radioaktivität, und somit ist erwiesen, dass sie in der Versuchspflanze nicht in nachweisbarer Menge gebildet werden. Die Auftrennung der hydrophilen Anteile der Pflanzenextrakte im System n-Propanol-Essigsäure-Wasser (7:1:2) zeigte, dass sich die vorhandene Radioaktivität zur Hauptsache in zwei Zonen mit den R_f -Werten 0,55 und 0,63 konzentrierte (Fig. 6). Im selben System wandert der saure Ester XVIII mit dem R_f -Wert 0,75. Phosphamidon und die Metabolite XIX, XXI und XXII erscheinen in

diesem System in der Front. Diese Komponenten unterscheiden sich auch im Elektrophorogramm eindeutig. Die Komponenten des Pflanzenextraktes zeigen zum Teil das Verhalten von schwachen Basen oder amphoteren Verbindungen, während der saure Ester XVIII, einer mittelstarken Säure entsprechend, gegen die Anode wanderte. Aus diesen Ergebnissen schliessen wir, dass auch der saure Ester XVIII und weitere Derivate ähnlicher Struktur beim Abbau von Phosphamidon nicht in fassbarer Menge auftreten. Das im Methylchlorid-Extrakt zu erwartende Amid XXVI liess sich ebenfalls nicht nachweisen.

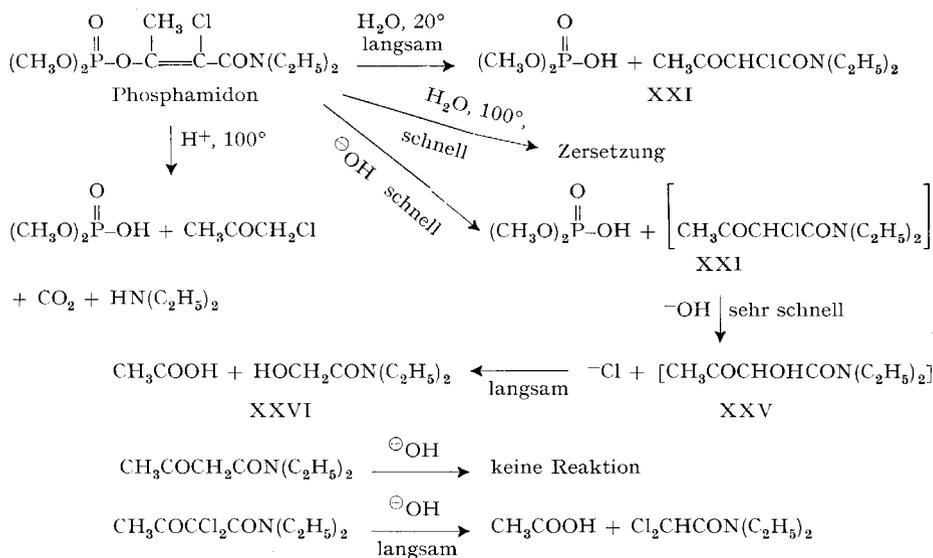
Tabelle 1. Einige synthetische, theoretisch mögliche Abbauprodukte von Phosphamidon

Verbindung	Rf-Wert	Verteilungskoeffizient <i>K</i> im System Wasser-Methylchlorid
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad \quad \\ \text{CH}_3\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{HO} \end{array}$ XVIII	0* 0,75**	99
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad \quad \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{CONH}_2 \end{array}$ XXIII	0*	0,94
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \\ \parallel \quad \quad \\ (\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{COOH} \end{array}$ XXIV	0*	1,26
HOCH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂ XXVI		0,17
* System B ₁ . ** System n-Propanol-Essigsäure-Wasser (7:1:2). *** Positive Farbreaktion mit Blautetrazolium.		

Durch das Studium des Verhaltens von Phosphamidon in saurer und basischer Lösung versprochen wir uns weitere Aufschlüsse über den Abbaumechanismus. Erwartungsgemäss zeigte sich Phosphamidon bei 20° in schwach saurem Bereich wie sehr viele Phosphorsäureester²⁹⁾ als recht stabil, während bei 100° die Hydrolyse rasch verläuft. Im dabei entstehenden α -Chloracetessigsäure-diäthylamid wird das Chlor im schwach sauren Bereich nur langsam substituiert. Mit starken Säuren und bei erhöhter Temperatur wurde das sehr rasch entstehende Hydrolyseprodukt α -Chloracetessigsäure-diäthylamid zur freien Säure verseift, welche ihrerseits durch Decarboxylierung in Chloraceton überging. Das dabei gebildete Chloraceton wurde in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon übergeführt und als solches identifiziert. In den weiter oben beschriebenen Abbauprodukten mit ¹⁴C-markiertem Phosphamidon konnte Chloraceton auch nicht in Spuren nachgewiesen werden.

²⁹⁾ R. MÜHLMANN & G. SCHRADER, Z. Naturforsch. 12b, 196 (1957).

Schon in verdünnten Laugen und bei tiefer Temperatur wird Phosphamidon sehr rasch hydrolysiert. Auch hier entsteht α -Chloracetessigsäure-diäthylamid. Die als nucleophiles Agens wirkenden Hydroxylionen ersetzen das sehr labil gebundene Chlor rasch. Das dabei gebildete Acetoin XXV wurde nicht isoliert. Sein Auftreten darf aber auf Grund der positiven Farbreaktion mit Blautetrazolium²³⁾, welche u. a. für Acetoin-Strukturen typisch ist, als gesichert angenommen werden. Diese Reaktion verlief denn auch mit Acetessigsäure-diäthylamid, in dem eine solche nucleophile Substitution nicht so leicht stattfinden kann, negativ. Dass auch α, α -Dichloracetessigsäure-diäthylamid negativ reagierte, ist nicht weiter erstaunlich, ist doch aus sterischen Gründen ein nucleophiler Angriff am zweifach chlorierten C-Atom erschwert. Dagegen zerfällt diese Molekel in Alkali unter Säurespaltung in Essigsäure und Dichloressigsäure-diäthylamid. Einer ähnlichen Säurespaltung in Essigsäure und Glykolsäure-diäthylamid unterlag auch das intermediär gebildete Acetoin XXV. Das bislang noch nicht beschriebene Glykolsäure-diäthylamid liess sich isolieren und mit einem synthetischen Präparat identifizieren.



Wie aus Fig. 7 ersichtlich ist, konnten wir durch elektrometrische Titration der entstandenen Säuren und Chlor-Ionen den alkalisch katalysierten Zerfall von Phosphamidon elegant verfolgen.

Ob diese *in vitro* ablaufenden Reaktionen auch in der lebenden Pflanze stattfinden, kann nicht endgültig beurteilt werden. Wir neigen zur Annahme, dass sie ähnlich dem Alkaliabbau verlaufen und sicher zu chlorfreien Fragmenten führen, speziell auch im Hinblick auf den bereits aufgezeigten rasch verlaufenden und enzymatisch katalysierten Abbau der Phosphamidon-Metabolite Desäthylphosphamidon, α -Chloracetessigsäure-diäthylamid und α -Chloracetessigsäure-äthylamid. Dass die zu erwartenden Spaltstücke Essigsäure und Glykolsäure-diäthylamid bzw. Glykolsäure nicht in nachweisbarer Menge auftreten zeigt, dass die Pflanze solche Fragmente in dem Masse, wie sie entstehen, in genuine Verbindungen einbaut.

