

Für die aufgenommenen I.-R. Spektren sind wir Herrn Prof. Dr. D. Hadži und für die Durchführung der tuberkulostatischen Teste Herrn Dr. Podrekar zu Dank verpflichtet. Auch Frau Z. Štefanec, Universität in Zagreb, möchten wir für die Ausführung der Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen bestens danken.

Anschrift: Doz. Dr. Ing. M. Tišler, Inst. f. Organ. Chemie, Universität Ljubljana/Jugoslawien.

1696. N. Kreutzkamp und J. Pluhatsch

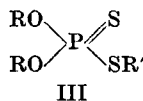
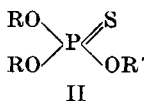
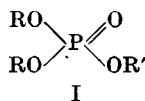
Über die Anlagerung von Diphenyl-dithiophosphinsäure an ungesättigte Verbindungen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 27. April 1958)

Ester der Diphenyl-dithiophosphinsäure können leicht durch Anlagerung der freien Säure an ungesättigte Verbindungen dargestellt werden, wenn in diesen Verbindungen die Kohlenstoff-Doppelbindung durch eine benachbarte elektronenanziehende Gruppe aktiviert ist. Die Additionsreaktionen werden durch katalytische Mengen Natriumäthylat beschleunigt; der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Ester der Phosphor-, Thiophosphor- und Dithiophosphorsäure (I—III) sind in den letzten Jahren nicht nur in größtem Umfange zur Schädlingsbekämpfung benutzt worden, sondern haben darüber hinaus auch therapeutische Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin gefunden¹). Ferner konnten mit Hilfe dieser Verbindungen die Wirkungen des Acetylcholins und der Cholinesterasen bei verschiedenen physiologischen Vorgängen weitgehend verfolgt werden²). Da die Anwendungsmöglichkeiten der Ester durch ihre hohe Toxizität stark eingeschränkt werden, ist es die zur Zeit wichtigste Aufgabe, bei der Synthese neuer Phosphorverbindungen für die genannten Zwecke zu zwar biologisch wirksamen, aber weniger giftigen Verbindungen zu gelangen³).



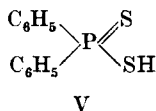
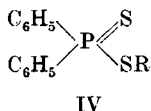
In diesem Zusammenhang und in Fortsetzung unserer Arbeiten über organische Phosphorverbindungen⁴) haben wir uns mit der Darstellung von Estern der Diphenyl-dithiophosphinsäure (IV) beschäftigt, da bekannt ist, daß die Toxizität

¹) G. Schrader, Medizin und Chemie, Band V, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1956

²) K. B. Augustinsson, Arzneim. Forsch. 4, 242 (1954); Th. Wagner-Jauregg, Arzneim. Forsch. 4, 527 (1954).

³) G. Schrader, Ang. Chem. 69, 86 (1957).

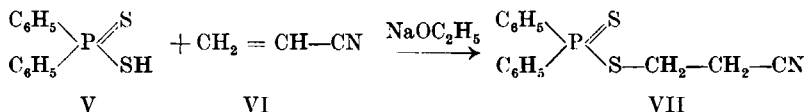
⁴) Chem. Ber. 88, 195 (1955); 89, 1614 (1956); Liebigs Ann. Chem. 609, 39 (1957).



organischer Phosphorverbindungen durch die Anwesenheit von Kohlenstoff-Phosphor-Bindungen erheblich herabgesetzt wird. Die wenigen bisher bekannten Ester dieser Art, die durch direkte Veresterung von Diphenyl-dithiophosphinsäure dargestellt wurden⁵⁾, sind nur wenig wirksam; dies steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß auch die Ester der Formeln I—III erst dann biologische Wirksamkeit besitzen, wenn einer der veresterten Alkohole oder Phenole durch eine polare Atomgruppe substituiert ist¹⁾.

Für die Synthese solcher in der Estergruppe substituierter Diphenyl-dithiophosphinsäure-ester erschien uns die Anlagerung von Diphenyl-dithiophosphinsäure (V) an die Kohlenstoff-Doppelbindungen ungesättigter Verbindungen besonders geeignet, da die SH-Gruppe dieser Säure sich bei chemischen Reaktionen ähnlich verhält wie die SH-Gruppe in Dialkyl-dithiophosphaten (III, R' = H), über deren Additionsreaktionen eine umfangreiche Patendliteratur vorliegt.

