

- [8] D. HAUSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **47**, 1961 (1966).
- [9] K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 354 (1963); K. HEUSLER & J. KALVODA, *Tetrahedron Letters* **1963**, 1001; *Helv.* **46**, 2732 (1963).
- [10] J. D. BACHA & J. K. KOCHI, *J. org. Chemistry* **30**, 3272 (1965).
- [11] A. BOWERS, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1299; A. BOWERS, E. DENOT, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* **27**, 1862 (1962).
- [12] K. HEUSLER, vgl. eine spätere Mitteilung.
- [13] V. M. MICOVIĆ & M. LJ. MIHAJOVIĆ, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 970 (1952); M. LJ. MIHAJOVIĆ, Z. MAKSIMOVIĆ, D. JEREMIĆ, Z. ČEKOVIĆ, A. MILANOVIĆ & LJ. LORENC, *Tetrahedron* **21**, 1395 (1965).
- [14] R. E. PARTCH, *Tetrahedron Letters* **1964**, 3071; R. E. PARTCH & J. MONTHENY, *ibid.* **1967**, 4427.
- [15] M. SZWARC, «Peroxide Reaction Mechanisms», p. 153, J. O. EDWARDS Ed., Interscience Publ., New York, London 1962.
- [16] P. D. BARTLETT & R. HIATT, *Journ. Amer. chem. Soc.* **80**, 1398 (1958).
- [17] C. RÜCHHARDT, *Fortschr. chem. Forschung* **6**, 251 (1966).
- [18] C. WALLING, «Free Radicals in Solution», p. 493, J. Wiley & Sons, New York 1967.
- [19] R. W. KISER, «Tables of Ionisation Potentials», U.S. Atomic Energy Comm. TID-6142 (1960).
- [20] C. WALLING & A. PADWA, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1593 (1963).
- [21] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **52**, in Vorbereitung (1969).

## 156. Über die Synthese von 2-(*p*-Biphenylyl)-isopropoxy carbonyl-(Bpoc)-Aminosäuren und den Zerfall von Aralkyl-phenyl-carbonaten

von P. Sieber und B. Iselin

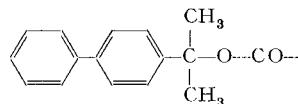
Entwicklungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung

(23. VI. 69)

**Summary.** The syntheses of a number of new Bpoc-amino acids and the preparation of some activated esters of Bpoc-amino acids are described. In recent work on the total synthesis of calcitonin hormones the Bpoc residue has been found to be very useful for the selective protection of  $\alpha$ -amino groups of complicated intermediate peptide fragments.

The reagent preferentially used for the introduction of the Bpoc group into amino acids, [2-(*p*-biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-carbonate (I), is stable at 0°, but undergoes at higher temperatures a decomposition which is accelerated by phenol. Based on the reaction products formed – [2-(*p*-biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-ether (II), 2-(*p*-biphenylyl)-propene (III), and phenol – a scheme is proposed for this thermal decomposition, and the possibility of a correlation between the stability of carbonates  $R_3C-O-CO-OC_6H_5$  and the rate of the acidolytic cleavage of urethanes  $R_3C-O-CO-NHR'$  depending on the substituents R is discussed.

Im Verlaufe einer Untersuchung über Aralkyloxycarbonyl-Aminoschutzgruppen [1], die sich neben anderen säurelabilen Schutzgruppen, z. B. dem *t*-Butyloxycarbonyl (Boc)<sup>1</sup>-Rest [2], leicht und selektiv abspalten lassen, haben wir die Gruppe



<sup>1</sup>) Abkürzungen nach IUPAC-IUB Tentative Rules, *Biochemistry* **5**, 2485 (1966); weitere Abkürzungen: s. exper. Teil.

