

## 162. Eine einfache Veresterungsmethode im Eintopf-Verfahren

von Paul Albert Stadler

Chemische Forschung, Pharma Departement, SANDOZ AG, CH-4002 Basel

(I. V. 78)

---

### A simple one-pot method for esterification

#### Summary

A one-pot procedure for esterifications of primary, secondary and tertiary alcohols and of phenols in high yield is described. Reaction of oxalylchloride with dimethylformamide in a suitable solvent affords dimethylformamide imidechloride; addition of an acid to the suspension of this reagent furnishes an activated carboxy-group derivative, which is then transformed to an ester by addition of pyridine and an alcohol or a phenol. Reaction temperatures needed for esterification are low, usually 0° to room temperature, reaction times are short.

---

Im Jahre 1959 zeigten verschiedene Forschergruppen unabhängig voneinander [1] [2] [3], dass Dimethylformamid unter der Einwirkung von verschiedenen Reagentien wie Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Phosgen und auch Oxalylchlorid zu Dimethyl-chloromethyliden-ammonium-chlorid (**1**) reagiert. Die Verbindung **1**, in der Folge mit der Kurzbezeichnung «Imidchlorid» benannt, wurde von Arnold [2] und unabhängig davon auch von Zollinger *et al.* [1] als eine bei Feuchtigkeitsausschluss beständige, farblose und kristalline Substanz vom Smp. 140° charakterisiert. Man erhält sie am einfachsten und in reinem Zustand, wenn man zu ihrer Synthese Reagentien einsetzt, die nur gasförmige Nebenprodukte ergeben. Das ist beispielsweise der Fall bei der im *Schema* dargestellten Verwendung von Oxalylchlorid, welches neben **1** nur CO und CO<sub>2</sub> ergibt.

Unter den Anwendungen des Imidchlorids **1** für synthetische Zwecke (siehe Übersicht [4]), seien die für die hier präsentierte Veresterungsmethode relevanten erwähnt (s. *Schema*): Zollinger *et al.* setzten das Imidchlorid **1** mit Carbonsäuren zu Addukten der postulierten allgemeinen Formel **2** um, welche bei mässigem Erhitzen zu Säurechloriden, Salzsäure und Dimethylformamid zerfallen [1]; Zaoral & Arnold entdeckten, dass Addukte des Typs **2** mit Aminen zu Amidien reagieren [5].

Erstaunlicherweise ist die zur Amidbildung analoge Veresterung bis heute in der Literatur nirgends beschrieben. Wie aus dem *Schema* ersichtlich, reagiert 1 mol Carbonsäure mit 1 mol Imidchlorid (**1**) zum entsprechenden Addukt der allgemeinen Formel **2** und 1 mol Chlorwasserstoff. Beim anschliessenden Umsatz von **2** mit 1 mol Alkohol oder Phenol bildet sich je 1 mol Ester neben einem zweiten mol Chlorwasserstoff; 1 mol Dimethylformamid wird zurückerhalten. Die insgesamt

entstandenen 2 mol Chlorwasserstoff werden zweckmässigerweise durch Zugabe einer genügenden Menge eines tertiärenamins als Hydrochlorid gebunden.

