

46. Neue Methoden zur Herstellung von Carbonsäure-arylethern. Über aktivierte Ester VIII¹⁾

von B. Iselin, W. Rittel, P. Sieber und R. Schwyzer.

Herrn Prof. Dr. R. Meier zum 60. Geburtstag gewidmet.

(24. I. 57.)

Carbonsäureester, welche in der Alkoholkomponente an geeigneter Stelle negative Substituenten tragen, besitzen Eigenschaften von Acylierungsmitteln. Solche sogenannte „aktivierte Ester“ eignen sich besonders zur Synthese von Peptiden.

Währenddem der Einfluss des negativen Substituenten auf die Carboxylgruppe in den aliphatischen aktivierten Estern wesentlich induktiver Natur sein dürfte²⁾, ist in den in o- oder p-Stellung negativ substituierten aromatischen aktivierten Estern wahrscheinlich ein elektromerer Mechanismus wirksam (Schema 1, a und b):

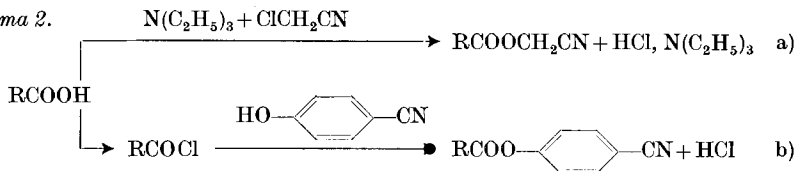
Schema 1.



Infolgedessen ist bei negativ substituierten aromatischen Estern eine besonders starke Aktivierung zu erwarten.

Diese Erwartung wurde durch Untersuchungen von Bodánszky und Mitarbeitern³⁾ bestätigt. Trotzdem haben aktivierte Arylester bisher wenig praktische Verwendung gefunden. Das liegt zur Hauptsache an ihrer relativ schweren Zugänglichkeit. Im Gegensatz zu aktivierten Alkylestern, welche direkt aus Carbonsäuren und substituierten Halogenalkylen gewonnen werden können (Schema 2, a), mussten aktivierte Arylester auf dem Umwege über Säureanhydride oder -halogenide hergestellt werden (z. B. Schema 2, b):

Schema 2.



¹⁾ VII. Mitteilung: R. Schwyzer, B. Iselin, W. Rittel & P. Sieber, *Helv.* **39**, 872 (1956). Zur Anwendung einer hier beschriebenen Methode vgl. R. Schwyzer & P. Sieber, *Angew. Chem.* **68**, 518 (1956).

²⁾ R. Schwyzer, B. Iselin & M. Feurer, *Helv.* **38**, 69 (1955).

³⁾ M. Bodánszky, *Nature* **175**, 685 (1955); M. Bodánszky, M. Szelke, E. Tömörkény & E. Weisz, *Chemistry & Ind.* **1955**, 1517; vgl. dazu auch Th. Wieland & F. Jaenicke, *Liebigs Ann. Chem.* **599**, 125 (1956).

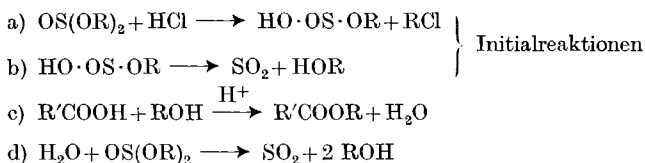
Praktische Bedeutung als Acylierungsmittel können Carbonsäure-arylester erst dann erlangen, wenn es gelingt, sie auf einfachem Wege direkt aus den Carbonsäuren herzustellen. Im folgenden sollen an Hand einiger Beispiele zwei neue Methoden beschrieben werden, welche diese Forderung erfüllen. Sie beruhen auf Umsetzungen von Carbonsäuren mit a) *Arylestern der schwefligen Säure* und b) *Arylestern der phosphorigen Säure*.

Wegen der Fülle gleichartiger Versuche ist das experimentelle Material in Tabellen angeordnet; im experimentellen Teil werden nur wenige, repräsentative Beispiele ausführlich behandelt. Tab. 1 enthält die bisher verwendeten Schwefligsäure-ester, Tab. 2 die Phosphorigsäure-ester. In der Tab. 3 sind die Umsetzungen dieser Reagentien mit Carbonsäuren und die Eigenschaften der erhaltenen Arylester beschrieben.

a) Die Sulfitmethode.

Im Gegensatz zu den entsprechenden Dialkylsulfaten lassen sich nach Voss⁴⁾ Dialkylsulfiten in alkalischen Medien nicht zur Veresterung von Carbonsäuren verwenden. Eine Umsetzung gelingt nur in Gegenwart saurer Katalysatoren, z. B. wasserfreier Mineralsäuren. Nach Voss verläuft die Reaktion wahrscheinlich über intermediär aus dem Dialkylsulfit abgespaltenen Alkohol (Schema 3, Stufen a und b) im Sinne einer gewöhnlichen, von Protonen katalysierten Veresterung (Stufe c), wobei das freiwerdende Wasser immer neue Mengen von Alkohol erzeugt (Stufe d). Die Reaktionstemperaturen betrugen bis 120°.

Schema 3.



Neben verschiedenen Estern aliphatischer Alkohole wurde nach dieser Methode auch Salol aus Salicylsäure und Diphenylsulfit hergestellt. Wir haben deshalb versucht, die Methode zur Herstellung von Arylestern empfindlicher Carbonsäuren, wie z. B. von Aminosäure- oder Peptidderivaten, zu verwenden. Leider erlitten die verwendeten Carbonsäuren oft tiefgreifende Veränderungen und die Arylester wurden durchwegs in nur mässiger Ausbeute erhalten.