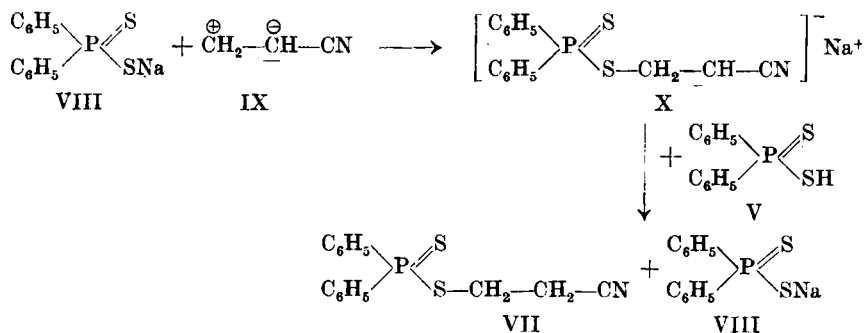
Orientierende Vorversuche zeigten, daß eine Anlagerung der Diphenyl-dithiophosphinsäure (V) an Kohlenstoff-Doppelbindungen im Gegensatz zu den Angaben einer französischen Patentschrift⁶⁾ nur dann leicht eintritt, wenn eine benachbarte elektronenanziehende Gruppe die Doppelbindung aktiviert, wie dies z. B. beim Acrylnitril (VI) der Fall ist. Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Diphenyl-dithiophosphinsäure in Benzol wurde S-(2-Cyan-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (VII) als feste, gut kristallisierende Verbindung erhalten, wenn dem Reaktionsgemisch katalytische Mengen Natriumäthylat zugesetzt wurden:



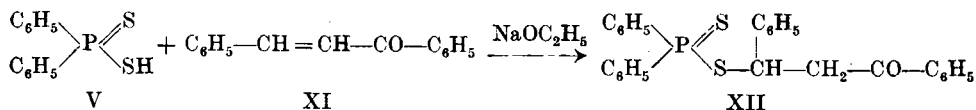
Der Katalysator überführt einen Teil der Diphenyl-dithiophosphinsäure in ihr Natriumsalz (VIII) und begünstigt die Ausbildung einer polaren Grenzstruktur (IX) des Acrylnitrils, an deren Elektronenlücke sich das Anion des Natriumsalzes (VIII) anlagert, so daß ein neues Natriumsalz (X) entsteht. Dieses Salz setzt sich mit überschüssiger Diphenyl-dithiophosphinsäure (V) zum Ester (VII) um, der als Endprodukt isoliert wird, während das gleichzeitig zurückgebildete Natriumsalz der Diphenyl-dithiophosphinsäure (VIII) die Reaktion fortsetzt:

⁵⁾ T. R. Hopkins u. P. W. Vogel, J. Amer. chem. Soc. 78, 4447 (1956).

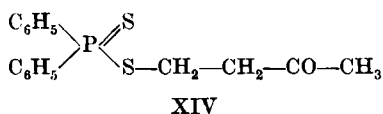
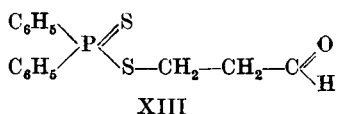
⁶⁾ Französisches Patent 1,109,724, Lubrizol Corporation.



Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde Diphenyl-dithiophosphinsäure (V) auch an Benzal-acetophenon (XI) angelagert; der dabei gebildete S-(1-Phenyl-2-benzoyl-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XII) konnte in kristalliner Form und befriedigender Ausbeute isoliert werden:



