

Dieckmann-Kondensation von 2-Methylkorksäure-diäthylester zu IIIa

Aus einer Lösung von 4,5 g Kalium in 25 g tert. Butanol und 300 ml frisch destilliertem Xylol wird überschüssiges Butanol zusammen mit Xylol abdestilliert, bis der Siedepunkt des Xylols erreicht ist. In das siedende Gemisch wird eine Lösung von 12,5 g (0,05 Mol) 2-Methylkorksäure-diäthylester in 200 ml Xylol im Laufe von 10 Std. eingetropt. Wenn die Siedetemperatur durch den mit Xylol abdestillierenden, abgespaltenen Alkohol absinkt, unterbricht man jeweils den Zufluß der Esterlösung, bis der Siedepunkt des Xylols wieder erreicht ist. Durch Zugabe kleiner Mengen Xylols hält man das Volumen im Kolben möglichst konstant. Nach Abkühlung wird mit Wasser, verd. Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen, das Xylol abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Ausbeute: 3,5 g eines farblosen Öls vom K_p 103—105° (wie bei IIIa).

Das Semicarbazon des so erhaltenen Ketoesters schmilzt bei 136° und gibt mit dem Semicarbazon aus IIIa keine Depression.

⁶⁾ H. Stetter u. H. Meisel, Chem. Ber. 90, 2928 (1957).

Anschrift: Privatdozent Dr. H. Jäger, Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn, Kreuzbergweg 26.

1924. N. Kreutzkamp, J. Pluhatsch und H. Schindler

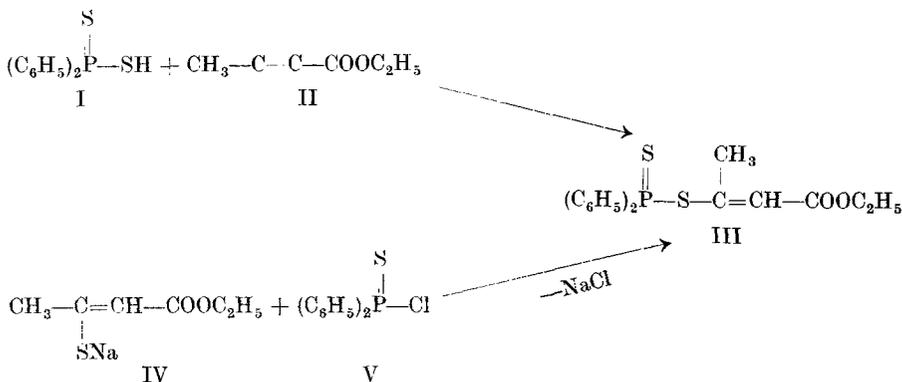
Über die Darstellung von Enol-phosphaten und Enol-phosphinaten aus Carbonylverbindungen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

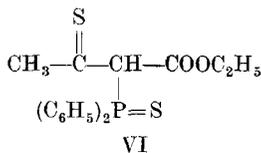
(Eingegangen am 29. März 1960)

Vor einiger Zeit haben wir über Anlagerungsreaktionen von Diphenyl-dithiophosphinsäure an ungesättigte Verbindungen berichtet, deren Kohlenstoff-Doppelbindung durch eine benachbarte elektronenanziehende Gruppe aktiviert war¹⁾. Der glatte Verlauf dieser Umsetzungen hat uns veranlaßt, auch die Anlagerung von Diphenyl-dithiophosphinsäure (I) an die Kohlenstoff-Dreifachbindung des Tetrolsäure-äthylesters (II) zu untersuchen. Diese Additionsversuche waren jedoch wenig erfolgreich; wir erhielten als Reaktionsprodukte harzige Massen, aus denen der erwartete ungesättigte Dithio-phosphinsäure-ester (III) nur in so kleiner Menge und zudem unreiner Form isoliert werden konnte, daß wir nach einer besseren Darstellungsmethode gesucht haben. Da der Ester (III) als Substitutionsprodukt der Enolform des Thioacetessigsäure-äthylesters aufgefaßt werden kann, lag es nahe, ihn durch Umsetzung von Natrium-thioacetessigsäure-äthylester (IV) mit Diphenyl-thiophosphinsäure-chlorid (V) zu gewinnen. Dieser Versuch verlief erfolgreich; nach längerem Erhitzen der Reaktionspartner in ätherischer Lösung erhielten wir farblose Kristalle, deren weitere Untersuchung das Vorliegen von S-(1-Methyl-

¹⁾ N. Kreutzkamp u. J. Pluhatsch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 463 (1958).