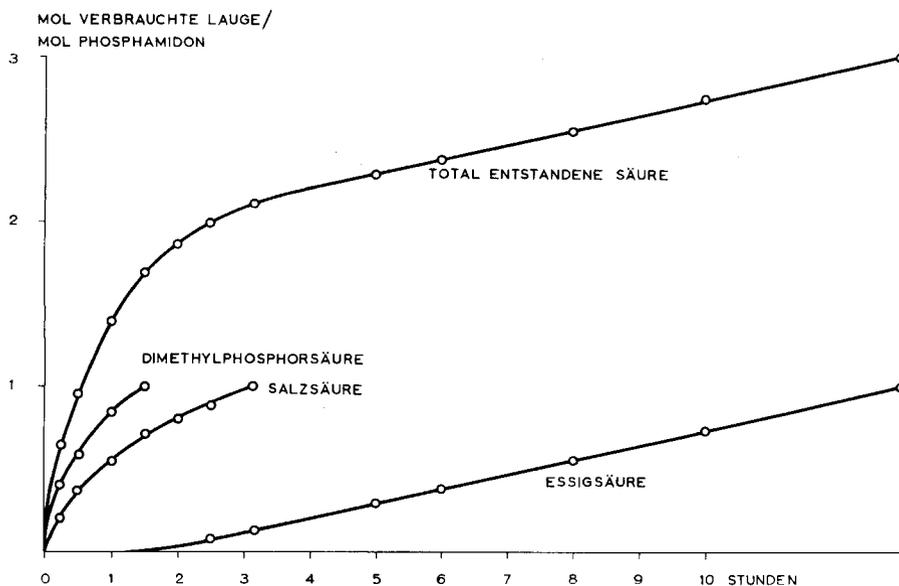


Fig. 7. Zerfall von Phosphamidon in 0,1N NaOH bei 1°C.

Experimenteller Teil³⁰⁾

Synthese von Phosphamidon und verwandten Verbindungen

Phosphamidon [Dimethyl-(2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methyl-vinyl)-phosphat, V]. Zu 157 g (1 Mol) Acetessigsäure-diäthylamid wurden unter Wasserkühlung bei 20° innert 40 Min. 283 g (2,1 Mol) Sulfurylchlorid getropft. Die Temperatur stieg dabei auf 47°, um gegen Ende der Zugabe wieder auf 10° abzusinken. Die Reaktionslösung hielt man anschliessend 20 Min. bei 50°, verdampfte flüchtige Anteile im Wasserstrahlvakuum bis zum Erreichen von 14 Torr und verdünnte mit 300 ml Benzol. Mit eiskalter, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser wurde neutral gewaschen, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert. 192 g α, α -Dichloracetessigsäure-diäthylamid (IV); Sdp. 92,5–93°/0,18 Torr; $n_D^{25} = 1,4813$.

$C_6H_{13}O_2NCl_2$	Ber. C 42,47	H 5,80	Cl 31,47	N 6,19%
	Gef. „ 42,41	„ 5,97	„ 31,34	„ 6,30%

113 g (0,5 Mol) α, α -Dichloracetessigsäure-diäthylamid wurden in 150 ml Chlorbenzol zum Sieden erhitzt. Innerhalb von 15 Min. tropfte man 68 g (0,55 Mol) Trimethylphosphit zu, wobei sich in stürmischer Reaktion Methylchlorid entwickelte, welches in einer Kühlfalle aufgefangen wurde. Nach 1 Std. war die Reaktion beendet (23,5 g (0,47 Mol) Methylchlorid abgeschieden). Das Chlorbenzol wurde im Vakuum weitgehend abgedampft und der Rückstand in 300 ml Hexan aufgenommen. Mit 3 Portionen Wasser à 300 ml wurde extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen schüttelte man dreimal mit je 300 ml Methylchlorid aus. Die getrockneten Methylchlorid-Extrakte hinterliessen 151 g rohes Phosphamidon, welches in der Mol. Destillationskolonne nach einer Vorentgasung (70°) bei 120°/10⁻⁴ Torr als farbloses Öl destillierte (124 g, 0,415 Mol). $n_D^{25} = 1,4718$; $d_4^{25} = 1,2132$. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1640 cm⁻¹ (Säureamid), 1666 cm⁻¹ (>C = C<), 1286 cm⁻¹ (P = O) und 1218 cm⁻¹ (P-O-CH₃).

$C_{10}H_{19}O_5NClP$	Ber. C 40,07	H 6,39	N 4,67	Cl 11,83	P 10,34%
	Gef. „ 39,90	„ 6,61	„ 4,70	„ 11,78	„ 10,38%

³⁰⁾ Die Smp. sind korrigiert. Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam Instrument, Mod. 21, in Methylchlorid aufgenommen.

Dampfdruck³¹⁾ von Phosphamidon: 20°: $1,73 \cdot 10^{-5}$; 30°: $5,01 \cdot 10^{-5}$; 40°: $1,31 \cdot 10^{-4}$; 50°: $3,63 \cdot 10^{-4}$; 60°: $9,12 \cdot 10^{-4}$; 70°: $2,24 \cdot 10^{-3}$; 140°: 0,43; 145°: 0,67; 151,5°: 1,03 Torr. Verdampfungswärme (im Bereich 30–70°): 19 kcal/Mol. Stockpunkt: –45 bis –48°C. Verteilungskoeffizienten K (25°): Hexan-Wasser $K = 0,083$, Wasser-Methylenchlorid $K = 0,011$.

Löslichkeit: Miscbar mit Wasser und org. Lösungsmitteln mit Ausnahme der gesättigten Kohlenwasserstoffe (z. B. 3,19 g in 100 g Hexan bei 22°).

Acetessigsäure-diäthylamid aus Essigsäurediäthylamid (Vorschrift zur Synthese des ¹⁴C-Acetessigsäure-diäthylamids)¹²⁾. 3,05 g ¹⁴C-Essigsäure-diäthylamid (aus ¹⁴C-Acetylchlorid und Diäthylamin in 94,5% Ausbeute erhalten) wurden mit 5 ml absolutem Benzol versetzt und bei 20° unter Rühren tropfenweise 4,475 g (10% Überschuss) frisch dest. Phosphoroxchlorid zugefügt. Anschliessend wurde 9 Stunden auf 80–90° erwärmt, im Wasserstrahlvakuum bei 20° unter Umschwenken vom Benzol befreit, der Rückstand bei 0° mit 20 ml Eiswasser verdünnt und mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Nach Sättigen mit Natriumchlorid wurde die Reaktionslösung im Extraktor 6 Std. mit Äther extrahiert; nach Zugabe von 2,093 g inaktivem Acetessigsäure-diäthylamid zur wässrigen Lösung extrahierte man weitere 6 Stunden. Der Rückstand der vereinigten und eingedampften Äther-Extrakte wurde im Kugelrohr destilliert, wobei bei 70–90° Badtemperatur und 1,02 Torr die Hauptfraktion übergang. Es wurden 4,016 g reines Acetessigsäure-diäthylamid erhalten, entsprechend einer Ausbeute von 92,4% bezogen auf eingesetztes radioaktives Material.

