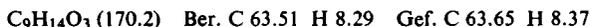
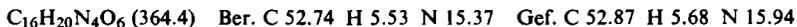


kristallin erstarrt. Zur Analyse wird in wenig Äther gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt; farblose Kristalle vom Schmp. 77–78°.



2.4-Dinitro-phenylhydrizon des Methylesters von IVa: Gelbe Nadeln aus Methanol vom Schmp. 103–104°.



1-Methyl-cyclohexanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (IVb): 16 g *IVa*, 60 ccm Äthanol, 120 ccm Benzol und 1 ccm konz. Schwefelsäure werden 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung neutral gewaschen, anschließend mit Wasser geschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Ausb. 12.5 g (65% d. Th.), Sdp._{0.2} 103 bis 104°.



3-Keto-10-methyl-2.3.4.5.6.7.8.10-oktahydro-cinnolin (V): Zu einer Lösung von 1.6 g *IVa* in 15 ccm Äthanol gibt man 3 ccm 85-proz. *Hydrazinhydrat* und erhitzt 4 Stdn. unter Rückfluß. Beim Abkühlen der klaren Lösung kristallisiert die Verbindung in großen, farblosen Nadeln aus; durch Einengen der Mutterlauge erhält man weitere Kristalle. Ausb. 1.1 g (72% d. Th.); aus heißem Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 173–174°.



FRIEDRICH CRAMER, KLAUS PAWELZIK und FRIEDER W. LICHTENTHALER

Imidoester, II¹⁾

Die Reaktion von Imidoestern mit Säuren (Pinner-Spaltung)

Aus den Chemischen Instituten der Universitäten Heidelberg und Cambridge (England)*)
(Eingegangen am 16. April 1958)

Alkyl-trichloracetimidate (Ia) reagieren so rasch mit Säuren, daß normalerweise keine Imidoester-Salze II zu fassen sind, sondern sofort Spaltung in Alkylester und Trichloracetamid eintritt. Auf diese Weise werden Alkylchloride und -fluoride und Carbonsäure- und Phosphorsäureester dargestellt. Die Reaktion eignet sich zur Darstellung gemischter Phosphorsäureester vom Typ $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{OR}'$; der Mechanismus wird diskutiert.

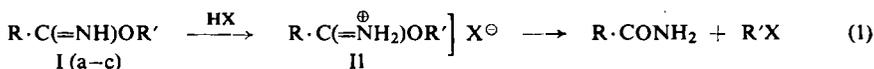
Die PINNER-Spaltung²⁾ besteht im Zerfall eines Imidoester-Salzes zu Säureamid und Alkylester, wobei der Alkylrest des Imidsäureesters das Anion der salzbildenden Säure alkyliert.

*¹⁾ Begonnen während eines Studienaufenthaltes in Cambridge 1953/54.

¹⁾ I. Mittell.: F. CRAMER, K. PAWELZIK und H. J. BALDAUF, Chem. Ber. 91, 1049 [1958]; vorläufige Mittell.: Angew. Chem. 68, 649 [1956].

²⁾ A. PINNER, Die Imidoäther und ihre Derivate, Berlin 1892.

Die Reaktion ist bisher nur an halogenwasserstoffsauren Salzen der Imidsäureester durchgeführt worden und tritt in Abhängigkeit von Säurerest³⁾, Alkoholkomponente⁴⁾ und Lösungsmittel⁵⁾ bei verschiedenen Temperaturen ab 80° ein.



