

paré selon DENNEY & ROSS [7], est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, à f. constant 126–127° (litt. [8] 127–129°).

Nous remercions M. le Dr K. NOACK de son aide lors des mesures spectrophotométriques, ainsi que M. le Dr P. A. CHOPARD de son précieux concours.

SUMMARY

The catalysis by benzoic acid of the reaction between carbethoxymethylene-triphenylphosphorane and benzaldehyde, reported by RÜCHARDT *et al.* for benzenic solutions, is reduced by changing the solvent from benzene to chloroform, and by increasing the temperature. These observations are interpreted by specific hydrogen bonding in the transition state, which also explains the lower activation energy of the reaction in chloroform.

Cyanamid European Research Institute,
Cologny-Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. FLISZÁR, R. F. HUDSON & G. SALVADORI, *Helv.* **46**, 1580 (1963).
 [2] A. J. SPEZIALE & D. E. BISSING, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1888 (1963).
 [3] C. RÜCHARDT, S. EICHLER & P. PANSE, *Angew. Chem.* **75**, 858 (1963).
 [4] E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, S. F. MOK, S. PATAI & Y. POCKER, *J. chem. Soc.* **1957**, 1265; R. F. HUDSON & B. SAVILLE, *ibid.* **1955**, 4114.
 [5] J. E. LEFFLER & E. GRUNWALD, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, Wiley & Sons, New York 1963.
 [6] LANDOLT-BÖRNSTEIN, *Zahlenwerte und Funktionen*, 6^e éd. (1959).
 [7] D. B. DENNEY & S. T. ROSS, *J. org. Chemistry* **27**, 998 (1962).
 [8] L. C. SMITH, Thèse, Rutgers, the State University (New Jersey), 1960, p. 59.

20. Eine einfache neue Synthese für Säureanhydride

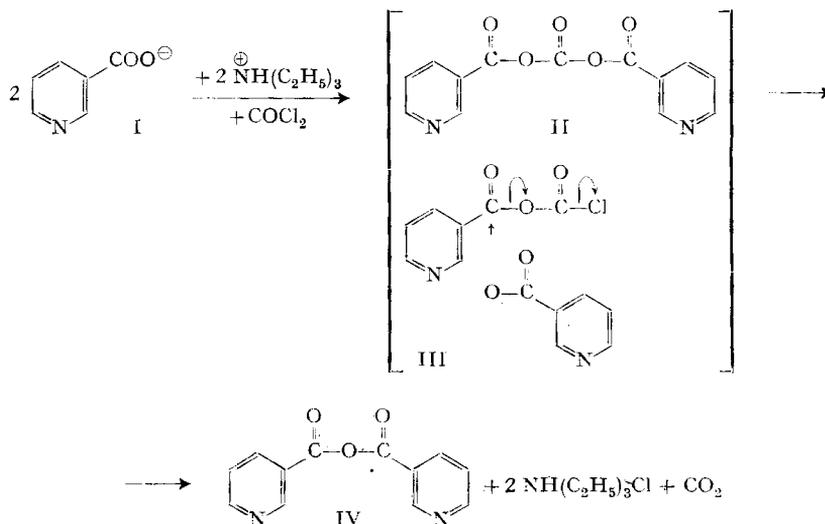
von Heinrich Rinderknecht und Victoria Ma

(26. XI. 63)

Im Verlauf einer Synthese benötigten wir eine grössere Quantität Nicotinsäureanhydrid. Da die älteren Methoden [1]¹⁾ zur Herstellung dieser Substanz über das ausserordentlich empfindliche Nicotinoylchlorid verlaufen, versuchten wir, in Anlehnung an die «gemischte Anhydridmethode» zur Peptidsynthese, das Nicotinsäureanhydrid direkt aus dem Triäthylammoniumsalz der Nicotinsäure und einem halben Mol-äquivalent Phosgen herzustellen. Die Kondensation könnte dann über das labile Anhydrid II, oder vielleicht eher über das Zwischenprodukt III, unter Abspaltung von CO₂ und Cl⁻ geschehen. Die Synthese, die in trockenem Chloroform, Benzol oder andern wasserfreien Lösungsmitteln bei niedriger Temperatur ausgeführt wurde, verlief sehr leicht und in ausgezeichneter Ausbeute. Sie konnte ohne Schwierigkeiten auch auf andere, inklusive aliphatische Anhydride ausgedehnt werden. Die letzteren wurden der Einfachheit halber nicht als solche isoliert, sondern direkt in Anilide

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 165.