Diäthyl-(2-Chlor-2-carbäthoxy-1-phenyl-vinyl)-phosphat (cis-trans-Gemisch VI und VII). Zu einer siedenden Lösung von 26,1 g (0,1 Mol) α, α -Dichlorbenzoylessigsäure-äthylester ($n_D^{25} = 1,5293$) in 30 ml Chlorbenzol wurden innerhalb von 5 Min. 18,2 g (0,11 Mol) Triäthylphosphit gegeben. Die anfangs lebhaft entwickelte Entwicklung von Äthylchlorid war nach 1 Std. beendet. Der im Vakuum von flüchtigen Anteilen befreite Rückstand wurde destilliert: Sdp. 145°/0,01 Torr; $n_D^{25} = 1,5033$. UV.-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} 260 μ , $\epsilon = 8700$.

$C_{15}H_{20}O_6ClP$	Ber. C 49,66	H 5,56	Cl 9,77	P 8,54%
	Gef. ,, 49,82	,, 5,58	,, 9,86	,, 8,37%

Auftrennung der cis-trans-Isomeren. 2 g reines Estergemisch (VI und VII) wurden in einer Verteilungsbatterie nach CRAIG (15 ml pro Phase) im System Hexan/Methanol-Wasser (100:60:40) bei 20° aufgetrennt (Grundprozess, $n = 30$). Die Verteilungskurve liess sich in zwei sich teilweise überschneidende Teilkurven mit r_{max} (Isomeres A) = 8 und r_{max} (Isomeres B) = 12 aufteilen. Die papierchromatographische Analyse (System BUSH A,²¹⁾²²⁾ obere Phase des Gemisches 500 ml Heptan, 400 ml Methanol und 100 ml Wasser, blaue Flecke mit Blautetrazolium²³⁾, Isomeres A $R_f = 0,43$, Isomeres B $R_f = 0,53$) der einzelnen Fraktionen erlaubte die Ermittlung der Fraktionen, welche die reinen Komponenten enthielten (Isomeres A: Fraktion 6, 87 mg; Isomeres B: Fraktion 14, 56 mg). Mengenverhältnis im Isomerengemisch: 75% A, 25% B³²⁾. Die einheitlichen Fraktionen wurden bei 140°/3 · 10⁻⁴ Torr im Kugelrohr destilliert.

Isomeres A: $n_D^{25} = 1,5108$. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1738 cm^{-1} (Ester), 1625, 920 cm^{-1} (Doppelbindung), sowie Bande bei 880 cm^{-1} , welche beim Isomeren B fehlt.

$C_{15}H_{20}O_6ClP$	Ber. C 49,66	H 5,56	P 8,54%	Gef. C 49,55	H 5,53	P 8,61%
----------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Isomeres B: $n_D^{25} = 1,5016$. IR.-Spektrum: Banden bei 1738 cm^{-1} (Ester), 1625, 909 cm^{-1} (Doppelbindung), sowie Bande bei 1242 cm^{-1} , welche beim Isomeren A fehlt.

$C_{15}H_{20}O_6ClP$	Ber. C 49,66	H 5,56	P 8,54%	Gef. C 49,93	H 5,71	P 8,10%
----------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

O,O-Diäthyl-(acetyl-diäthylcarbamoyl-methyl)-phosphonat (XII). 34,5 g (0,25 Mol) Diäthylphosphit wurden in 200 ml Äther mit 5,75 g (0,25 Mol) Natrium in üblicher Weise in das Natriumsalz übergeführt. In die klare Lösung des Natriumdiäthylphosphits gab man tropfenweise 37,4 g (0,25 Mol) N-Diäthylchloracetamid. Man erhitzte die Lösung noch 14 Std. zum Sieden und erhielt

³¹⁾ Wir danken Herrn Dr. H. HÜRZELER (physikalische Laboratorien der CIBA AG.) für die Bestimmung der Dampfdruckkurve, welche im Bereich von 20–70° mit einem Effusions-Manometer nach E. W. BALSON, Trans. Farad. Soc. 43, 54 (1947), aufgenommen wurde.

³²⁾ Auf Grund der vorhandenen Daten ist eine sichere Zuteilung der *cis*- und *trans*-Struktur an die Verbindungen A und B nicht möglich. Wir vermuten auf Grund der Lage der IR.-Banden bei 920 cm^{-1} (A) bzw. 909 cm^{-1} (B), dass A die *trans*- und B die *cis*-Struktur zukommt.

nach der Aufarbeitung und anschliessender Destillation im Hochvakuum 38 g *O,O*-Diäthyl-*N*-diäthylcarbamoylmethyl-phosphonat. Sdp. 130–137°/0,3 Torr; $n_D^{25} = 1,4551$.

$C_{10}H_{22}O_4NP$	Ber. C 47,80	H 8,83	N 5,58	P 12,33%
	Gef. „ 47,91	„ 8,68	„ 5,61	„ 12,23%

10,22 g (0,42 Mol) Magnesiumspäne wurden mit der Hälfte der Mischung von 51 ml abs. Alkohol und 106,5 g (0,42 Mol) *O,O*-Diäthyl-*N*-diäthylcarbamoylmethyl-phosphonat übergossen. Um die Reaktion in Gang zu bringen, gab man 1,7 ml Tetrachlorkohlenstoff zu und erwärmte den Kolben mit kleiner Flamme. Sobald die Reaktion anlief, liess man im Verlauf von 20 Min. die zweite Hälfte der Mischung zutropfen. Als die Reaktion nachliess, gab man langsam 160 ml trockenen Äther zu und erhitze die Mischung 6 Std. zum Sieden unter Rückfluss. Das Äthoxymagnesiumsalz wurde nun im Verlauf von 30 Min. mit einer Mischung von 46,3 g Acetylchlorid und 46 ml Äther bei 15–20° zur Umsetzung gebracht. Man rührte die Masse noch 30 Min. bei 20°, liess sie über Nacht stehen und goss sie auf eine Mischung von Eis und 42 g konz. Schwefelsäure. Extraktion mit Chloroform und Destillation im Vakuum ergab 49,0 g *O,O*-Diäthyl-(acetyl-diäthylcarbamoyl-methyl)-phosphonat (XII). Sdp. 135–140°/0,3 Torr; $n_D^{25} = 1,4603$.

$C_{12}H_{24}O_5NP$	Ber. C 49,14	H 8,25	N 4,78	P 10,56%
	Gef. „ 49,36	„ 8,59	„ 5,03	„ 10,24%

Diäthyl-(2-diäthylcarbamoyl-1-methyl-vinyl)-phosphat (XIII). Zu 19,15 g (0,1 Mol) α -Chloracetessigsäure-diäthylamid (Sdp. 83–85°/0,15 Torr) wurden bei 120° 16,6 g (0,1 Mol) Triäthylphosphit getropft. Die Temperatur stieg auf 155°. Nach Zugabe des Phosphites hielt man bis zur Beendigung der Entwicklung von Äthylchlorid bei dieser Temperatur, was 15 Min. benötigte. Nach Eindampfen der Reaktionslösung wurde der Rückstand (28 g) im Vakuum destilliert: Sdp. 129–130°/0,05 Torr.

