

5 g Jodmethyl) und Anilin (4 g) in absol. Äther 2 Dianilide gewonnen. Das schwerlösliche *trans*-Dianilid schied sich nach Behandlung der ätherischen Reaktionslösung mit überschüssiger verd. HCl sofort aus und wurde aus Cyclohexanon in feinen, farblosen Nadeln erhalten, die bei 279—280° schmolzen und im Gemisch mit dem entsprechenden Derivat aus Betulenolsäure vom gleichen Schmp. keine Schmelzpunktsdepressionen gaben.

3.012 mg Sbst.: 0.216 ccm N (21°, 741 mm).

$C_{22}H_{26}O_2N_2$. Ber. N 8.0. Gef. N 8.12.

Beim Behandeln des öligen Mutterlaugerückstandes der *trans*-Verbindung mit 70-proz. Alkohol schied sich das *cis*-Dianilid ab, das aus dem gleichen Lösungsmittel ebenso wie die entsprechende Verbindung der Betulenolsäure in großen, glänzenden, rhombischen Platten krystallisierte, wie diese bei 180° schmolz und im Gemisch damit keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3.020 mg Sbst.: 0.217 ccm N (23.5°, 742 mm).

$C_{22}H_{26}O_2N_2$. Ber. N 8.0. Gef. N 8.08.

298. Theodor Boehm und Dhirajlal Mehta: Ester der Pyrokohlensäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. Juli 1938.)

Bei der Darstellung der Carbäthoxyderivate des Emetins und des Chinins mittels Chlorkohlensäure-äthylesters wurde als Nebenprodukt eine halogenfreie, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit isoliert, die nach oberflächlicher Prüfung für Diäthylcarbonat angesehen wurde, zumal eine Mikroprobe den Siedepunkt dieser Verbindung zeigte. Die Acylierung wurde in der Weise durchgeführt, daß die Alkaloide mit einer überschüssigen Menge Chlorkohlensäureester in Chloroform gelöst und die Lösungen mit der auf den Ester berechneten Menge verd. Kalilauge geschüttelt wurden. Da die Bildung von Diäthylcarbonat unter diesen Umständen immerhin merkwürdig erschien, wurde das Produkt, nachdem es gelungen war, größere Mengen davon herzustellen, genauer untersucht. Die Destillation im Vakuum ergab im wesentlichen zwei Fraktionen. Etwa 10% der Flüssigkeit gingen bei 12 mm unterhalb 40° über. Dieser Vorlauf wurde durch die Analyse als Diäthylcarbonat identifiziert. Der übrige Teil der Flüssigkeit destillierte bis auf einen unbedeutenden Rest gegen 85° über. Die Fraktion wurde noch einmal destilliert und erwies sich hierauf als einheitlich.

Die Analyse ergab die Bruttoformel $C_6H_{10}O_5$. Wie nunmehr festgestellt wurde, spaltet die Substanz beim Erhitzen über 100° Kohlendioxyd ab und geht in Diäthylcarbonat über: $C_6H_{10}O_5 \rightarrow CO_2 + CO(OC_2H_5)_2$. Somit kam nur die Formel $C_2H_5O.CO.O.CO.OC_2H_5$ in Betracht. Die Verbindung ist als das Anhydrid der unbeständigen Äthylkohlenensäure, $HO.CO.OC_2H_5$ ¹⁾ oder als Diäthylester der hypothetischen Pyro-

¹⁾ Hempel u. Seidel, B. 31, 3001 [1898].

kohlensäure, HO.CO.O.CO.OH, aufzufassen. Wenn eingangs gesagt worden ist, daß eine kleine Probe der Substanz den Siedepunkt des Diäthylcarbonats (127—129⁰) zeigte, so kann jetzt ergänzend bemerkt werden, daß die bei dieser Temperatur lebhaft vonstatten gehende Kohlendioxyd-Abspaltung den Siedepunkt vortäuschte.