übergeführt. Die Triäthylammoniumsalze der verschiedenen Säuren wurden, wie bei der «gemischten Anhydridmethode», *in situ* hergestellt. Die Bildung der Anhydride konnte an der Entwicklung von CO_2 und, bei Anwendung eines geeigneten Lösungsmittels, an der Fällung von Triäthylaminhydrochlorid leicht verfolgt werden. Das



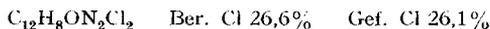
ausgeschiedene Salz kann indessen abfiltriert und die nebenproduktfreie Anhydridlösung direkt für weitere Reaktionen verwendet werden. Die bei diesem Verfahren verwendeten Triäthylammoniumsalze, die meist auch in nicht-polaren Lösungsmitteln leicht löslich sind, erübrigen die Herstellung von speziell getrockneten Alkalisalzen und das damit verbundene Zweiphasensystem, welches bei den älteren Herstellungsmethoden und auch in der von SCHRECKER & MAURY [2] beschriebenen Synthese des Nicotinsäureanhydrids mittels Oxalylchlorid verwendet wurde. Eine eingehendere Literaturdurchsicht nach Abschluss dieser Arbeit ergab, dass WIELAND & BERNHARD [3] bereits Phosgen zur Herstellung von Peptiden zu Hilfe gezogen hatten. Das von diesen Autoren erwähnte Carbobenzoxylglycinanhydrid wurde jedoch nicht isoliert. Die Mitteilung unserer unabhängig gemachten Beobachtungen und Erfahrungen mit dieser ausgezeichneten Synthese für Anhydride scheint demzufolge gerechtfertigt.

Experimenteller Teil²⁾

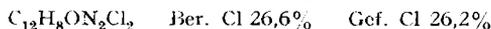
Nicotinsäureanhydrid. Zu einer Lösung von 24,5 g Nicotinsäure und 20,2 g frisch destilliertem, über KOH getrocknetem Triäthylamin in 200 ml trockenem, alkoholfreiem Chloroform wurde unter Eiskühlung und Umrühren tropfenweise 64 g (0,5 Moläquivalent) einer 15,5-proz. Phosgenlösung in Toluol gegeben. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Gemisch abgedampft. Der feste Rückstand wurde mit 200 ml warmem, trockenem Benzol ausgezogen und abfiltriert. Der Filterkuchen wurde nochmals mit 150 ml Benzol extrahiert und das Filtrat mit dem bei der ersten Filtration erhaltenen vereinigt. Nach Einengen und Abkühlen wurden 20 g Nicotinsäureanhydrid vom Smp. 123–124° erhalten (Lit. [2] Smp. 123–126°). Durch weiteres Einengen der Mutterlaugen wurde noch 1 g Produkt erhalten; Totalausbeute: 92%.

²⁾ Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; Mikroanalysen: WEILER & STRAUSS, Oxford, England.

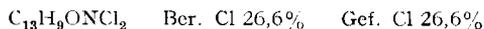
Zur weiteren Identifizierung wurde das Nicotinsäure-3,4-dichloranilid durch Erwärmen einer Benzollösung des Anhydrids mit 2 Moläquivalenten 3,4-Dichloranilin hergestellt; nach Umkristallisation aus Benzol Smp. 177–178°.