für Peptidsynthesen ausgewählt [3]. In der Zwischenzeit ist die Eignung der Aminoschutzgruppe 2-(*p*-Biphenylyl)-isopropylloxycarbonyl (Bpoc)<sup>2)</sup> für den Aufbau von grösseren Peptiden bei den Synthesen von  $\alpha$ -Thyrocyclitonin [4] und Calcitonin M [5] bestätigt worden. Die nach verschiedenen Methoden (Azidkupplung, gemischte Anhydride [6], Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid [7]) hergestellten Bpoc-Peptide wurden meist in kristalliner Form erhalten. Auch die Abspaltung der Bpoc-Gruppe mit schwachen Säuren<sup>3)</sup> unter den in [3] angegebenen Bedingungen erfolgte mit der erwarteten hohen Selektivität in der Gegenwart von anderen, zum Schutz der Seitenkettenfunktionen verwendeten säurelabilen Schutzgruppen ( $-\text{OBu}^t$ ,  $\text{Bu}^t$ ).

In der vorliegenden Mitteilung sind die bisher noch nicht bekannten Bpoc-Derivate von Ala, Gln, Ile, Ser, Thr und Thr( $\text{Bu}^t$ ) beschrieben, die entweder direkt in kristalliner Form, meist aber als kristalline Salze mit Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin isoliert wurden<sup>4)</sup>. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind in Tabelle 3 (S. 1530) zusammengefasst.

Auch die Darstellung aktivierter Ester von Bpoc-Aminosäuren nach der klassischen Methode mittels Dicyclohexylcarbodiimid [6] oder nach dem kürzlich beschriebenen Verfahren von FUJINO & HATANAKA [8] durch Umesterung von Trichloressigsäure-estern gelingt ohne Schwierigkeiten (siehe exper. Beispiele).

Als Methode zur Einführung der Bpoc-Schutzgruppe in Aminosäuren hat sich der Umsatz von [2-(*p*-Biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat («Bpoc-phenylester», I) mit Benzyl-trimethyl-ammonium («Triton B»)-Salzen von Aminosäuren (Methode C in [3]) als besonders geeignet erwiesen. Im Verlaufe unserer Arbeiten stellten wir jedoch fest, dass das als Reagens verwendete [2-(*p*-Biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat (I) eine Tendenz zur Zersetzung aufweist. Die Verbindung ist zwar bei 0° über Monate beständig<sup>5)</sup>, zersetzt sich aber innert weniger Tage beim Stehen bei Raumtemperatur, wobei als Hauptprodukt [2-(*p*-Biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-äther (II)<sup>6)</sup> entsteht. Als weitere Zersetzungsprodukte lassen sich im NMR.-Spektrum 2-(*p*-Biphenylyl)-propen (III) (zum Vergleich nach [9] hergestellt) und am Geruch die Anwesenheit von Phenol feststellen.

Wir nehmen an, dass der Zerfall entsprechend der bekannten thermischen Zersetzung von Alkyl- oder Aralkyl-chlorocarbonaten  $\text{R}-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl} \rightarrow \text{RCl} + \text{CO}_2$  (siehe

<sup>2)</sup> Wir sind von verschiedenen Seiten darauf aufmerksam gemacht worden, dass die damals gewählte Bezeichnung 2-(*p*-Diphenyl)-isopropylloxycarbonyl- («Dpoc») den Nomenklaturregeln nicht entspricht und entweder durch 1-(*p*-Biphenylyl)-1-methyl-äthoxycarbonyl- oder 2-(*p*-Biphenylyl)-isopropylloxycarbonyl- ersetzt werden sollte. Wir bevorzugen die letztere chemische Bezeichnung und als Abkürzung «Bpoc». – Wir danken Herrn Prof. J. RUDINGER und Herrn Dr. RUHEMANN, Mitglied der Redaktion der Liebigs Annalen der Chemie, für ihre Anregungen.

<sup>3)</sup> Die Abspaltung der Bpoc-Gruppe mit starken Säuren, wie Trifluoressigsäure, sollte vermieden werden, da einzelne Aminosäurereste (speziell Tryptophan und Tyrosin) durch das bei der Spaltung auftretende (*p*-Biphenylyl)-dimethyl-carbonium-Ion Veränderungen erfahren.

