

Diese Zahlen sind jedoch aufschlussreich; wenn man nämlich für die Halogensubstituenten die Reihenfolgen der Intensitäten der Beeinflussung der pK-Werte bei den obigen Serien vergleicht, einerseits mit den Dissoziationskonstanten von Phenylsäuren und andererseits mit den Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten der E2-Typ-HCl-Eliminierung bei Diphenyl-trichloräthanen, so erhält man ein klareres Bild über die in derartigen relativ apolaren Molekülen wirkenden dynamischen und tautomeren Effekte. Daraus werden weitere theoretische Folgerungen sichtbar.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

---

## 8. Über aktivierte Ester.

### I. Aktivierte Ester der Hippursäure und ihre Umsetzungen mit Benzylamin

von R. Schwyzer, B. Iselin und M. Feurer.

(19. XI. 54.)

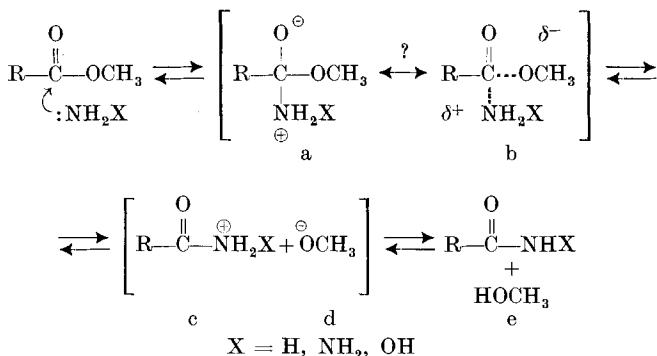
Wohl die beliebtesten Reagenzien für die Acylierung von Aminen und von Aminosäure- und Peptidestern sind säureanhydridartige Carbonsäurederivate. Die Säurechloride, Säureazide, Säureanhydride und gemischte Carbonsäure-Kohlensäureanhydride sind die gebräuchlichsten Verbindungen dieser Art. Ihre grosse Reaktionsfähigkeit ermöglicht im allgemeinen einen raschen Verlauf der Umsetzungen unter milden Bedingungen. Gewisse Nachteile, mit denen sie immerhin behaftet sind, erweisen sich besonders in der Peptidchemie als störend. Anhydridartige Derivate der Aminosäure- und Peptidreihe<sup>1)</sup> sind oft unbeständige, in reiner Form nicht oder nur schwierig zugängliche Verbindungen, welche beim Aufbewahren leicht hydrolysiert oder sonstwie verändert werden. Die in neuester Zeit viel bearbeiteten Thiosäureester sind wesentlich stabiler, doch können sie nur auf dem Umwege über Säurechloride oder -anhydride hergestellt werden<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Über ihre Verwendung zu Peptidsynthesen vgl. die ausgezeichneten Zusammenfassungen von J. S. Fruton, Advances in Protein Chemistry 5, 1 (1949), und Th. Wieland, Angew. Chem. 63, 7 (1951), 66, 507 (1954).

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. R. Schwyzer, Helv. 36, 414 (1953), wo sich weitere Literaturangaben befinden, und Th. Wieland & H. Köppe, Liebigs Ann. Chem. 581, 1 (1953); Th. Wieland & H. Bernhard, ibid. 582, 218 (1953); Th. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. U. Lang & H. Lau, ibid. 583, 129 (1953).

Deshalb haben wir nach prinzipiell andersartigen Acylierungsmitteln gesucht, welche leichte Zugänglichkeit, Stabilität, gute Lagerfähigkeit und, wenn möglich, Kristallisierbarkeit mit genügender Reaktionsfähigkeit verbinden, um bei Zimmertemperatur zur Knüpfung der Amid- und Peptidbindung verwendet werden zu können.

Die stabilen, leicht zugänglichen und altbekannten Carbonsäure-ester schienen eine geeignete Basis für die Erreichung dieses Ziels zu sein. Bekanntlich reagieren Methylester sehr leicht mit Ammoniak, Hydrazin und Hydroxylamin unter Aminolyse zu Säureamiden, -hydraziden und Hydroxamsäuren nach folgendem Schema (Gl. 1):



Nucleophiler Angriff des Amins auf das Carbonyl-C-Atom führt zu einer Zwischenstufe, die vielleicht am besten als Zwischenprodukt (a) oder als Zwischenzustand (b) beschrieben wird. Durch Ausscheidung von Alkoholation (d) entsteht ein positives Ion (c), das sich durch Abgabe eines Protons zum Amid stabilisiert (e<sup>1</sup>).