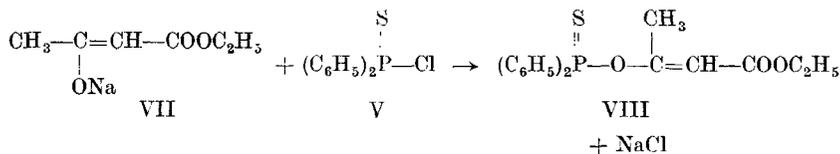


2-carbäthoxy-vinyl)-diphenyl-dithiophosphinsäureester (III) ergab. Insbesondere zeigte die Unlöslichkeit der Verbindung in verdünnten Laugen, daß eine ebenfalls mögliche C-Acylierung des Thioacetessigsäure-äthylesters zu der isomeren Verbindung (VI) nicht eingetreten war, da diese enolisieren kann und daher in Alkalien



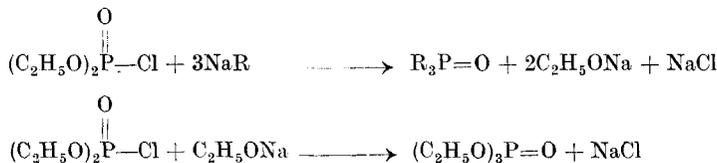
leicht löslich sein mußte. In Übereinstimmung hiermit trat auch weder beim Schütteln des erhaltenen Esters mit methanolischer Ferrichlorid-Lösung eine Färbung auf, noch wurde beim Behandeln mit Kupferacetat ein Chelat erhalten, wie dies für die Verbindung (VI) zu erwarten war. Durch Erwärmen mit Äthanol in Gegenwart von Natriumäthylat wurde der Dithio-phosphinsäure-ester (III) unter Bildung von Thioacetessigester umgeestert.

Die Bildung des Esters (III) als einziges Reaktionsprodukt der Umsetzung von Diphenyl-thiophosphinsäure-chlorid mit Thioacetessigsäure-äthylester stimmt mit der Tatsache überein, daß letztere Verbindung auch durch Carbonsäurechloride ausschließlich am Schwefelatom acyliert wird. Es erschien daher von Interesse, Diphenyl-thiophosphinsäure-chlorid auch mit Acetessigsäure-äthylester umzusetzen, da diese Verbindung mit Carbonsäurechloriden im allgemeinen Gemische von O- und C-Acylierungsprodukten ergibt. Der Versuch lehrte jedoch, daß auch Natrium-acetessigsäure-äthylester (VII) durch Diphenyl-thiophosphinsäure-chlorid (V) nur in der Enol-Gruppe zu O-(1-Methyl-2-carbäthoxy-vinyl)-diphenyl-thiophosphinsäureester (VIII) substituiert wird:



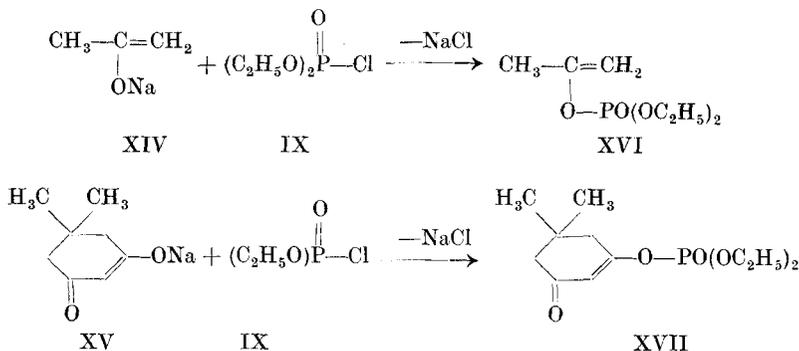
phosphat (XIII), das ebenfalls schon früher auf anderem Wege dargestellt wurde²⁾. Auch bei dieser Reaktion entstand der isomere Phosphonester mit einer C-P-Bindung nicht; als Nebenprodukt wurde lediglich eine geringe Menge Triäthylphosphat erhalten.