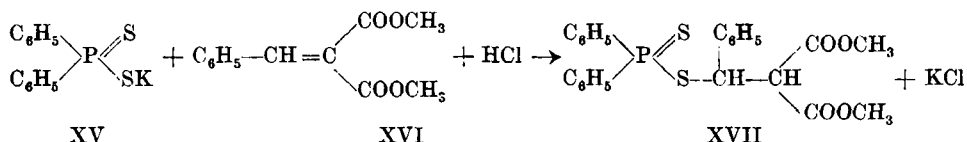
Da sich Verbindungen mit acidem Wasserstoff im allgemeinen besonders leicht an solche α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen anlagern, in denen die doppelt-gebundenen Kohlenstoffatome außer durch die Carbonylgruppe nur durch Wasserstoffatome besetzt sind, war zu erwarten, daß Acrolein und Methyl-vinyl-keton besonders leicht Diphenyl-dithiophosphinsäure addieren würden. Diese Vermutung wurde durch das Experiment bestätigt; ätherische Lösungen von Diphenyl-dithiophosphinsäure reagierten mit Acrolein oder Methyl-vinyl-keton schon bei Zimmertemperatur ohne Zugabe von Natriumäthylat. Die Umsetzungen wurden durch Erhitzen der Mischungen vervollständigt und ergaben nach Entfernen des Lösungsmittels als Reaktionsprodukte S-(2-Formyl-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XIII) bzw. S-(2-Acetyl-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XIV):



Beide Verbindungen sind dickflüssige Öle, die nicht ohne Zersetzung destilliert werden konnten. Zur Identifizierung wurden sie in die gut kristallisierenden p-Nitro-phenylhydrazone überführt.

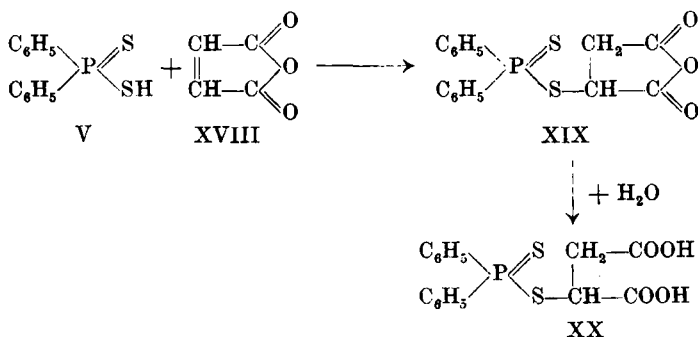
Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Umsetzungen gelang die Anlagerung von Diphenyl-dithiophosphinsäure an Benzal-malonsäure-dimethylester weder mit Natriumäthylat noch ohne Katalysator. Zum Erfolge führte erst eine Abänderung der Versuchsbedingungen, bei der an Stelle der freien Diphenyl-dithiophosphin-

säure eine wäßrige Lösung ihres Kaliumsalzes (XV) mit einer methanolischen Lösung von Benzal-malonsäure-dimethylester (XVI) vermischt und vorsichtig mit der äquivalenten Menge Salzsäure versetzt wurde:



Der entstandene S-(1-Phenyl-2,2-dicarbomethoxy-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XVII) schied sich nach kurzer Zeit in Form farbloser Kristalle ab, die zur Entfernung des nicht umgesetzten Benzal-malonsäure-dimethylesters aus Methanol umkristallisiert wurden.

Auch für die Anlagerung von Diphenyl-dithiophosphinsäure (V) an Maleinsäure-anhydrid (XVIII) mußten die geeigneten Reaktionsbedingungen erst ermittelt werden. Befriedigend verlief die Umsetzung, wenn die Reaktionspartner ohne Lösungsmittel miteinander verschmolzen und das Gemisch auf 140° erhitzt wurde. Da die entstandene Verbindung (XIX) durch Umkristallisieren nicht völlig gereinigt werden konnte, wurde sie durch Erhitzen mit Wasser in den gut kristallisierenden S-(1,2-Dicarboxy-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XX) überführt:



Bei der Titration mit Kalilauge gegen Phenolphthalein als Indikator verbrauchte die Verbindung zwei Äquivalente Lauge.

Über weitere Umsetzungen dieser Art und die biologische Wirksamkeit der dargestellten Verbindungen wird demnächst berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

1. S-(2-Cyan-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (VII)

Eine Lösung von 6 g (0,024 Mol) Diphenyl-dithiophosphinsäure⁷⁾ in 50 ml Benzol wurde mit 1,1 g (0,02 Mol) Acrylnitril und 10 Tropfen einer gesättigten Lösung von Natriumäthylat in Äthanol versetzt und die Mischung 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach

⁷⁾ W. A. Higgins, P. W. Vogel u. W. G. Craig, J. Amer. chem. Soc. 77, 1866 (1955).