Nun reicht aber die Reaktionsfähigkeit der meisten Ester nicht aus, um bei Zimmertemperatur mit organischen Aminen zu reagieren. Insbesondere hat die Verwendung von Estern zum Aufbau von Peptiden durch *E. Fischer*<sup>2)</sup> nicht zum gewünschten Erfolge geführt. Auch die Synthese von Hippursäure-diäthylamid aus Hippursäure-äthylester und Diäthylamin verläuft nur langsam<sup>3)</sup>. Ausnahmen sind die Ester „freier“ Aminosäuren und Peptide, welche in gewissen Fällen Polykondensation erleiden<sup>4)</sup>.

Um als Acylierungsmittel zu dienen, müssten also die gewöhnlichen Ester eine Aktivierung erfahren. Ausgehend von früheren Versuchen zur Aktivierung von Thioestern<sup>5)</sup> haben wir nun eine

<sup>1)</sup> C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Ithaka, N. Y., 1953, S. 783.

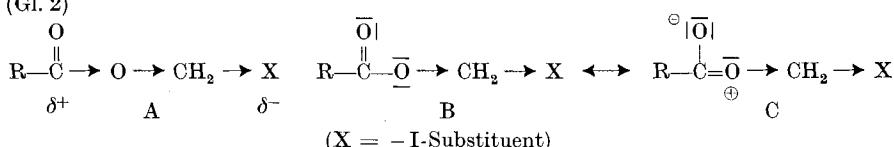
<sup>2)</sup> E. Fischer, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 1095 (1902), kondensierte Carbäthoxy-glycyl-glycin-äthylester mit Leucin-äthylester bei  $130^{\circ}$  und erhielt Carbäthoxy-diglycyl-leucin-äthylester in kleiner Ausbeute. <sup>3)</sup> Ch. Gränacher, Helv. **8**, 211 (1925).

<sup>4)</sup> Th. Curtius, Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 753 (1883), J. prakt. Chem. **70**, 57 (1904); E. Fischer, Ber. deutsch. Chem. Ges. **39**, 453 (1906); weitere Literaturangaben bei H. Brockmann & H. Musso, ibid. **87**, 581 (1954).

<sup>5</sup>) R. Schwizer, Helv. **36**, 414 (1953); R. Schwizer & Ch. Hürlimann, Helv. **37**, 155 (1954).

Aktivierungsmöglichkeit verwirklicht. Es wurden nämlich negative Substituenten (mit minus-I-Wirkung<sup>1)</sup>) in die Alkoholkomponente eingeführt, wodurch die Aminolyse (und basische Hydrolyse) der Methylester erleichtert wurde. Durch einen elektrostatischen Mechanismus – so kann man annehmen – vermindert der negative Substituent die Elektronendichte am Carbonyl-C-Atom (Gl. 2, A) vor und während des nucleophilen Angriffes, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird. Die (elektrostatische) Wirkung auf die p-Elektronen des Äthersauerstoffs dürfte ferner die Grenzform B vor C vermehrt begünstigen und zu einer Verminderung der Resonanzenergie gegenüber einem gewöhnlichen Ester führen. Dadurch würden sowohl die Geschwindigkeit als auch die Gleichgewichtslage der Aminolyse (Gleichung 1) günstig beeinflusst. Endlich ist eine Stabilisierung des entstehenden Alkoholkations (Gleichung 1, d) zu erwarten<sup>2)</sup>, was sich ebenfalls zugunsten der Aminolyse auswirken dürfte.

(Gl. 2)



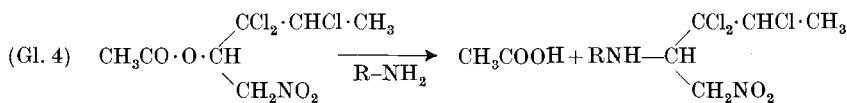
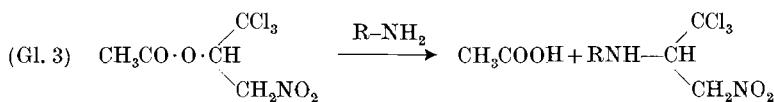
Wegen der relativ kleinen Polarisierbarkeit des Sauerstoffs (hier des Äthersauerstoffs) war allerdings nicht vorauszusehen, ob die Wirkung des minus-I-Substituenten sich in genügendem Masse bis auf das Carbonyl-C-Atom erstrecken würde, um im besprochenen Sinne aktivierend zu wirken. Die Einführung mehrerer negativer Substituenten in die Methylgruppe der Ester führt denn auch nicht zu einer weiteren Beschleunigung der Aminolyse, sondern zu einer Änderung des Reaktionsverlaufes, da der Sauerstoff nicht mehr imstande ist, den –I-Effekt vollständig zu übertragen. Nach den Untersuchungen von *F. D. Chattaway*<sup>3)</sup> reagieren  $\gamma$ -Trichlor- $\alpha$ -nitro- $\beta$ -acetoxy-propan und  $\gamma, \gamma, \delta$ -Trichlor- $\alpha$ -nitro- $\beta$ -acetoxy-pentan mit Ammoniak, p-Tolidin und Phenylhydrazin unter Abspaltung von Essigsäure zu den entsprechenden Aminen; d. h. der Mechanismus Ac2 ist durch die Häufung negativer Substituenten in A1 2 (oder 1) verwandelt worden<sup>4)</sup> (Gl. 3 und 4).