Diese Verbindung, die häufig als Nebenprodukt bei Reaktionen von Diäthyl-chlor-phosphat mit metallorganischen Verbindungen beobachtet wird, entsteht dadurch, daß letztere Verbindungen nicht nur das Chloratom des Diäthyl-chlor-phosphats, sondern auch die Äthoxy-Gruppen substituieren können; das dabei gebildete Natriumäthylat kann dann



mit Diäthyl-chlor-phosphat zu Triäthyl-phosphat weiter reagieren. Ferner wird bereits gebildetes Enol-phosphat (XIII) durch Natriumäthylat leicht zu Acetylaceton und Triäthyl-phosphat umgeestert.

Als Beispiele eines Monoketons und eines cyclischen Diketons wurden Aceton (XIV) und Dimedon (XV) in Form ihrer Natriumsalze mit Diäthyl-chlor-phosphat (IX) in ätherischer Lösung umgesetzt. In beiden Fällen erhielten wir auch hier nur die erwarteten Enol-phosphate (XVI) und (XVII), die beide bereits bekannt sind^{4) 5)}.

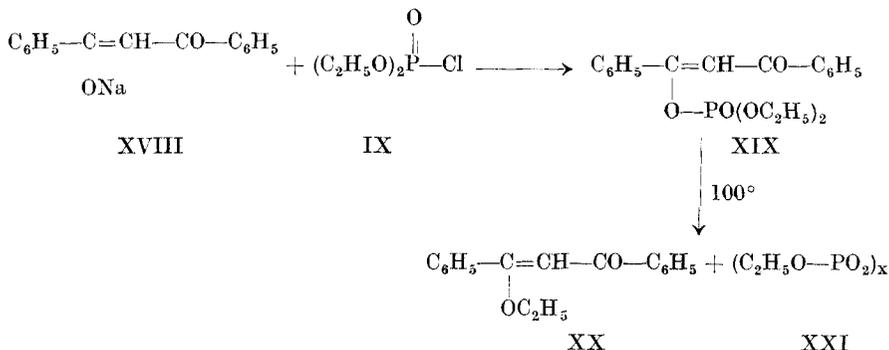


Alle bei den beschriebenen Reaktionen erhaltenen Enolester der Phosphorsäure wurden durch Säuren und Laugen leicht zu Diäthyl-phosphat und den entsprechenden Carbonylverbindungen verseift, und zwar viel leichter als einfache tertiäre Phosphate. Die Hydrolyse tritt umso schneller ein, je acider die der Verbindung zugrunde liegende Carbonylverbindung ist, weil die Enol-phosphate bei hoher Acidität der Carbonylverbindung bereits den Charakter gemischter Säureanhydride annehmen und deren Instabilität zeigen. So konnten wir den bei der Umsetzung

⁴⁾ N. Kreuzkamp u. H. Kayser, Chem. Ber. 89, 1614 (1956).

⁵⁾ D. B. P. 864, 252 J. R. Geigy Akt.-Ges.; C. 1954, 10570.

von Natrium-dibenzoyl-methan (XVIII) und Diäthyl-chlor-phosphat (IX) gebildeten Enolester (XIX) nicht in reiner Form isolieren. Aus dem erhaltenen dunkel-



roten Öl schied sich beim Aufbewahren an der Luft durch Hydrolyse langsam Dibenzoyl-methan ab und mit verdünnter Salzsäure wurde außer Phosphorsäure fast die berechnete Menge Dibenzoyl-methan erhalten. Beim Versuch einer Vakuumdestillation zersetzte sich das Öl und ergab ein hellgelbes Destillat, das nach kurzer Zeit kristallisierte und als Äthoxy-benzal-acetophenon (XX) identifiziert wurde. Im Destillationskolben verblieb eine polymere Masse von Äthylmetaphosphat (XXI)

Obwohl bei allen von uns durchgeführten Umsetzungen von Carbonylverbindungen mit Diäthyl-chlor-phosphat als Reaktionsprodukte nur die Enol-phosphate erhalten wurden, bleibt zunächst die Frage offen, ob unter anderen Reaktionsbedingungen nicht auch eine C-Phosphorylierung zu den isomeren Phosphonsäureestern eintreten kann. Hierüber und über die Einwirkung von Verbindungen mit P-Cl-Bindungen auf Malonester, die nach den bisher vorliegenden Ergebnissen komplizierter verläuft, werden wir demnächst berichten.