Erkalten wurde sie mit einer gesättigten Natriumbikarbonat-Lösung geschüttelt, mit wenig Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Benzols verbliebene zähflüssige Rückstand erstarrte beim Verreiben zu einer kristallinen Masse, die dreimal aus wenig Äthanol umkristallisiert wurde. Erhalten wurden 3,6 g VII (51% d. Th.) vom Schmp. 63°.

$C_{15}H_{14}NPS_2$ (303,4)	Ber.: P 10,22	S 21,16	N 4,62
	Gef.: „ 9,52	„ 21,30	„ 4,44

2. S-(1-Phenyl-2-benzoyl-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XII)

In der im vorstehenden Abschnitt beschriebenen Weise ergaben 4,2 g (0,02 Mol) Benzal-acetophenon und 6 g (0,024 Mol) Diphenyl-dithiophosphinsäure 6,5 g XII (71% d. Th.) vom Schmp. 93°.

$C_{27}H_{23}OPS_2$ (458,6)	Ber.: P 6,76	S 13,98
	Gef.: „ 6,34	„ 13,65

3. S-(2-Formyl-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XIII)

Eine Lösung von 6 g (0,024 Mol) Diphenyl-dithiophosphinsäure in 50 ml Äther wurde mit 1,1 g (0,02 Mol) frisch destilliertem Acrolein vermischt, wobei Erwärmung eintrat. Die Mischung wurde 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten mit Natriumbikarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Verdampfen des Äthers verblieb XIII als dickflüssiges Öl, das nicht kristallisierte.

Zur Darstellung des p-Nitro-phenylhydrazons wurde das Öl in wenig Äthanol gelöst und in eine gesättigte Lösung von p-Nitrophenylhydrazin in 50%ige Essigsäure gegeben. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbad erwärmt und die eingetretene Trübung durch vorsichtige Zugabe von etwas Äthanol beseitigt. Das beim Erkalten abgeschiedene p-Nitro-phenylhydrazon wurde zur Reinigung mehrfach aus wenig warmem Äthanol durch Zugabe von Wasser umgefällt. Schmp. 98—99°.

$C_{21}H_{20}N_3O_2PS_2$ (441,5)	Ber.: P 7,02	S 14,52	N 9,52
	Gef.: „ 6,36	„ 14,20	„ 9,44

4. S-(2-Acetyl-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XIV)

Der aus 6 g (0,024 Mol) Diphenyl-dithiophosphinsäure und 1,4 g (0,02 Mol) Methylvinylketon in der im vorstehenden Abschnitt beschriebenen Weise als ölige Flüssigkeit erhaltene Ester (XIV) wurde wie oben angegeben in das p-Nitro-phenylhydrazon vom Schmp. 161—162° überführt.

$C_{23}H_{22}N_3O_2PS_2$ (455,5)	Ber.: P 6,80	S 14,08	N 9,23
	Gef.: „ 6,33	„ 14,17	„ 9,29

5. S-(1-Phenyl-2,2-dicarbomethoxy-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XVII)

2,2 g (0,01 Mol) Benzal-malonsäure-dimethylester wurden in 25 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,56 g (0,01 Mol) Kaliumhydroxyd und 2,5 g (0,01 Mol) Diphenyl-dithiophosphinsäure in 10 ml Wasser vermischt. Die klare Lösung wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz allmählich mit einer Mischung von 1,1 g 33%iger Salzsäure und 5 ml Wasser versetzt und 3 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Die während dieser Zeit abgeschiedenen farblosen Kristalle wurden nach Anschütteln mit Wasser durch Abgießen von einem nicht kristallinen gelblichen Bodensatz getrennt und mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Erhalten wurden 1,8 g XVII (38% d. Th.) vom Schmp. 89—90°.