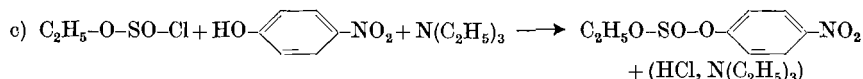
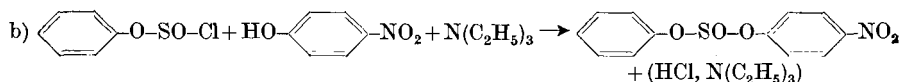
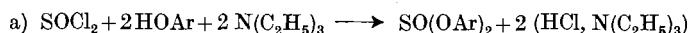
Umso überraschender war daher die Beobachtung, dass die Reaktion zwischen Carbonsäuren und Aryl-sulfiten (im Gegensatz zu den Alkylsulfiten) durch organische Basen katalysiert wird. Besonders

⁴⁾ W. Voss & E. Blanke, Liebigs Ann. Chem. **485**, 258 (1931); W. Voss & H. Wulkan, Ber. deutsch. chem. Ges. **70**, 388 (1937); vgl. dazu auch J. C. Sheehan & R. C. O'Neill, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4614 (1950); M. Brenner & W. Huber, Helv. **36**, 1109 (1953); R. Levaillant, Ann. Chim. **6**, 459 (1936); Chem. Abstr. **31**, 1359 (1937).

unter Verwendung von Pyridin entstehen die gewünschten Arylester bei Zimmertemperatur innert weniger Std. in oft ausgezeichneten Ausbeuten.

Symmetrische Diarylsulfite wurden durch Zutropfen von Triäthylamin oder von Pyridin zu einer Mischung des (substituierten) Phenols oder Naphtols mit Thionylchlorid in Äther hergestellt (Schema 4, a; Tab. 1, Beispiele I bis X). Durch analogen Umsatz von Nitrophenol mit Phenyl- bzw. Äthylschwefligsäure-chlorid wurden die beiden gemischten Sulfite Nr. XI und XII hergestellt (Schema 4, b und c):

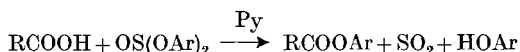
Schema 4.



Umsetzungen von Arylsulfiten mit Carbonsäuren (Tab. 3) wurden entweder in Pyridin bei Zimmertemperatur (meist genügten 2 bis 3 Std. Reaktionsdauer) oder aber in einem indifferenten Lösungsmittel wie Essigester unter Zusatz von 2 Äquivalenten Pyridin (auf Säure berechnet) vorgenommen.

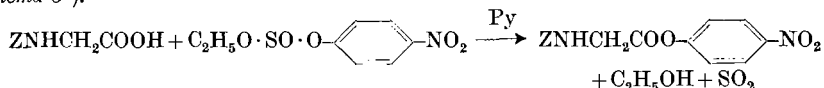
Symmetrische Diarylsulfite reagieren dabei nach Schema 5:

Schema 5.



Gemischte Aryl-alkyl-sulfite übertragen erwartungsgemäss nur den Aryl-Rest, wie das Beispiel des Äthyl-(p-nitro-phenyl)-sulfits zeigt. Die Umsetzung mit Carbobenzoxyglycin wurde in Pyridinlösung bei Zimmertemperatur vorgenommen; die Ausbeute betrug nach 5 Std. 46%, nach 24 Std. 67% Carbobenzoxy-glycin-(p-nitro-phenyl)-ester (Schema 6):

Schema 6⁵⁾.

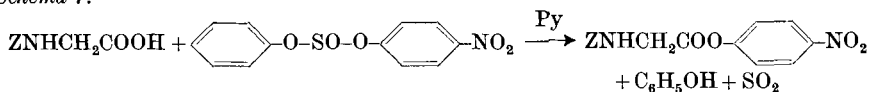


Der relativ kleinen Geschwindigkeit dieser Reaktion steht die viel grössere Reaktionsfähigkeit von Diarylsulfiten gegenüber, besonders wenn diese negativ substituiert sind. Dieser Umstand macht sich auch bei den Reaktionen unsymmetrischer Diarylsulfite geltend, indem der negativ substituierte Arylrest besonders schnell übertragen wird. Phenyl-(p-nitro-phenyl)-sulfite und Carbobenzoxyglycin setzen sich bei Zimmertemperatur fast ausschliesslich zu Carbo-

⁵⁾ Z steht für den Carbobenzoxy-Rest, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$.

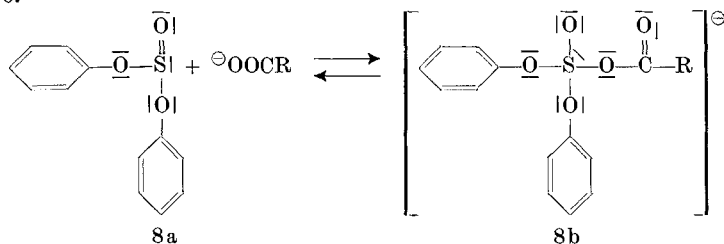
benzoxyglycin-(p-nitro-phenyl)-ester um (Ausbeute nach 5 Std. 87%; Schema 7):

Schema 7.



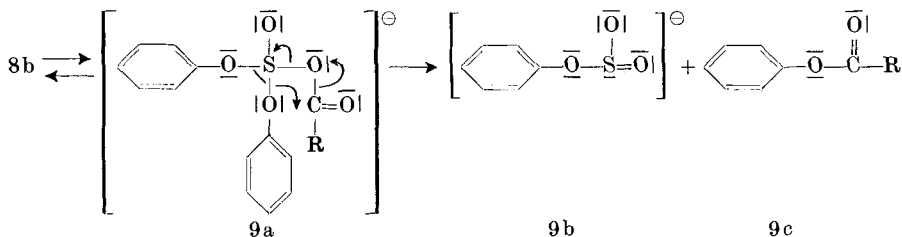
Für die beschriebenen Reaktionen ist wahrscheinlich die koordinativ ungesättigte Natur des zentralen Schwefelatomes verantwortlich, da es bisher nicht gelungen ist, Diarylsulfate unter gleichen Bedingungen mit Carbonsäuren umzusetzen. Die erste Stufe der Reaktion wäre somit als nukleophile Addition des Carbonsäure-anions an das Schwefelatom des Schwefelsäure-esters (8a) zu beschreiben (Schema 8):

Schema 8.