Für die praktische Durchführung von Veresterungen nach der hier mitgeteilten Methode hat sich das Eintopfverfahren bewährt. Die Reaktion kann unter sehr milden Bedingungen durchgeführt werden: Die Umsetzungen bis zum aktivierten Derivat der Säure der allgemeinen Formel **2** laufen meist bei Temperaturen um  $-20^\circ$  ab, die eigentliche Veresterung bei  $0^\circ$  bis Raumtemperatur. Es ist zweckmässig, zuerst das Imidchlorid **1** in der benötigten Menge (1,05 bis 1,1 mol auf 1 mol der zu veresternden Säure) *in situ* herzustellen: Dazu wird Dimethylformamid in einem Lösungsmittel wie Acetonitril vorgelegt und mit Oxalylchlorid umgesetzt; die Reaktion zum Imidchlorid **1** erfolgt selbst bei der erwähnten tiefen Temperatur sehr rasch. Seine Bildung kann direkt verfolgt werden, da es unter den angewandten Reaktionsbedingungen zum grossen Teil auskristallisiert. Durch Zugabe der zu veresternden Säure erfolgt ebenso rasch Umsatz zum Addukt der allgemeinen Formel **2**. Diese Addukte sind allgemein in Acetonitril gut löslich; am Verschwinden der farblosen Kristallsuspension von **1** kann deshalb das Fortschreiten der Bildung von **2** direkt abgelesen werden. Die so erhaltene, klare Lösung wird dann mit einem Gemisch des zu veresternden Alkohols (oder Phenols) und Pyridin versetzt, letzteres in geringem Überschuss zur Neutralisation des während der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoffs. Ein Überschuss der weniger wertvollen Komponente (Säure bzw. Addukt **2** oder Alkohol) ist zweckmässig, um eine hohe Ausbeute an Ester zu erhalten. In einem typischen Beispiel wurde bei der Herstellung von Caprylsäure-*t*-butylester 2,5 mol *t*-Butylalkohol verwendet. Die Verhältnisse liegen natürlich gerade umgekehrt bei der Veresterung von komplizierten, sterisch gehinderten Alkoholen; hier wird mit Vorteil die aktivierte Säure in einem Überschuss von etwa 50% verwendet [vgl. dazu die Synthese von (5*R*, 8*S*, 10*R*)-8-(5-Bromonicotinoyloxymethyl)-1,6-dimethyl-8-thiomethyl-ergolin (8)]. Die Geschwindigkeit der Veresterung ist natürlich von Fall zu Fall verschieden, aber möglicherweise sehr gross: So wurden im Falle des Undecylensäure-äthylesters (**3**) und des *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin- $\beta, \beta, \beta$ -trichloräthylesters (**12**) bei einer Reaktionsdauer

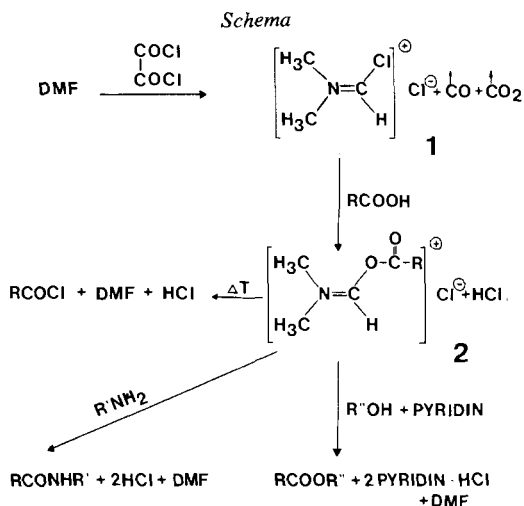


Tabelle 1. Daten einiger typischer, nach dem neuen Verfahren hergestellter Ester

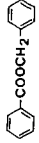

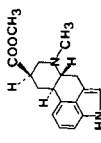
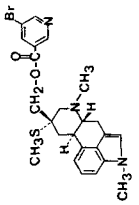
Nr.	Formel des Esters	Veresterungsbedingungen		Daten des Esters		Bemerkungen, Literaturdaten
		Überschuss an Imidchlorid <b>1</b>	Reaktionsdauer	Reaktions-temperatur	Ausbeute	
3	$\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOC}_2\text{H}_5$	5%	1 Min.	0°	86%	69-71° (0,03) Lit.: Sdp. 131,5° (10 Torr) [7]
4	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	5%	15 Std.	20°	82%	103-105° (15) siehe exper. Teil
5		5%	22 Std.	20°	78%	114-116° (0,04) Lit.: 184-185° (15 Torr) [8]
6		5%	2 Std.	20°	89%	66-68° Lit.: Smp. 66-71,5° (Angaben variierend) [9]
7		30%	3,5 Std.	0°	86%	186-187° (Zers.) Lit.: Smp. 187-188° [10]
8		50% (bezogen auf eingesetzten Alkohol)	15 Std.	20°	68,5%	104-105,5° siehe exper. Teil