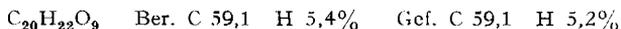
Isonicotinsäureanhydrid. Eine Lösung von 6,2 g Isonicotinsäure und 5,6 g Triäthylamin in 80 ml trockenem, alkoholfreiem Chloroform wurde unter Kühlung wie oben mit 22 g (0,55 Moläquivalent) einer 12,5-proz. Phosgenlösung in Benzol behandelt und nach beendeter Reaktion im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Anhydrid wurde mit einer scharf getrockneten Mischung von 80 ml Cyclohexan und 40 ml Benzol erhitzt und vom unlöslichen Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat lieferte nach Abkühlen 3,9 g Produkt, Smp. 102–106° (Lit. [2], Smp. 103–105°). Konzentrieren der Mutterlaugen auf 40 ml ergab weitere 1,4 g Produkt, Smp. 104–106°. Totalausbeute: 93%. Das Anhydrid der Isonicotinsäure ist ausserordentlich feuchtigkeitsempfindlich und konnte trotz aller Vorsicht beim Umkristallisieren nicht ganz ohne Spuren von Isonicotinsäure erhalten werden. Das zur weiteren Charakterisierung hergestellte 3,4-Dichloranilid hatte Smp. 190–192° nach Umkristallisieren aus Benzol-Isopropanol.



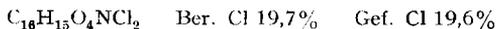
Benzoessäureanhydrid. Eine Lösung von 14 g Benzoessäure und 11,6 g Triäthylamin in 180 ml trockenem, alkoholfreiem Chloroform wurde wie oben mit 36,8 g (0,5 Moläquivalent) einer 15,5-proz. Phosgenlösung in Toluol behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen und mit Eiswasser, kalter 5-proz. Hydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand im Vakuum destilliert: 13,9 g (97%) Benzoessäureanhydrid als fast farbloses Öl, Sdp. 145°/0,3 Torr, erstarrte in der Vorlage. Es wurde weiter als 3,4-Dichloranilid charakterisiert: Smp. 151–153° nach Umkristallisieren aus Benzol.



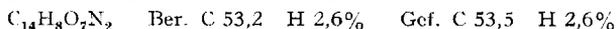
3,4,5-Trimethoxybenzoessäureanhydrid. Eine Lösung von 5,3 g 3,4,5-Trimethoxybenzoessäure und 2,7 g frisch destilliertem Triäthylamin in 50 ml trockenem Benzol wurde auf etwa 10° abgekühlt und wie oben tropfenweise mit 10 g (0,5 Moläquivalent) einer 12,5-proz. Phosgenlösung in Benzol versetzt. Nach einigen Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das ausgeschiedene Triäthylammoniumchlorid abfiltriert und mit etwas trockenem Benzol gewaschen. Das Filtrat wurde abgedampft und der Rückstand aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 3,2 g, Smp. 157–159°. Durch Einengen des Filtrats wurden weitere 1,1 g Produkt erhalten, Smp. 158–160°. Totalausbeute: 88%. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Benzol hatte das Anhydrid Smp. 158–160°.



Das Produkt wurde noch weiter als 3,4-Dichloranilid charakterisiert: Smp. 179–181° nach Umkristallisieren aus Benzol-Cyclohexan.



p-Nitrobenzoessäureanhydrid. 4,2 g *p*-Nitrobenzoessäure und 3,0 g Triäthylamin in 150 ml Chloroform wurden wie oben mit 12 g (0,6 Moläquivalent) 12,5-proz. Phosgen in Benzollösung behandelt. Das Anhydrid, welches teilweise aus dem Reaktionsgemisch kristallisierte, wurde durch Zusatz von 200 ml Chloroform wieder in Lösung gebracht. Die Lösung wurde danach mit Eiswasser, kalter 2,5-proz. Hydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Einengen zur Trockne und Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol-Chloroform ergab 2,7 g (70%) Reinprodukt, Smp. 187–191°. – In einem zweiten Experiment, in welchem der Grossteil des Produktes direkt aus dem Reaktionsgemisch kristallin gewonnen wurde, war die Ausbeute 85%. – Das Anhydrid ist sehr feuchtigkeitsempfindlich und lässt sich nur aus ganz scharf getrockneten Lösungsmitteln ohne Zersetzung umkristallisieren.