Das Additionsprodukt 8b könnte nun durch intramolekulare Umlagerung, z. B. über einen Übergangszustand 9a (Schema 9), in Phenylsulfinit-Anion (9b) und Carbonsäure-phenylester (9c) zerfallen:

Schema 9⁶⁾.

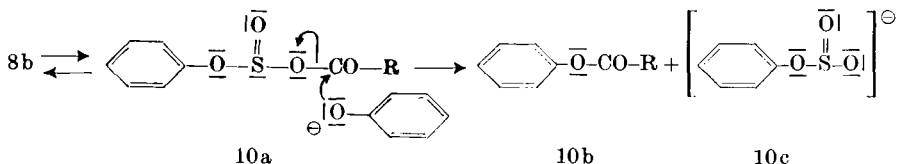


Wahrscheinlicher erscheint jedoch eine intermediäre Abspaltung des einen Phenoxy-Restes als Anion (10a), welches darauf das Carboxyl-Kohlenstoffatom im entstandenen säureanhydridartigen Zwischenprodukt (10a)⁷⁾ nukleophil angreift (Schema 10):

⁶⁾ C. A. Bunton, P. B. D. de la Mare, D. R. Llewellyn, R. B. Pearson & J. G. Pritchard, *Chemistry & Ind.* **1956**, 490, fanden, dass bei der mit Säure oder Alkali katalysierten Verseifung zyklischer Sulfite die O—S Bindung gespalten wird. Die Reaktionen von 8b werden in Analogie dazu formuliert.

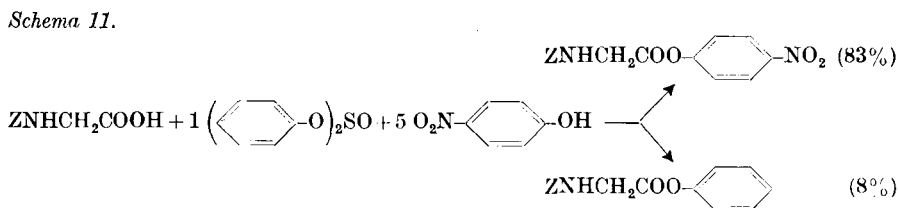
⁷⁾ Solche gemischte Anhydride (10a) wurden bisher nicht isoliert.

Schema 10.



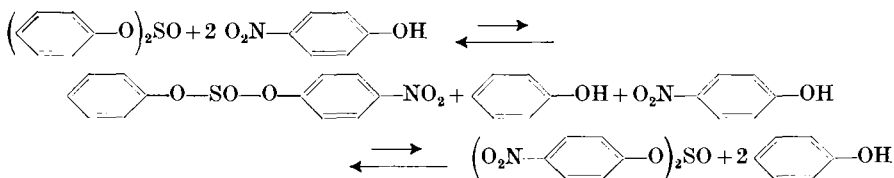
Dabei entstehen wieder der Carbonsäure-phenylester (10b) und das (unbeständige) Phenylsulfite-Anion (10c)⁸.

Für die zweite Version (Schema 10) sprechen besonders zwei Umstände. Erstens kann die bereits erwähnte selektive Übertragung des negativ substituierten Phenoxy-Restes (Schema 7) durch die bessere Abspaltbarkeit dieses Restes als Anion aus einem Additionsprodukt 8b (Schema 10) erklärt werden. Zweitens wird hauptsächlich der p-Nitrophenylester neben wenig Phenylester gebildet, wenn Carbobenzoxylglycin mit Diphenylsulfite in Gegenwart eines fünffachen Überschusses an Nitrophenol in Pyridin umgesetzt wird. Dabei entstehen innert 5 Std. bei Zimmertemperatur 83% p-Nitrophenylester und 8% Phenylester (Schema 11):



Offenbar wird der nukleophile Angriff des Phenolat-Ions (Schema 10) durch die im Überschuss vorhandenen p-Nitrophenolat-Ionen konkurrenziert. Ein Austausch der Phenoxy-Gruppen im Diphenylsulfite gegen p-Nitrophenoxy-Gruppen vorgängig der Reaktion des Sulfits mit der Carbonsäure scheint nur in sehr geringem Masse stattzufinden. Entsprechende Versuche mit Diphenylsulfite und p-Nitrophenol einerseits, sowie mit Di-(p-nitrophenyl)-sulfite und Phenol andererseits ergaben, dass ein wesentlicher Austausch nur im zweiten Falle vor sich geht. Das Gleichgewicht scheint in Pyridin bei Zimmertemperatur stark zugunsten des Diphenylsulfits zu liegen (Schema 12):

Schema 12.



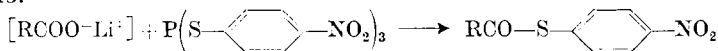
⁸) Vgl. dazu W. Voss & M. Lax, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 1916 (1934).

Zwischen Carbobenzoxyglycin-phenylester und p-Nitrophenol findet unter entsprechenden Bedingungen kein Austausch der Arylreste statt.

b) Die Phosphitmethode.

Kürzlich haben *Farrington, Kenner & Turner*⁹⁾ die Verwendung von Tri-(p-nitrophenyl)-thiophosphit zur Herstellung von Thiolcarbon-säure-p-nitrophenylestern beschrieben (Schema 13):

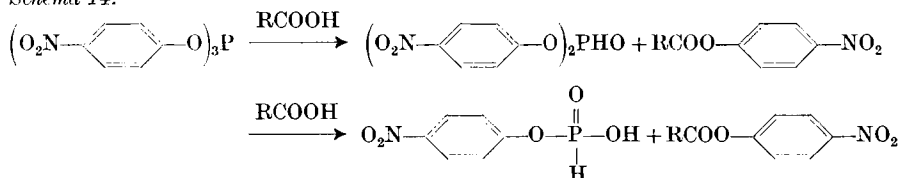
Schema 13.