Tabelle 2. Ester von geschützten Aminosäuren

Nr.	Ester	Ausbeute	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$	Bemerkungen, Literaturdaten
9	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-tryptophan-methylester	70%	amorph	-10,6° Methanol	Reinigung durch Chromatographie an SiO <sub>2</sub> Lit.: amorph, $[\alpha]_D^{20} = -11,4^\circ$ [11] [13] Lit.: Smp. 106° [12]
10	<i>N</i> -Trifluoracetyl-L-tryptophan-methylester	40%	107-109°	-18,1° Äthanol	
11	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanin-äthylester	91%	amorph	-9,5° Äthanol	Reinigung durch Chromatographie an SiO <sub>2</sub> Lit.: amorph, $[\alpha]_D^{20} = -10,1^\circ$ [13]
12	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-alanin- $\beta$ , $\beta$ -trichloräthylester	85%	47-49°	-17,2° Chloroform	Unbekannt, siehe exper. Teil: Reaktionsdauer 1 Min., 0° Lit.: Smp. 81-82° [14]
13	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-phenylalanin- <i>t</i> -butylester	56%	79-80°	+37,6° Methylenchlorid	
14	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-prolin- <i>t</i> -butylester	85%	44-46°	-55,6° Äthanol	Lit.: Smp. 44-45°, $[\alpha]_D^{20} = -52,5^\circ$ [14] Siehe exper. Teil
15	<i>N</i> -Phthaloyl-D,L-alanin- <i>t</i> -butylester	82%	91-92°	$\pm 0^\circ$ Äthanol, Methylenchlorid	Hergestellt aus <i>N</i> -Phthaloyl-L-alanin Vollständige Racemisierung Lit.: Smp. 91° [15]
16	<i>N</i> - <i>p</i> -Toluolsulfonyl-L-phenylalanin-benzylester	87%	103-104°	-5,5° Pyridin	Unbekannt
17	<i>N</i> -( <i>o</i> -Nitrobenzoyl)-D,L-phenylalanin-benzylester	69%	125-127°	$\pm 0^\circ$ Methylenchlorid	Anscheinend vollständige Racemisierung, unbekannt
18	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-alanin- <i>p</i> -nitrobenzylester	61%	100,5-101,5°	-17° Methanol	Lit.: 98-99°, $[\alpha]_D^{20} = -16,8^\circ$ [16]

Tabelle 3. Aktivierte Ester

Nr.	Aktivierte Ester	Ausbeute	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$	Bemerkungen, Literaturdaten
19	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-prolin- <i>p</i> -nitrophenylester	85%	93-94°	-66,8° DMF	Lit.: Smp. 94-96°, $[\alpha]_D^{20} = -68,2^\circ$ [17]
20	<i>N</i> - <i>p</i> -Toluolsulfonyl-L-phenylalanin- <i>p</i> -nitrophenylester	73%	159-161°	-53,0° Methylenchlorid	Unbekannt, siehe exper. Teil
21	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-alanin-hydroxysuccinimidester	75%	122-123°	-38,9° Dioxan	Lit.: Smp. 123-123,5°, $[\alpha]_D^{20} = -37,2^\circ$ [17]
22	<i>N</i> -Benzoyloxycarbonyl-L-iso-leucin-hydroxysuccinimidester	75%	115-116°	-16° Dioxan	Lit.: Smp. 115-116°, $[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ$ [17]

von einer Minute bei 0° Ausbeuten von 86 bzw. 85% an reinem Ester erhalten. Als Faustregel für einen vollständigen Umsatz kann eine Reaktionsdauer von einigen Stunden bei 0° bis Raumtemperatur angegeben werden.

In *Tabelle 1* sind Veresterungsbedingungen, Ausbeuten, physikalische Konstanten und damit vergleichbare Literaturdaten einiger charakteristischer, nach der neuen Methode hergestellter Ester zusammengestellt. Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass das Imidchlorid praktisch in der theoretischen Menge angewendet werden kann und auch die angewandten Bedingungen als recht milde zu bezeichnen sind. Trotzdem wurden durchwegs hohe Ausbeuten an in struktureller Hinsicht doch recht verschiedenartigen Estern erzielt.