a: R = CCl₃

b: R = CCl₃, R' = C₆H₅

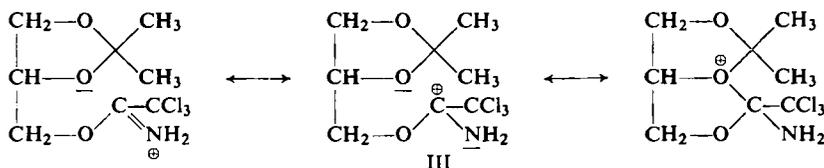
c: R = CCl₃, R' = C₅H₁₁

Es war vorauszusehen, daß Trichloracetimide (Ia) eine besonders ausgeprägte Tendenz zur Pinner-Spaltung zeigen, da in diesen Verbindungen die Bildung des Alkylkations auf zweifache Weise erleichtert wird, einmal durch die positive Ladung der Imidiniumstruktur und zum anderen durch den induktiven Effekt der drei Chloratome. Da die Verbindungen Ia durch alkalikatalysierte Anlagerung von primären, sekundären und tertiären Alkoholen an Trichloracetnitril leicht erhältlich sind¹⁾, bot sich hier die Möglichkeit einer Untersuchung der Reaktion (1) mit beliebigen Alkoholen R'OH und Säuren HX.

1. REAKTION MIT HALOGENWASSERSTOFFSÄUREN UND CARBONSÄUREN

Die Umsetzung von Ia mit Halogenwasserstoffsäuren führt auch bei -20° augenblicklich zu Alkylhalogeniden, wobei die Substitution im Falle der Imidoester von sek. oder tert. Alkoholen auch von Eliminierungen begleitet sein kann⁶⁾. Wasserfreie Fluorwasserstoffsäure reagiert ebenfalls in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Alkylfluoriden, die Reaktion bietet also eine bequeme Möglichkeit zur Darstellung der bisher schwer zugänglichen Alkylfluoride⁷⁾. Halogenwasserstoffsaurer Salze der Trichloracetimide sind nur in den Fällen beständig, in denen der nucleophile Angriff auf das Alkyl-C-Atom unmöglich gemacht ist, so im Phenyl-trichloracetimidat⁸⁾ (Ib) wegen der Schwierigkeit einer nucleophilen aromatischen Substitution und im Neopentyl-trichloracetimidat⁶⁾ (Ic) aus sterischen Gründen.

Merkwürdigerweise kann man auch das Hydrochlorid und Hydrobromid des [2.3-Isopropylidendioxy-propyl]-trichloracetimidates (III), wenigstens bei tiefen Temperaturen, fassen. Hier dürfte das Imidinium-Ion durch den benachbarten basischen Sauerstoff stabilisiert sein, so daß keine Pinner-Spaltung eintritt⁹⁾.



3) S. M. McELVAIN und J. W. NELSON, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1825 [1942].

4) C. A. MCKENZIE, G. A. SCHMIDT und L. R. WEBB, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4990 [1951].

5) S. M. McELVAIN und B. E. TATE, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2233 [1951].

6) Dissertat. H. J. BALDAUF, Univ. Heidelberg 1958.

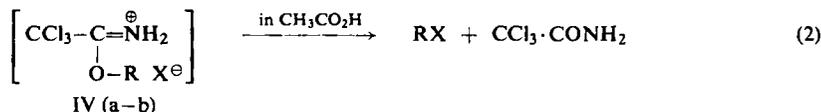
7) F. SWARTS, Bull. Cl. Sci., Acad. roy. Belgique [5] **7**, 438 [1919]; C. **1921** III, 1457; A. I. VOGEL, J. chem. Soc. [London] **1948**, 649; E. D. BERGMANN und I. SHAHAK, Chem. and Ind. **1958**, 157.

8) J. HOUBEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 2884 [1926].

9) H. MEERWEIN, P. BORNER, O. FUCHS, H. J. SASSE, H. SCHRODT und J. SPILLE (Chem. Ber. **89**, 2060 [1956]) haben analoge „Orthosäure-amide“ in Form der freien Basen dargestellt.

Ähnliches beobachtet man beim [β -Methoxy-äthyl]- und [β -Acetoxy-äthyl]-trichloracetimidat; allerdings ließen sich hier die intermediär auftretenden, nicht gut isolierbaren Hydrochloride durch Erwärmen in der normalen Weise spalten.