Auf die formale Analogie der Reaktion mit den Umsetzungen von Phosphorigsäurediester-amiden¹⁰⁾ und von Phosphorazo-Verbindungen¹¹⁾ wurde von *Kenner* bereits hingewiesen. Anknüpfend an diese Erfahrungen wurden unsere Versuche mit Triarylphosphiten unternommen¹²⁾. Ohne Kenntnis der entsprechenden Reaktionsmechanismen war allerdings nicht vorauszusehen, ob diese Verbindungen ebenfalls reagieren würden, da die Ester-Sauerstoffatome in den Triarylphosphiten wahrscheinlich geringere nukleophile Eigenschaften besitzen als die entsprechenden Schwefel- und Stickstoffatome der Thiophosphite oder Phosphorigsäure-amide.

Negativ substituierte, symmetrische Triarylphosphite eignen sich aber tatsächlich (in ähnlicher Weise wie die entsprechenden Sulfite) zur Herstellung aktivierter Arylester von Carbonsäuren. In Gegenwart von Pyridin werden zwei Arylreste übertragen (Schema 14):

Schema 14.



⁹⁾ J. A. Farrington, G. W. Kenner & J. M. Turner, *Chemistry & Ind.* **1955**, 601.

¹⁰⁾ G. W. Anderson, A. D. Welcher & R. W. Young, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 501 (1951); G. W. Anderson, J. Blodinger, R. W. Young & A. D. Welcher, *ibid.* **74**, 5304, 5309 (1952); J. Blodinger & G. W. Anderson, *ibid.* **74**, 5514 (1952).

¹¹⁾ H. W. Grimmel, A. Guenther & J. F. Morgan, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 539 (1946); St. Goldschmidt, *Angew. Chem.* **62**, 538 (1950); St. Goldschmidt & H. Lautenschlager, *Liebigs Ann. Chem.* **580**, 68 (1953); St. Goldschmidt & Th. Jutz, *Chem. Ber.* **86**, 1116 (1953); St. Goldschmidt & F. Obermeier, *Liebigs Ann. Chem.* **588**, 24 (1954); St. Goldschmidt & H.-L. Krauss, *ibid.* **595**, 193 (1955); O. Süss & H. Hoffmann, *ibid.* **572**, 96 (1951).

¹²⁾ Die Herstellung der oft recht zersetzlichen Ester der phosphorigen Säure (Tab. 2) erfolgte analog derjenigen der Sulfite aus (substituiertem) Phenol, PCl_3 und einem tertiären Amin in einem inerten Lösungsmittel. Die Umsetzungen mit Carbonsäuren wurden in Pyridin oder aber in einem inerten Lösungsmittel unter Zusatz einer tertiären Base vorgenommen (vgl. Tab. 3). Unsymmetrische Phosphite (Tab. 2, XXI–XXIII) wurden aus den entsprechenden Ester-chloriden, p-Nitrophenol und einem tertiären Amin (Pyridin oder Triäthylamin) hergestellt.

Die Reaktion verläuft vermutlich über ein Diarylphosphit und ergibt als Endprodukte zwei Mole Carbonsäure-arylester und wahrscheinlich Phosphorigsäure-arylester. Unsubstituierte, symmetrische Triarylphosphite reagieren in gleicher Weise, wenn auch etwas langsamer.

Äthyl-di-p-nitrophenyl-phosphit (Tab. 2, XXII) und Phenyl-di-p-nitrophenyl-phosphit (XXI) übertragen nur die p-Nitrophenyl-Reste. Beim Umsatz mit Carbobenzoxyglycin in Pyridin bei Zimmertemperatur (im Molverhältnis Säure:Phosphit 2:1) entstand in beiden Fällen der p-Nitrophenylester in etwa 90% Ausbeute. Aus o-Phenylen-p-nitrophenyl-phosphit (XXIII) und Carbobenzoxyglycin (Molverhältnis 1:1) entstand der aktivierte Ester in einer Ausbeute von nur 55%. Das ist wahrscheinlich auf die Konkurrenzierung der p-Nitrophenoxy-Gruppe durch die o-Phenylendioxy-Gruppe zurückzuführen. Eine der beiden O-P-Bindungen im cyclischen Teil des o-Phenylenphosphorigsäure-esters dürfte nämlich wegen des Einflusses der o-ständigen, elektronegativen Phosphit-Gruppe relativ leicht reagieren, wenn für die Veresterung mittels Phosphiten ein ähnlicher Mechanismus wie für die Veresterung mit Sulfiten gilt.

Experimenteller Teil.

1. Di-(p-methansulfonyl-phenyl)-sulfid (IX): Zu einem Gemisch von 5 g (0,029 Mol) p-Methansulfonyl-phenol¹³) und 1,06 ml (0,0146 Mol) Thionylchlorid in 25 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 4,8 ml (0,035 Mol) Triäthylamin in 15 ml Tetrahydrofuran unter Eiskühlung und Rühren langsam eingetropft. Nach 1 Std. wurde die entstandene Fällung abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen. Es wurden 2,87 g (51%) Di-(p-methansulfonyl-phenyl)-sulfid als schwerlösliches Pulver vom Smp. 146–149° erhalten. Die Verbindung wurde in dieser Form für weitere Umsetzungen verwendet. Im Eisschrank lässt sie sich ohne wesentliche Zersetzung mehrere Monate aufbewahren.

2. Carbobenzoxyglycin-(p-methansulfonyl-phenyl)-ester (Tab. 3, Nr. 20): 500 mg (0,0024 Mol) Carbobenzoxyglycin und 1,2 g (0,0031 Mol) Di-(p-methansulfonyl-phenyl)-sulfid wurden in 3 ml abs. Pyridin 2½ Std. bei Zimmertemperatur belassen. Das Gemisch wurde darauf in 100 ml 1-n. HCl eingerührt und die entstandene Fällung abgenutscht. Es wurden 840 mg (97%) Carbobenzoxyglycin-(p-methansulfonyl-phenyl)-ester vom Smp. 127–130° erhalten. Zur Analyse wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert; Smp. 133°.