*Tabelle 2* zeigt einige nach dem neuen Verfahren hergestellte Ester von an der Aminogruppe geschützten Aminosäuren. Aus der kleinen Zahl der durchgeführten Beispiele kann, mit gewissen Vorbehalten, abgeleitet werden, dass die Methode bei *N*-Benzyloxycarbonyl-, *N*-Trifluoroacetyl- und bei *N*-Toluolsulfonyl-aminosäuren angewendet werden kann, da hier allem Anschein nach keine Racemisierungen eintreten. Ungeeignet ist die Methode wahrscheinlich bei *N*-Phthaloyl- und *N*-(*o*-Nitrobenzoyl)-aminosäuren wegen Racemisierung. Hingewiesen sei auf die sehr rasch erfolgende Veresterung von *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin mit Trichloräthanol (Reaktionsdauer 1 Min. bei 0°) und auf die direkte Veresterung von *N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolin mit *t*-Butylalkohol, die beide im experimentellen Teil beschrieben sind. Die übrigen Ester von *Tabelle 2* wurden unter etwa analogen Reaktionsbedingungen wie **14** hergestellt.

In der Peptidchemie spielen aktivierte Ester eine beträchtliche Rolle. Es erschien deshalb interessant, abzuklären, ob das hier beschriebene Verfahren auch zur Synthese von aktivierten Estern geeignet sei. Dies scheint der Fall zu sein: In *Tabelle 3* sind je zwei Vertreter von häufig gebrauchten aktivierten Estern, nämlich von *p*-Nitrophenyl- und *N*-Hydroxysuccinimid-estern aufgeführt, die nach der neuen Methode hergestellt wurden. Bei allen vier Veresterungen waren die Ausbeuten gut, Racemisierung trat nicht auf. Als Beispiel einer solchen Veresterung ist die Herstellung von **20** im experimentellen Teil im Detail beschrieben.

Es bleibt noch nachzutragen, dass die mitgeteilten Reaktionsbedingungen zur Veresterung nicht systematisch optimiert worden sind. Minimale Bedingungen an Reaktionsdauer und -temperatur, Verhältnisse der Reagentien und Reaktionspartner wurden nicht ermittelt. Ebenso blieb die durchaus mögliche Herstellung des Imidchlorids mit andern Reagentien wie Phosgen oder Thionylchlorid unberücksichtigt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen:* Siehe [6].

*Caprylsäure-t-butylester (4).* Zu einer auf -20° abgekühlten Lösung von 50 ml (47,4 g = 0,65 mol) abs. Dimethylformamid in 120 ml abs. Acetonitril wurden unter Rühren innert 15 Min. 18,9 ml (27,94 g = 0,22 mol) frisch destilliertes Oxalylchlorid in 20 ml abs. Acetonitril getropft. Die dabei gebildete farblose Suspension des zum grösseren Teil auskristallisierenden Dimethyl-chloromethylenammonium-chlorids (**1**) wurde anschliessend noch 15 Min. bei -20° weitergerührt. Dann wurden unter Rühren bei -20° 28,85 g (0,20 mol) Caprylsäure zugetropft, wobei eine klare, gelbe Lösung entstand, welche darauf noch 20 Min. bei -20° weitergerührt wurde. Nun wurde unter intensiver Kühlung und Rühren eine Lösung von 48 ml (37,85 g = 0,5 mol) abs. *t*-Butylalkohol in 50 ml (49 g = 0,62 mol) abs. Pyridin bei -20° zugetropft. Nach Entfernung des Kühlbades liess man die Temp. der entstandenen Suspension innert 1 Std. auf RT. ansteigen, wobei bei einer Innentemp. von etwa 0° eine klare, hellbeige Lösung entstand. Nach Stehen des Gemisches bei RT. über Nacht wurde zur Aufarbeitung mit 700 ml

Methylenchlorid verdünnt und der Reihe nach mit 700 ml 20proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung und 2mal mit je 500 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wässrigen Lösungen wurden dann noch 2mal mit je 500 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Nach Trocknen der Methylenchloridphasen mit Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel i.RV. entfernt und der Rückstand, etwa 70 g beiges Öl, i.V. destilliert. Nach einem Vorlauf, bestehend hauptsächlich aus Pyridin und Dimethylformamid, destillierte der Caprylsäure-*t*-butylester (**6**): 32,8 g (81,8%) farbloses Öl, gas-chromatographische Reinheit 99%. Sdp. 103–105° (15 Torr),  $n_D^{20} = 1,4185$ . -  $m/e = 200$ .