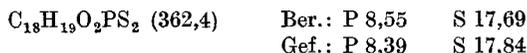
Wir danken dem Fonds der Chemie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

1. S-(1-Methyl-2-carbäthoxy-vinyl)-diphenyl-dithiophosphinsäureester (III)

0,91 g Natrium (0,0396 Mol) wurden in einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen 250 ml-Dreihalskolben mit 50 ml absolutem Äther überschiebt und unter Rühren allmählich mit einer Lösung von 5,79 g Thioacetessigsäure-äthylester (0,0396 Mol) in 50 ml absolutem Äther versetzt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurden unter weiterem Rühren 10 g Diphenyl-thiophosphinsäure-chlorid (0,0396 Mol), verdünnt mit 50 ml Äther, tropfenweise hinzugegeben und das Gemisch 20 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das entstandene Natriumchlorid wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, und die klare ätherische Lösung durch Abdampfen vom Äther befreit. Es hinterließ ein zähflüssiger Rückstand, der nach einigen Stunden zu einer festen Masse erstarrte. Diese wurde in wenig heißem Äthanol gelöst und die Lösung mit warmem Wasser versetzt, bis in der Wärme eine Trübung auftrat. Sich ausscheidende ölige Tröpfchen wurden durch Zentrifugieren abgetrennt und verworfen. Aus der alkoholischen

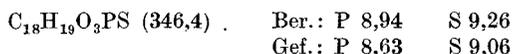
Lösung fielen während des Erkaltes farblose Kristalle aus, die zunächst noch zweimal in der beschriebenen Weise und schließlich zweimal aus wenig absolutem Äthanol umkristallisiert wurden. Sie schmolzen bei 98—100°. Die Substanz löste sich nicht in kalter 10-prozent. Natronlauge, färbte methanolische Ferrichlorid-Lösung nicht und gab mit Kupferacetat-Lösung kein Chelat.



Um die Verbindung mit Äthanol umzuestern, wurde etwas Substanz in eine sehr verdünnte Lösung von Natriumäthylat in Äthanol gegeben und das Gemisch 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit einigen Tropfen methanolischer Ferrichlorid-Lösung versetzt. Eine blaue Färbung zeigte die Bildung von Thioacetessigsäure-äthylester an.

2. O-(1-Methyl-2-carbäthoxy-vinyl)-diphenyl-thiophosphinsäureester (VIII)

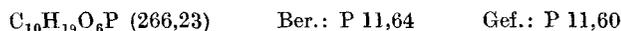
Eine Lösung von 5,15 g Acetessigsäure-äthylester (0,0396 Mol) in 100 ml absolutem Äther wurde in einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen 250 ml-Dreihalskolben unter Rühren mit 0,91 g Natrium (0,0396 Mol) versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde eine Mischung von 10 g Diphenyl-thiophosphinsäurechlorid (0,0396 Mol) und 50 ml Äther langsam zugetropft und das Gemisch 20 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde das entstandene Natriumchlorid abzentrifugiert, die ätherische Lösung mit eiskalter 5-prozent. Natronlauge geschüttelt, anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdampfen des Äthers zurückgebliebene Rückstand wurde in Äthanol gelöst und vier Stunden mit Kohle gekocht. Hierauf wurde die Kohle abfiltriert und das klare farblose Filtrat eingedampft. Es hinterblieb eine zähe Masse, die bald fest wurde. Sie wurde durch dreimaliges Umkristallisieren aus wenig absolutem Alkohol gereinigt. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 57 bis 58°. Sie lösten sich nicht in kalter 10-prozent. Natronlauge, färbten methanolische Ferrichlorid-Lösung nicht und gaben mit Kupferacetat-Lösung kein Chelat.



Um die Verbindung mit Äthanol umzuestern, wurde etwas Substanz in eine sehr verdünnte Lösung von Natriumäthylat in Äthanol gegeben und das Gemisch 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit einigen Tropfen methanolischer Ferrichlorid-Lösung versetzt. Eine violettrote Färbung zeigte den entstandenen Acetessigsäure-äthylester an.