3. Carbobenzoxyglycin-p-nitrophenylester (Tab. 3, Nr. 23): 209 mg (0,001 Mol) Carbobenzoxyglycin wurden in einem Gemisch von 2 ml Essigester (oder 2 ml Chloroform) und 0,16 ml (0,002 Mol) Pyridin gelöst und mit 324 mg (0,001 Mol) Di-p-nitrophenyl-sulfid versetzt. Nach 3stündigem Erwärmen auf 50° wurde die auf 0° abgekühlte Lösung mit 2-n. HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel verdampft und der kristalline Rückstand (328 mg, Smp. 119–121°) aus Äthanol umkristallisiert; 315 mg (95%), Smp. 124–125°.

4. Phenyl-p-nitrophenyl-sulfid (XI): Der Umsatz von Chlorsulfinsäure-phenylester¹⁴) mit p-Nitrophenol unter den im Beispiel 6 angegebenen Bedingungen lieferte Phenyl-p-nitrophenyl-sulfid mit 68% Ausbeute; Smp. 42–43°.

¹³) Th. Zincke & C. Ebel, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 1100 (1914).

¹⁴) W. Gerrard, J. chem. Soc. **1939**, 99.

5. Die Reaktion von 209 mg (0,001 Mol) Carbobenzoxycglycin mit 279 mg (0,001 Mol) Phenyl-p-nitrophenyl-sulfit unter den Bedingungen des Beispiels 7 ergab nach 5 Std. 286 mg (87%) Carbobenzoxycglycin-p-nitrophenylester, Smp. 124°.

6. Äthyl-p-nitrophenyl-sulfit (XII): Eine Lösung von 2,78 g (0,02 Mol) p-Nitrophenol in 20 ml abs. Äther wurde bei 0° mit 2,58 g (0,02 Mol) Chlorsulfinsäure-äthylester¹⁵ und darauf tropfenweise unter Umschütteln mit 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin in 5 ml Äther versetzt. Das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid wurde nach 2 Std. abfiltriert und das Filtrat auf ein kleines Volumen eingengt. Bei Zugabe von Petroläther schieden sich in der Kälte 3,2 g Kristalle ab. Nach Waschen des Rohprodukts mit Eiswasser und wenig kaltem Alkohol wurden 2,80 g (61%) Äthyl-p-nitrophenyl-sulfit, Smp. 31—32° erhalten. Umkristallisieren aus Äther-Petroläther, Smp. 32—33°.

7. 209 mg (0,001 Mol) Carbobenzoxycglycin wurden in 0,5 ml Pyridin gelöst und mit 321 mg (0,001 Mol) Äthyl-p-nitrophenyl-sulfit versetzt. Nach 5 Std. wurde die Reaktionslösung mit Essigester verdünnt, unter Eiskühlung mit 2-n. HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem öligen Rückstande kristallisierten nach Zugabe von wenig Äther 151 mg (46%) Carbobenzoxycglycin-p-nitrophenylester, Smp. 120—122°. Aus den Hydrogencarbonat-alkalischen Auszügen konnten durch Ansäuern 78 mg (37%) unverändertes Carbobenzoxycglycin regeneriert werden.

Ein ähnlicher Ansatz, aber mit 0,0015 Mol Äthyl-p-nitrophenyl-sulfit, lieferte 67% Carbobenzoxycglycin-p-nitrophenylester und 15% Carbobenzoxycglycin.

8. Konkurrenzversuche mit Diarylsulfiten: Eine Lösung von 418 mg (0,002 Mol) Carbobenzoxycglycin in 2,5 ml abs. Pyridin wurde mit 468 mg (0,002 Mol) Diphenylsulfit und 1,39 g (0,01 Mol) p-Nitrophenol versetzt, 5 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen und darauf unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, die Lösung mit 2-n. HCl gewaschen, zur Entfernung von überschüssigem Phenol rasch und unter guter Kühlung mit 2-n. NaOH extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand ergab beim Verreiben mit Äther 550 mg (83%) kristallinen Carbobenzoxycglycin-p-nitrophenylester. Smp. 124—125° nach Umkristallisieren aus Äthanol. Aus der eingengten Äther-Mutterlauge kristallisierten nach Zugabe von Petroläther 43 mg (8%) Carbobenzoxycglycin-phenylester. Smp. 68—70° nach Umkristallisieren aus CCl₄-Petroläther.

Aus einer Lösung von 570 mg (0,002 Mol) Carbobenzoxycglycin-phenylester und 1,39 g (0,01 Mol) p-Nitrophenol in 2,5 ml Pyridin liessen sich nach 5 Std. bei Zimmertemperatur unter Anwendung desselben Aufarbeitungsverfahrens 556 mg (98%) unveränderter Carbobenzoxycglycin-phenylester (Smp. 67—69°) regenerieren.

2,34 g (0,01 Mol) Diphenylsulfit und 6,95 g (0,05 Mol) p-Nitrophenol wurden in 12,9 ml Pyridin gelöst und 5 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dabei schied sich eine kleine Menge des Pyridiniumsalzes des p-Nitrophenols aus. Die Reaktionslösung wurde wie beschrieben aufgearbeitet. Das als Rohprodukt erhaltene neutrale Öl (2,26 g) ergab bei der Destillation 2,10 g (90%) unverändertes Diphenylsulfit, Sdp. 172—174°/11 mm.

Eine Lösung von 648 mg (0,002 Mol) Di-p-nitrophenyl-sulfit und 940 mg (0,01 Mol) Phenol in 1 ml Pyridin wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, darauf i. V. weitgehend vom Pyridin befreit und der Rückstand in einem Gemisch von gleichen Teilen Äther und Petroläther gelöst. Beim Stehen bei 0° schieden sich 295 mg (34%) des Pyridiniumsalzes des p-Nitrophenols ab. Smp. 57—59° (keine Depression mit authentischem Material vom Smp. 60—62°).

Wurde dieselbe Reaktion in 5 ml Äther in Gegenwart von nur 0,32 ml (0,004 Mol) Pyridin durchgeführt, so klärte sich die anfängliche Suspension nach kurzem Schütteln. Nach 2 Std. hatten sich 420 mg (48%) des Pyridiniumsalzes des p-Nitrophenols ausgeschieden.

