Zusammenfassung

In alkoholhaltigen Lösungen von Morphin- und Chininhydrochlorid nimmt die Basenabscheidung durch Aluminiumoxyd mit steigendem Alkoholgehalt ab, die Anionenadsorption aber zu.

1186. Josef Klosa

Beitrag über einige Umesterungsreaktionen des Oxalsäurediäthylesters

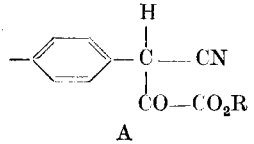
Aus dem organisch-chemischen Labor. Udersleben (Kyffhäuser)

(Eingegangen am 12. April 1952)

Es werden einige Umesterungsreaktionen des Oxalsäurediäthylesters und die Herstellung der Ester der Phenyl-cyan-brenztraubensäure und der p-Nitro-phenyl-cyan-brenztraubensäure beschrieben.

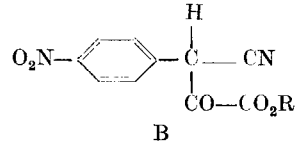
Von *J. Purdie*[1]) ist beobachtet worden, daß Oxalsäurediäthylester in Methanol bei Gegenwart von Spuren Natriummethylat während einer relativ langen Zeit zu Oxalsäuremethylester umgeestert wird. Bei unseren Untersuchungen über die Synthese von Flechtensäure-Derivaten haben wir festgestellt, daß diese Umesterungen bei Gegenwart von 1 Mol Natriumalkoholat sehr rasch erfolgen und daß sich bequem eine große Reihe von Oxalsäure-diestern durch Umesterung des Oxalsäurediäthylesters gewinnen lassen. Die Ausbeuten sind recht gut.

Diese Umesterungsreaktionen des Oxalsäurediäthylesters bieten nicht allein wertvolle Studienmöglichkeiten für die Biosynthese von Naturstoffen, sondern sind auch von präparativem Wert. So sind die Ester der Phenylcyanbrenztraubensäure, die durch Veresterung der Säure mit den entsprechenden Alkoholen nicht dargestellt werden können, leicht und bequem durch Kondensation von Benzylcyanid mit Oxalsäurediäthylester bei einem Überschuß der entsprechenden Alkohole mittels Natriumalkoholat zugänglich. Es wurden auf diesem Wege die noch unbekannten Ester der Phenyl-cyan-brenztraubensäure (A) wie die der p-Nitrophenylcyan-brenztraubensäure (B) dargestellt:



A

R (I) = —CH_3
R (II) = —i—C_3H_7
R (III) = —n—C_3H_7
R (IV) = —i—C_4H_9



B

R (V) = —n—C_4H_9
R (VI) = —iso—C_5H_{11}

Beschreibung der Versuche

Oxalsäure-diisopropylester

3,5 g Natrium wurden in 70 ccm abs. iso-Propylalkohol gelöst. In die klare Lösung wurden 25 g Oxalsäurediäthylester portionsweise eingetragen. Es trat unter Erwärmung

[1]) B. *20*, 1555 (1951).

Reaktion ein, es wurde gekühlt und hierauf das Reaktionsgut noch 60 Min. auf 70° C erwärmt. Nach 12stündigem Stehen, wurde mit dem 4fachen Volumen Wasser verdünnt, angesäuert, ausgeäthert, Äther mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, verdampft und fraktioniert. Bei 189—190° ging unter normalem Druck der Oxalsäurediisopropylester in einer Ausbeute von 20 g über.

$C_8H_{14}O_4$ (Mol. Gew.: 174,2) Ber.: C 55,17%; H 8,03%
Gef.: » 55,14%; » 8,02%

Analog dargestellt wurden:

Oxalsäure-n-dipropylester vom Kp. 214° in 60%iger Ausbeute.
Oxalsäure-n-dibutylester vom Kp. 240° in 62%iger Ausbeute.
Oxalsäuredi-iso-butylester vom Kp. 227—229° in 67%iger Ausbeute. $Kp._{20} = 143°$ C.
Oxalsäuredi-iso-amylester vom Kp. 266—268° C in 63%iger Ausbeute.

