

VERESTERUNGEN MIT PSEUDOSACCHARINCHLORID<sup>+</sup>

Hans Hettler

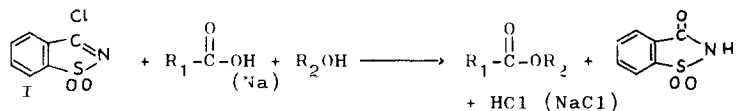
Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen

(Received 16 June 1966)

In inerten Lösungsmitteln reagiert Pseudosaccharinchlorid (I) mit Alkoholen und Phenolen zu den gut kristallisierenden Pseudosaccharinäthern (II)<sup>1)2)3)</sup>, deren Eigenschaften (leichte Spaltbarkeit mit Ammoniak in organischen Lösungsmitteln bei einer gewissen Beständigkeit gegen Säuren und Laugen) ihre Verwendung als Schutzgruppe für Alkohole nahelegt.



Wir finden nun, daß sich Alkohole in Dimethylsulfoxyd (DMSO) mit Hilfe von Pseudosaccharinchlorid verestern lassen nach der Bruttogleichung:



Zur Darstellung der Ester werden die Säure bzw. ihre Salze zusammen mit dem Alkohol in DMSO gelöst bzw. suspendiert

<sup>+</sup>II Mitteilung über "Reaktionen mit Pseudosaccharinchlorid"

(gegebenenfalls unter Zusatz eines inerten Lösungsmittels) und Pseudosaccharinchlorid zugesetzt. Die Reaktion des PSSCl mit Dimethylsulfoxyd verläuft unter deutlicher Wärmetönung. Im Verlauf der Reaktion soll eine homogene Phase entstehen.

Es stellte sich heraus, daß die Veresterung auch in Benzol oder anderen inerten Lösungsmitteln abläuft, also der Komplexbildung mit DMSO nicht unbedingt bedarf. Die Bedingungen sind damit ähnlich wie bei der Peptidsynthese von MICHEEL<sup>4)</sup>.

Tabelle I gibt einen Überblick über verschiedene dargestellte Ester. Bei den Ausbeuteangaben ist zu beachten, daß fast durchweg mit 0,02molaren Ansätzen gearbeitet wurde.

Die Identifikation und die Ausbeutebestimmung wurden

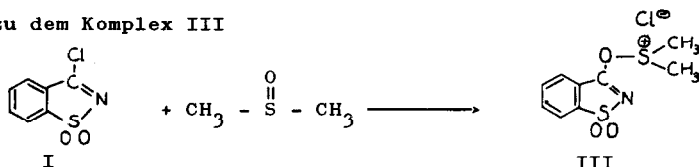
- (1) durch analytische Gaschromatographie mit einem PERKIN-ELMER-Fraktometer 116 E sowie
- (2) durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten (MERCK HF 254) und durch präparative Dickschichtchromatographie auf Silikagel (MERCK GF 254) vorgenommen. Als Laufmittel diente Benzol : Methanol (9 : 1).

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Koflerblock bestimmt und sind unkorrigiert.