<sup>4)</sup> Die Firma FLUKA AG, Buchs, hat (unter CIBA-Patentlizenz) die Herstellung von Bpoc-Aminosäuren in Form ihrer stabilen Salze in ihr Fabrikationsprogramm aufgenommen.

<sup>5)</sup> Nach persönlichen Mitteilungen aus anderen Laboratorien zersetzte sich das Carbonat I auch bei 0° relativ rasch. Möglicherweise hängt dessen Stabilität zusätzlich von dem Reinheitsgrad des als Ausgangsmaterial verwendeten (*p*-Biphenylyl)-dimethyl-carbinols und des daraus hergestellten Carbonats I ab.

<sup>6)</sup> Wir verdanken Herrn Dr. W. RITTEL die Identifikation dieser Verbindung, die im Gegensatz zum Carbonat I im IR.-Spektrum keine Carbonylbande aufweist.

z. B. [10]), die als heterolytische Fragmentierung klassifiziert werden kann (Übersicht: [11]), nach dem im Zerfallsschema angegebenen Weg abläuft.

Die Verfolgung des Zerfalls geschah einerseits durch alkalische Hydrolyse des unveränderten Carbonats I und titrimetrische Bestimmung des gebildeten  $\text{CO}_2$  (als  $\text{NaHCO}_3$ ), andererseits durch Integration der NMR.-Signale der  $\text{CH}_3$ -Protonen von II ( $\delta = 1,73$ ) und III ( $\delta = 2,17$ ), die sich gut von denen des Ausgangsmaterials ( $\delta = 1,91$ ) unterscheiden. Diese letztere Bestimmungsmethode erlaubte zudem die Angabe des Verhältnisses der Komponenten I, II und III (s. Tabelle 1).

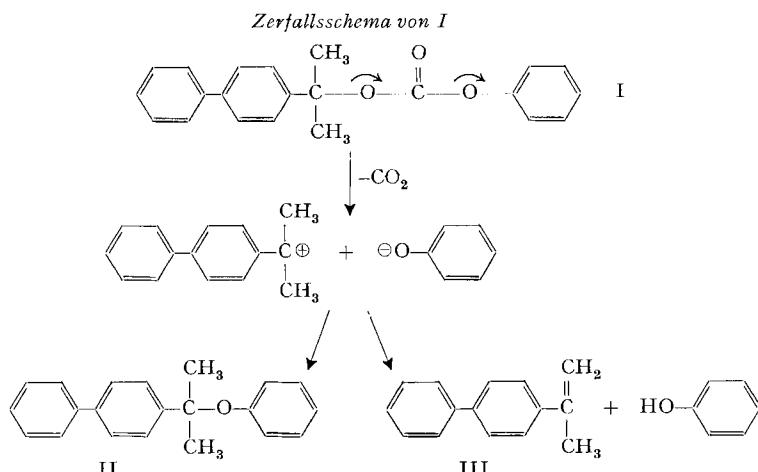


Tabelle 1. Stabilität von [2-(p-Biphenylyl)-isopropyl]-phenylcarbonat (I) unter verschiedenen Bedingungen

Stabilitätsprüfung	Temp.	Zeit	Produkte %	I	II	III
a) In fester Form:						
1. Verschlossen	0°	10 Monate	100	0	0	
2. Verschlossen	RT. <sup>a)</sup>	7 Tage	0	80–90	10–20	
3. Offen <sup>b)</sup>	RT.	50 Tage	60–65	30–35	5–10	
4. Verschlossen	45°	17 Std.	0	nicht bestimmt		
5. Offen	120°	1/2 Min.	0	30	70	
b) In Lösung:						
6. 0,1M in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	RT.	42 Tage	70	nicht bestimmt		
7. desgl.	45°	6 Tage	0	40	60	
8. desgl. + 0,1 Äqu. Phenol	RT.	30 Tage	0	nicht bestimmt		
9. desgl. + 0,5 Äqu. Phenol	RT.	15 Tage	0	65–70	30–35	

<sup>a)</sup> Raumtemperatur 20–25°.