9. Tri-p-cyanphenyl-phosphit (XVIII): 5 g p-Hydroxybenzonitril und 1,22 ml Phosphorthrichlorid wurden in 25 ml Äther gelöst und unter Rühren und Eis-

¹⁵) A. Stähler & E. Schirm, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 321 (1911).

kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 7 ml Triäthylamin in 25 ml Äther versetzt. Nach 1 Std. wurde der Niederschlag abgenutscht und mit Äther und Wasser gewaschen: 4,2 g rohes Tri-(p-cyanphenyl)-phosphit, Smp. 70—84°. Nach dem Trocknen i. V. wurde das Material in der 10fachen Menge Benzol gelöst, filtriert und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt. Bei Zugabe von Petroläther erschien die Verbindung in Form farbloser Kristalle, Smp. 129—130°.

10. Carbobenzoxylglycin-p-nitrophenylester (Tab. 3, Nr. 23): 0,21 g (0,001 Mol) Carbobenzoxylglycin wurden in 0,5 ml Pyridin gelöst und mit 0,25 g (0,00056 Mol) Tri-p-nitrophenyl-phosphit versetzt. Nach 10 Min. war eine beinahe klare Lösung entstanden, die noch 2 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt wurde. Der Ansatz wurde mit 10 ml Chloroform verdünnt, mit 2-n. HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. eingeengt. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Äther; 299 mg (91%) farblose Kristalle, Smp. 122—123°. Aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 124—125°.

11. Phenyl-di-p-nitrophenyl-phosphit (XXI): Beim Umsatz von Phosphorigsäure-phenylester-dichlorid¹⁶ mit p-Nitrophenol unter den im Beispiel 13 beschriebenen Bedingungen fiel das in Äther schwerlösliche Phenyl-di-p-nitrophenyl-phosphit gleichzeitig mit dem ebenfalls entstandenen Pyridin-hydrochlorid aus. Von diesem wurde es durch Waschen mit Eiswasser und kaltem Alkohol befreit. Ausbeute 59%. Zur Analyse wurde zweimal aus Äther umkristallisiert, Smp. 85—86°.

12. Der Umsatz von 200 mg (0,0005 Mol) Phenyl-di-p-nitrophenyl-phosphit mit 209 mg (0,001 Mol) Carbobenzoxylglycin unter den im Beispiel 14 beschriebenen Bedingungen ergab 297 mg (90%) Carbobenzoxylglycin-p-nitrophenylester, Smp. 120—122°.

13. Äthyl-di-p-nitrophenyl-phosphit (XXII): 6,95 g (0,05 Mol) p-Nitrophenol wurden in einem Gemisch von 4 ml (0,05 Mol) trockenem Pyridin und 75 ml abs. Äther gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 3,68 g (0,025 Mol) Phosphorigsäure-äthylester-dichlorid¹⁷ in 10 ml Äther versetzt. Nach 15 Min. wurde das ausgeschiedene Pyridin-hydrochlorid unter Feuchtigkeitsausschluss abfiltriert, das Filtrat i. V. auf ein kleines Volumen eingeengt und bis zur Trübung mit Petroläther versetzt. Bei 0° schieden sich 4,14 g farblose Kristalle aus. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Zugabe von mehr Petroläther weitere 1,8 g kristallines Material gewinnen. Die Rohkristallisation wurden mit wenig Eiswasser verrieben, abgenutscht und mit kaltem Alkohol gewaschen: 3,08 g (35%), Smp. 54—57°. Umkristallisieren zweimal aus Äther-Petroläther, Smp. 64—65°.

14. Eine Lösung von 209 mg (0,001 Mol) Carbobenzoxylglycin in 0,5 ml trockenem Pyridin wurde mit 176 mg (0,0005 Mol) Äthyl-di-p-nitrophenyl-phosphit versetzt. Nach 5 Std. wurde die Lösung mit Essigester verdünnt, unter Kühlung mit 2-n. Salzsäure, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. V. verdampft. Beim Verreiben des Rückstandes mit Äther kristallisierten 303 mg (92%) Carbobenzoxylglycin-p-nitrophenylester, Smp. 120—122°.

15. o-Phenylen-p-nitrophenyl-phosphit (XXIII): Eine Lösung von 13,9 g (0,1 Mol) p-Nitrophenol in 100 ml abs. Äther wurde bei 0° mit 17,5 g (0,1 Mol) o-Phenylen-phosphit-chlorid¹⁸ und darauf unter Rühren mit 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin in 50 ml abs. Äther versetzt. Das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid wurde nach 30 Min. abfiltriert und aus dem Filtrat das Reaktionsprodukt in der im Beispiel 13 beschriebenen Weise isoliert und gereinigt. 20,6 g (74%), Smp. 59—63°. Kristallisation aus Äther-Petroläther, Smp. 62—64°.

16. Der Umsatz von 277 mg (0,001 Mol) o-Phenylen-p-nitrophenyl-phosphit mit 209 mg (0,001 Mol) Carbobenzoxylglycin unter den im Beispiel 14 angegebenen Bedingungen lieferte 183 mg (55%) Carbobenzoxylglycin-p-nitrophenylester, Smp. 120—122°.




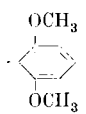









¹⁶) R. Anschütz & W. O. Emery, Liebigs Ann. Chem. **239**, 301 (1887).

¹⁷) N. Menschutkin, Liebigs Ann. Chem. **139**, 343 (1866).

¹⁸) L. Anschütz, W. Broecker, R. Neher & A. Ohnheiser, Ber. deutsch. chem. Ges. **76**, 218 (1943).

Tabelle 1.