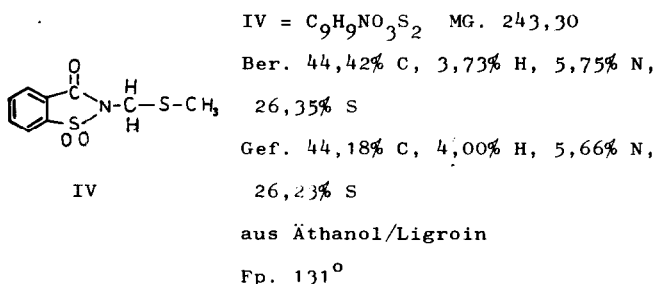
TABELLE I

| Eingesetzte Säure                 | Alkohol                             | Molverhältnis Säure : Alkohol:PSCI | Analysenmethode                       | Ausbeute % d.Th. | Bemerkungen  |
|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------|--|
| Benzoessäure                      | Äthanol                             | 1:10:1                             | Gaschrom.                             | 95%              | in DMSO  |
| Benzoessäure                      | n-Butanol                           | 1:15:1                             | Gaschrom.                             | 89%              | in DMSO  |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | Methanol                            | 1: 5:1                             | isoliert<br>Fp. 53°                   | 92%              | in DMSO  |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | Methanol                            | 1: 5:1                             | Fp. 53°                               | ca. 100%         | in Benzol  |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | Äthanol                             | 1: 3:1                             | isoliert<br>Fp. 62°                   | 88,5%            | in DMSO  |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | Äthanol                             | 1: 5:1                             | Fp. 62°                               | ca. 100%         | in Benzol  |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | $\beta$ -Phenyl-<br>äthanol         | 1: 3:1                             | isoliert<br>Fp. $\sim$ 20°            | 87%              | in DMSO  |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | Benzyl-<br>alkohol<br>(in DMSO)     | 1: 3:1                             | isoliert<br>Fp. 87°                   | 15%              | Ber. 66,41%C, 4,84%H<br>5,17%N, Gef. 66,36%C<br>4,76%H, 5,16%N           |
| p-Nitrophenyllessigsäure          | n-Propanol<br>mit Acetonitrilzusatz | 1: 3:1                             | destill.<br>Fp. 37°                   | 80%              | Ber. 59,19%C, 5,88%H<br>Gef. 59,03%C, 5,98%H                             |
| p-Nitrobenzoesäure                | Methanol                            | 1:10:1                             | Kp. 129°/0,3mm<br>isoliert<br>Fp. 96° | 89,5%            | in DMSO  |
| p-Nitrobenzoesäure                | Methanol                            | 1: 3:1                             | isoliert<br>Fp. 96°                   | 56%              | in DMSO  |
| Na-Salz<br>p-Chlorbenzoesäure     | Methanol                            | 1: 5:1                             | isoliert<br>Fp. 42°                   | 60%              | flüchtig, Verluste<br>bei Aufarbeitung<br>Ber. 44,57%C, 2,84%H<br>6,50%N |
| 6-Chloro-3-Nitro-<br>Benzoessäure | Methanol                            | 1:10:2                             | isoliert<br>Fp. 67°                   | 92%              | Gef. 44,65%C, 3,04%H<br>6,52%N   |

Der Mechanismus der Reaktion muß nicht unbedingt in beiden Fällen, d.h. in Gegenwart oder Abwesenheit von DMSO dergleiche sein. Mit großer Wahrscheinlichkeit reagiert Pseudosaccharinchlorid (PSCl) mit DMSO primär zu dem Komplex III



Als Beiprodukt bei Versuchen, bei denen das Natriumsalz der Säure mit Pseudosaccharinchlorid und Alkohol in DMSO reagierte, ließ sich regelmäßig die Verbindung IV isolieren. Sie trat aber auch sonst bei den Versuchen mit DMSO gelegentlich auf.



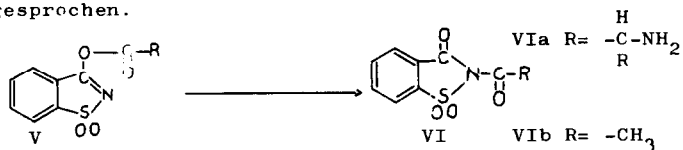
NMR-Spektrum, ( $\delta$ ) in deuter. DMSO 8,58-7,98 (Mult.)  
 4,98 (Sing.), 2,34 (Sing.) p.p.m. (4:2:3)

Verfolgt man die Komplexbildung zwischen DMSO und Pseudosaccharinchlorid im NMR (PSCl in Deuteriochloroform bei Zusatz steigender Konzentrationen an DMSO), so findet man eine neu auftretende Bande bei  $\delta = 2,32$  p.p.m.

Es liegt nahe, sie den Protonen der  $-S-CH_3$ -Gruppierung zuzuordnen. Aus der direkten Reaktion läßt sich Saccharin isolieren; daneben tritt eine flüchtige Komponente (Sulfid?) auf.

Der Komplex III entspricht dem von PFITZNER u. OLOFSON<sup>5)</sup> formulierten aktivierten Komplex zwischen Dicyclohexylcarbodiimid und DMSO, nur findet hier die Alkylierung am selben Molekül statt.

MICHEEL<sup>4)</sup> hat das N-Acylprodukt VIa, das durch eine MUMM-Umlagerung entsteht, als das acylierende Produkt angesprochen.



Wir haben bei der Umsetzung von Silberacetat mit Pseudo-saccharinchlorid in Acetonitril bei Raumtemperatur ebenso wie bei der entsprechenden Reaktion mit Natriumacetat unterhalb  $+3^\circ$  - abgesehen von einem beträchtlichen Anteil an Pseudosaccharinanhydrid VII - als Reaktionsprodukt ebenfalls nur die N-acylierte Verbindung VIb (Fp.  $192,5^\circ$ ) isoliert.

VIb = 2-Acetylsaccharin  $C_9H_7NO_4S$  MG. 225,22<sup>6)</sup>  
Fp.  $192,5^\circ$

Ber. 47,99% C, 3,13% H, 6,22% N, 14,23% S

Gef. 47,97% C, 3,09% H, 6,19% N, 14,18% S

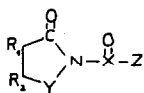
NMR-Spektrum, ( $\delta$ ) in deuter. DMSO 8,55-8,0 (Mult.)  
2,66 (Sing.) p.p.m. (4:3)

VII =  $C_{14}H_8N_2S_2O_5$  MG. 348,35

Ber. 48,32% C, 2,34% H, 18,43% S

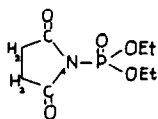
Gef. 48,28% C, 2,26% H, 18,22% S Fp. 268°

