

Zusammenfassung.

Die Samen von *Corchorus capsularis* L. enthalten nach papierchromatographischen Versuchen vorwiegend zwei stark wasserlösliche Glykoside (D und E), die bisher nicht kristallisierten. Vermutlich handelt es sich um ein Di- und ein Triglykosid, bestehend aus Corchorosid A mit einem bzw. zwei Mol D-Glucose. Corchorosid A ist ein β -D-Boivinosid des Strophanthidins.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

79. Gemischte Anhydride aus Carbobenzoxy-Aminosäuren und Chlorameisensäure zur Veresterung von aromatischen und aliphatischen Hydroxyl-Verbindungen

von M. Brenner, J. P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider und A. Hartmann.

(11. III. 57.)

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Umlagerungsreaktionen¹⁾ bei aminoacylierten Salicylsäure-Derivaten und Aminosäureestern von aliphatischen β -Hydroxysäuren suchten wir nach einer bequemen Methode zur Einführung des Cbzo-Aminoacyl-Restes in phenolische und alkoholische Hydroxylgruppen. Die Verwendung der Cbzo-Aminosäure-chloride ist hierbei in vielen Fällen wegen ihren bekannten, unangenehmen Eigenschaften unbefriedigend. Symmetrische Anhydride²⁾ von Cbzo-Aminosäuren sind insofern unvorteilhaft, als – bezogen auf die Säure – eine maximale Ausbeute von nur 50% zu erwarten ist. *Nicolaides, Westland & Little*³⁾ haben Cbzo-Glycin nach *Vaughan*⁴⁾ mit Isovaleriansäurechlorid in das gemischte Anhydrid übergeführt und dasselbe zur Einführung des Cbzo-Glycylrestes in die OH-Gruppe des Cbzo-Serins verwendet. Bei solchen Anhydriden muss man jedoch immer mit einer parallel laufenden Bildung von Isovaleriansäure-ester rechnen⁴⁾. Die einfacher zu handhabenden gemischten Anhydride mit Alkylkohlenensäuren²⁾⁵⁾⁶⁾ sind mit Erfolg zur Herstellung von Estern des Benzylpenicillins herangezogen wor-

¹⁾ M. Brenner, J. P. Zimmermann, J. Wehrmüller, P. Quitt & I. Photaki, *Experientia* **11**, 397 (1955).

²⁾ Th. Wieland & H. Bernhard, *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 (1951).

³⁾ E. D. Nicolaides, R. D. Westland & E. L. Little, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2887 (1954).

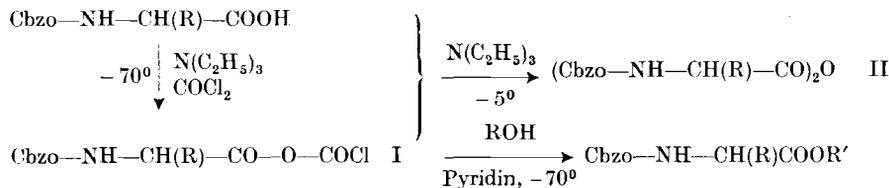
⁴⁾ J. R. Vaughan jr. & R. L. Osato, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5553 (1951); vgl. auch F. Weygand & M. Reiher, *Chem. Ber.* **88**, 26 (1955).

⁵⁾ R. A. Boissonas, *Helv.* **34**, 844 (1951).

⁶⁾ J. R. Vaughan jr., *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3547 (1951).