Oxalsäure-di-benzylester

4 g Natrium wurden in 60 ccm Benzylalkohol gelöst, so daß ein steifer Brei resultierte. Es wurden in der Kälte unter Rühren portionsweise 26 g Oxalsäurediäthylester eingetragen. Die starke Erwärmung wurde durch Kühlen mit einem Wasserstrahl gemäßigt. Es wurde 24 Stdn. stehen gelassen, und der dicke Kristallbrei mit dem 6fachen Volumen Wasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert, so daß sich ein rötlich-gelbes schweres Öl abschied, welches in Äther aufgenommen wurde. Der Äther wurde mit Natriumsulfat getrocknet, verdampft und das erhaltene Öl im Vakuum bei $Kp._{14}$ auf 80° C zur Vertreibung des überschüssigen Benzylalkohols erhitzt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, worauf das Öl nach einiger Zeit kristallisierte: Ausbeute 21 g. Fp. 79—80° C.

$C_{16}H_{14}O_4$ (Mol. Gew.: 270,23) Ber.: C 71,11%; H 5,18%
Gef.: » 70,98%; » 5,14%

Umesterungen: 10 g Oxalsäuredibenzylester wurden in einer Lösung von 2 g Natrium in 40 ccm abs. Äthanol eingetragen. Nach Abkühlen der Reaktionserwärmung wurde 50 Min. noch bei 60° erwärmt und 24 Stdn. stehen gelassen. Aufarbeitung ergab: 7 g Oxalsäurediäthylester.

Wurde an Stelle von Äthanol Methanol verwendet, so wurde der Oxalsäuredimethylester erhalten, bei i-Propylalkohol der Oxalsäure-di-iso-propylester bzw. n-Propylalkohol der Oxalsäure-di-n-propylester usw. Nach gleicher Arbeitsweise wurden die weiteren Oxalsäurediester bei Behandlung mit Natriumalkoholaten zu den entsprechenden Oxalsäurediestern umgeestert.

Phenyl-cyan-brenztraubensäure-(n)-propylester

In eine Lösung von 4 g Natrium in 80 ccm abs. n-Propylalkohol wurden 25 g Oxalsäurediäthylester eingetragen. Nach Abklingen der Reaktionserwärmung wurden 18 g Benzylcyanid zugesetzt und das Ganze 24 Stdn. stehen gelassen. Es wurde mit dem 5fachen Volumen Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert; Ausfall schöner farbloser Nadeln. Aus Eisessig und Wasser Fp. 87—88° C. Ausbeute: 15 g.

$C_{13}H_{13}O_3N$ (Mol. Gew.: 231,2) Ber.: C 67,52%; H 5,67%; N 6,06%
Gef.: » 67,32%; » 5,63%; » 5,94%

Oxim: Durch 2stündiges Kochen von 1 g des Esters in 20 ccm Eisessig mit 0,5 g Hydroxylaminhydrochlorid, nach Verdünnen mit Wasser lange, farblose Nadeln. Aus Eisessig und Wasser umkristallisiert: Fp. 98—99° C.

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (Mol. Gew.: 246,2) Ber.: N 11,38%; Gef.: N 11,27%

Analog dargestellt wurde:

Phenyl-cyan-brenztraubensäure-iso-propylester

aus Eisessig und Wasser farblose Nadeln vom Fp. 80—81° C. Ausbeute: 80% d. Th.

$C_{13}H_{13}O_3N$ (Mol. Gew.: 231,2) Ber.: C 67,52%; H 5,67%; N 6,06%
Gef.: » 67,43%; » 5,53%

Oxim: Farblose Kristalle vom Fp. 90/91° C.

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246,2) Ber.: N 11,38%; Gef.: N 11,26%

Phenyl-cyan-brenztraubensäure-iso-butylester

Dargestellt wie nach vorherigem Verfahren, nur wurde nach 24stündigem Stehen der überschüssige Alkohol im Vakuum bei 50° verjagt. Aus Eisessig und Wasser Blättchen vom Fp. 86—88° C. Ausbeute: 75%.