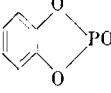

Schwefligsäure-ester $R_1O-SO-OR_2$

Nr.	Ester		Eigen- schaften	Smp.	Analyse							
	R ₁ = R ₂			Sdp.	ber. %				gef. %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
I	 19)		Öl	172-174° /11 mm								
II	 19)		Krist. aus Äther	90-92°								
III	 19)		Krist. aus Äthanol	78-79°								
IV	 OCH ₃ OCH ₃		Krist. aus Äthanol	97-99°	54,23	5,12		9,05	54,12	5,36		9,22
V	 COOCH ₃		Öl	181-183° /0,07 mm	54,85	4,03			54,91	4,02		
VI	 -COOCH ₃		fest, nicht gereinigt	90° u. Z.								
VII	 -N(CH ₃) ₂		Krist. aus Äthanol	58°			8,74	10,01			8,51	10,03
VIII	 -C≡N		fest, nicht gereinigt	97° u. Z.								
IX	 O S-CH ₃ O		fest, nicht unkrist.	146-149° u. Z.								
X	 -NO ₂ 19)		Krist. aus Aceton- Äther	98-100°	44,45	2,49	8,64		44,55	2,29	8,53	
	R ₁	R ₂										
XI		 -NO ₂	Krist. aus Äther- Petroläther	42-43°			5,02				4,86	
XII	CH ₃ CH ₂ -	 -NO ₂	Krist. aus Äther- Petroläther	32-33°			6,06				5,94	

¹⁹⁾ M. M. Richter, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 2339 (1916).

Tabelle 2.

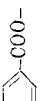


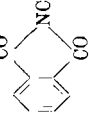

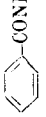
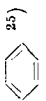





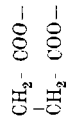
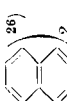
Phosphorigsäure-ester $R_1O-P \begin{matrix} \diagup OR_2 \\ \diagdown OR_3 \end{matrix}$

Nr.	Ester	Eigen- schaften, Ausbeute	Smp.	Analyse							
			Sdp.	ber. %				gef. %			
	$R_1 = R_2 = R_3$			C	H	N	S/P	C	H	N	S/P
XIII	 ¹⁶⁾	Öl, 83%	129-130 ⁰ (0,01 mm)								
XIV	 ²⁰⁾	Krist. 92%	91 ⁰								
XV	 ²⁰⁾	Krist. 94%	97 ⁰								
XVI	 -COOCH ₃	Öl roh > 90%									
XVII	 -N(CH ₃) ₂ ²¹⁾	Krist. aus Methanol	71 ⁰			9,56	7,05			9,78	7,17
XVIII	 -C≡N	Krist. aus Benzol- Petroläther	129-130 ⁰			10,91	8,04			10,76	8,22
XIX	 -S(=O)(CH ₃) ₂	Krist. aus Dimethyl- formamid- CH ₃ OH	185-188 ⁰	46,32	3,89		17,66	46,13	4,02		17,41
XX	 -NO ₂ ²²⁾	Krist. aus Toluol od. Pyridin	170-171 ⁰			9,44				9,20	
	unsymmetrische Ester										
XXI	 -O-P< (-O-  -NO ₂) ₂	Krist. aus Äther	85-86 ⁰			7,00				7,20	
XXII	C ₂ H ₅ OP< (-O-  -NO ₂) ₂	Krist. aus Äther- Petroläther	64-65 ⁰			7,95				7,83	
XXIII	 -PO-  -NO ₂	Krist. aus Äther- Petroläther	62-64 ⁰			5,05				4,84	

²⁰⁾ L. Anschütz, H. Kraft & K. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **542**, 14 (1939).²¹⁾ E. P. 681 102.²²⁾ W. Strecker & Ch. Grossmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **49**, 63 (1916).


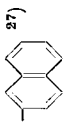
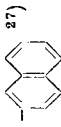

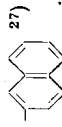
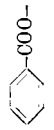
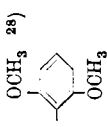
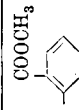
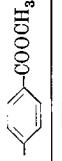

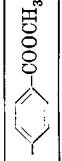
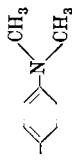


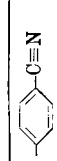
Tabelle 3.

Nach der Sulfit-(S) und nach der Phosphit-(P)-Methode erhaltene Carbonsäure-arylester $RCOO-R'$

Nr.	Ester		Verw. Sulfit oder Phosphit	Methode Ausbeute %	Kristallisation aus	Smp. °C	Analyse					
	RCOO —	R'					ber. %			gef. %		
							C	H	N	C	H	N
1		 ²³⁾	I	S. 68	Äther-Petroläther	116—117°						
2	Z-GlyO—	 ²⁴⁾	I XIII	S. 70 P. 89	CCl ₄ -Petroläther	68—70°						
3		 ²⁴⁾	I	S. 70	Aceton-Äther	119—121°	68,32	3,94	4,98	68,42	3,77	4,85
4		 ²⁵⁾	XIII	P. 45	CCl ₄ -Petroläther	102°						
5	Z-GlyO—		II	S. 85	Äther	87—89°	71,63	5,11		71,24	5,25	
6			II	S. 65	Äther-Petroläther	127—128°	83,94	5,08	3,16	84,24	5,38	2,93
7			XIV	P. 46	Benzol	145°	74,74	4,95	4,59	74,56	5,08	4,49
8		 ²⁶⁾ ₂	II	S. 65	Benzol	153—155°						

²³⁾ C. L. Jackson & G. W. Rolfe, Amer. chem. J. **9**, 82 (1887), fanden Smp. 117°. ²⁴⁾ P. Karrer & H. Heynenmann, Helv. **31**, 398 (1948).²⁵⁾ F. Weiss, Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, 1699 (1893). ²⁶⁾ C. A. Bischoff & A. v. Hedenström, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 4079 (1902).