$C_{12}H_{24}O_2$  (200,3) Ber. C 72,0 H 12,1 O 16,0% Gef. C 71,9 H 12,0 O 16,2%

(5*R*, 8*S*, 10*R*)-8(5-Bromo-nicotinoyloxymethyl)-1,6-dimethyl-8-thiomethyl-ergolin (**8**). Zu einer Lösung von 25 ml abs. Dimethylformamid in 15 ml abs. Acetonitril wurde bei -20° 1,8 ml (2,66 g = 21 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml abs. Acetonitril innert 20 Min. getropft. Die gebildete farblose Suspension von **1** wurde 15 Min. bei -15° weiter gerührt, dann 4,24 g (21 mmol) hochvakuumtrockene 5-Brom-nicotinsäure eingestreut und das Gemisch innert 10 Min. auf 0° gebracht. Dann wurde bei 0° 30 Min. weiter gerührt, wobei allmählich eine praktisch klare, gelbliche Lösung entstand. Nach erneutem Abkühlen auf -20° wurden unter Rühren 4,42 g (14 mmol) (5*R*, 8*S*, 10*R*)-8-Hydroxymethyl-1,6-dimethyl-8-thiomethyl-ergolin in 20 ml abs. Pyridin zugesetzt, das Gemisch innert 1½ Std. auf 20° erwärmt, über Nacht bei 20° stehen gelassen, in 120 ml eiskalte 2*N* Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eingetragen und die wässrige Phase 3mal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden nach 2maligem Nachwaschen mit je 100 ml Wasser mit Natriumsulfat getrocknet. Die resultierende, rötliche Lösung wurde i.RV. eingedampft: 7,3 g rötliches Harz. Das Rohprodukt wurde in Methylenchlorid aufgenommen, durch 125 g Aluminiumoxid, Aktivität II, filtriert, wieder eingengt, wobei sich 5,7 g zu etwa 95% reiner Ester ergaben. Nach Kristallisieren aus Aceton fielen dann insgesamt 4,8 g (68,5%) reiner Ester **8** an: Farblose Nadeln, Smp. 104–105,5°,  $[\alpha]_D^{20} = -40,2^\circ$  ( $c = 1$ , Pyridin).

$C_{24}H_{26}BrN_3O_2S$  Ber. C 57,6 H 5,3 Br 16,0 N 8,4 O 6,4 S 6,4%  
(500,5) Gef. „ 57,3 „ 5,3 „ 16,2 „ 8,5 „ 6,7 „ 6,7%

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin-β,β,β-trichloräthylester (**12**). Die auf -20° abgekühlte Lösung von 25 ml abs. Dimethylformamid in 60 ml abs. Acetonitril wurde unter Rühren mit 9,0 ml (13,3 g = 105 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml abs. Acetonitril innert 15 Min. versetzt, 15 Min. bei -20° gerührt, 22,3 g (100 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-L-alanin eingestreut und 15 Min. bei -20° weitergerührt, wobei eine klare gelbliche Lösung entstand. Nach weiteren 15 Min. Rühren bei -20° wurde ein Gemisch von 19,2 ml (30 g = 200 mmol) Trichloräthanol und 25 ml abs. Pyridin in einem Guss unter intensiver Durchmischung zugesetzt, wobei die Temperatur rasch auf 0° anstieg. Das Gemisch wurde 1 Min. bei 0° gerührt und dann in einem Guss unter intensivem Rühren mit 400 ml 2*N* Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Unmittelbar darauf wurde 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchloridphasen 2mal mit Wasser nachgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand, 35 g bräunliches, zähes Öl, wurde in Methylenchlorid aufgenommen und durch eine Säule von 350 g Silicagel filtriert, wobei 34 g schon praktisch reiner Ester **12** in Form eines farblosen Öls anfielen,  $n_D^{25} = 1,5224$ . Nach wiederholtem Umkristallisieren aus wenig Äther/Petroläther bei 0° wurden daraus schliesslich 30,3 g (85%) kristallines Reinmaterial erhalten: einseitig zugespitzte stäbchenförmige Kristalle, Smp. 48–49°,  $[\alpha]_D^{20} = -17,4^\circ$  ( $c = 2$ , Methylenchlorid). - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7–7,6 (*m*, 5 H); 5,4 (*d*, 1 H, *J* = 7, tauscht aus); 5,09 (*s*, 2 H); 4,3–4,95 (*div. m*, 3 H); 1,46 (*d*, 3 H, *J* = 7). -  $m/e = 353/355$ .