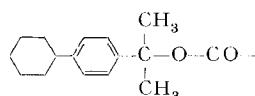
<sup>b)</sup> In Vergleichsversuchen wurde festgestellt, dass Phenol unter diesen Bedingungen absublimiert.

Aus den in Tabelle 1 zusammengefassten Resultaten über die Stabilität des Carbonats I geht hervor, dass die Zersetzung stark temperaturabhängig ist<sup>7)</sup> (Versuche a: 1, 2, 4, 5 und b: 6, 7) und in Lösung durch Zugabe von Phenol beschleunigt wird (Ver-

<sup>7)</sup> In Vergleichsversuchen wurde festgestellt, dass Bpoc-Aminosäuren thermostabiler sind; so war z. B. Bpoc-Leu-OH erst nach Erhitzen auf 130° während etwa 30 Min. völlig zersetzt unter Bildung von ca. 60% Leucin und drei nicht identifizierten Nebenprodukten.

suche b: 6, 8, 9). Dies erklärt wohl den in mehrfach wiederholten Versuchen (in Anwesenheit oder Ausschluss von Feuchtigkeit) festgestellten überraschenden Befund (Versuche a: 2, 3), dass der Zerfall von kristallinem I in geschlossenen Gefäßen rascher erfolgt (Akkumulation des bei der Zersetzung zu III auftretenden Phenols gemäß Zerfallsschema) als bei offener Lagerung (Absublimieren des Phenols). Wir vermuten, dass Phenol eine der Sauerstoff-Funktionen des Carbonats zu protonieren vermag und damit eine acidolytische Spaltung ( $A_{AL}$ -1-Mechanismus entsprechend Schema 1 in [1]) auslöst, die der thermischen Fragmentierung überlagert ist.

In Erweiterung unserer früheren Untersuchungen über selektiv spaltbare Schutzgruppen haben wir auch den 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-isopropylloxycarbonyl-Rest



untersucht und nach den in [1], bzw. [3] beschriebenen Methoden in Aminosäuren eingeführt. Die acidolytische Spaltung dieser Schutzgruppe in 80-proz. Essigsäure erfolgt etwas rascher ( $k_1 = 3,7 \text{ Std.}^{-1}$  für das Glycinäthylester-Derivat) als diejenige des Boc-Restes ( $k_1 = 1,4 \text{ Std.}^{-1}$ ). Das aus dem etwas schwer zugänglichen Ausgangsmaterial (4-Cyclohexyl-phenyl)-dimethyl-carbinol [12]<sup>8</sup>) hergestellte Phenylcarbonat ist jedoch noch instabiler (siehe Tabelle 2) als das Carbonat I.

Ein Vergleich mehrerer Carbonate vom Typ  $\text{R}_3\text{C-O-CO-OC}_6\text{H}_5$  zeigt, dass ihre Stabilität stark von den Substituenten R abhängig ist<sup>9</sup>), und zwar in dem Sinne, dass

Tabelle 2. Acidolytische Spaltgeschwindigkeit von Urethanen und thermische Stabilität von Carbonaten

R	Spaltung von Urethanen $\text{R-O-CO-NHCH}_2\text{COOEt}$ in 80-proz. AcOH	$k_1 (\text{Std.}^{-1})$	Stabilität von Carbonaten $\text{R-O-CO-OC}_6\text{H}_5$ in fester Form
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$5 \cdot 10^{-4}$	1 [1]	stabil bei Raumtemperatur [2a]
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	1,4	3000 [1]	stabil bei 0° instabil bei Raumtemperatur
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3,7	8000	instabil bei 0°
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	5,6	11 000 [1]	sehr zerstreichlich [1]

<sup>8)</sup> Wir danken Herrn Dr. E. SURY für die Herstellung dieser Verbindung aus 4-Cyclohexyl-acetophenon durch Umsatz mit Methylmagnesiumjodid.