Während die bisher darstellbaren Imidsäureester mit Carbonsäuren nicht umgesetzt werden können, reagieren Methyl-, Äthyl- und Benzyl-trichloracetimidat mit Ameisensäure und Essigsäure zu den entsprechenden Carbonsäureestern, die in 60- bis 80-proz. Ausb. entstehen. Auf den genauen Mechanismus dieser Reaktion werden wir später eingehen⁶⁾; jedenfalls handelt es sich um eine *nucleophile* Substitution am Alkyl-C-Atom des Imidsäureesters. Nun verläuft die Reaktion aber um so leichter, je *stärker* die zugrunde liegende Säure ist; Halogenwasserstoffsäuren reagieren bei tiefen Temperaturen (-20°) und Ameisensäure bei $20-40^\circ$, die Reaktion mit Essigsäure erfordert $80-100^\circ$, es reagiert also gerade die am wenigsten nucleophilen Anionen am besten. Zusatz von Acetationen bei der Reaktion mit Essigsäure hemmt — im Gegensatz zu anderen S_N -Reaktionen — die Pinner-Spaltung, da die Essigsäure abgepuffert wird. Das erklärt sich dadurch, daß die reaktive Form das protonierte Imidiniumion ist, welches sich wegen der relativ schwachen Basizität des Stickstoffs nur mit starken Säuren in ausreichender Menge bildet. Das Kation reagiert, evtl. aus einer Oxoniumstruktur heraus, dann rasch mit dem Säure-Anion. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung erhält man aus Butyl-trichloracetimidat, welches in einem großem Überschuß Eisessig gelöst ist, beim Einleiten von Chlorwasserstoff unter Kühlung ausschließlich *Butylchlorid*. Damit ist wahrscheinlich gemacht, daß die Pinner-Spaltung unter den angewandten Bedingungen über ein Ionenpaar IVa (Gl. (2)) verläuft, also nicht über ein vollkommen ionisches „Imidoester-Salz“ II, denn sonst würde sich auch *Butylacetat* im Reaktionsablauf bilden.



a: X = Cl

b: X = (C₆H₅O)(CH₃O)P(O)O

2. REAKTION MIT SUBSTITUIERTEN PHOSPHORSÄUREN

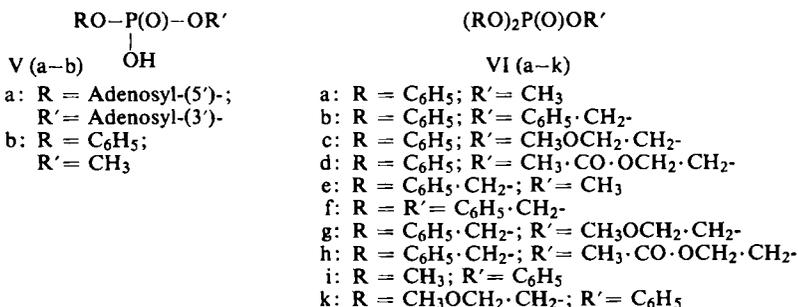
Die Pinner-Spaltung bietet eine Möglichkeit, stärkere Säuren zu verestern, wobei von den *freien* Säuren ausgegangen wird, die vom Imidsäureester alkyliert werden. Die Methode interessierte uns daher zur Darstellung von gemischten Estern der Phosphorsäure V und VI, die der Grundtyp der Nucleinsäure (z. B. Va) sind.

Nach einem ähnlichen Prinzip ist H. G. KHORANA¹⁰⁾ vorgegangen, der *N,N'*-Di-*p*-tolyl-*O*-methyl-isoharnstoff mit Dibenzylphosphat umsetzte. Phosphorsäure-dibenzylester und -diphenylester reagieren mit Trichloracetimidaten am besten in Acetonitril — Lösungsmittel hoher DK fördern die Reaktion⁵⁾ — bei 80° in einigen Stunden in befriedigenden Ausbeuten zu den entsprechenden Phosphorsäuretriestern VI. Erwartungsgemäß läßt sich Benzyl-trichloracetimidat wegen der größeren

¹⁰⁾ Canad. J. Chem. **32**, 227 [1954].