$C_{13}H_{14}Cl_3NO_4$  Ber. C 44,0 H 4,0 Cl 30,0 N 3,9 O 18,0%  
(354,6) Gef. „ 44,0 „ 3,7 „ 29,9 „ 4,1 „ 17,9%

*N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolin-*t*-butylester (**14**). Zu einer Lösung von 50 ml (47,4 g = 0,65 mol) abs. Dimethylformamid in 120 ml abs. Acetonitril wurden bei -20° 18,9 ml (27,9 g = 0,22 mol) Oxalylchlorid in 20 ml abs. Acetonitril innert 20 Min. getropft. Die entstandene, dicke und farblose Suspension von **1** wurde 15 Min. bei -20° weitergerührt und darauf 49,8 g (0,2 mol) *N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolin (Smp. 70–71°,  $[\alpha]_D^{20} = -40,2^\circ$ ,  $c = 5$ , Äthanol) zugesetzt. Nach 15 Min. Weiterühren bei -20° wurde zur entstandenen klaren, gelblichen Lösung ein Gemisch von 48 ml (37,85 g = 0,5 mol) abs. *t*-Butylalkohol und 50 ml (49,1 g = 0,62 mol) abs. Pyridin so eingetropft, dass die Temperatur des Gemisches -15° nicht überstieg. Nach Entfernen der Kühlung wurde das allmählich gelbrot gewordene Gemisch über Nacht bei RT. stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde zwischen 400 ml 2*N* Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 750 ml

Methylenchlorid verteilt, die wässrige Phase 2mal mit je 750 ml Methylenchlorid nachextrahiert und anschliessend die Methylenchloridphasen mit 500 ml Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen fielen 59,6 g bräunliches zähes Öl an, das in Methylenchlorid gelöst durch eine Säule von 300 g Silicagel filtriert wurde. Es wurden so 58 g (95%) *N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolin-*t*-butylester vom Smp. 42–44° erhalten. Daraus ergaben sich nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther bei 0° insgesamt 51,9 g (85%) farblose stäbchenförmige Kristalle von **14**, Smp. 44–46°,  $[\alpha]_D^{20} = -55,6^\circ$  ( $c=2$ , Äthanol). - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,32 (s, 5 H); 5,14 (s, 2 H); 4,15–4,4 (m, 1 H); 3,35–3,75 (m, 2 H); 1,75–2,35 (m, 4 H); 1,48 (s, 3 H); 1,38 (s, 6 H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (305,4) Ber. C 66,9 H 7,6 N 4,6 O 21,0% Gef. C 66,6 H 7,6 N 4,6 O 20,6%