Das chemische Verhalten der Substanz bestätigte die angegebene Formel. Mit Hydrazinhydrat vereinigt sich der Pyrokohlensäurediäthylester schon in der Kälte und unter heftiger Gasentwicklung zu dem krystallinen Hydrazindicarbonsäure-diäthylester²⁾, C₂H₅O.CO.NH.NH.CO.OC₂H₅, wogegen das Diäthylcarbonat mit Hydrazinhydrat bei gewöhnlicher Temperatur überhaupt nicht reagiert und beim Erhitzen Kohlensäure-dihydrazid liefert³⁾. Aus der Menge des entstandenen Hydrazindicarbonsäureesters und der starken Gasentwicklung ist zu schließen, daß die Reaktion nach folgender Gleichung verläuft:



Auch Anilin und Methylanilin reagieren momentan mit dem Pyrokohlensäureester und gehen in die bekannten Carbäthoxyderivate über. Phenol, Hydrochinon, *p*-Aminophenol werden durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade acyliert. Versetzt man den Pyrokohlensäureester mit alkoholischer Kalilauge, so entsteht sofort ein krystalliner Niederschlag von äthylkohlensaurem Kalium, das in wäßriger Lösung in Alkohol und Kaliumbicarbonat zerfällt. Es ist nicht möglich, Salze der Pyrokohlensäure darzustellen.

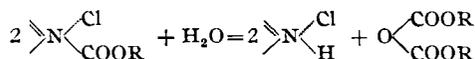
Außer dem Pyrokohlensäure-diäthylester wurde auf gleichem Wege der Propylester gewonnen, während der Methylester in reinem Zustande nicht isoliert werden konnte, da er auch bei der Destillation im Vakuum Kohlendioxyd abspaltet und in Dimethylcarbonat übergeht.

Die Bildung der Pyrokohlensäureester ist an die Gegenwart der organischen Basen gebunden, wie das negative Ergebnis entsprechender Kontrollversuche beweist. Es bestehen aber keine stöchiometrischen Beziehungen zwischen Basenmenge und Ausbeute. Bei Gegenwart von 1 g Emetin wurden aus 5 g Chlorkohlensäureäthylester 2.5 g, aus 10 g Chlorkohlensäureester 5 g Pyrokohlensäureester erhalten, das sind rund 65% der Menge, die theoretisch aus dem Chlorkohlensäureester entstehen kann. Bei Verwendung von Chinin bewegten sich die Ausbeuten um 40%. Die Ergebnisse ändern sich nicht, wenn an Stelle der Basen von vornherein ihre Carbalkoxyderivate verwendet werden. Versuche mit primären und sekundären Aminen, wie Anilin, Methylanilin, Tetrahydrochinolin und Piperidin, zeigten ein negatives Ergebnis, während Versuche mit weiteren tertiären Basen, wie Dimethylanilin, Kodein, Narkotin und Isokairolin, wieder mit positivem Erfolg verliefen, wiewgleich in diesen Fällen, aus bisher nicht geklärten Gründen, die Ausbeuten an Pyrokohlensäureester wesentlich hinter den oben angegebenen Mengen zurückblieben. Jedenfalls ist ersichtlich, daß das tertiäre Stickstoffatom der Reaktionsvermittler ist.

²⁾ Curtius u. Heidenreich, Journ. prakt. Chem. [2] 52, 476 [1895].

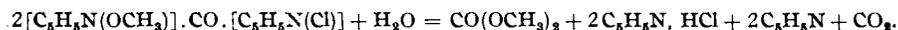
³⁾ B. 27, 57 [1894].

Der Reaktion liegt offenbar die den tertiären Aminen innewohnende Fähigkeit zugrunde, sich mit Carbonsäurehalogeniden — zu denen auch die Chlorkohlensäureester gehören — zu labilen Additionsprodukten zu vereinigen⁴⁾. Die experimentellen Beobachtungen berechtigen zu der Annahme, daß sich das Addukt aus Amin und Chlorkohlensäureester in der Chloroformphase bildet und sodann beim Schütteln des Chloroforms mit Wasser im Sinne des folgenden Schemas zerfällt:



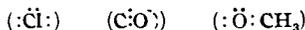
Da das Amin durch die vorhandene Kalilauge gleichzeitig in Freiheit gesetzt wird, wiederholt sich der Vorgang fortlaufend, so daß theoretisch mit einer gegebenen Menge Amin eine unbegrenzte Menge Chlorkohlensäureester in Pyrokohlensäureester umgewandelt werden kann.