Bildungstendenz des Benzylkations schon bei Raumtemperatur zu Estern der Phosphorsäure umsetzen.

Die Tabelle im Versuchsteil zeigt die Ausbeuten an isolierten und durch Destillation gereinigten Triestern (VI a–h), wobei zu berücksichtigen ist, daß die Aufarbeitungen recht verlustreich sind. Beim Destillieren im Hochvakuum muß man sehr vorsichtig erwärmen, um stürmische Zersetzung zu vermeiden.



Die Phosphorsäure mit ihren beiden Dissoziationsstufen stellt nun ein interessantes Reagenz dar, um einen Einblick in den Chemismus der Reaktion zu gewinnen. Bei Verwendung monosubstituierter Phosphorsäuren besteht sowohl die Möglichkeit der Bildung von gemischtem Diester V als auch von Triester VI, wenn V rascher weiterreagiert, als es entsteht. Die Verhältnisse wurden mit Phosphorsäure-monophenylester am Beispiel des Methyl- und β -Methoxyäthyl-trichloracetimidates untersucht; es entstehen ausschließlich die *Triester* (VIi und VIk), und zwar auch dann, wenn ein doppelter Überschuß der zu alkylierenden Phosphorsäure verwendet wurde. Bei nicht vollständiger Reaktion ließ sich also nur Ausgangsmaterial (Monophenylphosphat) isolieren, niemals Diester V. Bei dieser Reaktion muß zunächst eine der Säuregruppen der Phosphorsäure durch Spaltung des aus Imidoester und Säure gebildeten Monosalzes alkyliert worden sein. Das hierbei entstehende Alkylphenylphosphat (Vb) tritt jedoch nur intermediär auf. Da es eine wesentlich stärkere Säure als Monophenylphosphat ist, reagiert es sofort mit noch vorhandenem Imidsäureester unter erneuter Salzbildung (IVb). Theoretisch bestünden jetzt zwei Möglichkeiten:

1. Die Ionen des Ionenpaares IV reagieren sofort miteinander nach Gl. (2), quasi intramolekular, ohne sich ganz voneinander zu trennen.
2. Die dissoziierten Anteile der beiden ursprünglichen Ionenpaare des ersten und zweiten Alkylierungsschrittes können ihre Ionen austauschen. Das stärker nucleophile Monophenylphosphat-Anion reagiert also auch mit dem im zweiten Reaktionsschritt gebildeten Imidiniumkation, und erst, wenn Monophenylphosphat verbraucht ist, tritt die Reaktion des Imidiniumkations mit dem Anion des Alkylphenylphosphats (Vb) ein.

Die zweite Möglichkeit konnte experimentell ausgeschlossen werden, denn es wurde nur Triester isoliert. Diese Tatsache zwingt zu der Annahme, daß jeweils eine sofortige Umsetzung der durch Dissoziation aus dem entsprechenden Ionenpaar entstehenden Ionen unter Bildung der Spaltprodukte eintritt; auch hier spielt also,

wie schon vorher bei der Essigsäure beschrieben, der nucleophile Charakter des Anions im Vergleich zur Acidität der Säure nur eine untergeordnete Rolle.

Wir danken Professor Sir A. TODD und Herrn Dr. R. WEBB für wichtige Ratschläge. Die Arbeit wurde von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE durch Sachbeihilfen, sowie vom BRITISH COUNCIL, London, durch ein Stipendium (an F. C.) unterstützt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Darstellung der Trichloracetimide

Alle Imidsäureester wurden durch alkalikatalysierte Anlagerung des entsprechenden Alkohols an Trichloracetonitril¹¹⁾ erhalten.