den⁷⁾⁸⁾. Das Verfahren ist aber mit einem prinzipiellen Nachteil behaftet. Aus jeder Molekel des gemischten Anhydrides RCO—O—COOR'' wird bei der Veresterung mit dem Reaktionspartner R'OH eine Molekel Alkohol R''OH frei. R''OH tritt mit R'OH in Konkurrenz. Wo letzteres nicht sehr viel schneller reagiert oder nicht im Überschuss eingesetzt werden kann, erhält man ein unreines Reaktionsprodukt oder eine schlechte Ausbeute. Bei der Acylierung von Salicylsäure-benzylester mit Cbz-DL-Phenylalanin/Chlorameisensäure-äthylester haben wir nur 25% der theoretisch zu erwartenden Estermenge erhalten. Nach Untersuchungen von K. Rüfenacht⁹⁾ liefert Phtalyl-glycin mit ClCOOR'' und R'OH nur dann einen reinen Ester Phtalyl-Gly-OR', wenn R'' und R' identisch sind (R''=R' = C₂H₅ oder C₆H₅CH₂). Wird das gemischte Anhydrid aus Phtalyl-glycin und Chlorameisensäure-äthylester mit Methyl- oder Benzylalkohol umgesetzt, so resultieren Estergemische.

Die Entstehung unerwünschter Ester ist ausgeschlossen, wenn man zur Aktivierung der Carboxylgruppe Phosgen an Stelle von Chlorameisensäure-estern oder Carbonsäurechloriden verwendet¹⁰⁾. Unter geeigneten Bedingungen reagieren die gemischten Anhydride I in guter Ausbeute mit der zu veresternden Hydroxyilverbindung, ohne dass es zur Ausbildung symmetrischer Anhydride II²⁾ kommt. Auf



ähnlicher Basis haben schon *Einhorn & Hollandt*¹¹⁾ β-Naphtol und Eugenol mit niederen Fettsäuren acyliert. Die genannten Autoren fügen allerdings das Phosgen zum fertigen, nur auf 0° gekühlten Säure/Phenol-Pyridin-Gemisch und verwenden nur 1/2 Mol Phosgen. Es ist auffallend, dass sie im Fall von β-Naphtyl-acetat trotzdem eine Ausbeute von 90% angeben.

Unsere experimentellen Bedingungen ergeben sich allgemein aus obigem Schema und sind im experimentellen Teil genauer beschrieben. Tab. 1 enthält eine Zusammenstellung von Estern, die wir mit der „Phosgenmethode“ ohne Schwierigkeiten herstellen konnten. Das

⁷⁾ D. A. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3636 (1953).

⁸⁾ R. L. Barnden et al., J. chem. Soc. **1953**, 3733.

⁹⁾ Vgl. Experimenteller Teil.

¹⁰⁾ Überschüssiges Phosgen kann prinzipiell mit der OH-Verbindung einen Kohlen-säureester geben. Derselbe besitzt in der Regel andere physikalische Eigenschaften als der gewünschte Cbz-Aminosäure-ester und tritt kaum störend in Erscheinung. Wir sind jedenfalls nie derartigen Schwierigkeiten begegnet.

¹¹⁾ A. Einhorn & F. Hollandt, Liebigs Ann. Chem. **301**, 100, 112 (1898).

Tabelle 1.

Nr.	Verbindung	Verhältnis Cbzo-Amino- säure/OH- bzw. SH- Verbindung	Um- krist. aus*)	Rein- aus- beute %	Smp. °C	Berechnet %			Gefunden %			Drehung		
						C	H	O	N	C	H		O	N
I	O-(Cbzo-Glycyl)-salicyl- säure-benzylester	1:1	C ₂ H ₅ OH/ H ₂ O	65	81	68,72	5,05		3,34	68,78	5,06		3,41	
II	O-(Cbzo-Glycyl)-salicyl- säure-amid	1,2:1	C ₂ H ₅ OH/ H ₂ O	60	157—58	62,19	4,92		8,53	62,19	4,76		8,70	
III	O-(Cbzo-Glycyl)-salicyl- DL-phenylalanyl-glycin- methylester	1:1	CHCl ₃ / Äther	84	141—43	63,61	5,34		7,67	63,69	5,33		7,49	
IV	O-(Cbzo-Glycyl)-salicyl- L-phenylalanyl-glycin- methylester	1:0,9	Ester/ Päther	80	157—59	63,61	5,34	23,38		63,72	5,45	23,53		$[\alpha]_D^{21}$ -22,8° ± 1,1° (c=1,0; Dioxan)
V	O-(Cbzo-DL-Phenylalanyl)- salicylsäure-benzylester	1:1	CH ₃ OH/ H ₂ O	85	122—23	73,07	5,34		2,73	73,83	5,36		2,76	
VI	O-(Cbzo-L-Phenylalanyl)- salicylsäure-benzylester	1:1	Ester/ Päther	84	142—43	73,07	5,34	18,84		73,30	5,51	18,81		$[\alpha]_D^{20}$ -21° ± 1° (c=5,10; Dioxan)
VII	O-(Cbzo-DL-Phenylalanyl)- salicylsäure-amid	1:1	C ₂ H ₅ OH/ H ₂ O	96	170—72	68,88	5,30		6,70	68,75	5,06		6,71	