3. Diäthyl-(acetessigsäure-äthylester-enol)-phosphat (X)

26 g Acetessigsäure-äthylester (0,2 Mol) wurden in 300 ml absolutem Äther mit 4,6 g Natrium (0,2 Mol) in die Natriumverbindung überführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden unter Rühren 34,5 g Chlor-diäthylphosphat (0,2 Mol) langsam zugetropft und das Gemisch 15 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde das entstandene Natriumchlorid abzentrifugiert, die klare Lösung durch Abdampfen vom Äther befreit und der Rückstand bei 1 Torr destilliert, wobei 32 g Diäthyl-(acetessigsäure-äthylester-enol)-phosphat (60% d. Th.) vom Siedepunkt 123—125° erhalten wurden. Klare, ungefärbte Flüssigkeit, unlöslich in Wasser und verdünnten Laugen. Der Ester gab weder mit methanolischer Ferrichlorid-Lösung eine Färbung noch mit Kupferacetat-Lösung ein Chelat. n_D^{20} 1,4484.



4. Diäthyl-(acetylaceton-enol)-phosphat (XIII)

In einem 11-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden in 500 ml absolutem Äther 9,2 g Natrium (0,4 Grammatom) mit 40 g frisch destilliertem Acetylaceton (0,4 Mol) umgesetzt. Unter Rühren wurden 69 g Chlor-diäthyl-phosphat (0,4 Mol) tropfenweise zugesetzt und das Gemisch 10 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das ausgefallene Natriumchlorid wurde abzentrifugiert, die ätherische Phase je zweimal mit kalter 10%iger Natronlauge und Eiswasser gewaschen. Die Ätherschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, der Äther abgedampft und der Rückstand bei 0,1 Torr destilliert. Nach geringem Vorlauf ging die Hauptfraktion zwischen 106—110° über. Diese wurde rektifiziert, wobei zwischen 90—94° und einem Druck von 0,05 Torr reines Diäthyl-(acetylaceton-enol)-phosphat übergang. Die Ausbeute betrug 35 g (37% d. Th.). n_D^{20} 1,4498.

$C_9H_{17}O_5P$ (236,2) Ber.: P 13,12 Gef.: P 13,23

Farblose Flüssigkeit, die sich langsam braun färbt. Löslich in Wasser, Alkohol und Äther, unlöslich in 10%iger Natronlauge. Mit Nitroprussid-Natrium trat die für Keto-Gruppen charakteristische Rotfärbung auf; das p-Nitrophenylhydrazon²⁾ besaß einen Schmelz- und Mischschmelzpunkt von 106°.

Der Vorlauf bestand aus einem Gemisch von unumgesetzten Acetylaceton und Triäthyl-phosphat. Zur Isolierung des letzteren wurde mit eiskalter 10%iger Natronlauge und Äther durchgeschüttelt, die ätherische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand nach Entfernen des Äthers im Vakuum destilliert. Bei 3 Torr und 76° gingen 3 g Triäthyl-phosphat über. n_D^{20} 1,4070.

$C_6H_{15}O_4P$ (182,2) Ber.: C 39,56 H 8,30 P 17,00
Gef.: C 40,20 H 8,34 P 16,65

5. Diäthyl-isopropenyl-phosphat (XVI)

Eine aus 4,3 g Natrium (0,2 Grammatom) und 11,6 g Aceton (0,2 Mol) in 250 ml absolutem Äther bereitete Suspension von Aceton-Natrium wurde unter Rühren langsam mit einer Mischung von 34,5 g Chlor-diäthyl-phosphat (0,2 Mol) und 50 ml absolutem Äther versetzt. Hierbei trat Erwärmung ein, so daß der Äther zu sieden anfang. Gegen Ende der Umsetzungsreaktion wurde das Gemisch noch 4 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler erhitzt. Nach Erkalten wurde das abgeschiedene Natriumchlorid abzentrifugiert, vom Filtrat der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 14 Torr ging zwischen 95 und 110° ein Destillat über, das bei erneuter Destillation unter 12 Torr 19,5 g Diäthyl-isopropenyl-phosphat (50% d. Th.) vom Sdp. 97—98° ergab. n_D^{20} 1,4198.

$C_7H_{15}O_4P$ (194,2) Ber.: 15,96 Gef.: 15,90

Der Ester ist in Alkohol und Äther löslich, in Wasser und verdünnter Natronlauge unlöslich.