Es wurde weiter als *p*-Nitrobenzanilid charakterisiert: aus Benzol Kristalle vom Smp. 213–214° (Lit. [4] Smp. 211°).

α -Naphthoesäureanhydrid. Eine Lösung von 4,3 g α -Naphthoesäure und 2,75 g Triäthylamin in 200 ml Chloroform wurde wie oben mit 0,55 Moläquivalent Phosgen behandelt und das Reaktions-

gemisch mit Eiswasser und Hydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Ausbeute an Rohprodukt: 3,8 g (93%), Smp. 135–141°. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan-Benzol hatte das Reinprodukt Smp. 143–145° (Lit. [5] Smp. 145°). – Das zur weiteren Identifizierung hergestellte α -Naphthanilid schmolz nach Umkristallisieren aus Benzol bei 163–164° (Lit. [6] Smp. 163,5°).

p-Nitroacetanilid. Eine Lösung von 2,9 g frisch destillierter Essigsäure und 5,1 g Triäthylamin in 100 ml Benzol wurde wie oben mit einem halben Moläquivalent Phosgen behandelt. Nach Beendigung der Reaktion wurde eine warme Benzollösung von 6,9 g *p*-Nitroanilin zugefügt und die Mischung etwa 10 Min. am Rückflusskühler erhitzt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch vier- bis fünfmal mit 2N HCl ausgeschüttelt. Das übrigbleibende *p*-Nitroacetanilid wurde abfiltriert, die organische Schicht zur Trockne eingengt und der Rückstand mit dem abfiltrierten Rohprodukt vereinigt. Ausbeute: 3,8 g (84%), Smp. 207–212°. Umkristallisieren aus Benzol-Isopropanol ergab reines *p*-Nitroacetanilid vom Smp. 213–215° (Lit. [7] Smp. 207°).

Propionanilid. Eine Chloroformlösung von 3,7 g frisch destillierter Propionsäure und 5,1 g Triäthylamin wurde wie oben mit einem halben Moläquivalent Phosgen behandelt. Nach Zugabe von 4,65 g Anilin wurde das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen, mit 1N HCl, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Ausbeute an Rohprodukt: 3,4 g (89%), Smp. 92–98°. Umkristallisation aus 10-proz. Alkohol lieferte reines Propionanilid, Smp. 107–108° (Lit. [8] Smp. 103–104°).

SUMMARY

A novel method for the synthesis of acid anhydrides is described. Condensation of two molequivalents of a triethylammonium salt of an aliphatic or aromatic acid with one molequivalent of phosgene in an inert solvent at low temperature furnishes excellent yields of anhydrides.

Contribution No. 3046 from the
Gates and Crellin Laboratories of Chemistry,
California Institute of Technology,
Pasadena 4, California

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. GRAF, *Biochem. Z.* **229**, 164 (1930); C. O. BADGETT, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 2231 (1947).
- [2] A. W. SCHRECKER & P. B. MAURY, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5803 (1954).
- [3] TH. WIELAND & H. BERNHARD, *Liebigs Ann. Chem.* **572**, 190 (1951).
- [4] L. E. SUTTON & T. W. J. TAYLOR, *J. chem. Soc.* **1931**, 2193.
- [5] W. F. BRUCE & F. TODD, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 157 (1939).
- [6] G. M. BADGER, R. T. HOWARD & A. SIMONS, *J. chem. Soc.* **1952**, 2849.
- [7] G. BACHARACH, *J. Amer. chem. Soc.* **49**, 1526 (1927).
- [8] C. D. HURD, *J. Amer. chem. Soc.* **45**, 3101 (1923).