$C_{24}H_{23}O_4PS_2$ (470,5)	Ber.: P 6,58	S 13,63
	Gef.: „ 6,35	„ 13,84

6. S-(1,2-Dicarboxy-äthyl)-diphenyl-dithiophosphinsäure-ester (XX)

1,96 g (0,02 Mol) Maleinsäure-anhydrid wurden mit 5 g (0,02 Mol) Diphenyl-dithiophosphinsäure gemischt und 7 Stdn. im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die braune Masse mit Wasser gekocht, wobei sich XX in Form farbloser Kristalle abschied. Diese wurden dreimal aus Wasser umkristallisiert und schmolzen bei 175°. Ausbeute 4,5 g (61% d. Th.).

$C_{16}H_{13}O_4PS_2$ (366,4)	Ber.: P 8,46	S 17,50
	Gef.: „ 8,17	„ 17,60

103,4 mg der Verbindung verbrauchten in wäßriger Suspension beim langsamen Titrieren gegen Phenolphthalein als Indikator 5,85 ml 0,1 n-KOH (ber.: 5,64 ml 0,1 n-KOH).

Anschrift: Doz. Dr. N. Kreutzkamp, Inst. für pharm. Chemie u. Lebensmittelchemie, Marburg/L.

1697. M. Pöhm

Ein Verfahren zur Trennung und Bestimmung der Mutterkornalkaloide mittels Papierchromatographie

Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 9. Mai 1958)

Die Methode der Papierchromatographie, auf deren besondere Bedeutung für die Analytik hier näher einzugehen sich wohl erübrigt, läßt sich auch auf dem Gebiet der Mutterkornalkaloide mit Erfolg anwenden¹⁻¹⁹). Infolge der nahen chemischen und physikalischen Verwandtschaft der Mutterkornalkaloide untereinander, sowie ihrer leichten Isomerisierbarkeit zu physiologisch wenig wirksamen Produkten, ergeben sich auch hinsichtlich ihrer Analytik mittels Papierchromatographie verschiedenartige Probleme. Die Bedeutung des Mutterkorns und seiner Alkaloide in der Medizin rechtfertigt jedenfalls die intensiven Bestrebungen, einwandfreie qualitative und quantitative Prüfungsmethoden für diese Alkaloide

¹) G. E. Foster, J. Macdonald und T. S. G. Jones, J. Pharm. Pharmacol. 1, 802 (1949).

²) H. Brindle, J. E. Carless und H. B. Woodhead, J. Pharm. Pharmacol. 3, 793 (1951).

³) L. Fuchs und M. Pöhm, Scientia Pharmaceut. 19, 232 (1951).

⁴) A. M. Berg, Pharmac. Weekbl. 87, 282 (1952).

⁵) K. Tanaka und T. Sugawa, J. Pharmac. Soc. Japan 72, 616 (1952).

⁶) V. E. Tyler und A. E. Schwarting, J. Amer. Pharmac. Ass. Sci. Ed. 41, 354 (1952).

⁷) M. Pöhm und L. Fuchs, Naturwiss. 40, 244 (1953).

⁸) E. Thielemann, W. Lang und H. Kaiser, Arch. Pharmaz. 286, 379 (1953).

⁹) K. Macek, A. Cerny und M. Semonsky, Pharmazie 9, 388 (1954).

¹⁰) K. Macek, M. Semonsky, S. Vanecek, V. Zirkán und A. Cerny, Pharmazie 9, 752 (1954).

¹¹) J. Tuzson und G. Vastagh, Pharmac. Acta Helv. 29, 118 (1954).

¹²) A. Stoll und A. Rüegger, Helv. chim. Acta 37, 1725 (1954).

¹³) K. Macek und S. Vanecek, Pharmazie 10, 422 (1955).

¹⁴) P. Horak und S. Kudrncak, Pharmazie 10, 469 (1955).

¹⁵) J. Kolsek, Mikrochim. Acta 1956, 1377, 1500 und 1679.

¹⁶) R. Schindler und A. Bürgin, Helv. chim. Acta 34, 2132 (1956).

¹⁷) W. Soffel und H. Rochelmeyer, Pharmaz. Ztg. 101, 1059 (1956).

¹⁸) D. D. Jones, H. Katayama und V. E. Tyler, J. Amer. Pharmac. Ass. Sci. Ed. 46, 426 (1957).

¹⁹) A. L. Kapoor, H. Schuhmacher und J. Büchi, Pharmac. Acta Helv. 32, 411 (1957).