<sup>1)</sup> *C. K. Ingold*, Chem. Rev. 15, 225 (1934).

<sup>2)</sup> Tatsächlich besitzen die Alkohole, von denen sich aktivierte Ester ableiten, „sauren“ Charakter. Darin offenbart sich eine gewisse Analogie zu den Säure-anhydriden, welche sich aber nur z. T. auf den elektronischen Mechanismus ausdehnen lässt.

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. 1936, 355.

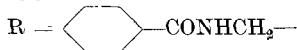
<sup>4)</sup> Die Einschiebung eines Kohlenstoffatoms zwischen die eigentlichen negativen Substituenten  $-\text{NO}_2$  und  $-\text{Cl}$  dürfte für die Umkehr des Mechanismus keine entscheidende Rolle spielen, da auch z. B. Cyanmethylalkohol  $\text{HOCH}_2\text{CN}$  mit Aminen zu Cyanmethylaminen,  $\text{RNHCH}_2\text{CN}$ , reagieren kann, vgl. *F. Sachs & M. Goldmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. 37, 2636 (1904). Zur Bezeichnung der Mechanismen vgl. *C. K. Ingold*, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Ithaka, N. Y., 1953, S. 752ff.



Zur Orientierung haben wir verschiedene Ester der Hippursäure, welche nach dem Schema A (Gl. 2) gebaut sind, hergestellt, und ihre Umsetzungen mit Benzylamin zu Hippursäure-benzylamid untersucht. Die Resultate sind in den Tabellen 1, 2 und 3 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Herstellung aktivierter Ester der Hippursäure  
 $\text{RCOOH} + \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 + \text{XR}' \longrightarrow \text{RCOOR}' + \text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_3^+ \text{X}^-$



Nr.	XR'	Aktivierter Ester		Smp. (Sdp.)
		Name	Formel	
I	$\text{ClCH}_2\text{CN}$	Hippursäure-cyan-methylester	$\text{RCOOCH}_2\text{CN}$	$100^\circ$
II	$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	Hippursäure-carb-äthoxymethylester	$\text{RCOOCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$71^\circ$
III	$\text{BrCH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	Hippursäure-dicarb-äthoxymethylester	$\text{RCOOCH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	Öl, Sdp. 0,01 $193^\circ$
IV	$\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$	Hippursäure-methoxy-methylester	$\text{RCOOCH}_2\text{OCH}_3$	Öl Sdp. 0,01 $136^\circ$
V	$\text{ClCH}_2\text{COCH}_3$	Hippursäure-acetonylester	$\text{RCOOCH}_2\text{COCH}_3$	$98^\circ$
VI	$\text{ClCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	Hippursäure-p-nitrobenzylester	$\text{RCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$135^\circ$
VII	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ <sup>1)</sup>	Hippursäure- $\beta$ -di-äthylaminoäthylester	$\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Öl
VIII	<sup>2)</sup>	Hippursäure- $\beta$ -di-äthylamino-äthylester-brom-methylat	$\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH}_3^+ \text{Br}^-$	Öl

Die Synthese der aktivierte Ester erfolgte in fast allen Beispielen (ausser VII und VIII) in einfacher Weise durch Erwärmen

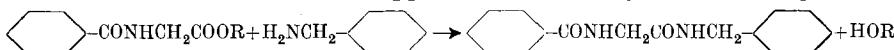
<sup>1)</sup> An Stelle von Triäthylamin wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Kondensationsmittel benutzt.

<sup>2)</sup> VIII wurde aus VII durch Einwirkung von Methylbromid hergestellt.

eines Gemisches von Hippursäure, Triäthylamin und substituiertem Halogenalkyl in Essigester (Tab. 1). Die Abscheidung des schwer löslichen Triäthylamin-hydrochlorids zeigte das Fortschreiten der Reaktion an. Der entstandene Ester wurde in der üblichen Weise durch Waschen mit verdünnter Säure und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gereinigt und durch Kristallisation oder Destillation in reiner Form isoliert (ausser VII und VIII).

Tabelle 2.

Umsatz aktivierter Ester der Hippursäure mit Benzylamin in Essigester<sup>1)</sup>.