Gemäß einer Patentschrift⁵⁾, die die Darstellung von Dialkylcarbonaten betrifft, sollen sich Basen der Pyridinreihe mit Chlorkohlensäureestern zu Produkten vereinigen, die aus 2 Mol. Base und 1 Mol. Ester zusammengesetzt sind und aus denen bei der Hydrolyse Dialkylcarbonate entstehen. Beispiel:

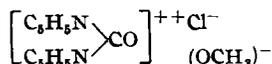


Zu dem Additionsprodukt $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}(\text{OCH}_3) \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_5\text{H}_5\text{N}(\text{Cl})$, das eine „gelbliche Krystallmasse“ darstellt, liegen jedoch keine analytischen Daten vor.

Die angegebene Formel hatte zur Voraussetzung, daß der Chlorkohlensäure-methylester sich unter der Einwirkung des Pyridins in 3 Teile spaltet. Dabei würde sich bezüglich der Verteilung der Valenzelektronen folgendes Bild ergeben:



und das Methoxyl müßte in dem Additionsprodukt, ebenso wie das Chlor, die Funktion eines einwertigen Anions ausüben, da ja das Stickstoffatom im Pyridin bereits eine komplette Schale von Valenzelektronen besitzt. Das Additionsprodukt wäre mithin wie folgt zu formulieren:



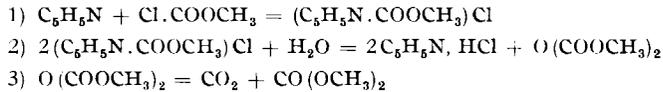
Es erscheint sehr fraglich, ob bei der Einwirkung von Wasser auf eine derartige Verbindung Dimethylcarbonat entstehen kann. Normalerweise sollte die Hydrolyse zur Bildung von Methanol, Kohlensäure, Pyridin und Pyridinhydrochlorid führen. Hiervon abgesehen muß aber die Existenz der Verbindung selbst in Zweifel gezogen werden, zumal nachdem Hopkins⁶⁾ ein Additionsprodukt aus Pyridin und Chlorkohlensäure-äthylester isoliert

⁴⁾ s. insbesondere Freudenberg u. Peters, B. **52**, 1463 [1919].

⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 116386 (C. **1901** I, 287) und 118566 (C. **1901** I, 712).

⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **117**, 278 [1920].

hat, welches aus je 1 Mol. der Komponenten zusammengesetzt ist. Schließlich muß aus dem, was oben über die Bildung der Pyrokohlensäureester und ihre Umwandlung in Dialkylcarbonate gesagt worden ist, gefolgert werden, daß das Dimethylcarbonat auch in der zitierten Reaktion nicht unmittelbar entsteht, sondern erst durch Kohlensäureabspaltung aus dem Pyrokohlensäure-dimethylester, dem eigentlichen Produkt der Hydrolyse, gebildet wird. Somit wird man die Reaktion treffender durch folgende Gleichungen wiedergeben können:



Beschreibung der Versuche.

Pyrokohlensäure-diäthylester.

Eine Lösung von 1 g Emetin-hydrochlorid in 30 ccm Chloroform wurde mit 5 g Chlorkohlensäure-äthylester versetzt und in einem Scheidetrichter mit 9 g 10-proz. Kalilauge geschüttelt, bis die Kalilauge verbraucht war. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz noch 2-mal in der gleichen Weise mit jeweils 9 g Kalilauge behandelt. Die wäßrige Phase reagierte am Schluß schwach alkalisch. Nunmehr wurde die Chloroformschicht abgetrennt und das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther aufgenommen, die Lösung zur Entfernung des Carbäthoxy-emetins mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt und der Äther nach dem Trocknen mit Natriumsulfat abdestilliert. Es hinterblieben 3 g einer schwach gelb gefärbten Flüssigkeit, die im Vak. fraktioniert wurde. Als Vorlauf wurden etwa 0.3 g Diäthylcarbonat, Sdp.₁₂ 38—40°, erhalten. Die Hauptfraktion destillierte bei 85°/12 mm über. Ausb. 2.5 g Pyrokohlensäure-diäthylester, das sind rund 65%, bezogen auf die angewandte Menge Chlorkohlensäureester.