2. Reaktionen mit Halogenwasserstoffsäuren und Carbonsäuren

a) *n*-Butylchlorid: In 44 g *n*-Butyl-trichloracetimidat wurde unter guter Kühlung und Rühren langsam Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach einigen Min. trübte sich die Lösung, und Trichloracetamid begann auszukristallisieren. Nach 2–5 Std. wurde das Trichloracetamid abgesaugt, mehrmals mit kaltem Äther nachgewaschen und die Filtrate mit wäbr. Hydrogencarbonatlösung durchgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, der Äther über eine Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Sdp. 78°, Ausb. 16.5 g (89% d. Th.). Auf die gleiche Weise lassen sich andere Alkylchloride bereiten.

b) *n*-Octylfluorid: In 83 g (0.3 Mol) *n*-Octyl-trichloracetimidat wurden in einer Polyäthylenapparatur (aus handelsüblichen Schraubflaschen zusammengebaut) unter Rühren langsam 6.0 g (0.3 Mol) Fluorwasserstoff eingeleitet, der zur exakten Dosierung in einem Polyäthylenkölbchen vorkondensiert worden war. Die Reaktionswärme wurde durch Kühlung mit Wasser abgeführt, so daß sich die Mischung nicht über 50° erwärmte. Anschließend wurde zur Entfernung der noch vorhandenen Flußsäure in Äther aufgenommen, mit Wasser unterschichtet und durch portionsweise Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Nach Abtrennung der wäbr. Phase wurde 2mal ausgeäthert und der Äther aus den vereinigten Lösungen abgedampft. Aus dem Rückstand fiel beim Abkühlen reichlich Trichloracetamid aus, das vor der Destillation durch Absaugen und Nachwaschen mit kaltem Äther entfernt wurde. Bei der anschließenden Destillation wurden bei 130–260° Badtemperatur 26.8 g (68% d. Th.) rohes Octylfluorid erhalten (n_D^{20} 1.4005). Der Rückstand war Trichloracetamid, welches noch etwas Octylfluorid enthielt. Das Rohprodukt wurde unter Zusatz von etwas Kaliumcarbonat rektifiziert. Sdp. 142–143°, n_D^{20} 1.3961 (Lit.¹¹⁾: 1.3935), Ausb. 19.6 g (50% d. Th.). Die Destillation des *n*-Octylfluorids ging nicht ohne merkliche Zersetzung vor sich, die Glasapparatur wurde angeätzt. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen von SWARTS⁷⁾.

Auf die gleiche Weise können andere Alkylfluoride erhalten werden. Benzylfluorid zersetzt sich in Übereinstimmung mit der Literatur¹²⁾ beim Destillieren (145° Badtemperatur) explosionsartig.

c) [2.3-Isopropylidendioxy-propyl]-trichloracetimidat-hydrochlorid (entspr. II): In eine Lösung von 13.8 g [2.3-Isopropylidendioxy-propyl]-trichloracetimidat (III) in 40 ccm absol. Äther wurden unter Eiskühlung und Rühren langsam 2.5 g Chlorwasserstoff eingeleitet. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der rasch abgesaugt und über Kaliumhydroxyd und Di-

¹¹⁾ A. I. VOGEL, J. chem. Soc. [London] 1948, 653.

¹²⁾ C. K. INGOLD und E. H. INGOLD, J. chem. Soc. [London] 1928, 2256.

phosphorpentoxyd getrocknet wurde. Die Verbindung (11 g) ist in organischen Lösungsmitteln außer Äthanol und Dimethylformamid schwerlöslich, sie enthält ionogen gebundenes Chlor.

d) *β-Methoxy-äthylchlorid*: *β*-Methoxyäthyl-trichloracetimidat wurde durch Anlagerung des Alkohols an Trichloracetnitril (Katalysator Kalium-tetrabenzoyloxaluminat) in 84-proz. Ausbeute erhalten. Sdp.₁₄ 98–99°.



In eine Lösung von 22 g *β-Methoxyäthyl-trichloracetimidat* in 100 ccm absol. Äther wurde unter Rühren und Kühlen langsam trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Der ausgefallene weiße Niederschlag veränderte sich in siedendem Äther nicht. Der Äther wurde abdestilliert, Benzol zugegeben und 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde vom auskristallisierten *Trichloracetamid* abgesaugt und fraktioniert. Ausb. 4.5 g (45% d. Th.) *β-Methoxy-äthylchlorid*. Sdp. 90–91°. Wenn man ohne Zugabe von Benzol erwärmt, erhält man die Verbindung in 83-proz. Ausbeute.

e) *β-Acetoxy-äthylchlorid*: *β*-Acetoxyäthyl-trichloracetimidat wurde durch Anlagerung des Alkohols an Trichloracetnitril (Katalysator Kalium-tetrabenzoyloxaluminat) in 68-proz. Ausbeute erhalten. Sdp.₁₄ 130°.