Nr.	R	Molverhältnis Ester/ Amin	Ester (Mol/l)	Reaktion		Ausbeute % <sup>2)</sup>
				Dauer (Std.)	Temp.	
IX	—CH <sub>2</sub> CN	1:1	0,5	0,5	24°	82
X		1:2	0,5	0,5	24°	96
XI		1:1	0,1	0,5	25°	51
XII	—CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1:1	0,5	0,5	24°	15
XIII		1:2	0,5	1	24°	97
XIV		1:1	0,1	0,5	25°	~ 5
XV	—CH(COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1:1,2	0,4	1	24°	63
XVI	—CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	1:1	0,6	3	24°	45
XVII		1:2	0,5	1	25°	97
XVIII	—CH <sub>2</sub> — $\overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}}$ —CH <sub>3</sub>	1:2	0,5	15	25°	50 <sup>3)</sup>
XIX	—CH <sub>2</sub> —  —NO <sub>2</sub>	1:2	0,5	2	77°	65
XX	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1:2	0,5	0,75	25°	34 <sup>4)</sup>

Als weitaus am brauchbarsten erwies sich in jeder Hinsicht der Cyanmethylester der Hippursäure (I), welcher als negativen Substituenten die Cyangruppe enthält. Einzelne Ester des Cyanmethylalkohols (mit Benzoesäure, Essigsäure, Dicarbonsäuren u. a.) sind bereits bekannt, aber auf ihre besondere Reaktionsfähigkeit ist noch nicht hingewiesen worden. Sie wurden hergestellt durch Umsatz des

<sup>1)</sup> Bei Versuch Nr. XX wurde Wasser als Lösungsmittel verwendet.

<sup>2)</sup> Bezoogen auf kristallisiertes Hippursäure-benzylamid, Smp. mindestens 153°.

<sup>3)</sup> Bezoogen auf relativ stark verunreinigtes Produkt, Smp. 150° (30%) und 119° (20%).

<sup>4)</sup> Bezoogen auf angewandte Hippursäure (siehe exp. Teil).

Alkohols mit Säurechloriden<sup>1)</sup>. Essigsäure-cyanmethylester lässt sich nach dieser Methode nur schwierig herstellen (*Mowry*<sup>1)</sup>), besser geht der Umsatz mit Chloracetonitril und Kaliumacetat<sup>2)</sup>), also nach einer der unsern analogen Methode.

Tabelle 3.

Umsetzung von Hippursäure-cyanmethylester mit Benzylamin zu Hippur-säurebenzylamid in verschiedenen Lösungsmitteln.

Nr.	Lösungsmittel	Molver-hältnis Ester/ Amin	Molarität (Ester)	Reaktion		Ausbeute %
				Dauer (Std.)	Temp.	
XXI	Äthanol	1:2	0,5	2	24°	60
XXII	Äthanol-Wasser (1:1)	1:2	0,5	2	24°	56
XXIII	Dimethylformamid-Wasser (2:3)	1:2	0,5	0,5	24°	74
XXIV	Essigester, mit Wasser gesättigt	1:1	0,1	1	25°	44
XXV	Essigester-Äthylen-glykol (95:5)	1:1	0,1	1	25°	44
XXVI	Benzol	1:1	0,1	1	25°	26
XXVII	Chloroform	1:1	0,1	1	25°	14
XXVIII	Dioxan	1:1	0,1	1	25°	12
XXIX	Acetonitril	1:1	0,1	1	25°	7

Hippursäure-cyanmethylester (I) erhielten wir in guter Ausbeute als ausgezeichnet kristallisierende, leicht zu reinigende und stabile Verbindung. Mit einer äquivalenten Menge Benzylamin in Essigesterlösung reagierte er schon bei Zimmertemperatur sehr schnell unter Abscheidung von Hippursäure-benzylamid. Wie zu erwarten, war die Reaktion relativ stark von der Konzentration der Reaktionsteilnehmer abhängig (Tabelle 2) (Nr. IX–XI). Es lassen sich denn auch leicht Ausbeuten von über 90 % erreichen, wenn mit genügend konzentrierten Lösungen gearbeitet wird.

Für diese und ähnliche Umsetzungen hat sich bisher Essigester bestens bewährt (s. Tab. 2 und 3). Andere Lösungsmittel, wie z. B. Benzol, Chloroform, Dioxan und Acetonitril eignen sich weniger gut, da in diesen die Reaktion offensichtlich langsamer verläuft (Tab. 3, XXVI–XXIX). Acetonitril lässt sich jedoch bei der Umsetzung aktivierter Ester mit Aminosäureestern sehr gut verwenden, wie in einer späteren Mitteilung dargelegt werden soll. Auch in hydroxyl-

<sup>1)</sup> *M. M. Aly & Ch. Rabaut*, Bull. Soc. chim. France [4] **13**, 457 (1913); *D. T. Mowry*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 371 (1944).

<sup>2)</sup> *L. Henry*, Bull. Soc. chim. France [2] **46**, 62 (1886).

haltigen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen verläuft die Reaktion schlechter als in abs. Essigester (XXI–XXIV). Insbesondere ist die Ausbeute nach Zusatz von Äthylenglykol (XXV), welches die Aminolyse gewöhnlicher Ester katalytisch beschleunigt<sup>1)</sup>, stark verkleinert.