$C_{12}H_{24}O_5NP$	Ber. C 49,14	H 8,25	N 4,78	P 10,56%
	Gef. „ 49,08	„ 8,20	„ 4,65	„ 10,44%

Isolierung von Phosphamidon (V), Desäthylphosphamidon (XIX), α -Chloracetessigsäure-diäthylamid (XXI) und α -Chloracetessigsäure-äthylamid (XXII) aus Bohnenpflanzen. Junge Bohnenpflanzen wurden im Gewächshaus jeden Tag reichlich mit einer 0,04-proz. wässrigen Lösung von Phosphamidon begossen. Nach 4 Tagen zeigten die Pflanzen infolge der Überdosierung schwere phytotoxische Schäden und wurden geerntet (2,7 kg). Das frische Material wurde in Methanol maceriert, das Macerat filtriert und der Filterkuchen gründlich mit Methanol gewaschen. In Anlehnung an die anderswo²¹⁾ beschriebene Methode wurde Methanol i. V. weitgehend abgedampft und der Rückstand zwischen Hexan und Wasser in 3 Schritten verteilt (je 1000 ml pro Phase). Die wässrigen Phasen wurden mit je 1000 ml Methylenchlorid zweimal extrahiert. Nach Abdampfen des Methylenchlorids verblieben 4,227 g eines öligen Rückstandes. Durch Wiederholung dieser Operationen liess sich dieser auf 2,842 g reduzieren. Die Analyse des Extraktes im Papierchromatogramm (System B₁²²⁾, obere Phase des Gemisches 250 ml Toluol, 250 ml Benzin Sdp. 90–95°, 350 ml Methanol und 150 ml Wasser) zeigte nach der Entwicklung mit Blautetrazolium²³⁾ (1 Teil einer 0,1-proz. Lösung von Blautetrazolium und 9 Teile 2N Natronlauge) neben Phosphamidon (Rf = 0,38, total 1800 mg) drei weitere blaue Farbflecke mit den Rf 0,22, Rf 0,49 und Rf 0,59 (vgl. Fig. 1). Der ganze Extrakt wurde an einer Papiersäule (500 g Papierpulver WHATMAN) im System B₁ roh aufgetrennt. Die an der Substanz mit Rf = 0,22 reichen Fraktionen wurden vereinigt (486 mg), in Hexan-Methylenchlorid (1:1) gelöst und durch 10 g Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert. Die gesammelten Eluate (321 mg) der 1:1-Fractionen enthielten nach papierchromatographischer Analyse noch 37 mg Phosphamidon. Auf 20 Filterbogen, WHATMAN Nr. 1, wurde dieser Extrakt mit einer Beladung von 0,5 mg/cm Startlinie im System B₁ aufgetrennt. Die dem Rf = 0,22 entsprechenden Zonen wurden mit Methanol eluiert. Das Eluat (184 mg) erwies sich papierchromatographisch als einheitlich und wurde in einem HIECKMANN-Mikrokolben destilliert. Ein farbloses Öl (164 mg) ging bei 145–150° Badtemperatur $2 \cdot 10^{-3}$ Torr über; $n_D^{25} = 1,4783$.

$C_8H_{15}O_5NClP$	Ber. C 35,37	H 5,57	Cl 13,05	P 11,40%
	Gef. „ 35,26	„ 6,02	„ 13,34	„ 11,66%

Mol.-Gew. Ber. 271,65; Gef. 272; 273. IR.-Spektrum: Banden bei 3430 und 1638 cm^{-1} (sekundäres Säureamid), 1670 cm^{-1} ($>C=C<$), 1265 cm^{-1} (P=O) und 1180 cm^{-1} (P–O–CH₃). Vertei-

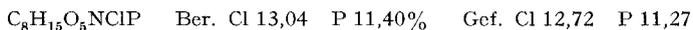
lungskoeffizienten K (25°): Hexan-Wasser $K = 0,017$; Wasser-Methylenchlorid $K = 0,02$. Es liegt das Dimethyl-(2-Chlor-2-äthylcarbamoyl-1-methyl-vinyl)-phosphat (XIX, Desäthylphosphamidon) vor. Die Verbindung war in jeder Beziehung mit einem aus α, α -Dichloracetessigsäure-äthylamid und Trimethylphosphit synthetisierten Präparat identisch.

Die beiden Verbindungen mit $R_f = 0,49$ bzw. $R_f = 0,59$ konnten mit den synthetisch bereiteten α -Chloracetessigsäure-diäthylamid ($R_f = 0,59$) und α -Chloracetessigsäure-äthylamid ($R_f = 0,49$) verglichen und identifiziert werden.

In einem anderen Versuche wurden 40 getopfte Bohnenpflanzen während 4 Tagen mit genau 1 g reinem Phosphamidon in 2,5 l Wasser begossen. Der nach der oben angegebenen Methode aus den Pflanzen gewonnene Extrakt (58 mg) enthielt nach papierchromatographischer Analyse²¹⁾ 30 mg Phosphamidon, 7 mg Desäthylphosphamidon, ungefähr 0,4 mg α -Chloracetessigsäure-diäthylamid und ungefähr 1 mg α -Chloracetessigsäure-äthylamid.

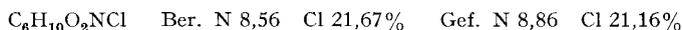
Im eingesetzten reinen Phosphamidon wurde durch papierchromatographische Anreicherung der Gehalt an Desäthylphosphamidon bestimmt. Es wurden 174 γ Desäthylphosphamidon (0,0174%) pro g Phosphamidon gemessen.

Synthese des Dimethyl-(2-Chlor-2-äthylcarbamoyl-1-methyl-vinyl)-phosphates (XIX, Desäthylphosphamidon). Zu 36,4 g (0,2 Mol) α, α -Dichloracetessigsäure-äthylamid (Smp. 59–60°) in 50 ml Chlorbenzol wurden innerhalb von 30 Min. bei 125° 27,3 g (0,22 Mol) Trimethylphosphit getropft. Sofort nach Zugabe des Phosphites setzte unter Dunkelfärbung der Lösung die Entwicklung von Methylchlorid ein. Die Reaktionslösung wurde noch 15 Min. bei 110° gehalten, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in bereits beschriebener Weise zwischen Hexan und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert und dieses getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in möglichst wenig Hexan-Methylenchlorid (3:1) gelöst und durch 500 g Aluminiumoxid (Akt. III) filtriert. Die mit Hexan-Methylenchlorid (3:1) eluierbaren Anteile (mit Ausnahme der ersten beiden Eluate à 100 ml) wurden in der Mol.-Destillationskolonne bei 120°/10⁻³ Torr destilliert: 12,6 g strohgelbes Öl; $n_D^{25} = 1,4780$.

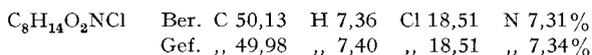


Das Präparat erwies sich nach Analyse und IR.-Spektrum als identisch mit der aus Pflanzen isolierten Verbindung XIX.