<sup>9)</sup> Bei der Einführung verschiedener Aralkyloxycarbonyl-Schutzgruppen (nach Methode C [3]) stellten wir fest, dass mit sinkender Stabilität der Carbonate auch die Ausbeute bei deren Umsatz mit Aminosäuren abnimmt.

die thermische Fragmentierung um so leichter erfolgt, je stabiler das aus der elektrofugen Austrittsgruppe<sup>10)</sup> R<sub>3</sub>C gebildete Kation R<sub>3</sub>C<sup>+</sup> ist (wie bei der Zersetzung von Aralkyl-chlorcarbonaten [10] und Aralkyl-thiocarbonaten [13]). Auch die acidolytische Spaltung von Urethanen R<sub>3</sub>C–O–CO–NHR' wird, wie wir früher gezeigt haben [1], durch die Bildung eines stabilen Kations begünstigt. Es besteht somit eine gewisse Parallelie zwischen thermischer Instabilität von Carbonaten und acidolytischer Spaltgeschwindigkeit von entsprechenden Urethanen, wie dies aus der Gegenüberstellung in Tabelle 2 hervorgeht.

Für Peptidsynthesen geeignete selektiv spaltbare Aralkyloxycarbonyl-Aminoschutzgruppen sollten demnach nicht nur acidolytisch rasch spaltbar sein, sondern auch mittels relativ stabiler Reagentien in Aminosäuren eingeführt werden können. Die Bpoc-Gruppe erfüllt diese Anforderungen (wenn das Carbonat I bei tiefer Temperatur gelagert wird) und hat sich, wie eingangs erwähnt, bei der Synthese von grösseren Peptiden als selektiv spaltbare Aminoschutzgruppe bewährt.

### Experimenteller Teil

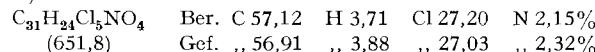
Die Smp. wurden im Smp.-Apparat nach Dr. TOTTOLI (Firma W. Büchi, Flawil) bestimmt und nicht korrigiert. Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60-Spektrographen in dauerhaftem Chloroform aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ-Werten angegeben, bezogen auf internes (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si (δ = 0); s (Singlett), m (Multiplett). Titrationen wurden mit dem Autotitrator der Firma RADIOMETER, Copenhagen, durchgeführt. Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden auf ANTEC-Wegwerfsplatten (Kieselgel PF 254 MERCK) ausgeführt. Die Anfärbung der Platten erfolgte mit REINDEL-HOPPE-Reagens oder spezifischen Farbreaktionen in der Ausführung nach [14]. Abkürzungen: LM. = Lösungsmittel, MeOH = Methanol, EtOH = Äthanol, s-BuOH = sec-Butanol, EE = Essigester, Chf = Chloroform, PAe = Petroläther, DMF = Dimethylformamid, W = Wasser, AcOH = Eisessig, CHA = Cyclohexylamin, DCHA = Dicyclohexylamin, DCCI = Dicyclohexylcarbodiimid.

1. 2-(p-Biphenylyl)-isopropyloxycarbonyl(Bpoc)-Aminosäuren und aktivierte Ester. – 1.1. Die in Tabelle 3 aufgeführten Bpoc-Aminosäuren wurden durch Umsatz des Carbonats I mit «Triton B»-Salzen der Aminosäuren hergestellt (Methode C in [3]).

1.2. Bpoc-glycin-p-nitrophenylester: Eine Lösung von 3,13 g (10 mMol) Bpoc-Gly-OH und 1,67 g (12 mMol) p-Nitrophenol in 40 ml warmem EE wurde bei 0° mit 2,16 g (10,5 mMol) DCCI versetzt und über Nacht bei 0° gerührt. Nach Abfiltrieren des Dicyclohexylharnstoffs wurde im Vakuum eingedampft, in Methylchlorid gelöst und bei 0° zweimal mit verdünnter Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des LM. wurde der Rückstand in 10 ml EE gelöst und mit 40 ml Hexan zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 3,8 g (88% d. Th.) Bpoc-Gly-ONp vom Smp. 116–117° (Zers.).