Nebenreaktionen, z. B. Kondensation des entstehenden Cyanmethylalkohols mit dem Amin<sup>2)</sup>, im vorliegenden Falle zu N-Cyanmethyl-benzylamin, haben wir bisher nicht beobachtet.

Der kristalline Hippursäure-carbäthoxymethylester (II) entsteht nach unserer Arbeitsweise ebenfalls in ausgezeichneter Ausbeute. In konzentrierter Lösung reagiert er ebenso gut wie der Cyanmethylester mit überschüssigem Benzylamin zu Hippursäure-benzylamid (XIII); in verdünnter Lösung dagegen macht sich ein grosser Unterschied in der Reaktionsfähigkeit bemerkbar, indem dieser Ester – ganz den Erwartungen entsprechend (kleinerer  $-I$ -Effekt von  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$  als von  $-\text{CN}$ ) – weniger schnell reagiert (XII, XIV). Hippursäure-carbäthoxymethylester war bereits von *Curtius*<sup>3)</sup> aus Diazoessigester und Hippursäure hergestellt worden. Die Reaktion mit Hydrazin ergab Hippursäurehydrazid und Glykolsäurehydrazid, die Verseifung mit Natriumäthylat Hippursäure-äthylester. Aus diesen Versuchen zog *Curtius* aber keine weiteren Schlüsse betreffend die allgemeine Verwendbarkeit dieses Esters zur Einführung des Hippursäurerestes in Amine.

Hippursäure-dicarbäthoxymethylester (III) ist weniger gut brauchbar, weil bereits die Herstellung infolge von Nebenreaktionen (Entstehung von Äthylen-tetracarbonsäureester) erschwert ist. Zudem wurde die Verbindung nur als (destillierbares) Öl erhalten. Die Umsetzung mit Benzylamin (XV) lieferte eine etwas kleinere Menge von Hippursäure-benzylamid als die entsprechende Reaktion des Hippursäure-cyanmethylesters (IX). Semiquantitative Versuche<sup>4)</sup> haben ergeben, dass die Anfangsgeschwindigkeit beider Reaktionen etwa gleich gross ist, d. h. dass zwei Carbäthoxygruppen etwa gleich stark aktivieren wie eine Cyangruppe.

Auch der Hippursäure-methoxymethylester (IV) wurde nur als (destillierbares) Öl in relativ schlechter Ausbeute erhalten. Der

<sup>1)</sup> E. Mc C. Arnett, J. G. Miller & A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5393 (1951), haben eine ähnliche Erscheinung bei der Aminolyse von Essigsäure-phenylester gemacht und schreiben sie einer sterischen Hinderung durch den Phenylkern zu. Unsere Beobachtungen widersprechen dieser Auffassung, da die Raumerfüllung der Cyanmethylgruppe relativ klein ist.

<sup>2)</sup> F. Sachs & M. Goldmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 3319 (1902); F. Sachs & W. Kraft, ibid. **36**, 757 (1903); Th. S. Warunis & F. Sachs, ibid. **37**, 2636 (1904).

<sup>3)</sup> Th. Curtius, J. prakt. Chem. [2] **38**, 428 (1888).

<sup>4)</sup> Ausgeführt durch Isolierung des entstandenen Hippursäure-benzylamids, nachdem die Reaktion nach verschiedenen, kürzeren Zeitabschnitten durch Zugabe von Salzsäure zum Stillstand gebracht worden war.

grösste Nachteil dieser Verbindung, welche mit Benzylamin sehr schnell reagiert (XVI, XVII), ist darin zu sehen, dass der bei der Reaktion entstehende Methoxymethylalkohol entweder als solcher oder nach Zerfall in Formaldehyd und Methanol quantitativ mit einem Äquivalent Benzylamin reagiert und dieses der gewünschten Reaktion entzieht. Es ist also zur quantitativen Umsetzung dieses aktivierten Esters die doppelte Menge von Amin nötig (XVIII).

Der kristalline Hippursäure-acetonylester (V) ergibt beim Umsatz mit Benzylamin eindeutig schlechtere Resultate (XVIII) als der Cyanmethylester (IX – XI). Das ist vielleicht z. T. auf Nebenreaktionen des entstehenden Oxyacetons, z. T. auf einen Einfluss der Ketogruppe des Esters (Bildung einer *Schiff'schen* Base?) zurückzuführen, da die Verseifungsgeschwindigkeit dieses Esters in 60-proz. Aceton (mit einem Äquivalent NaOH) bei 25° immerhin etwa achtmal grösser ist als diejenige des Cyanmethylesters, wie vorläufige Bestimmungen gezeigt haben.