α -Chloracetessigsäure-äthylamid (XXII). Unter Stickstoff wurden in einem Rührkolben 11,5 g (0,5 Mol) Natrium in 150 ml absolutem Methanol gelöst. Bei 20–30° tropfte man 64,5 g (0,5 Mol) Acetessigsäure-äthylamid (Sdp. 118–123°/1 Torr) zu und rührte anschliessend noch 1 Std. bei Raumtemperatur. Im Vakuum wurde im Rotationsverdampfer bei 30–35° das Lösungsmittel entfernt. Den in der Kälte mit wenig Benzol digerierten Rückstand liess man bei 0° über Nacht kristallisieren, destillierte das Benzol ab, schleimte die Kristallmasse in Chloroform auf und filtrierte unter Feuchtigkeitsausschluss. Das schwach gelbe, mehrmals mit Chloroform gewaschene und dann bei 35° im Vakuum getrocknete Kristallpulver (68 g) wurde in 165 ml Chloroform aufgeschlemmt. Innerhalb von 2 Std. wurde bei 0–5° eine Lösung von 58 g (0,43 Mol) Sulfurylchlorid in 85 ml Chloroform zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei 20° filtrierte man vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab, dampfte die Lösung im Vakuum ein und löste den Rückstand in 300 ml Methylenchlorid, welches mit Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft wurde. Die zurückbleibende gelbe Flüssigkeit wurde im Vakuum fraktioniert: 40,2 g, Sdp. 91–92,5°/0,1 Torr; $n_D^{25} = 1,4786$; $R_f = 0,50$, System B₁. Verteilungskoeffizient K (25°): Hexan-Wasser $K = 0,168$; Wasser-Methylenchlorid $K < 0,01$.

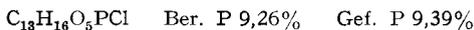


α -Chloracetessigsäure-diäthylamid (XXI). Zu 157 g (1 Mol) Acetessigsäure-diäthylamid, in 300 ml Chloroform gelöst, wurden bei 0–10° 135 g (1 Mol) Sulfurylchlorid innerhalb von 1 Std. getropft. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 40 Min. auf 40–50° erwärmt. Die i. V. eingedampfte Reaktionslösung wurde in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Waschen der org. Phase mit wenig ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung dampfte man ein und dest. den Rückstand im Vakuum: Sdp. 78–80°/0,01 Torr; $n_D^{25} = 1,4730$; $R_f = 0,59$ im System B₁. Verteilungskoeffizient: Hexan-Wasser $K = 0,5$; Wasser-Methylenchlorid $K < 0,01$.

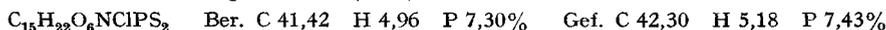


α, α -Dichloroacessigsäure-benzylester. 84,8 g Acetessigsäure-benzylester (in üblicher Weise aus Benzylalkohol und Diketen hergestellt, Sdp. 91–94°/0,1 Torr) wurden in 100 ml Chloroform vorgelegt. Zu dieser Lösung tropfte man innerhalb von 10 Min. bei 20–40° 132 g Sulfurylchlorid. Die Lösung hielt man noch während 3 Stunden bei 40–50° und engte sie dann im Vakuum bei 40–50° Badtemperatur ein. Der Rückstand wurde in 100 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 40–50° abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert: Sdp. 115–122°/0,15 Torr; 97 g farbloses Öl.

Dimethyl-(2-benzyloxycarbonyl-2-chlor-1-methyl-vinyl)-phosphat. 97 g (0,37 Mol) α, α -Dichloroacessigsäure-benzylester wurden in 100 ml Chlorbenzol zum Sieden erhitzt und im Verlaufe von 10 Min. mit 51 g Trimethylphosphit versetzt. Zur Beendigung der Reaktion hielt man die Lösung noch während einer Stunde bei Siedetemperatur. In einer mit Trockeneis beschickten Vorlage kondensierten sich insgesamt 17,7 g (0,35 Mol) Methylchlorid. Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck destillierte man den Rückstand im Hochvakuum: 93,5 g gelblich gefärbtes Öl vom Sdp. 175–182°/0,9 Torr. Rf = 0,75 (System Bush B₁).

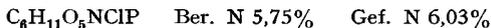


Dimethyl-(2-carboxy-2-chlor-1-methyl-vinyl)-phosphat (XXIV). 6 g (19 m Mol) des obigen Benzylesters wurden in 65 ml Dioxan, 0,1 ml Eisessig und 0,3 g 10-proz. Palladium-Kohle unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 5 Std. war die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Mit eiskalter Sodalösung wurde extrahiert. Die wässrige Lösung wurde angesäuert und mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Säure XXIV (5 g) blieb nach Abdestillieren des Lösungsmittels als farbloses Öl zurück, welches sich nicht destillieren liess. $n_D^{25} = 1,4753$. *m*-Xylylthiuronium-Salz. Plättchen aus Aceton, Smp. 118–120° (Zers.).

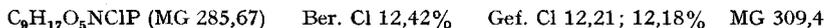


Rf (der Säure XXIV) = 0 im System B₁. Verteilungskoeffizient in Wasser-Methylenchlorid $K = 1,26$.

Dimethyl-(2-carbamoyl-2-chlor-1-methyl-vinyl)-phosphat (XXIII). 17,0 g (0,1 Mol) Dichloroacessigsäureamid wurden in 40 ml Benzol suspendiert. Zur siedenden Lösung tropfte man innerhalb von 5 Minuten 13,6 g (0,11 Mol) Trimethylphosphit. Nach einer weiteren Stunde wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der zurückbleibende flüssige Ester XXIII (20,3 g) liess sich nicht destillieren. Rf = 0 im System B₁. Verteilungskoeffizient Wasser-Methylenchlorid $K = 0,94$ (25°C).



Methyl-(2-Chlor-2-diäthylcarbamoyl-1-methyl-vinyl)-phosphat (XVIII)³³. 30 g (0,1 Mol) Phosphamidon und 3,580 mg ¹⁴C-markiertes Phosphamidon (11220 ipm/γ) wurden zu einer Lösung von 15 g (0,1 Mol) wasserfreiem Natriumjodid in 250 ml trockenem Aceton gegeben und 15 Min. gekocht. Anschließend wurde die braungelbe Lösung im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand in 150 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 200 ml Benzol extrahiert. Die Benzol-Extrakte hinterliessen nach dem Eindampfen 5,5 g braunes Öl, welches nach papierchromatographischer Analyse zur Hauptsache aus nicht umgesetztem Phosphamidon bestand. Die wässrige Schicht wurde mit 100 ml 1N Schwefelsäure versetzt, mit Natriumsulfat gesättigt und mit 3 Portionen Methylenchlorid à 200 ml extrahiert. Zur Trennung der Schichten fügte man nach dem Schütteln jeweils 200 ml Benzol zu. Es liessen sich 1,72 g eines braunen Öles extrahieren, welches kein Phosphamidon mehr enthielt und im System n-Propanol-Essigsäure-Wasser (7:1:2) einheitlich mit dem Rf = 0,75 wanderte (radiometrische Ausmessung 1549 ipm/1,017 mg). Von der viskosen, nicht destillierbaren Verbindung XVIII liess sich kein kristallines Derivat herstellen. Elektrophogramm³⁵): 220 V, 3 Std. im Puffer 0,33N Essigsäure, pH 3, über 92% der gesamten Radioaktivität in einer schmalen Zone, 2,5 cm, gegen die Anode (korr. Nullpunkt); im Puffer 0,5% Ammoncarbonat, pH 8,6, über 92% der Radioaktivität in einer schmalen Zone, 4,8 cm, gegen die Anode. Verhalten einer mittelstarken Säure. IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1641 cm⁻¹ (Säureamid), 1667 cm⁻¹ (>C=C<) und 1270 cm⁻¹ (P = 0).