6. Diäthyl-(dimedon-enol)-phosphat (XVII)

In eine Suspension von 16,2 g Dimedon-Natrium (0,1 Mol) in Äther wurden unter Rühren langsam 17,3 g Chlor-diäthyl-phosphat (0,1 Mol) zugegeben und das Gemisch unter weiterem Rühren 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde das Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat, nach Entfernen des Äthers, im Vakuum rektifiziert. Zwischen 128 und 129° destillierten bei 0,1 Torr 19,3 g (70% d. Th.) Diäthyl-(dimedon-enol)-phosphat über.

$C_{12}H_{21}O_5P$ (276,3) Ber.: P 11,21 Gef.: P 11,09

7. Umsetzung von Natrium-dibenzoyl-methan mit Diäthyl-chlor-phosphat

Eine aus 1,3 g Natrium (0,056 Grammatom) und 12,6 g Dibenzoylmethan (0,056 Mol) in 200 ml absolutem Äther bereitete Suspension von Natrium-dibenzoyl-methan wurde unter Rühren langsam mit einer Mischung von 9,7 g Chlor-diäthyl-phosphat (0,056 Mol) und 50 ml absolutem Äther versetzt und das Gemisch unter fortgesetztem Rühren 13 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten wurde das ausgeschiedene Natriumchlorid abzentrifugiert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Es blieb eine dunkelrote viskose Flüssigkeit übrig, aus der sich beim Stehenlassen an der Luft Dibenzoylmethan ausschied, das abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum destilliert wobei zwischen 110° und 140° unter einem Druck von 0,01 Torr ein gelbes Öl überging, das teilweise kristallisierte und aus einem Gemisch von Dibenzoylmethan und Äthoxybenzal-acetophenon bestand. Zur Trennung wurde das Gemisch in Äther gelöst und mit eiskalter 10%iger Natronlauge geschüttelt. Die wäßrige alkalische Phase wurde abgetrennt, die ätherische Schicht mit wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers bei 0,005 Torr destilliert. Zwischen 135—145° ging reines Äthoxybenzal-acetophenon über, das nach 24 Stunden völlig durchkristallisierte. Es war in kalter Natronlauge unlöslich, ergab beim Kochen mit Laugen Benzaldehyd und ließ sich mit 2 Tropfen Salzsäure in Äthanol zu Dibenzoylmethan verseifen, das sich dann auf Zusatz von Wasser ausschied und in Natronlauge löslich war.

Anschrift; Doz. Dr. N. Kreutzkamp, Inst. für Pharmaz. Chemie u. Lebensmittelchemie, Marburg/L., Marbacher Weg 6.

1925. W. Awe, J. Thum und H. Wichmann

Coralysin, Konstitution und Hofmann-Abbau.**Corydalin, Synthese aus Palmatin mit neuerer Methodik**)**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie der Technischen Hochschule Braunschweig

(Eingegangen am 29. April 1960)

Die Ultrarot-Spektren der beiden Berbindervate Coralysin (I) und Corydalin (II) unterscheiden sich, obwohl sie Isomere der Summenformel $C_{22}H_{27}NO_4$ sind, durch eine geringere Zahl der Banden im Bereich von 6 bis $8\ \mu$ im Falle des Coralysins (I), das man betreffs des Ringsystems einschließlich der Methoxygruppen als „symmetrisch“ ansehen kann (s. Formeln I und II und Abb. 1 und 2).

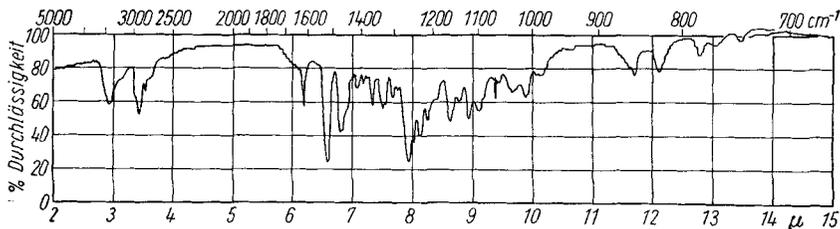


Abb. 1. Coralysin UR-Spektrum 1,5 mg in KBr

*) Herrn Prof. Dr. Dr. K. W. Merz zum 60. Geburtstag gewidmet.

**) XIII. Mittlg. über Derivate des Berbins. (Auszüge aus den Dissertationen von J. Thum, Braunschweig 1959 und H. Wichmann, Braunschweig 1958); XII. Mittlg. Chem. Ber. 90, 1997 (1957); XI. Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 238, 516 (1955).