Hippursäure-p-nitrobenzylester (VI), welcher schon von *J. A. Lyman & E. E. Reid*<sup>1)</sup> beschrieben worden ist, wirkt, wie zu erwarten, viel schwächer acylierend als die übrigen aktivierten Ester, da die Reaktion mit Benzylamin nur bei höherer Temperatur praktisch interessante Ausbeuten liefert (XIX).

Verschiedene Ester des Cholins und ähnlicher quaternärer  $\beta$ -Amino-äthylester, wie sie z. B. von *H. Horenstein & H. Pählicke*<sup>2)</sup> und von *J. Masson-Gulland, M. W. Partridge & S. S. Randall*<sup>3)</sup> hergestellt worden sind, entsprechen auch unserem Schema der aktivierten Ester, nur steht der starke, negative Substituent (die quaternäre Ammoniumgruppe) um eine  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe weiter vom Sauerstoff entfernt. Ein Nachteil solcher Verbindungen ist ihre oft relativ schwierige Reindarstellung. Zur vorläufigen Abklärung der Verhältnisse haben wir das Hippursäure-( $\beta$ -diäthylamino)-äthylesterbrommethyle (VIII) hergestellt (in allerdings unreiner Form) und gefunden, dass es in wässriger Lösung schnell mit Benzylamin reagiert. Die schlechte Ausbeute (34 %, auf Hippursäure bezogen) ist wohl zum grossen Teil auf die Mängel der Synthese des quaternären Esters zurückzuführen (XX). Die Ausführung in wässriger Lösung verleiht dieser Reaktion ein besonderes, allerdings vorläufig noch wenig praktisches Interesse.

Der Vollständigkeit halber sei endlich noch erwähnt, dass beim Umsatz von Hippursäure-methylester mit Benzylamin (Molverhältnis 1:1; c = 0,5-m. in Essigester) nach 48 Std. 3 % und nach 11 Tagen erst 16 % Hippursäure-benzylamid gefasst werden konnten.

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **39**, 701 (1917).

<sup>2)</sup> Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1644 (1938).

<sup>3)</sup> J. chem. Soc. **1940**, 419.

In dieser Zeit setzt sich auch Essigsäure-äthylester praktisch nicht mit Benzylamin um.

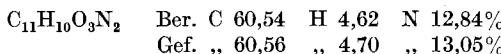
Überblickt man die beschriebenen Versuche, so lässt sich eindeutig die praktische Überlegenheit des leicht zugänglichen, gut kristallisierenden und stabilen Cyanmethylesters vor den andern ersehen. Es ist immerhin interessant, dass die Beobachtung der besonderen Reaktionsfähigkeit solcher Ester so lange seit der Herstellung des ersten Vertreters, des Essigsäure-cyanmethylesters, durch *Henry* im Jahre 1886<sup>1)</sup> hat auf sich warten lassen.

### Experimenteller Teil.

Die übliche Aufarbeitung umfasst gewöhnlich: Verdünnen mit Essigester auf ein handliches Volumen, Waschen mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum. Bei Reaktionsprodukten mit sauren oder basischen Eigenschaften wurde das Waschen mit Hydrogencarbonat oder Säure, den Verhältnissen entsprechend, fortgelassen.

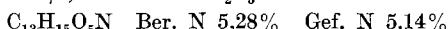
Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer Kapillare im Heizblock auf ungefähr  $\pm 2^\circ$  genau bestimmt.

**Hippursäure-cyanmethylester (I):** Eine Lösung von 3,58 g (0,02 Mol) Hippursäure und 3,03 g (0,03 Mol) Triäthylamin in 30 ml Essigester wurde mit 2,27 g (0,03 Mol) Chloracetomitril 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde ausgeschiedenes Triäthylamin-hydrochlorid abgetrennt und die Essigesterlösung in der üblichen Weise aufgearbeitet. Der Rückstand kristallisierte nach Zugabe von Äther und ergab 3,47 g (80%) Hippursäure-cyanmethylester (I), Smp. 97–99°. Das Analysenpräparat wurde aus Aceton-Äther umkristallisiert und 6 Std. bei 50°/0,01 mm über  $P_2O_5$  getrocknet, Smp. 99–100°.



Bei der Anwendung von anderen Lösungsmitteln unter sonst ähnlichen Reaktionsbedingungen wurden folgende Ausbeuten erzielt: Aceton, 83%; Benzol, 80%; Acetonitril, 76%; Dimethylformamid, 75%.

**Hippursäure-carbäthoxymethylester (II)<sup>2)</sup>:** 3,58 g (0,02 Mol) Hippursäure und 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin wurden in 30 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 5,01 g (0,03 Mol) Bromessigsäure-äthylester  $\frac{1}{2}$  Std. am Rückfluss gekocht. Nach Filtration von Triäthylamin-hydrobromid wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet. Aus Benzol wurden 4,33 g (82%) farblose Kristalle, Smp. 70–71° (Lit. 72°) erhalten; Trocknen 6 Std. bei 35°/0,01 mm über  $P_2O_5$ .