³³) Diese Verbindung erwies sich im Insektizid-Test als völlig unwirksam und ist auch wenig giftig.

Die wässrige Phase wurde im Extraktor 48 Std. mit Äther extrahiert. Es liessen sich insgesamt 17,4 g eines hellbraunen, viskosen Öles gewinnen, welches sehr wahrscheinlich zur Hauptsache ein Gemisch des sauren Esters XVIII und des entsprechenden zweibasischen Esters darstellte, aber stark mit nicht identifizierten Nebenprodukten verunreinigt war.

Abbau von ^{14}C -Phosphamidon¹²⁾ in Bohnenpflanzen (*Phaseolus vulgaris*)

1. *Versuchsreihe.* 10 junge Bohnenpflanzen (*Phaseolus vulgaris*) im 2-Blatt-Stadium wurden mit markiertem ^{14}C Phosphamidon¹²⁾ behandelt. Die wässrige Lösung des Wirkstoffes wurde auf eine 2 cm² grosse Fläche beim Blattgrund mit einer Mikropipette aufgetragen. Die homogene Verteilung der Lösung erreichte man durch vorheriges Benetzen der 2 cm² grossen Blattzone mit einer 1-proz. wässrigen Lösung eines Netzmittels (Alkylnaphtalinsulfonat, ® *Invadin BL*). Pro Blatt wurden 30 ml Lösung, welche 67 γ ^{14}C -Phosphamidon enthielten, aufgetragen. Somit enthielten die im Durchschnitt 8,5 g schweren, zweiblättrigen Pflanzen (inkl. Wurzeln) zu Beginn des Versuches ungefähr 16 ppm Phosphamidon, was einer der Praxis entsprechenden Konzentration gleichkommt.

Total pro Probe (je 2 Pflanzen à 2 Blätter) applizierte Menge ^{14}C -Phosphamidon: 268 γ mit total 3,00 · 10⁶ ipm (11 220 ipm/ γ). Die täglich mit Wasser begossenen Pflanzen wurden während 16 Std. pro Tag mit einer in Gewächshäusern viel verwendeten Kaltlicht-Lampe (Quecksilberdampf-Hochdrucklampe mit Leuchtstoff Typ HRL, 250 Watt, *Radium EG*) aus einer Distanz von 1,2 m bestrahlt.

1, 2, 4, 8 und 16 Tage nach der Behandlung wurden je 2 Pflanzen nach sorgfältiger Entfernung der den Wurzeln anhaftenden Erde in einem Polyäthylensäcklein auf -60° gekühlt und bei dieser Temperatur bis zur weiteren Aufarbeitung aufbewahrt.

Extraktion der Pflanzen. Die Pflanzenproben (je 2 Pflanzen) wurden in 30 ml Methanol in einem Homogenisator maceriert. Die Masse filtrierte man durch ein weiches Filter. Mit kleinen Mengen Methanol wurde einige Male nachgewaschen, bis das Filtrat praktisch farblos war. Der grau weisse Filterkuchen enthielt keine messbaren Mengen von radioaktivem Material mehr. Von der methanolischen Lösung wurde ein aliquoter Teil (ca. 10%) abgetrennt (*Methanol-Extrakt*) und der restliche Anteil bei 40° im Rotationsverdampfer weitgehend eingedampft. Im Destillat konnte keine über den Blindwert hinausgehende Radioaktivität gemessen werden. Der Rückstand wurde in je 25 ml Wasser und n-Hexan (aromatenfrei) in einen 100 ml Scheidetrichter gespült und im Sinne einer CRAIG'schen Verteilung mit vollständiger Entnahme zwischen diesen beiden Phasen in 3 Stufen verteilt (dreimal 25 ml pro Phase). Auftretende Emulsionen liessen sich durch Filtration unter schwachem Druck durch einen hochrandigen BÜCHNER-Trichter aus Glas (50 mm \varnothing), welcher mit einem 4 mm dicken SERTZ-Filter No. 00 versehen war, leicht brechen. Das Filtrat wurde in einem separaten Scheidetrichter aufgefangen und die beiden sauber getrennten Phasen den entsprechenden Scheidetrichtern wieder zugeführt.

Tabelle 2. Abbau von ^{14}C -Phosphamidon in Bohnenpflanzen: Methanol-Extrakte

Probe Nr.	Tage Applikation Ernte	Pflanzengewicht (2 Stück) g	Methanol-Extrakt g	Methanol-Extrakt Aliquot g
1	1	17,18	159,60	12,40
2	2	17,35	127,87	12,49
3	4	20,87	173,92	12,24
4	8	17,74	136,82	13,23
5	16	16,0	109,2	8,6

Die 3 Hexan-Phasen (total 75 ml) wurden vereinigt und mit wenig Natriumsulfat getrocknet (*Hexan-Extrakt*). Die vereinigten Wasser-Phasen (total 75 ml) extrahierte man dreimal mit je 25 ml Methylenchlorid, welches nach Waschen mit 10 ml einer 10-proz. Natriumchlorid-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet wurde (*Methylenchlorid-Extrakt* und *Wasser-Extrakt*).

Tabelle 3. *Abbau von ¹⁴C-Phosphamid in Bohnenpflanzen: Verteilung der Radioaktivität auf die verschiedenen Extrakte*

Tage nach Applikation	Pflanzengewicht bei Ernte (g (2 Pflanzen))	Radioaktivität in % der applizierten Menge ³⁴⁾			
		Methanol-Extrakt	Hexan-Extrakt	Methylenchlorid	Wasser-Extrakt
1	17,18	91,5	0,7	68,5	12,0
2	17,35	95,6	0,8	45,4	32,2
4	20,87	82,9	0,9	17,0	62,7
8	17,74	70,5	0,6	7,9	70,2
16	16,0	73,5	0,9	4,3	66,3

Tabelle 4. *Abbau von ¹⁴C-Phosphamid in Bohnenpflanzen*

Probe-Nr. (Tage nach Applikation)	Pro Fleck auf das Papier aufgetragene Menge Radioaktivität in ipm		
	Methanol-Extrakt 0,5 ml	Hexan-Extrakt 1,0 ml	Methylenchlorid-Extrakt 0,5 ml
1 (1)	4 011	193	94 500
2 (2)	5 550	215	61 400
3 (4)	3 400	262	23 100
4 (8)	4 000	162	10 600
5 (16)	3 420	251	6 200

Tabelle 5. *Abbau von ¹⁴C-Phosphamid in Bohnenpflanzen: Vergleich der beiden Versuchsreihen*

Tage nach Applikation	% der applizierten Menge (~ ppm)			
	1. Versuchsreihe (Depotbildung)		2. Versuchsreihe (unter Praxisbedingungen)	
	Desäthylphosphamidon	Phosphamidon	Desäthylphosphamidon	Phosphamidon
0	0 (0)	100 (16)	0 (0)	100 (15)
1	10,3 (1,6)	39,65 (1,6)		
2	7,75 (1,24)	19,6 (3,15)		
4	5,25 (0,84)	7,05 (1,13)	3,01 (0,45)	4,79 (0,72)
8	1,95 (0,31)	3,75 (0,6)	0,30 (0,045)	1,04 (0,15)
16	0,6 (0,09)	1,85 (0,29)	0,06 (0,009)	0,36 (0,05)