4.929 mg Sbst.: 8.015 mg CO₂, 2.82 mg H₂O.

C₆H₁₀O₅. Ber. C 44.42, H 6.22. Gef. C 44.37, H 6.40.

Der Pyrokohlensäure-diäthylester ist eine wasserklare, leicht bewegliche Flüssigkeit, d^{20} 1.119, und weist einen ähnlichen Geruch auf wie das Diäthylcarbonat. Bei weiteren Versuchen wurde an Stelle von Emetin das bei obiger Operation gebildete Carbäthoxy-emetin mit demselben Erfolge verwendet. Ferner wurde das Emetin durch Chinin und Carbäthoxychinin ersetzt; die Ausbeute an Pyrokohlensäureester betrug 1.5 g. Bei Verwendung von Kodein, Narkotin, Isokairolin und Dimethylanilin wurden nur Ausbeuten von 0.6 bis 0.8 g erzielt. Versuche mit Anilin, Methylanilin, Piperidin und Tetrahydrochinolin verliefen negativ.

Überführung in Diäthylcarbonat: 2 g Pyrokohlensäure-diäthylester wurden 15 Min. lang unter Rückfluß erhitzt und hernach unter gewöhnlichem Druck destilliert. Sdp. 126—128°. Das Produkt war Diäthylcarbonat.

3.812 mg Sbst.: 7.145 mg CO₂, 2.85 mg H₂O.

C₆H₁₀O₅. Ber. C 50.81, H 8.54. Gef. C 51.12, H 8.37.

Verseifung: 1 g Pyrokohlensäure-diäthylester wurde in einigen ccm absol. Alkohol gelöst und die Lösung mit 13,8 ccm 5-proz. alkoholischer Kalilauge versetzt. Es entstand sofort ein krystalliner Niederschlag, der sich als Äthylkaliumcarbonat erwies. Ber. K 31.1; gef. K 31.8. Beim Aufbewahren des Salzes steigt der Kaliumgehalt allmählich, weil das Salz aus der Luft Wasser aufnimmt und dabei in Alkohol und Kaliumbicarbonat zerfällt.

Reaktion mit Hydrazinhydrat: 1 g Pyrokohlensäure-diäthylester wurde mit Eis gekühlt und tropfenweise mit 0.4 g Hydrazinhydrat versetzt. Nach 1 Stde. hatten sich etwa 0.4 g Hydrazindicarbonsäure-diäthylester abgeschieden. Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Essigester: 135°.

3.227 mg Sbst.: 4.840 mg CO₂, 2.030 mg H₂O.

C₆H₁₂O₄N₂. Ber. C 40.90, H 6.87. Gef. C 40.91, H 7.04.

Curtius und Heidenreich⁷⁾ haben die Verbindung aus Chlorkohlensäure-äthylester und Hydrazinhydrat dargestellt und geben als Schmp. 130° an. Ein nach dieser Vorschrift zum Vergleich dargestelltes Präparat zeigte jedoch ebenfalls den Schmp. 135° und gab mit dem obigen Produkt keine Depression.

Pyrokohlensäure-dipropylester.

Der Propylester wurde auf dieselbe Art gewonnen wie der Äthylester. Aus 5 g Chlorkohlensäure-propylester wurden 3.2 g Rohprodukt und aus diesem 2.5 g analysenreine Substanz erhalten. Sdp.₁₃ 100°.

4.341 mg Sbst.: 8.030 mg CO₂, 2.910 mg H₂O.

C₉H₁₁O₅. Ber. C 50.53, H 7.43. Gef. C 50.47, H 7.50.

Beim Erhitzen unter Rückfluß spaltet der Ester Kohlendioxyd ab und geht in Dipropylcarbonat über.