1.3. Bpoc-L-phenylalanin-pentachlorphenylester: Eine Lösung von 585 mg (1 mMol) Bpoc-Phe-OH · DCHA [3] in 4 ml DMF wurde bei 0° mit 412 mg Trichloressigsäure-pentachlorphenylester [8] (1 mMol) versetzt und 30 Min. bei 0° gerührt. Das nach Fällen mit W erhaltenen Rohprodukt wurde mit EtOH zerrieben, wobei Kristallisation eintrat. Es wurden 410 mg (63%) Bpoc-Phe-pentachlorphenylester erhalten. Zur Analyse wurde aus EtOH umkristallisiert. Smp. 124–125° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  (c = 1, Chf).



<sup>10)</sup> Die nucleofuge Abgangsgruppe O-Arylscheint die Stabilität von Carbonaten ebenfalls zu beeinflussen, da die p-Nitrophenylgruppe in R<sub>3</sub>C–O–CO–OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–NO<sub>2</sub>(p) eine erhöhte Zersetzungstendenz bewirkt. Die gegenseitige Wechselwirkung von elektrofugen und nucleofugen Gruppen auf die Stabilität (wie sie auch bei Aralkyl-thiocarbonaten festgestellt worden ist [13]) zeigt sich z. B. darin, dass Boc–OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–NO<sub>2</sub>(p) [2c] relativ beständig ist, während Bpoc-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–NO<sub>2</sub>(p) experimentell nicht fassbar ist.

Tabelle 3. Eigenschaften von 2-(*p*-Biphenylyl)-isopropoxy carbonyl (*Bpoc*)-Aminosäuren

Aminosäure- derivat Elementar- formel	Mol.- Gew.	Aus- beute %	Smp. <sup>a)</sup> (LM.)	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c = 1) MeOH	Analyse oben Ber., unten Gef.	DC. <sup>b)</sup> Rf		
Gly <sup>c)</sup> <chem>C18H19NO4</chem>	313,3	72 <sup>d)</sup> EE	142–143° (Zers.) 139–140° (Zers.)	— — 3° <sup>e)</sup>	68,99 68,88 69,70 69,60	6,11 6,02 6,47 6,62	4,47 4,38 4,28 4,09	0,3
Ala <sup>c)</sup> <chem>C19H21NO4</chem>	327,4	71 <sup>e)</sup> Äther-PAe	139–140° (Zers.)	— 2°	71,52 71,30	7,37 7,38	3,79 3,98	0,3
Ile <sup>c)</sup> <chem>C22H27NO4</chem>	369,5	68 <sup>d)</sup> MeOH-W	225–240° (Zers.)	+ 5°	67,85 67,42	7,75 7,66	6,33 6,30	0,49
Ser. CHA <chem>C25H34N2O5</chem>	442,5	72 EtOH	152–152,5° (Zers.)	+ 1°	68,39 68,34	7,95 7,87	6,14 6,24	0,31
Thr. CHA <chem>C26H36N2O5</chem>	456,6	63 MeOH-EE	168–170° (Zers.)	+ 7°	68,39 70,28	7,75 8,65	6,33 5,46	0,32
Thr(Bu <sup>t</sup> )·CHA <chem>C30H44N2O5</chem>	512,7	66 Chf-Hexan	183–184° (Zers.)	+ 7°	70,53	8,63	5,43	0,47
Gln. DCHA <chem>C33H47N3O5</chem>	565,7	56 <sup>d)</sup> Aceton-PAe	107–110° (Zers.)	+ 7°	70,06 69,77	8,37 8,60	7,43 7,34	0,25

<sup>a)</sup> Die Smp. sind stark abhängig von der Aufheizgeschwindigkeit, z. B. Bpoc-Pro-OH·DCHA ([3], Tab. 2) Smp. 173–175° bei langsamem, Smp. 145–147° bei raschem Aufheizen.

<sup>b)</sup> System: *s*-BuOH-3-proz. Ammoniak 70:30.

<sup>c)</sup> Die freien Bpoc-Aminosäuren sind etwas weniger stabil als ihre Salze.

<sup>d)</sup> Diese Versuche verdanken wir den Herren Dr. RINIKER, Dr. RITTEL und EISLER.

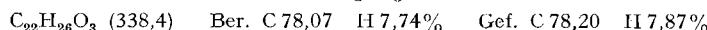
<sup>e)</sup> Als DCHA-Salz, Smp. 133–135° (Zers.).