$C_{14}H_{15}O_3N$ (Mol. Gew.: 245,3) Ber.: C 68,55%; H 6,17%; N 5,71%
Gef.: » 68,42%; » 6,02%; » 5,63%

Oxim: Gelbe Nadeln vom Fp. 211° C Sinterung, 220° C geschmolzen.

$C_{14}H_{16}O_3N_2$ (Mol. Gew.: 260,3) Ber.: N 10,77%; Gef.: N 10,78%

Analog wurde dargestellt:

Phenyl-cyan-brenztraubensäure-n-butylester

aus Eisessig und Wasser farblose Blättchen vom Fp. 72—73° C.

$C_{14}H_{15}O_3N$ (Mol. Gew.: 245,3) Ber.: C 68,55%; H 6,17%; N 5,71%
Gef.: » 68,52%; » 6,13%; » 5,83%

Oxim: Kurze mikrokristalline Nadeln vom Fp. 84—85° C.

$C_{14}H_{16}O_3N_2$ (Mol. Gew.: 260,3) Ber.: N 10,77%; Gef.: N 10,81%

Phenyl-cyan-brenztraubensäure-iso-amylester

aus Eisessig und Wasser Nadeln vom Fp. 85—86° C. Ausbeute: 73% d. Th.

$C_{15}H_{17}O_3N$ (Mol. Gew.: 259,3) Ber.: C 69,40%; H 6,61%; N 5,40%
Gef.: » 69,35%; » 6,54%; » 5,32%

Oxim: Durch 10stündiges Kochen von 1 g Ester in 30 ccm abs. Alkohol mit 0,5 g Hydroxylaminhydrochlorid: farblose Nadeln, aus Alkohol und Wasser: Fp. 55—56° C.

$C_{15}H_{18}O_3N_2$ (Mol. Gew.: 274,4) Ber.: N 10,22%; Gef.: N 10,31%

Bemerkung: Sämtliche Ester sind in Alkohol, Benzol, Eisessig, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff leicht löslich, unlöslich in Wasser. Sie werden erst durch 48stündiges Kochen mit Wasser in Benzylcyanid zersetzt. Durch Lösen in konz. Schwefelsäure und Verdünnen mit Wasser werden die Ester in Phenylbrenztraubensäure gespalten. Durch Kochen der Ester in konz. Salzsäure erhält man ebenfalls Phenylbrenztraubensäure, z. B.:

2 g Phenyl-cyan-brenztraubensäure-iso-amylester wurden in 30 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert eine gelbe Substanz, die aus Alkohol und Wasser den Fp. 193—194° ergab und nach Elementaranalyse sich als Phenyl-cyan-brenztraubensäure erwies.

Durch Erwärmen mit 0,2 n Natronlauge auf 50—80° C geben die Ester Benzylcyanid.

p-Nitro-phenyl-cyan-brenztraubensäuremethylester

4 g Natrium wurden in 60 ccm abs. Methanol gelöst. In die erkaltete Lösung wurden zuerst 28 g Oxalsäurediäthylester eingetragen. Nach dem Abklingen der Erwärmung (nach etwa 10 Min.) wurden 16 g p-Nitro-benzylcyanid auf einmal in das Reaktionsgut eingeschüttet. Die blutrote Farbe ging nach etwa 20 Min. in eine grüne über. Es wurde noch 2 Stdn. gekocht, abkühlen gelassen und mit dem 10fachen Volumen Wasser versetzt. Nach 30 Min. langem Stehen wurde filtriert und das grüne Filtrat vorsichtig mit 2 n Salzsäure angesäuert. Es fielen schöne mikrokristalline Kristalle aus. Aus Eisessig und Wasser umkristallisiert zeißig-grüne Nadeln vom Fp. 175° C. Ausbeute: 14 g. Der Ester läßt sich aus Eisessig und Benzol unzersetzt umkristallisieren. Er ist löslich in Azeton, Äther und Chloroform, sowie Alkohol. Durch Kochen mit Alkohol oder Wasser wird er zum p-Nitrobenzylcyanid zersetzt.