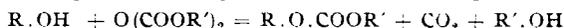
Durch Reaktion mit Hydrazinhydrat entstand der bisher noch nicht dargestellte Hydrazindicarbonsäure-dipropylester. Aus Benzol + Petroläthier Nadeln, Schmp. 63—64°.

3.646 mg Sbst.: 6.325 mg CO₂, 2.565 mg H₂O.

C₉H₁₃O₄N₂. Ber. C 47.03, H 7.90. Gef. C 47.81, H 7.87.

Verwendung der Pyrokohlensäureester als Acylierungsmittel.

An Stelle der Chlorkohlensäureester können die Pyrokohlensäureester mit Vorteil zur Einführung der Carbalkoxygruppe in primäre oder sekundäre Amine und in Phenole benutzt werden. Das Verfahren eignet sich ganz besonders für Substanzen, die gegen Wasser, Alkalien oder Säuren empfindlich sind, da keinerlei Zusätze erforderlich sind und lediglich Alkohol als Nebenprodukt entsteht gemäß den Gleichungen:



⁷⁾ B. 27, 773 [1894].

Beispiele.

Phenylurethan, $C_6H_5.NH.COOC_2H_5$: 0.9 g Anilin werden tropfenweise mit 1.6 g Pyrokohlensäure-diäthylester versetzt. Das Gemisch erwärmt sich stark unter lebhafter Gasentwicklung. Beim Erkalten Krystalle. Schmp. 51°. Ausbeute quantitativ.

Methylphenylurethan: Aus 1 g Methylanilin und 1.7 g Ester. Sdp. 242—244°. Ausb. 1.6 g.

m-Carbäthoxyamino-benzoesäure: 0.28 g *m*-Amino-benzoesäure werden mit 0.4 g Ester einige Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Auf Zusatz von Petroläther zu dem erkalteten Produkt erfolgt Krystallisation. Schmp. 190°. Ausbeute praktisch quantitativ. Zum Vergleich wurde die Verbindung mittels Chlorkohlensäureesters nach Griess⁸⁾ dargestellt und durch den Mischschmelzpunkt die Identität nachgewiesen.

p-Carbäthoxyamino-benzoesäure: Darstellung wie oben. Schmp. 204—205°. Bisher nicht bekannt.

5.125 mg Sbst.: 10.745 mg CO_2 , 2.53 mg H_2O .

$C_{10}H_{11}O_4N$. Ber. C 57.39, H 5.30. Gef. C 57.18, H 5.52.

Nach 2-stdg. Erhitzen von 1 g *p*-Amino-benzoesäure und 2 g Pyrokohlensäure-äthylester wurde als Hauptprodukt das Anhydrid der *p*-Carbäthoxyamino-benzoesäure erhalten. Bisher nicht bekannt. Schmp. 219—220°, nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol.

3.041 mg Sbst.: 0.189 ccm N (21°, 758 mm).

$C_{20}H_{20}O_7N_2$. Ber. N 7.0. Gef. N 7.20.

Carbäthoxy-phenol: 1 g Phenol und 2 g Pyrokohlensäure-äthylester wurden $\frac{1}{2}$ Sde. auf dem Wasserbade erhitzt. Sdp.₁₇ 112°. Ausb. 1.5 g.

Dicarbäthoxy-hydrochinon: Aus 0.5 g Hydrochinon und 1.6 g Ester durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade. Schmp. 101—102°.

[4-(Carbäthoxy-oxy)-phenyl]-urethan: 0.5 g *p*-Amino-phenol wurden mit 1.6 g Ester 1 Sde. auf dem Wasserbade erwärmt. Das Produkt wurde in Benzol gelöst und mit Petroläther gefällt. Schmp. 108—109°.

Perchlorat des *N*-Carbäthoxy-emetins: Krystalle aus Alkohol + Äther. Schmp. 254°. Bisher nicht bekannt.

3.106 mg Sbst.: 6.695 mg CO_2 , 1.935 mg H_2O .

$C_{32}H_{44}O_6N_2 + HClO_4$. Ber. C 58.82, H 6.95. Gef. C 58.79, H 6.97.

⁸⁾ B. 9, 797 [1876].