## 2. 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-isopropoxy carbonyl-Aminosäurederivate:

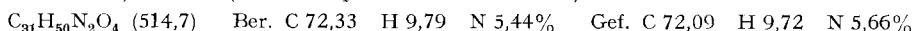
2.1. 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-isopropoxy carbonyl-glycin-äthylester: Hergestellt aus (4-Cyclohexyl-phenyl)-dimethyl-carbinol [12] (vgl. Fussnote 8) und Isocyanatessigester nach der in [1] angegebenen Methode. Öl, Rf 0,3 (Chf); Ausbeute 95%; Gehalt (bestimmt wie in [1]): 75%.

Spaltung mit 80-Vol.-proz. AcOH bei 25°:  $k_1 = 3,7 \text{ Std.}^{-1}$ ; 50% Spaltung in 11 Min. (Ausführung wie in [1]).

2.2. [2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat: Hergestellt nach Vorschrift für [2-(*p*-Biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat [3]. Das Rohprodukt wurde in Aceton bei Raumtemperatur gelöst, die Lösung eingeengt und mit EtOH zum Kristallisieren gebracht, Smp. 61–64° (Zers.); 53% Ausbeute. Zur Analyse wurde nochmals gleich umkristallisiert, Smp. 65–66° (Zers.). Die Substanz ist sehr zersetzblich, auch wenn bei 0° gelagert.



2.3. 2-(4-Cyclohexyl-phenyl)-isopropoxy carbonyl-L-alanin: Hergestellt aus L-Alanin und dem oben beschriebenen Carbonat nach Methode C in [3]. Das Produkt wurde als DCHA-Salz isoliert, Ausbeute 58%. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert, Smp. 152–153° (Zers.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = −3° (c = 2, MeOH); Rf 0,35 (*s*-BuOH-3-proz. Ammoniak 70:30).



3. [2-(*p*-Biphenylyl)-isopropyl]-phenyl-carbonat (I) und Zersetzungsprodukte. – 3.1. Das Carbonat I zeigt im NMR.-Spektrum folgende Signale:  $\delta = 1,91 \text{ s/6H } [(\text{CH}_3)_2\text{C}]$ , 7,0–7,7 m/14H (aromatische H); IR.-Spektrum: Carbonylbande bei 1768 cm<sup>−1</sup> (in Methylenechlorid). Titrimetrische Gehaltsbestimmung: ca. 10 mg I wurden genau eingewogen, in 2 ml Dioxan bei 50° gelöst, mit 0,40 ml 0,1N NaOH und 1 ml W versetzt und 30 Min. verschlossen bei 50° belassen. Darauf wurde mit 0,1N HCl zurücktitriert. Die Differenz zwischen dem 1. und 2. Umschlag entspricht dem Gehalt an I. Die Ergebnisse waren nur bei hohen Gehalten an I genau.

3.2. [2-(*p*-Biphenyl)-*isopropyl*]-*phenyl*-äther (*II*): Aus einer vollständig zersetzen Charge von **I** durch mehrmaliges Umkristallisieren aus MeOH isoliert. Smp. 102–104°. NMR.:  $\delta = 1,73 \text{ s}/6\text{H}$  [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}<$ ], 6,6–7,7  $m/14\text{H}$  (aromatische H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$  (288,4) Ber. C 87,46 H 6,99 O 5,55% Gef. C 87,44 H 6,95 O 5,68%

3.3. 2-(*p*-Biphenyl)-*propen* (*III*): Nach MOWRY *et al.* [9] hergestellt. Smp. 119–120°. NMR.:  $\delta = 2,17 \text{ m}/3\text{H}$  (=CH<sub>3</sub>), 5,10  $m/1\text{H}$  (=CH<sub>2</sub>), 5,42  $m/1\text{H}$  (=CH<sub>2</sub>), 7,25–7,7  $m/9\text{H}$  (aromatische H).