Wir hatten uns schon früher für die acylierenden Eigenschaften von N-acylierten Säureimiden des allgemeinen



VIII

Typus VIII interessiert und hatten u.a. durch Reaktion von Triäthylphosphit mit N-Chlorsuccinimid in Äther die Verbindung VIIIa dargestellt.<sup>7)8)</sup>



VIIIa

VIIIa =  $C_8H_{14}O_5NP$  MG. 235,17

Ber. 40,89% C, 6,01% H, 5,96% N, 13,21% P

Gef. 41,10% C, 6,07% H, 5,84% N, 13,20% P

Fp. 63,5°

NMR-Spektrum, ( $\delta$ ) in  $DCCl_3$  4,3 (Quint.), 2,8 (Sing.)  
1,4 (Tripl.) p.p.m. (2:2:3)

Das 2-Acetylsaccharin (VIb) überträgt in Abwesenheit von Katalysatoren den Acetylrest offenbar nicht auf Alkohole. Diese Verbindungen können ohne weiteres aus Alkohol oder Wasser umkristallisiert werden. Auch bei Zusatz von 10% 2,4,6 - Trinitrobenzoesäure konnte gaschromatographisch kein Äthylester nachgewiesen werden.

Außerdem wurde das 2-Acetylsaccharin vollständig wiedergewonnen. Ebenso wenig tritt Veresterung ein mit Trifluoressigsäure als Katalysator und  $\beta$ -Phenyläthanol als Alkoholkomponente.

Falls die Veresterung vorwiegend durch saure Katalyse aus dem entstehenden HCl zu erklären ist, so genügt jedenfalls schon die Protonenaktivität des Pyridinhydrochlorids, denn bei Anwesenheit eines 50prozentigen Überschusses an Pyridin wurde noch fast 70% Veresterung gefunden.

Aminolytisch läßt sich 2-Acetylsaccharin (VIb) hingegen spalten. Nach 12stündiger Reaktion (in Dioxan mit zehnfachem Überschuß Anilin) bei Raumtemperatur wurde quantitativ Acetanilid isoliert. Wurde der normale Veresterungsansatz mit Anilin anstelle eines Alkohols durchgeführt, so konnte Säureanilid nur in Spuren gefunden werden. Es entsteht fast quantitativ das "Amidin" des Pseudosaccharins = Pseudosaccharinanilid<sup>1)</sup>  $C_{13}H_{10}N_2O_2S$  MG. 258,292, Fp. 322°. (IX)

Versuchsweise ließen wir einen Ansatz von p-Nitrobenzoesäure (0,02 mol) und Pseudosaccharinchlorid (0,03 mol) (nach einstündigem Incubieren) mit einem Gemisch von Äthanol (0,06 mol) und Wasser (0,017 mol) reagieren und erhielten noch ca. 40% Veresterung.

Bei der Verwendung von Benzylalkohol als alkoholische Komponente stellte sich heraus, daß vorwiegend Substitution der OH-Gruppe durch Chlorid eintritt. Mit Benzylalkohol und p-Nitrophenyllessigsäure wurden zwar ca. 15% Benzylester isoliert, aber p-Nitrobenzylalkohol setzte sich bereits quantitativ zu p-Nitrobenzylchlorid (X) um.

X = p-Nitrobenzylchlorid  $C_7H_6NO_2Cl$  MG. 171,59

Ber. 20,63% Cl Gef. 20,42% Cl Fp. 71,5°

NMR-Spektrum ( $\delta$ ) 8,30 + 7,80 ( $A_2X_2$ ) 4,88 (Sing.) (4:2)

Bei der Umsetzung von Benzylalkohol mit Pseudosaccharinchlorid in DMSO wird ebenfalls gaschromatographisch fast nur Benzylchlorid gefunden.

#### Literatur

- 1) J.A.JESURUN, Ber.Deutsch.Chem.Ges. 26, 2286 (1893)
- 2) I.R.MEADOE u.E.E.REID, J.Am.Chem.Soc. 65, 457 (1943)
- 3) H.BÖHME u.H.OPFER, Zeitschr.f.anal.Ch. 139, 255 (1953)
- 4) F.MICHEEL u.M.LORENZ, Tetrahedron Letters 30, 2119 (1963)
- 5) K.E.PFITZNER, J.P.MARINO, R.A.OLOFSON, J.Am.Chem.Soc. 87, 4658 (1965)
- 6) H.ECKENROTH u.G.KOERPPEN, Ber.Deutsch.Chem.Ges. 29, 1048 (1896)
- 7) Vgl. F.W.LICHTENTHALER, Chem.Rev. 61, 607 (1961)
- 8) A.K.TSOLIS, W.E.McEWEN u. C.A.VAN DER WERF  
Tetrahedron Letters 43, 3217 (1964)

Frl. H. Brandes und Frl. B. John danke ich für ihre überaus geschickte Mitarbeit.