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Nr.	Ester		Verw. Sulfit oder Phosphit	Methode Ausbeute %	Kristallisation aus	Smp. °C	Analyse						
	RCOO—	R'					ber. %			gef. %			
							C	H	N	an- dere	C	H	N
9		 ²⁷⁾	III	S. 50	Petroläther	85—86°							
10	Z-GlyO—	 ²⁷⁾	III	S. 90	Äther	109—110°	71,63	5,11			71,53	5,15	
11		 ²⁷⁾	XV	P. 50	Essigester- Petroläther	149°	74,74	4,95	4,59		74,84	4,93	4,59
12		 ²⁸⁾	IV	S. 49	Äthanol	114—116°							
13	Z-GlyO—		V	S. 78	Äther-Petroläther	70—72°	62,97	4,99	4,08		63,24	5,25	4,26
14	Z-GlyO—		VI XVI	S. 69 P. 76	Methanol	121°	62,97	4,99	4,08		63,01	4,80	4,42
15			XVI	P. 74	Essigester	150—151°	65,17	4,82	4,47		65,44	5,05	4,68
16	Z-GlyO—		VII	S. 78	Äthanol-Wasser	109°	65,84	6,14	8,53		65,83	5,89	8,43
17	Z-GlyO—		VIII	S. 81	CCl ₄	94°	65,80	4,55	9,03		65,60	4,52	8,87
18			XVIII	P. 45	Benzol	142—143°	68,56	4,32	10,00		68,85	4,45	9,82

²⁷⁾ T. C. Chadha, H. S. Mahal & K. Venkataraman, J. chem. Soc. 1933, 1459. ²⁸⁾ A. W. Hofmann, Ber. deutsch. chem. Ges. 12, 1371 (1879).

Tabelle 3 (Schluss).

Nr.	Ester		Verw. Sulfid oder Phosphit	Methode Ausbeute %	Kristallisation aus	Smp. ° C	Analyse							
	RCOO—	R'					ber. %			gef. %				
							C	H	N	an- dere	C	H	N	an- dere
19	Z-Leu-PheO— (L, D)		VIII	S. 76	Methanol	160°			8,18				8,11	
20	Z-GlyO—		IX	S. 97	Äthanol	133°			3,85	S 8,92			3,99	S 8,92
21	 CONHCH ₂ COO—		XIX	P. 64	Äthanol	156°			4,20	S 9,62			4,09	S 9,59
22	 COO—		X	S. 60	Äthanol	148—150°								
23	Z-GlyO—		X XX	S. 98 P. 91	Äthanol	124—125°	58,18	4,27	8,48		58,41	4,21	8,57	
24	Z-LeuO— (L)		X	S. 89	Äther-Petroläther	95°	62,16	5,74	7,25		61,95	5,96	7,34	
25	Z-ValO— (L)		X	S. 85	Äther-Petroläther	63°	61,28	5,41	7,52		61,49	5,43	7,49	
26	 C ₆ H ₅ CH ₂ S CH ₂ Z-NH·CH·COO— (L)		X	S. 80	Äthanol	89 91°	61,79	4,75		0 20,58	61,56	4,51		0 20,63
27	Z-Gly·GlyO—		X	S. 76	Aceton	163—165°	55,81	4,42	10,85		55,86	4,55	10,86	
28	Z-Leu·PheO— (LD)		X	S. 33	Methanol	165—168°	65,28	5,86	7,88		65,10	5,60	7,65	

²⁹⁾ D.R.P. 43713. ³⁰⁾ M. Bodánszky, M. Szekely, E. Tömörkény & E. Weiss, Chemistry & Ind. 1955, 1517. Unser Präparat besass $[\alpha]_D^{25} = -9^\circ \pm 1^\circ$ (c = 3,92 in CHCl₃) und ergab nach alkalischer Verseifung optisch reines N-Carbobenzoxy-S-benzyl-L-cystein, $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ \pm 1^\circ$ (c = 3,91 in Äthanol).

Die Analysen wurden in unsren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* ausgeführt.

SUMMARY.

Two new methods for preparing carboxylic acid aryl esters are presented. They consist in reacting the carboxylic acid with (a) aryl sulfites or (b) aryl phosphites in the presence of pyridine. A possible mechanism of the sulfite method is discussed.

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

47. Biologische Abbauversuche III¹⁾. Über die Synthese einiger Glutarsäureimide²⁾

von **K. Hoffmann, J. Kehrle und H. J. Schmid.**

Herrn Prof. Dr. *Rolf Meier* zum 60. Geburtstag gewidmet.

(24. I. 57.)

In früheren Mitteilungen¹⁾³⁾⁴⁾ über den Stoffwechsel von Glutarimid-Derivaten haben wir u. a. über den biologischen Abbau von α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid („Doriden“⁵⁾) (I) berichtet. Auf Grund der Tatsache, dass diese Verbindung therapeutisches Interesse aufweist⁶⁾ und sich schon seit einiger Zeit als Schlafmittel bewährt hat, erscheint eine besonders sorgfältige Abklärung ihres biologischen Abbaumechanismus wünschenswert⁷⁾.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Abklärung der Struktur der Zwischen- und Endprodukte des biologischen Abbaus von I leisten. Ferner werden Synthese und chemische Eigenschaften einiger der vermuteten biologischen Zwischenprodukte beschrieben.

Wie in früheren Mitteilungen bereits berichtet wurde, lässt sich aus dem Harn von Menschen oder Hunden, welche grössere Mengen Doriden eingenommen haben, zu einem geringen Prozentsatz α -Phenylglutarimid (VII) isolieren³⁾. Der Rest des eingenommenen Doridens wird in Form eines Paarungsproduktes mit Glucuronsäure praktisch

¹⁾ II. Mitteilung: *J. Kehrle & K. Hoffmann*, *Helv.* **39**, 767 (1956).

²⁾ 16. Mitteilung über Alkylennimin-Derivate; 15. Mitt. vgl. Fussnote 1.

³⁾ *J. Kehrle & K. Hoffmann*, *Experientia* **XII**, 21 (1956).

⁴⁾ *F. Gross, K. Hoffmann, J. Kehrle & J. Tripod*, *Verh. Naturf. Ges. Basel* **67**, 479 (1956).

⁵⁾ Geschützter Markenname; chemische Kurzbezeichnung: Glutethimid.

⁶⁾ *F. Gross, J. Tripod & R. Meier*, *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 305 (1955).