$C_{11}H_8O_5N_2$ (Mol. Gew.: 248,19) Ber.: C 53,27%; H 3,25%; N 11,29%
Gef.: » 53,02%; » 3,24%; » 11,08%

Oxim: Durch Kochen von 1 g des Esters in 20 ccm Eisessig mit 0,6 g Hydroxylaminhydrochlorid und Verdünnen mit Wasser: Gelbe Kristalle vom Fp. 194—195° C.

$C_{11}H_9O_5N_3$ Ber.: N 15,97%; Gef.: N 15,84%

Analog mit gleichen Gewichtsansätzen wurden dargestellt:

p-Nitro-phenyl-cyan-brenztraubensäure-iso-propylester

Rötlichgelbe Kristalle. Aus Eisessig und Wasser Fp. 140°. Ausbeute: 12,5 g.

$C_{13}H_{12}O_5N_2$ (Mol. Gew.: 276,3) Ber.: C 56,53%; H 4,34%; N 10,14%
Gef.: » 56,38%; » 4,29 %; » 10,02%

Oxim: Gelbe Nadeln vom Fp. 165° C.

$C_{13}H_{13}O_5N_3$ (Mol. Gew.: 291,2) Ber.: N 14,43%; Gef.: N 14,28%

p-Nitrophenyl-cyan-brenztraubensäure-n-propylester

Orange Kristalle vom Fp. 138—140° C. Ausbeute: 9,6 g.

$C_{13}H_{12}O_5N_2$ (Mol. Gew.: 276,3) Ber.: C 56,53%; H 4,34%; N 10,14%
Gef.: » 56,45%; » 4,31%; » 9,99%

Oxim: Intensiv gelbe Kristalle vom Fp.

$C_{13}H_{13}O_5N_3$ (Mol. Gew.: 291,2) Ber.: N 14,43%; Gef.: N 14,52%

p-Nitro-phenyl-cyan-brenztraubensäure-iso-butylester

In die erkaltete Lösung von 3 g Natrium in 50 ccm abs. iso-Butylalkohol wurden 23 g Oxalsäurediäthylester eingetragen. Nach 10 Min. wurden 12 g p-Nitro-benzylcyanid zugesetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der überschüssige Alkohol wurde im Vakuum eingedampft und die grüne harzige Masse mit dem 15fachen Volumen Wasser versetzt. Nach der Filtration wurde das Filtrat angesäuert. Im Laufe von 24 Stdn. kristallisierten schokoladenbraune Nadeln und Drusen aus. Rohschmelzpunkt: 88/90° C; aus Eisessig und Wasser 117—118° C. Ausbeute: 7 g.

$C_{14}H_{14}O_5N_2$ (Mol. Gew.: 290,3) Ber.: C 57,93%; H 4,86%; N 9,64%
Gef.: » 57,94%; » 4,79%; » 9,72%

Oxim: Aus Eisessig und Wasser ockergelbe Nadeln. Fp. sehr eigenartig:
ab 128° C Zusammenschrumpfung,
135° C zusammengeschrumpft,
148/150° C rotbraune Masse,
165° C total geschmolzen.

$C_{14}H_{15}O_5N_3$ (Mol. Gew.: 305,3) Ber.: N 13,76%; Gef.: N 14,02%

Analog dargestellt wurde:

p-Nitro-phenyl-cyan-brenztraubensäure-(n)-butylester

Schokoladenbraune Kristalle (Blättchen), aus Eisessig und Wasser Fp. 100—102° C.

$C_{14}H_{14}O_5N_2$ (Mol. Gew.: 290,3) Ber.: C 57,93%; H 4,86%; N 9,64%
Gef.: » 57,84%; » 4,82%; » 9,43%

Oxim: Hellbraune Kristalle. Fp. ebenso recht eigenartig:
ab 225° C zum dünnen Faden gesintert,
235° C geschmolzen.