VIII	O-(Cbzo-DL-Phenylalanyl)-salicyl-glycin-methyl-ester	1:1,2	CH ₃ OH/ H ₂ O	81	124-25	66,11	5,34	5,71	66,02	5,28	6,00	
IX	O-(Cbzo-L-Phenylalanyl)-salicyl-glycin-methyl-ester	1:1	E'ester/ P'äther	78	108-09	66,11	5,34	5,71	66,11	5,44	5,44	$[\alpha]_D^{20}$ -28° ± 0,9° (c=1,0; abs. C ₂ H ₅ OH)
X	O-(Cbzo-Glycyl-salicyl)-glycin-anilid	1,2:1	Aceton/ P'äther	60	161 62	65,07	5,02	9,11	64,91	5,19	9,30	
XI	O-(Cbzo-DL-Phenylalanyl)-thiosalicyl-glycin-anilid	2:1	CH ₃ OH/ H ₂ O	70	149	67,71	5,15	7,40	68,23	5,17	7,35	
XII	O-(Cbzo-Glycyl)-N-benzoyl-DL-serin-amid	2:1	Aceton/ P'äther	70	140-42	60,14	5,30	10,52	60,31	5,11	10,63	
XIII	O-(Cbzo-Glycyl)-N-Cbzo-DL-serin**)	2:1		90	Öl	Gibt bei der Hydrogenolyse in Gegenwart von 1 Mol Salzsäure O-Glycyl-DL-serin·HCl**); Smp. 171-74°.						
XIV	cis-DL-2-(N-Cbzo-Glycyl-oxy)-cyclopentan-carbonyl-glycin-anilid	1:1	CHCl ₃ / Äther	79	149-51	63,65	6,00	9,27	63,55	6,19	9,02	

*) E'ester = Äthylacetat; P'äther = Petroläther.

**) Diese Verbindungen sind schon auf anderem Wege dargestellt worden³⁾.

Verfahren eignet sich nach unseren Befunden sehr gut zur Cbzo-Aminoacylierung von aromatischen oder aliphatischen Hydroxyl-Verbindungen. Es scheint sich auch bei der Veresterung von Sulfhydryl-Verbindungen zu bewähren (vgl. Tab. 1, Beispiel XI). Eine Racemisierung optisch aktiver Komponenten ist bisher nicht beobachtet worden (vgl. Tab. 1, Beispiele IV, VI und IX). Selbstverständlich können die gemischten Anhydride I auch zur N-Acylierung von Aminosäure-estern oder Peptidestern dienen. Das Verfahren bietet aber keine Vorteile gegenüber der Verwendung von gemischten Anhydriden vom *Boissonas/Wieland/Vaughan*-Typus. Bei optisch aktiven Acyl-aminosäuren, welche Azlactone bilden können, führt die Anwendung der „Phosgenmethode“ zu Racemisierung: aus Salicoyl-L-phenylalanin und Glycin-methylester ist Salicoyl-DL-phenylalanyl-glycin-methylester erhalten worden.

Experimenteller Teil.