In eine Lösung von 25 g *β-Acetoxyäthyl-trichloracetimidat* in 100 ccm absol. Äther wurde unter Rühren und Kühlen langsam trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Der ausgefallene weiße Niederschlag veränderte sich in siedendem Äther nicht. Nach Abdestillieren des Äthers wurden 50 ccm Benzol zugegeben und 2 Stdn. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde *Trichloracetamid* abgesaugt und das Lösungsmittel abdestilliert. Die anschließende Destillation ergab 7 g (56% d. Th.) *β-Acetoxy-äthylchlorid* vom Sdp. 143–145°.

f) *Methylformiat*: 35.3 g *Methyl-trichloracetimidat* und 15 ccm wasserfreie *Ameisensäure* wurden in einer Destillationsapparatur erwärmt. Bei ca. 80° Badtemperatur setzte die exotherme Reaktion ein, und *Methylformiat* (Sdp. 31.8°) destillierte ohne weitere Wärmezufuhr ab. Nach 5 Min. war die Reaktion beendet; die Mischung wurde nochmals auf 60° erwärmt, um das *Methylformiat* vollends überzutreiben. Ausb. 8 g (67% d. Th.). Der Destillationsrückstand wurde mit Wasser versetzt und das *Trichloracetamid* abgesaugt und isoliert. Ausb. 22.5 g (69% d. Th.).

g) *Methylacetat*: 17.6 g *Methyl-trichloracetimidat* und 50 ccm wasserfreie *Essigsäure* wurden in einer Destillationsapparatur erwärmt. Bei 115° Badtemperatur begann *Methylacetat* (Sdp. 57°) überzugehen. Nach 2 stdg. Einhalten von 115° wurde die Reaktion abgebrochen und das Destillat rektifiziert. Ausb. 5.9 g (80% d. Th.).

In ähnlicher Weise reagieren andere Alkyl-trichloracetimide⁶⁾.

h) *Reaktion von n-Butyl-trichloracetimidat mit Chlorwasserstoff in überschüssiger Essigsäure*: In eine Lösung von 65.3 g (0.3 Mol) *n*-Butyl-trichloracetimidat in 34 ccm (0.6 Mol) Eisessig wurde unter Eiskühlung und Rühren langsam trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach kurzer Zeit begann sich *Trichloracetamid* auszuscheiden und wurde nach 12 stdg. Stehenlassen bei 0° abgesaugt (36 g, 72% d. Th.). Das Filtrat wurde in Äther aufgenommen, der Äther durch Schütteln mit wäßr. Hydrogencarbonat neutralisiert und über eine Kolonne abdestilliert. Bei der anschließenden Destillation wurde die bei 68–78° siedende Fraktion (19 g, 69% d. Th.) aufgefangen und unter Zusatz von festem Natriumhydrogencarbonat redestilliert: *n-Butylchlorid*, Sdp. 76–78°, n_D^{20} 1.3985 (Lit.¹³⁾: 1.4017); Ausb. 14.7 g (53% d. Th.).

¹³⁾ C. P. SMYTH und E. W. ENGEL, J. Amer. chem. Soc. **51**, 2649 [1929].

Der beim Abkühlen festgewordene Destillationsrückstand (Trichloracetamid) zeigte schwachen Geruch nach Essigsäure, jedoch nicht nach Butylacetat.