$C_{14}H_{15}O_5N_3$ (Mol. Gew.: 305,3) Ber.: N 13,76%; Gef.: N 13,60%

Bemerkung: Sämtliche hier genannten Ester ließen sich aus den reingewonnenen Oxalsäurediestern herstellen: z. B. 10 g Oxalsäure-di-iso-propylester wurden in eine Lösung von 2 g Natrium in 50 ccm absol. iso-Propylalkohol eingetragen, 7 g p-Nitro-benzylcyanid zugesetzt und 2 Stdn. gekocht. Nach Aufarbeitung wurde der erwartete p-Nitro-phenyl-cyanbrenztraubensäure-iso-propylester erhalten.

Versuche jedoch, die p-Nitrophenyl-cyan-brenztraubensäureester durch Kochen mit einem Überschuß des Alkohols bei Gegenwart der entsprechenden Natriumalkoholate umzuestern analog dem Oxalsäurediäthylester verliefen negativ. Je nach der Kochzeit wurden entweder die unveränderten Ester zurückgewonnen oder das Zersetzungsprodukt der Ester, nämlich p-Nitrobenzylcyanid bzw. Benzylcyanid.

1187. Ed. Keeser und H. Oelschläger

Über die Regulierung der Schilddrüsenfunktion und die Wirkungsweise von Rhodanbenzoesäuren

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Professor Dr. *Ed. Keeser*

(Eingegangen am 10. Mai 1952)

So leicht es ist, eine darniederliegende Schilddrüsentätigkeit durch Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten anzuregen, so schwierig ist es auch heute noch, eine Hyperthyreose mit befriedigendem Dauererfolg zu behandeln.

Die Schilddrüse ist das Zentralorgan des Jodstoffwechsels. Hierauf ist zurückzuführen, daß bei den Untersuchungen über die Möglichkeit, die Schilddrüsenfunktion zu beeinflussen, hauptsächlich das Verhalten des Jods geprüft wurde. Das im Blut kreisende Jodid reichert sich in der Schilddrüse an und wird dort durch das Ferment Jodinase locker an ein mit Azeton fällbares Protein gebunden. Diese „Jodination" wird durch das thyreotrope Hormon gefördert und durch Rhodanid gehemmt, indem das Rhodan das Jod verdrängt. Die Schilddrüse speichert nämlich spezifisch nicht nur Jod, sondern auch Rhodan (wenn auch der Anreicherungsgradient des letzteren viel kleiner ist als derjenige des Jods), ferner Thioharnstoff und wohl generell Schwefelverbindungen.

Anschließend wird das Jodid unter Oxydation in eine labile, energiereiche Stufe übergeführt und fermentativ durch Perjodase an die Benzolringe des Eiweißes unter Bildung von Monojodtyrosin angelagert („Jodisation"). In den Prozeß der Bildung von Thyroxin aus Monojodtyrosin greifen Thioharnstoff und Thiouracil hemmend ein, desgleichen in die Bildung von Monojodtyrosin, so daß es unter ihrem Einfluß auch zu einer Hemmung der Jodisation kommt. Ergothionein, ein Derivat des Thioharnstoffes, ist möglicherweise der physiologische Moderator dieser Stufe der Bildung von Thyroxin. Weiter befinden sich in der Schilddrüse Proteine (Thyreoglobulin), die Jod anlagern können. Diese Proteine können sich assoziieren oder dissoziieren, je nachdem sie gespeichert oder abgegeben werden.

Das freie Thyroxin ist somit nicht das eigentliche Hormon der Schilddrüse, sondern dieses ist wahrscheinlich eine Verbindnng des Thyroxins mit niedermolekularen Peptiden. Normalerweise werden täglich 250 γ Schilddrüsenhormon pro 1 qm Körperoberfläche gebildet.

Aus dem Gesagten ergeben sich somit Möglichkeiten, die Aktivität der Schilddrüse dadurch zu dämpfen, daß Substanzen verabfolgt werden, die an der einen