2. *Versuchsreihe.* Die Versuchsanlage war dieselbe wie in der 1. Versuchsreihe. Zur Demonstration des Abbaus unter Praxisbedingungen wurde ¹⁴C-markiertes Phosphamidon (268 γ, 11 220 ipm/γ) in wässriger Lösung mit einer Mikropipette auf das Blatt gebracht und zusammen mit einigen Tropfen einer 1-proz. Lösung des Netzmittels ® *Invadin BL* mit einem feinen Haarpinsel gleichmässig in feiner Schicht auf der Blattoberfläche (ähnlich einem Spritzbelag) verteilt. Nach jeder Auftragung wurde der Pinsel gut mit Äthanol gewaschen und die Radioaktivität im

³⁴⁾ Die Summe der Hexan-, Methylenchlorid- und Wasser-Extrakte entspricht dem Gehalt des Methanol-Extraktes, der bei allen Proben die gesamte in der Pflanze vorhandene Radioaktivität enthielt.

Äthanol gemessen. Auf diese Weise konnte die effektiv aufgetragene Menge genau ermittelt werden. Proben (je 2 Pflanzen) wurden nach 4,8 und 16 Tagen Stehen im Gewächshaus entnommen, maceriert und extrahiert. Die Methanol-Extrakte wurden im System B₁ papierchromatographisch aufgetrennt (Fig. 3 und Tab. 4) und wie auf Seite 1643 beschrieben ausgemessen. Der Extrakt der nach 16 Tagen genommenen Probe wurde im System *n*-Propanol-Essigsäure-Wasser (7:1:2) chromatographiert³⁵⁾ (Fig. 5). Elektrophorogramm³⁶⁾ desselben Extraktes: 220 V, 3,5 Std.; im Puffer 0,33 *N* Essigsäure, pH 3, über 95% der Radioaktivität in einer schmalen Zone (0,5 cm) gegen die Kathode (korr. Nullpunkt); im Puffer 0,5% Ammoncarbonat, pH 8,6, über 95% der Radioaktivität in einer etwas breiteren Zone mit 1,5 cm gegen die Kathode. Verhalten typisch für ganz schwache Basen, amphotere oder neutrale Körper.

Tabelle 6. Abbau von ¹⁴C-Phosphamidon in Bohnenpflanzen: Ergebnisse der 2. Versuchsreihe

Tage nach Applikation	Pflanzengewicht bei Ernte g (2 Pflanzen)	Appliziertes ¹⁴ C-Phosphamidon γ	% der applizierten Radioaktivität im Methanol-Extrakt
4	16	254,6	62,9
8	17	251,9	50,5
16	21	257,4	63,1

Messung der Radioaktivität

A. Methodik. – 1. *Vorbereitung der Lösungen.* – *Methanol-Extrakt.* Der von der Gesamtmenge abgetrennte Aliquot wurde im Vakuum bei 40° vollständig eingedampft. Pro Probe wurden total 150–280 mg Rückstand isoliert. Die durch Digerieren des Rückstandes mit Äthanol erhaltene Lösung wurde auf 25 ml ergänzt. Im verbleibenden unlöslichen Anteil, welcher hauptsächlich aus Mineralsalzen bestand, verblieben nur Spuren von Radioaktivität.

Hexan-Extrakt. Die aus der Verteilung im System *n*-Hexan-Wasser resultierende org. Phase wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum auf ein Volumen von ca. 80 ml eingengt und im Messkolben mit *n*-Hexan auf 100,0 ml ergänzt.

Methylenchlorid-Extrakt. Die entsprechend anfallende Methylenchlorid-Phase wurde getrocknet und vollständig eingedampft. Die Rückstände wogen pro Probe zwischen 1,2 und 3,4 mg und wurden in Äthanol (10,0 ml) aufgenommen.

Wasser-Extrakt. Nach der Extraktion mit Methylenchlorid befreite man die wässrige Phase im Vakuum von letzten Resten Lösungsmitteln und ergänzte sie mit Wasser auf 200,0 ml.

In allen Extrakten erfolgte die Radioaktivitätsmessung in nachstehend beschriebener Weise.

2. *Auftrennung der Extrakte mittels Papierchromatographie*³⁶⁾. Die Chromatogramme (WHATMAN Nr. 1) wurden absteigend mit der obern Phase des Systems 250 ml Benzin (Sdp. 90–95°), 250 ml Toluol, 350 ml Methanol und 150 ml Wasser bei 25° entwickelt, nachdem die Papiere über Nacht im geschlossenen Trog in Gegenwart beider Phasen konditioniert worden waren. Die als Standard mitlaufenden inaktiven Verbindungen Phosphamidon (Rf = 0,38–0,42) und Desäthylphosphamidon (Rf = 0,20–0,23) liessen sich mit Blautetrazolium²¹⁾ ²³⁾ als blaue Flecke sichtbar machen.

Um eine gegenseitige Vermischung der einzelnen Auftragungen zu verhindern, gelangten Papierstreifen zur Verwendung³⁷⁾, welche aus Originalbögen gestanzt wurden (Streifen von 15 mm Breite).

³⁵⁾ Die elektrophoretischen Trennungen und die Papierchromatogramme im System *n*-Propanol-Essigsäure-Wasser wurden im Papierchromatographie-Laboratorium der pharmazeutischen Abteilung, CIBA AG. (Leitung Dr. R. NEHER), von Herrn E. VON ARX durchgeführt.

³⁶⁾ Über die Methodik vgl. ²¹⁾, sowie R. ANLIKER, O. ROHR & M. MARTI, *Helv.* 39, 1100 (1956).

³⁷⁾ E. VON ARX & R. NEHER, *Helv.* 39, 1664 (1956).

Alkalische Spaltung von α -Chloracetessigsäure-diäthylamid (XXI)³⁹⁾. — a) bei 20° C. 1,420 g (7,4 mMol) α -Chloracetessigsäure-diäthylamid wurden in 500 ml 0,2N NaOH gelöst und bei 20° stehengelassen. Nach 24 Std. hatten sich 15,0 mMol Säure (Potentiometrie) gebildet, wovon die Hälfte sich, nach VOLHARD titriert (7,4 mMol), als Salzsäure erwies. Aus dem Verlauf der Titrationskurve konnten die restlichen 7,6 mMol entstandene Säure (pK = 4,6) als Essigsäure erkannt werden. Auch nach 70 Stunden bei 20° konnte kein weiterer Alkaliverbrauch mehr festgestellt werden. Acetessigsäure-diäthylamid erwies sich unter denselben Bedingungen als völlig stabil.

b) bei 1° C. 357 mg (1,86 mMol) α -Chloracetessigsäure-diäthylamid wurden in 200 ml 0,1N Natronlauge gelöst und bei 1° stehengelassen. Nach 1/2 Stunde wurde eine Probe potentiometrisch titriert und ein Verbrauch von 2,0 mMol Alkali gemessen. In einer gleichzeitig genommenen Probe konnten 1,75 mMol freie Chlor-Ionen nach VOLHARD festgestellt werden. Nach weiteren 1 1/2 Std. war kein zusätzliches Alkali verbraucht.