3. Reaktionen mit Phosphorsäureestern

a) *Allgemeine Vorschrift zur Reaktion mit Phosphorsäureestern*: 0.1 Mol *Imidsäureester* und 0.1 Mol *Phosphorsäureester* wurden in 100 ccm Acetonitril bestimmte Zeit unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und in Benzol aufgenommen. Hierbei fiel ein Teil des gebildeten *Trichloracetamids* aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die benzol. Lösung 2 mal mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung durchgeschüttelt. Dann wurde zur Abtrennung des restlichen *Trichloracetamids* 2 mal mit 2 n NaOH geschüttelt (*Trichloracetamid* ist in starker Lauge löslich). Aus dem Hydrogencarbonatauszug kann die Menge an nicht umgesetzter Phosphorsäure bestimmt werden. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Die *Phosphorsäuretriester* fielen zunächst als Öle an und enthielten noch etwas *Trichloracetamid*, welches bei 140° Badtemperatur/0.2 Torr absublimiert werden konnte. Die anschließende Destillation mußte sehr vorsichtig ausgeführt werden, da ein Teil der Ester zu explosionsartiger Zersetzung neigt.

Übersicht über die Phosphorsäuretriester VI a – h

	Lösungsmittel, Temp., Reaktionszeit	Sdp./ Torr	n_D^{25}	Ausb. in % d. Th.	Summenformel	Analyse		
						Ber.	Gef.	
VIa ¹⁴⁾	Acetonitril, 24 Stdn. Rückfluß	125°/ 0.03	1.5337	49.3	C ₁₃ H ₁₃ O ₄ P (264.2)	P OCH ₃	11.73 11.75	11.74 11.82
VIb ¹⁵⁾	Benzol, 24 Stdn. Rückfluß	39°**		63	C ₁₉ H ₁₇ O ₄ P (340.3)	P	9.10	9.21
VIc	Acetonitril, 48 Stdn. Rückfluß	148°/ 0.03	1.5255	62	C ₁₅ H ₁₇ O ₃ P (308.3)	P	10.05	9.86
VId	Acetonitril, 48 Stdn. Rückfluß	165°/ 0.05***	1.5212	37	C ₁₆ H ₁₇ O ₆ P (336.3)	P Acetyl	9.21 12.80	9.15 12.56
VIe ^{10, 16)}	Acetonitril, 10 Stdn. Rückfluß	146°/ 0.2	1.5347	61	C ₁₅ H ₁₇ O ₄ P (292.3)	P OCH ₃	10.60 10.62	10.43 10.71
VI f ¹⁷⁾	Benzol, 20°, 24 Stdn.	64°****)		92	s. l. c. ¹⁶⁾			
VIg	Acetonitril, 48 Stdn. Rückfluß	170°/ 0.05	1.5184	51.3	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ P (320.3)	P	9.25	8.98
VIh	Acetonitril, 48 Stdn. Rückfluß	197°/ 0.05****)		27	C ₁₈ H ₁₂ O ₆ P (364.4)	P	8.50	8.21

** Schmp.; nicht destillierbar, aus Petroläther (Sdp. 60°) umkristallisiert.

*** 3 mal fraktioniert.

**** Schmp.; reagiert bei 20° in 1 Stde. zu 30%, in 3 Stdn. zu 54%.

***** Nur unter Verlust destillierbar. Vorsicht!

b) Pinner-Spaltung mit Monophenylphosphat

a) Phosphorsäure-dimethylester-phenylester (VI i)¹⁸⁾:

Säure und Imidoester im Verhältnis 1:2: 17.4 g (0.1 Mol) *Monophenylphosphat* und 35.2 g (0.2 Mol) *Methyl-trichloracetimidat* wurden in 80 ccm Acetonitril 24 Stdn. unter Rückfluß

14) R. J. W. CREMLYN, G. W. KENNER, J. MATHER und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] 1958, 528.

15) G. W. KENNER und J. MATHER, J. chem. Soc. [London] 1956, 3524; vgl. auch F. NICOLAI, C. SCHÖNBURG und G. v. D. BRUCK, Dtsch. Reichs-Pat. 566 514 [1932]; C. 1933 I, 2172.