1. „Phosgenmethode“. Allgemeine Arbeitsvorschrift. Man fügt zur Lösung von 1 mMol Cbzo-Aminosäure und 1,1 mMol Triäthylamin in 5–10 ml abs. Tetrahydrofuran bei -70° 1,4 mMol Phosgen in Toluol (ca. 20-proz. Lösung, vgl. unten). Vorkühlung der Phosgenlösung ist unnötig. Es fällt sofort Triäthylamin-hydrochlorid aus. Nach 20 Min. wird auf einmal die gekühlte Lösung der zu acylierenden Komponente (0,5–2 mMol; man wählt je nach der Kostbarkeit des Materials und den Möglichkeiten der Aufarbeitung einen Unterschuss oder einen Überschuss der zu acylierenden Komponente) in etwa 5–20 ml abs. Pyridin zugesetzt. Bei der Vorkühlung dieser Lösung geht man so tief als möglich. Wir haben vorzugsweise auf Temperaturen zwischen -20° und -60° gekühlt. Nach gutem Durchmischen wird das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 0° aufbewahrt. Zur Aufarbeitung werden die leichtflüchtigen Anteile im Vakuum bei $30-40^{\circ}$ Badtemperatur entfernt. Man nimmt dann in Essigester/2-n. HCl auf und verfäht wie üblich.

Herstellung der Phosgenlösung. In 50 ml abs. Toluol leitet man unter Wasserkühlung solange Phosgen ein, bis das Gewicht um etwa 10–15 g zugenommen hat. Das Volumen vergrößert sich hierbei pro 10 g Phosgen um rund 7 ml. Die Konzentration errechnet sich hinreichend genau nach:

$$^{\circ}\text{COCl}_2 = 10,1 x / (50 + 0,7 x) \text{ mMol/ml,}$$

wobei x = Gramm eingeleitetes Phosgen ist. Die Lösung kann in einer Bürette aufbewahrt werden und verändert ihren Gehalt während einiger Tage nur unmerklich, sofern die Phosgenkonzentration nicht zu gross ist. 2,5 mMol/ml sollten nicht überschritten werden (entspricht 15 g Gewichtszunahme).

2. Ausgangsstoffe für die Herstellung der in Tab. 1 beschriebenen Verbindungen.

Cbzo-Aminosäuren: Cbzo-Glycin¹²); Cbzo-DL-Phenylalanin¹²); Cbzo-L-Phenylalanin¹³).

OH- bzw. SH-Komponente zu: I–IX: Salicylsäurebenzylester¹⁴); Salicoyl-glycin-methylester¹⁵); Salicoyl-phenylalanyl-glycin-methylester (DL und L)¹⁶); Salicylsäure-amid¹⁷).

¹²) *M. Bergmann & L. Zervas*, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

¹³) *M. Bergmann* und Mitarb., Z. physiol. Chem. **224**, 33 (1934).

¹⁴) *E. H. Volwiler & E. B. Vliet*, J. Amer. chem. Soc. **43**, 1673 (1921).

¹⁵) *M. Brenner & J. P. Zimmermann*, Helv., erscheint demnächst.

¹⁶) *M. Brenner & I. Photaki*, Helv., erscheint demnächst.

¹⁷) *Diss. A. Bogisch*, Rostock 1889.

X: Salicyl-glycin-anilid: Aus Salicyl-glycin-cyanmethylester¹⁸⁾ und Anilin in Anwesenheit katalytischer Mengen Eisessig dargestellt; aus Aceton/Wasser erhält man 81% d. Th. an Salicyl-glycin-anilid vom Smp. 208—209°.

$C_{15}H_{14}O_3N_2$	Ber. C 66,65	H 5,22	N 10,37%
(270,27)	Gef. ,, 66,64	,, 5,28	,, 10,39%