**Hippursäure-dicarbäthoxymethylester (III):** 3,58 g (0,02 Mol) Hippursäure und 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin wurden, in 5 ml Essigester gelöst, unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit einer Lösung von 4,78 g (0,02 Mol) Brommalonsäure-diäthylester in 5 ml Essigester versetzt. Nach 1½ Std. war die Zugabe beendet; die Reaktionsmischung wurde weitere 90 Min. erhitzt und dann 1 Std. auf 0° gekühlt. Es liessen sich durch Filtration 3,2 g (90%) Triäthylamin-hydrobromid isolieren. Nach dem Waschen mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wurde die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel

<sup>1)</sup> Bull. Soc. chim. France [2] 46, 62 (1886).

<sup>2)</sup> Die Verbindung ist bereits von *Th. Curtius*, J. prakt. Chem. [2] 38, 428 (1888), sowie *Th. Curtius & N. Schwan*, ibid. [2] 51, 358, 362 (1895), bei der Umsetzung von Natriumhippurat mit Diazoessigester erhalten worden.

befreit. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde destilliert, Sdp. 185–200°/0,05 mm, 4,72 g (70%). Zur Analyse wurde eine Probe nochmals destilliert, Sdp. 190–193°/0,01 mm.

$C_{16}H_{19}O_7N$	Ber. C 56,97	H 5,68	N 4,15%
	Gef. „ 57,24	„ 5,83	„ 4,24%

Hippursäure-methoxymethylester (IV): 3,6 g (0,02 Mol) Hippursäure, 3,03 g (0,03 Mol) Triäthylamin und 2,42 g (0,03 Mol) Chlormethyäther wurden in 20 ml Essigester gelöst, wobei sich die Mischung erwärmt und Triäthylamin-hydrochlorid sich auszuscheiden begann. Nach 1 Std. Erhitzen am Rückfluss wurde wie üblich aufgearbeitet. Die Neutralteile wurden destilliert, Sdp. 132–135°/0,01 mm. Es wurden 3,0 g (67%) Hippursäure-methoxymethylester (IV) als farbloses Öl erhalten. Eine Probe wurde zur Analyse nochmals destilliert, Sdp. 136–138°/0,01 mm.

$C_{11}H_{13}O_4N$	Ber. C 59,18	H 5,87	N 6,28%
	Gef. „ 59,19	„ 5,81	„ 6,16%

Hippursäure-acetonylester (V): 17,9 g (0,1 Mol) Hippursäure, 15,15 g (0,15 Mol) Triäthylamin und 18,5 g (0,2 Mol) Chloraceton, in 150 ml Essigester gelöst, wurden 5 Std. am Rückfluss gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 17,1 g (72%) roher Hippursäure-acetonylester (V) erhalten, Smp. 90–92°. Kristallisation aus Alkohol erhöhte den Smp. auf 97–98°. Trocknen 6 Std. bei 50°/0,01 mm über  $P_2O_5$ .

$C_{12}H_{13}O_4N$	Ber. N 5,96%	Gef. N 6,00%
--------------------	--------------	--------------

Hippursäure-p-nitrobenzylester (VI)<sup>1)</sup>: 3,58 g (0,02 Mol) Hippursäure, 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin und 5,16 g (0,03 Mol) p-Nitrobenzylchlorid wurden, in 30 ml Essigester gelöst, 15 Std. unter Rückfluss erhitzt; dabei entstand langsam eine Fällung von Triäthylamin-hydrochlorid. Die Lösung wurde davon noch warm abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Aus Äther kristallisierten 5,13 g (82%) farbloser Hippursäure-p-nitrobenzylester (VI). Smp. 127–129°. Kristallisation aus Athanol erhöhte den Smp. auf 134–135°. Trocknen 6 Std. bei 60°/0,01 mm über  $P_2O_5$ .

$C_{16}H_{14}O_5N_2$	Ber. N 8,91%	Gef. N 8,82%
----------------------	--------------	--------------

Hippursäure-( $\beta$ -diäthylamino)-äthylester-brommethylester (VIII): 3,58 g (0,02 Mol) Hippursäure wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit einem Gemisch von 25 ml Essigester, 4,08 g (0,03 Mol)  $\beta$ -Chloräthyl-diäthylamin und 2,76 g (0,02 Mol) fein pulverisierter, trockener Pottasche 6 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde festes Material (2,96 g) abfiltriert und die Lösung mit verdünnter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. verdampft. Der Rückstand wog 5,28 g und wurde ohne weitere Reinigung mit Methylbromid in Essigester behandelt. Als bald schied sich das quaternäre Salz (VIII) als Öl aus; es wurde mit Essigester und Äther gewaschen, Ausbeute 6,32 g, und ohne weitere Reinigung für die Umsetzungen mit Benzylamin verwendet.