16) W. LOSSEN und A. KÖHLER, Liebigs Ann. Chem. 262, 209 [1891]; beschrieben ohne Angabe von Daten.

17) G. M. KOSOLAPOFF, Organophosphorus Compounds, John Wiley & Sons, New York 1950, S. 260.

18) Vgl. auch l. c.¹⁴⁾.

erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde vom entstandenen *Trichloracetamid* (21 g, 63% d. Th.) abfiltriert und mit Benzol nachgewaschen. Die benzol. Lösung wurde 2mal mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt und anschließend das restliche Trichloracetamid durch Schütteln mit 2 *n* NaOH entfernt. Nach Waschen und Trocknen der benzol. Lösung wurde abgedampft und fraktioniert. Sdp.₁₃ 155–158°, Ausb. 9.2 g (46% d. Th.).

$C_8H_{11}O_4P$ (202.2) Ber. P 15.32 OCH₃ 30.64 Gef. P 15.13 OCH₃ 30.17

Zur Isolierung evtl. entstandenen Methylphenylphosphats wurde der Hydrogencarbonat-auszug angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers blieb ein öliges Rückstand, der beim Animpfen mit Monophenylphosphat durchkristallisierte. Die Substanz (2.3 g, Schmp. 95–97°) zeigte keine Schmelzpunktsdepression mit Monophenylphosphat.

Säure und Imidoester im Verhältnis 1:1: 17.4 g (0.1 Mol) *Monophenylphosphat* und 17.6 g (0.1 Mol) *Methyl-trichloracetimidat* wurden in 50 ccm Acetonitril gelöst und 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung wie oben ergab 4.1 g *Dimethyl-phenyl-phosphat* (18% d. Th., bez. auf eingesetzte Säure bzw. 36% d. Th., bez. auf Imidoester). Aus dem Hydrogencarbonatauszug konnten 8.1 g Monophenylphosphat zurückgewonnen werden.

β) *Phosphorsäure-phenylester-bis-β-methoxyäthylester (VIk)*: 17.4 g *Monophenylphosphat* und 44.1 g *β-Methoxyäthyl-trichloracetimidat* wurden in 80 ccm Acetonitril gelöst und 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab nach 3maliger Fraktionierung das reine tert. Phosphat. Ausb. 16.2 g (56% d. Th.), Sdp._{0.1} 140–141°.

$C_{12}H_{17}O_6P$ (290.3) Ber. P 10.67 Gef. P 10.51

FRIEDRICH CRAMER und KLAUS-GÜNTHER GÄRTNER

Zur Chemie der „energiereichen Phosphate“, V ¹⁾

Peptidsynthese über Phosphorsäure-aminosäure-anhydride

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 5. Mai 1958)

Aus Enolphosphaten und *N*-geschützten Aminosäuren werden Phosphorsäure-aminosäure-anhydride dargestellt, deren Umsetzung mit Aminosäuren bzw. Peptiden zu Di- und höheren Peptiden führt.

Nach neueren biochemischen Untersuchungen verläuft die biologische Peptidsynthese über gemischte Anhydride zwischen Aminosäuren und Adenosin-5'-monophosphorsäure^{2,3)}. Bei dieser Aminosäure-Aktivierung reagiert eine Aminosäure mit

¹⁾ IV. Mitteil.: F. CRAMER und H. HETTLER, Chem. Ber. **91**, 1181 [1958].

²⁾ P. BERG, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3163 [1955]; M. B. HOAGLAND, E. B. KELLER und P. C. ZAMECNIK, J. biol. Chemistry **218**, 345 [1956]; M. B. HOAGLAND, P. C. ZAMECNIK, N. SHARON, F. LIPMANN, M. P. STULBERG und P. O. BOYER, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **26**, 215 [1957]; A. MICHELSON, Nature [London] **181**, 375 [1958]; K. OGATA und H. NOHARA, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **25**, 659 [1957].

³⁾ V. V. KONINGSBERGER, CHR. O. VAN DER GRINTEN und J. TH. G. OVERBEEK, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] **26**, 483 [1957].