XI: Thiosalicyl-glycin-anilid: 1 g (0,91 mMol) Disulfid-dichlorid der Thiosalicylsäure¹⁹⁾ ²⁰⁾ und 1,15 g (10 mMol) Glycinanilid²¹⁾ in 10 ml Tetrahydro-furan werden bei 0° mit 10 ml Pyridin versetzt und 14 Std. bei 0° stehengelassen. Nach dem Eindampfen im Vakuum, Verteilen zwischen Essigester und 2-n. Salzsäure, anschließender Extraktion der Essigesterlösung mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und Abdampfen des Essigesters im Vakuum erhält man das Disulfid des Thiosalicyl-glycin-anilids; Kristalle aus Eisessig/Wasser vom Smp. 208—10°, Ausbeute 61%. 1 g (1,75 mMol) dieses Disulfids wird in 100 ml Äthanol und 20 ml Wasser suspendiert. Die kochende Suspension wird mit 2 g Zn-Staub und langsam mit 20 ml 2-n. Salzsäure versetzt (Stickstoff- oder Kohlensäure-Atmosphäre). Wenn alles in Lösung gegangen ist, versetzt man noch heiss mit 200 ml Wasser und lässt 14 Std. bei 0° stehen. Das kristallin ausfallende Thiosalicyl-glycin-anilid wird abfiltriert, getrocknet und aus Eisessig/Benzin umkristallisiert. Smp. 177—79°, Ausbeute 86%.

$C_{15}H_{14}O_2N_2S$	Ber. C 62,91	H 4,92	N 9,79%
(286,34)	Gef. ,, 63,01	,, 4,95	,, 9,37%

XII: Benzoyl-DL-serin-amid: Aus Benzoyl-DL-serin²²⁾ durch Veresterung mit Diazomethan und anschließende Amidierung des Methylesters in ammoniakalischem Methanol bei Zimmertemperatur. Ausbeute 83%, Krist. aus Wasser oder Methanol/Äther, Smp. 165—167°.

$C_{10}H_{12}O_3N_2$	Ber. C 57,68	H 5,81	N 13,46%
(208,22)	Gef. ,, 57,68	,, 5,59	,, 13,28%

XIII: Cbz-DL-Serin¹²⁾.

XIV: cis-DL-Cyclopentan-2-ol-carbonyl-glycin-anilid: Man löst 430 mg (3,3 mMol) cis-DL-Cyclopentan-2-ol-carbonsäure-hydrazid²³⁾ ²⁴⁾ in 7,5 ml Wasser, 0,5 ml Eisessig und 0,3 ml konz. HCl, versetzt mit 2 g Kochsalz, kühlt auf -10° bis -12° und tropft langsam eine Lösung von 260 mg (3,8 mMol) Natriumnitrit in 2,6 ml Wasser zu. Nach 20 Min. gibt man 600 mg (4 mMol) Glycinanilid²¹⁾ und 2,8 ml (20 mMol) Triäthylamin, gelöst in 20 ml Essigester, auf einmal zu und belässt die Reaktionsmischung über Nacht bei 0°. Die alkalische Lösung wird mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung zweimal mit 2-n. Sodalösung und anschließend zweimal mit 2-n. Salzsäure gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft. Man erhält 560 mg (71%) spontan kristallisierende Substanz, die aus Aceton/sehr wenig Petroläther umkristallisiert wird. Smp. 150—151°.

$C_{14}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 64,10	H 6,92	N 10,68%
(262,30)	Gef. ,, 64,11	,, 6,90	,, 10,75%

3. Acylierung von Salicylsäure-benzylester mit Cbz-DL-Phenylalanin/Chlorameisensäure-äthylester. Man löst 500 mg (1,65 mMol) Cbz-DL-Phenylalanin¹²⁾ in 10 ml abs. Tetrahydro-furan, gibt 0,23 ml (1,65 mMol) Triäthylamin zu, kühlt auf -5° und versetzt mit 0,25 ml (1,65 mMol) Chlorameisensäure-äthylester. Man belässt eine Viertelstunde bei dieser Temperatur, gibt dann 0,45 g (2 mMol) Salicylsäure-benzyl-

¹⁸⁾ Erhalten wie Cbz-Glycin-cyanmethylester nach *R. Schwyzer* und Mitarb., *Helv. 38, 83* (1955).

¹⁹⁾ *T. P. Hilditch*, *J. chem. Soc.* **99**, 1099 (1911).

²⁰⁾ *R. List & M. Stein*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 1670 (1898).

²¹⁾ *A. J. Hill & E. B. Kelsey*, *J. Amer. chem. Soc.* **42**, 1706 (1920).