Umsatz von Hippursäure-methylester mit Benzylamin: Eine Lösung von 193 mg (0,001 Mol) Hippursäure-methylester<sup>2)</sup> und 107 mg (0,001 Mol) Benzylamin in 2 ml Essigester wurde 48 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierten nach Zusatz von 1 ml Essigester langsam 7 mg (3%) Hippursäure-benzylamid, Smp. 155–157°. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Kristallisation aus Äther-Petroläther 178 mg (92%) unveränderter Hippursäure-methylester regenerieren.

Ein gleicher Ansatz ergab nach 11 Tagen 43 mg (16%) Hippursäure-benzylamid.

Umsatz von Essigsäure-äthylester mit Benzylamin: 8,8 g (0,1 Mol) Essigsäure-äthylester wurden mit 10,7 g (0,1 Mol) Benzylamin vermischt und 7 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieben 0,14 g nicht kristallisierende, schwer flüchtige Neutralteile, was weniger als 1% des zu erwartenden Essigsäure-benzylamids ausmacht.

<sup>1)</sup> J. A. Lyman & E. E. Reid, J. Amer. chem. Soc. **39**, 701 (1917), stellten die Verbindung aus Natriumhippurat und p-Nitrobenzylbromid her.

<sup>2)</sup> Vgl. W. Conrad, J. prakt. Chem. [2] **15**, 247 (1877).

Hippursäure-cyanmethylester und Benzylamin (IX–XI und XXI–XXIX): 1,09 g (0,005 Mol) Hippursäure-cyanmethylester (I) und 0,53 g (0,005 Mol) Benzylamin wurden in 10 ml Essigester gelöst und bei 24° stehengelassen. Nach 5 Min. begann die Abscheidung von Hippursäure-benzylamid in Kristallen. Nach 30 Min. wurde das feste Material abgenutscht und mit Essigester und Äther gewaschen: 1,1 g (82%) farblose Kristalle, Smp. 153–155°; nach Kristallisation aus Alkohol: Smp. 157–158°. Trocknen 6 Std. bei 80° (10<sup>-2</sup> mm Hg) über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 71,62 H 6,01 N 10,44%  
Gef. „ 71,63 „ 5,88 „ 10,36%

Mit der doppelten Menge Benzylamin wurden unter sonst gleichen Bedingungen 1,28 g (96%) Benzylamid, Smp. 153–155°, erhalten. Der Umsatz mit einem Äquivalent Benzylamin in 0,1-m. Lösung lieferte unter sonst gleichen Bedingungen 0,68 g (51%) Benzylamid, Smp. 155–156°.

Bei den Versuchen mit andern Lösungsmitteln (XXI–XXIX) musste die Aufarbeitung z. T. etwas abgeändert werden, da nicht in allen Fällen das Reaktionsprodukt direkt kristallisierte. Meist wurde nach Zugabe von genügend Essigester in der üblichen Weise auf Neutralprodukt aufgearbeitet und der Rückstand aus Essigester kristallisiert.

Die übrigen aktivierten Ester (Tab. I, II bis VI) wurden in ähnlicher Weise mit Benzylamin umgesetzt (vgl. Tab. 2, XII bis XX).

Umsatz von Hippursäure-(β-diäthylamino)-äthylester-brommethyleat (VIII) und Benzylamin (XX): Eine Lösung von 1,87 g (0,005 Mol) rohem Hippursäure-(β-diäthylamino)-äthylester-brommethyleat (VIII) in 10 ml Wasser wurde mit 1,07 g (0,01 Mol) Benzylamin versetzt und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Bereits nach 1 Min. begann die Kristallisation von Hippursäure-benzylamid. Nach 45 Min. wurde das Produkt isoliert, 0,46 g (34% d. Th., bezogen auf quaternäres Salz), Smp. 156–158°. Nach 18 Std. hatten sich aus dem Reaktionsgemisch nochmals 20 mg abgeschieden.

Ein zweiter Ansatz, der aber an Stelle von Wasser 5 ml Äthanol als Lösungsmittel enthielt, schied nur sehr langsam das Reaktionsprodukt aus. Nach 18 Std. konnten nach dem Verdünnen mit Wasser, 0,55 g (41%) etwas unreineres Hippursäure-benzylamid, Smp. 153–157°, abgetrennt werden.

Die Elementaranalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel ausgeführt.

#### SUMMARY.

Introduction of electron-attracting substituents into the alcoholic component of methyl-hippurate leads to *activated esters* which are characteristic acylating agents. A number of activated esters of hippuric acid are compared. The best acylating agent seems to be the *cyanomethylester* which is an easily accessible, crystalline, and stable compound, reacting easily with benzylamine at room temperature.

Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.