Die Ausführung spezieller Analysen verdanken wir den Herren Dr. PADOWETZ, Dr. HÜRZELER, Dr. FUHRER und VON ARX.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. SIEBER & B. ISELIN, Helv. 51, 614 (1968).
- [2] a) L. A. CARFINO, J. Amer. chem. Soc. 79, 98, 4427 (1927); b) F. C. Mc KAY & N. F. ALBERTSON, *ibid.* 79, 4686 (1957); c) G. W. ANDERSON & A. C. McGREGOR, *ibid.* 79, 6180 (1957); d) R. SCHWYZER, P. SIEBER & H. KAPPELER, Helv. 42, 2622 (1959).
- [3] P. SIEBER & B. ISELIN, Helv. 51, 622 (1968).
- [4] W. RITTEL, M. BRUGGER, B. KAMMER, B. RINIKER & P. SIEBER, Helv. 51, 924 (1968); B. RINIKER, M. BRUGGER, B. KAMMER, P. SIEBER & W. RITTEL, Helv. 52, 1058 (1969); B. KAMMER & W. RITTEL, Helv. 52, 1074 (1969).
- [5] P. SIEBER, M. BRUGGER, B. KAMMER, B. RINIKER & W. RITTEL, Helv. 51, 2057 (1968).
- [6] E. SCHRÖDER & K. LÜBKE, «The Peptides», Vol. I, Academic Press, New York 1965.
- [7] F. WEYGAND, D. HOFFMANN & E. WÜNSCH, Z. Naturforsch. 21b, 426 (1966).
- [8] M. FUJINO & C. HATANAKA, Chem. pharmaceut. Bull. 16, 929 (1968).
- [9] D. T. MOWRY, J. DAZZI, M. RENOLL & R. W. SHORTRIDGE, J. Amer. chem. Soc. 70, 1916 (1948).
- [10] K. B. WIBERG & T. M. SHRYNE, J. Amer. chem. Soc. 77, 2774 (1955); D. N. KEVILL & F. L. WEITL, *ibid.* 90, 6416 (1968).
- [11] C. A. GROB & P. W. SCHIESS, Angew. Chem. 79, 1 (1967).
- [12] I. N. NOVIKOV, A. M. ANTONOVA, R. I. ZHILINA, R. P. FURTICHEVA, V. P. SHATALOV & S. V. ZAVGORODNIJ, Ž. obšč. Chim. 32, 2954 (1962), bzw. J. gen. Chemistry USSR (englisch) 32, 2907 (1962).
- [13] J. L. KICE, R. A. BARTSCH, M. A. DANKLEFF & S. L. SCHWARTZ, J. Amer. chem. Soc. 87, 1734 (1965).
- [14] E. VON ARX & R. NEHER, J. Chromatogr. 12, 329 (1963).

---

#### 157. *Δ*<sup>1</sup>-*p*-Menthens-9-al, ein Bestandteil des bulgarischen Rosenöls

von G. OHLOFF, W. GIERSCH und K. H. SCHULTE-ELTE

FIRMENICH & CIE, Laboratoire de Recherche, Genève

und E. SZ. KOVATS

Institut de Chimie-physique de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Lausanne

(24. VI. 69)

**Zusammenfassung.** Als einer der Bestandteile des riechenden Prinzips vom bulgarischen Rosenöl wurde (+)-*Δ*<sup>1</sup>-*p*-Menthens-9-al erkannt. Seine Stereochemie wurde zusammen mit einer Reihe verwandter Verbindungen festgelegt. **2**, **8** und **10** besitzen danach die 4*R*, 8*R*-Konfiguration, während die Chiralitätszentren der Verbindungen **3**, **9** und **11** mit 4*R*, 8*S* bezeichnet werden müssen. Demzufolge konnte für **4**, **5**, **12** und **14** die 8*R*-, für **6**, **7**, **13** und **15** die 8*S*-Konfiguration abgeleitet werden.

Mit dem Nachweis von Rosenoxid [1] und Rosenfuran [2] im bulgarischen Rosenöl (*Rosa damascena* MILL.) hat die Untersuchung jener Spurenkomponenten begonnen,