*N*-*p*-Toluolsulfonyl-L-phenylalanyl-*p*-nitrophenylester (**20**). Eine Lösung von 25 ml (23,7 g = 0,325 mol) abs. Dimethylformamid in 60 ml abs. Acetonitril wurde, wie bei der Herstellung von **4**, durch Zutropfen von 9,45 ml (14 g = 0,11 mol) Oxalylchlorid, gelöst in 10 ml abs. Acetonitril, in das Imidchlorid **1** übergeführt. Zur farblosen Suspension des Imidchlorids wurden bei  $-20^\circ$  31,9 g (0,1 mol) *N*-*p*-Toluolsulfonyl-L-phenylalanin zugegeben und das Gemisch 15 Min. bei  $-20^\circ$  weitergerührt. Die dabei entstandene homogene, gelbliche Lösung wurde auf  $-30^\circ$  abgekühlt und unter gutem Rühren mit 25 ml (24,5 g = 0,31 mol) abs. Pyridin und unmittelbar darauf mit 27,8 g (0,2 mol) *p*-Nitrophenol versetzt, wobei die Temperatur auf  $-10^\circ$  anstieg. Anschliessend wurde die klare gelbe Lösung 4 Std. bei  $0^\circ$  gehalten. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf 500 ml eiskalte, 10proz.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung gegossen und 3mal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit eiskaltem Wasser nachgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.R.V. eingedampft. Der gelbe, kristalline Rückstand von 64 g enthielt noch überschüssiges *p*-Nitrophenol, welches durch Chromatographie an der 20fachen Menge Silicagel entfernt wurde. Mit Methylenchlorid wurde schon recht reines **20** eluiert, während der Grossteil des *p*-Nitrophenols noch auf der Säule verblieb. Aus den eluierten Fraktionen wurde nach wiederholtem Umkristallisieren durch Lösen in Methylenchlorid, Zusetzen von Essigester, Abdampfen des Methylenchlorids und Zugabe von wenig Hexan der *N*-*p*-Toluolsulfonyl-L-phenylalanyl-*p*-nitrophenylester rein erhalten: 32,1 g (73%) zu Drusen vereinigte längliche Prismen, Smp. 159–161°,  $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$  ( $c=2$ , Methylenchlorid). - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,13 (d,  $J=9$ , 2 H); 7,68 (d,  $J=8$ , 1 H, tauscht aus); 7,65 (d,  $J=9$ , 2 H); 7,1–7,3 (m, ca. 7 H); 6,86 (d,  $J=9$ , 2 H); 4,2–4,45 (m, 1 H); 3,12 (d,  $J=7$ , 1 H); 2,38 (s, 3 H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  Ber. C 60,0 H 4,5 N 6,4 O 21,8 S 7,3%  
(440,5) Gef. „ 59,9 „ 4,5 „ 6,5 „ 21,7 „ 7,4%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid & Hch. Zollinger, *Helv.* **42**, 1653 (1959).
- [2] Z. Arnold, *Collect. Czechoslov. chem. Commun.* **24**, 4048 (1959).
- [3] H. Bredereck, R. Gompfer, K. Klemm & H. Rempfer, *Chem. Ber.* **92**, 837 (1959).
- [4] H. Eilingsfeld, M. Seefelder & H. Weidinger, *Angew. Chem.* **72**, 836 (1960).
- [5] M. Zaoral & Z. Arnold, *Tetrahedron Letters* **1960**, Nr. 4, 9–12.
- [6] T. Fehr & P. A. Stadler, *Helv.* **58**, 2484 (1975).
- [7] H. Nördlinger, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **23**, 2357 (1890).
- [8] O. Kamm & W. F. Kamm, *Org. Synth.* Vol. 2, 5 (1922).
- [9] K. List & H. Limpricht, *Liebigs Ann. Chem.* **90**, 191 (1854); W. G. Wohlleben, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **42**, 4370 (1909); F. Heiber, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **24**, 3685 (1891).
- [10] A. Cerny & M. Semonski, *Pharmazie* **26**, 740 (1971).
- [11] A. Ito, R. Takahashi, C. Miura & Y. Baba, *Chem. pharm. Bull. Japan* **23**, 3106 (1975).
- [12] S. Makisumi & H. A. Saroff, *J. Gas Chromatogr.* **3** (1), 21 (1965).
- [13] A. Ito, R. Takahashi & Y. Baba, *Chem. pharm. Bull. Japan* **23**, 3087 (1975).
- [14] G. W. Anderson & F. M. Callahan, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3359 (1960).
- [15] E. Taschner, C. Wasielewski & G. F. Biernat, *Liebigs Ann. Chem.* **646**, 119 (1961); E. Taschner, J. F. Biernat, B. Rzeszotarska & C. Wasielewski, *Liebigs Ann. Chem.* **646**, 123 (1961); G. Blotny, G. F. Biernat & E. Taschner, *Liebigs Ann. Chem.* **663**, 194 (1963).
- [16] W. K. Park, R. R. Smeby & F. M. Bumpus, *Biochemistry* **6** (11), 3458 (1967).
- [17] G. A. Fletcher & J. H. Jones, *Int. J. Peptide Protein Res.* **4**, 347 (1972).