Alkalische Spaltung von α, α -Dichloracetessigsäure-diäthylamid³⁹⁾. 1,853 g (8,21 mMol) α, α -Dichloracetessigsäure-diäthylamid wurden in 500 ml 0,2N Natronlauge gelöst und bei 20° stehengelassen. Nach 24 Std. wurde durch potentiometrische Titration die Bildung von 8,5 mMol Essigsäure (pK = 4,5) gemessen. Die Lösung war vollständig Chlor-Ionen-frei. Nach weiteren 48 Stunden bei 20° war der Laugenverbrauch nicht mehr gestiegen.

Hydrolyse von Phosphamidon bei 20° (pH 2–5). 2,1 g Phosphamidon (7 mMol) wurden in 500 ml Wasser gelöst und bei 20° gehalten. Die entstandene Säure wurde mit 0,1N Natronlauge periodisch gemessen (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7. *Hydrolyse von Phosphamidon in wässriger Lösung bei 20°*

Zeit in Tagen . . .	3	11	24	67
Hydrolyse in % . .	2	5	10	22

Hydrolyse von Phosphamidon bei 100° in stark verdünnter Lösung, pH 4–5. Phosphamidon wurde in 4 Serien in wässriger Lösung 15, 30, 60 und 240 Min. unter Rückfluss gekocht. Pro Probe löste man 1 mg Phosphamidon in 200 ml destilliertem Wasser (Konz. 5 ppm). Die abgekühlten Proben wurden dreimal mit je 75 ml Methylenchlorid extrahiert, dieses mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Im Rückstand wurde noch vorhandenes Phosphamidon mittels der papierchromatographischen Methode²¹⁾ bestimmt (vgl. Tab. 8).

Tabelle 8. *Hydrolyse von Phosphamidon in wässriger Lösung bei 100°*

Kochzeit in Minuten	15	30	60	240
% zersetztes Phosphamidon*) . .	75	82,5	85	97,6
*) Mittelwerte aus 6 Parallelversuchen.				

Saure Spaltung von Phosphamidon unter Bildung von Chloraceton. 10 g reines Phosphamidon (0,033 Mol) wurden in einem Destillierkolben mit kurzem VIGREUX-Aufsatz in 100 ml konz. Salzsäure (1:1) unter Durchleiten eines Stickstoff-Stromes zum gelinden Sieden erhitzt, so dass Wasser langsam abdestillierte. Das Destillat wurde in eine Lösung von 2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 24 ml Alkohol und 3 ml konz. Salzsäure geleitet. Nach Zufließen der ersten Tropfen des Destillates bildete sich ein orangegelber, kristalliner Niederschlag (0,8 g, 0,0029 Mol), Smp. 122,5–124°. Aus Methanol umkristallisiert, Smp. 124–124,5°: 2,4-Dinitrophenylhydrazon von Chloraceton, identisch (Misch-Smp., IR.-Spektrum) mit einem authentischen Präparat.

Die Analysen wurden in den analytischen Laboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Leitung Dr. H. GYSEL) von Dr. W. PADOWETZ ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden in physikalischen Laboratorien (Leitung Dr. E. GANZ) derselben Firma aufgenommen.

SUMMARY

The synthesis of phosphamidon, a new systemic insecticide, is described. By use of the ^{14}C -labeled compound it is shown that in the bean plant phosphamidon undergoes rapid degradation, during which traces of the metabolites desethylphosphamidon, α -chloroacetoaceto-diethylamide, and α -chloroacetoaceto-ethylamide only are detectable. In order to explain the mechanism of the degradation reactions, the behaviour of phosphamidon towards acids and bases has been studied.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

**199. Zur Kenntnis der *Erythrophleum*-Alkaloide. 17. Mitteilung¹⁾.
Über einige für die Konstitutionsbestimmung von Cassamin
wichtige Derivate der Cassan-19-säure**

von V. P. Arya²⁾, B. G. Engel und A. Ronco³⁾

(31. VII. 61)

Zur Verknüpfung von Cassamin (I)⁴⁾ mit Cassain (IIa)^{5) 6)} waren einige Derivate der Cassan-19-säure (III)⁷⁾ notwendig, worüber in der vorliegenden Arbeit berichtet wird.

Bei der Umwandlung der 16-Carbomethoxy-Gruppe des aus Cassamin (I)⁴⁾ erhältlichen Dihydro-hydroxy-disäure-monomethylesters IV^{1) 8)} in eine Methyl-Gruppe entsteht eine Säure, für welche in erster Linie die Struktur einer 3 β - oder 7 β -Hydroxycassan-19-säure (Va bzw. VIa) in Frage kam^{1) 8)}.

Die 3 β -Hydroxy- und die 3-Oxo-cassan-19-säure (Va bzw. VIIa) sind schon vor mehreren Jahren hergestellt, aber nur in einer Dissertation beschrieben worden⁹⁾. Die Hydroxysäure Va wurde in guter Ausbeute aus Dihydrocoumingin (VIII)¹⁰⁾

¹⁾ 16. Mitt.: D. W. MATHIESON, B. JAQUES & G. T. CHAPMAN; V. P. ARYA & B. G. ENGEL, *Experientia* 16, 404 (1960).

²⁾ Jetzige Adresse: Inst. f. Organisk Kemi, Kungl. Tekn. Högskolan, Stockholm 70.

³⁾ Jetzige Adresse: c/o F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

⁴⁾ a) B. G. ENGEL & R. TONDEUR, *Helv.* 32, 2364 (1949); b) B. G. ENGEL, R. TONDEUR & L. RUZICKA, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 69, 396 (1950).

⁵⁾ a) G. DALMA, *Ann. Chim. applicata* 25, 569 (1935); b) *Helv.* 22, 1497 (1939); c) L. RUZICKA & G. DALMA, *Helv.* 22, 1516 (1939).

⁶⁾ Zur Konstitutionsaufklärung des Cassains s.: a) L. G. HUMBER & W. I. TAYLOR, *J. chem. Soc.* 1955, 1044. b) F. E. KING, T. J. KING & J. M. UPRICHARD, *ibid.* 1958, 3428. c) W. J. GENSLER & GWENDOLYN M. SHERMAN, *Chemistry & Ind.* 1959, 223; *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5217 (1959). d) R. B. TURNER, E. G. HERZOG, R. B. MORIN & A. RIEBEL, *Tetrahedron Letters* No. 2, 7 (1959); R. B. TURNER, P. E. SHAW, E. G. HERZOG, R. B. MORIN & A. RIEBEL, *Abstr. of Papers, 138th Meeting ACS*, 49P (1960). e) V. P. ARYA & D. W. MATHIESON, *J. chem. Soc.* 1959, 3623.

⁷⁾ L. RUZICKA, G. DALMA & W. E. SCOTT, *Helv.* 24, 179E (1941).

⁸⁾ Vgl. die nachstehende Abhandlung: V. P. ARYA & B. G. ENGEL, *Helv.* 44, 1650.

⁹⁾ A. RONCO, *Diss. ETH*, Zürich 1945.

¹⁰⁾ L. RUZICKA, G. DALMA & W. E. SCOTT, *Helv.* 24, 63 (1941).