²²⁾ *S. P. L. Sørensen & A. C. Anderson*, *Z. physiol. Chem.* **56**, 297 (1908).

²³⁾ *M. Mousseron & R. Jacquier*, *Bull. Soc. chim. France* **1950**, 242.

²⁴⁾ *J. Pascual-Vila & J. Castells*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 2899 (1952).

ester¹⁴) zu und lässt 3 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Entfernen der im Vakuum leicht flüchtigen Anteile verteilt man zwischen Essigester und 2-n. Salzsäure, extrahiert den Essigester mit 10-proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung, trocknet und dampft im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird mit Äther verrieben; dabei bleibt das in Äther praktisch unlösliche Reaktionsprodukt zurück. Man filtriert und erhält 0,2 g (25%) O-Cbzo-DL-Phenylalanyl-salicylsäure-benzylester, der aus Methanol/wenig Wasser umkristallisiert wird. Smp. 122—123°, Misch-Smp. mit Verbindung V aus Tab. 1 ohne Depression.

4. Umsetzung von Phtalyl-glycin/CICOOR'' mit R'OH²⁵). Man versetzt 410 mg (2 mMol) Phtalyl-glycin²⁶) in 5 ml Chloroform mit 0,4 ml (3,6 mMol) Triäthylamin und hierauf bei -18° mit 2 mMol CICOOR''. Nach 15 Min. gibt man zur blassgelben Lösung 2 mMol R'OH, lässt eine 1/2 Std. ohne weitere Kühlung stehen und arbeitet dann wie üblich auf. Das Ergebnis dieser Versuche ist in Tab. 2 zusammengestellt.

Tabelle 2.

CICOOR''	R'OH	Resultierender Ester	Krist. aus	Ausb. %	Smp. °C	Bemerkungen
R'' = C ₂ H ₅	R' = C ₂ H ₅	Äthyl-	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O	64	109—10	rein ²⁷)
CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	Benzyl-	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O	40	101—03	rein ²⁸)
C ₂ H ₅	CH ₃	Äthyl-/Methyl-	CH ₃ OH	67 ²⁹)	94—98	Gemisch
C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	Äthyl-/Benzyl-	C ₂ H ₅ OH/H ₂ O	56 ²⁹)	65—73	Gemisch ³⁰)

5. Salicyl-DL-phenylalanyl-glycin-methylester aus Salicyl-L-phenylalanin¹⁵) und Glycin-methylester (Phosgenmethode, Racemisierung). Es wurde nach der allgemeinen Vorschrift in Abschnitt 1 verfahren. Verhältnis Salicyl-L-phenylalanin/Glycin-methylester = 1/1,3. An Stelle von Pyridin wurde Tri-n-butylamin verwendet. Ausbeute 50%, Krist. aus Methanol/Wasser, Smp. 162—164°; Misch-Smp. mit authentischem Salicyl-DL-phenylalanyl-glycin-methylester ohne Depression.

Zur Durchführung dieser Arbeiten standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen. Ebenso danken wir der Firma *Sandoz AG*, Basel für die gewährte Unterstützung.

Zusammenfassung.

Die Einführung des N-Cbzo- α -Aminosäure-Restes in alkoholische und phenolische Hydroxylgruppen erfolgt einfach und zuverlässig mit Hilfe von Phosgen bei tiefen Temperaturen. Die „Phosgenmethode“ wird in einer Reihe von Beispielen beschrieben.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

²⁵) Bearbeitet von K. Rüfenacht.

²⁶) E. Drechsel, J. pract. Chem. **27**, 418 (1883).

²⁷) Vgl. u. a. S. Gabriel, Ber. deutsch. chem. Ges. **40**, 2649 (1907).

²⁸) Ber. N 4,71 Gef. N 4,91%.

²⁹) Die Ausbeute ist auf den zu erwartenden reinen Ester mit R'OH bezogen.

³⁰) Durch weiteres zweimaliges Kristallisieren aus C₂H₅OH/H₂O erhält man reinen Benzylester vom Smp. 100,5—101,5° in einer Ausbeute von 38%.