

- [19] H. FELTKAMP, N. C. FRANKLIN, W. KRAUS & W. BRÜGEL, *Ann.* **683**, 75 (1965); daselbst weitere Literatur.
- [20] P. WIELAND, H. UEBERWASSER, G. ANNER & K. MIESCHER, *Helv.* **36**, 376, 646, 1231 (1953).
- [21] G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 422 (1953).
- [22] R. M. LUKES & L. H. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 1178 (1954).
- [23] N. W. ATWATER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5315 (1957).
- [24] G. R. DUNCAN, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 649 (1965); H. KAUFMANN, *Helv.* **48**, 769 (1965); E. ISELI, M. KOTAKE, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 1093 (1965).
- [25] W. KLYNE & W. ROBERTSON, *Experientia* **18**, 413 (1962).
- [26] TH. BÜRER, M. KOHLER & HS. H. GÜNTARD, *Helv.* **41**, 2216 (1958).
- [27] I. E. BUSH, *Biochem. J.* **50**, 370 (1952).
- [28] A. ZAFFARONI, R. B. BURTON & E. H. KEUTMANN, *Science* **111**, 6 (1950); A. ZAFFARONI & R. B. BURTON, *J. biol. Chemistry* **188**, 763 (1951).
- [29] H. R. URSCHELER, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **38**, 883 (1955).
- [30] W. ACKLIN & V. PRELOG, *Helv.* **42**, 1239 (1959).
- [31] O. L. BRADY, *J. chem. Soc.* **1931**, 756.
- [32] H. J. SHINE, *J. org. Chemistry* **24**, 252 (1959).
- [33] E. HEILBRONNER, E. KOVÁTS & W. SIMON, *Helv.* **40**, 2410 (1957), *Helv.* **41**, 275 (1958).
- [34] E. KOVÁTS, *Helv.* **41**, 1915 (1958).
- [35] P. TOH, E. KUGLER & E. KOVÁTS, *Helv.* **42**, 2519 (1959).
- [36] A. L. WILDS & N. A. NELSON, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 5360 (1953).
- [37] F. GAUTSCHI, O. JEGER, V. PRELOG & R. B. WOODWARD, *Helv.* **37**, 2280 (1954).

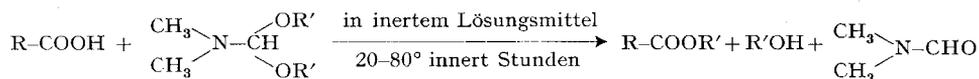
## 187. Die Reaktion von Carbonsäuren mit Acetalen des N,N-Dimethylformamids: eine Veresterungsmethode

VON H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber und A. Eschenmoser

(4. IX. 65)

Diese Arbeit fasst unsere Erfahrungen über die Reaktion von Carbonsäuren mit MEERWEIN'schen Acetalen des N,N-Dimethylformamids zusammen, einer neuen Methode zur Veresterung von Carbonsäuren, über die seinerzeit unsere Arbeitsgruppe [1] sowie VORBRÜGGEN [2] in Kurzmitteilungen berichtet haben<sup>1)</sup>. Die durch das allgemeine Schema 1 umschriebene Reaktion verläuft unter milden Reaktionsbedin-

Schema 1



gungen, benötigt weder saure noch basische Katalysatoren und liefert in der Regel hohe Ausbeuten an reinen Estern. Sowohl die weiteren Reaktionsprodukte (N,N-Dimethylformamid (DMF) und Alkohol R'OH) als auch die in geringem Überschuss einzusetzenden DMF-Acetale stellen im allgemeinen keine Aufarbeitungsprobleme; letztere zerfallen beim Kontakt mit Wasser in DMF und R'OH. Als Carboxylat-Alky-

<sup>1)</sup> Wie uns Dr. Z. ARNOLD (Institut für organische Chemie und Biochemie, Tschechoslowische Akademie der Wissenschaften, Prag) mitteilte, hat unabhängig auch Dr. J. ZEMLIČKA die Veresterung von Carbonsäuren mit Dimethylformamid-acetalen beobachtet.

lierung ist die Reaktion dem für  $A_{Ac2}$ -Veresterungsprozesse massgeblichen Typ von sterischer Hinderung nicht unterworfen. Die Variationsmöglichkeiten bezüglich der Struktur der alkoholischen Komponente unterliegen zwar nicht deutlichen Einschränkungen, dieselben sind jedoch durch Extrapolation der allgemeinen Erfahrungen über Reaktionen des  $S_{N2}$ -Typs leicht übersehbar. Die als Veresterungsreagenzien benötigten DMF-Acetale sind heute nach verschiedenen Methoden relativ leicht zugänglich [3], einige davon auch im Handel erhältlich. Die bisherigen Erfahrungen mit dieser Veresterungsreaktion rechtfertigen unserer Meinung nach ihre Propagierung und Eingliederung in die Kollektion der bereits bestehenden Spezialmethoden zur Veresterung von Carbonsäuren.

In Tabelle 1 sind die Resultate einer Versuchsreihe über die Veresterung der Modellsubstanz Benzoesäure mit 1,2–1,5 Moläquivalenten verschiedener DMF-Acetale in 0,2–0,4 M siedender Benzol-Lösung zusammengestellt. Die angegebenen Esterausbeuten stellen Werte dar, die durch Gas-chromatographische Analyse der nach

Tabelle 1. Veresterung von Benzoesäure und 2,4,6-Trimethylbenzoesäure mit DMF-Acetalen in Benzol bei 80°

[RCOOH] <sub>t=0</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCH(OR') <sub>2</sub>		Reaktionsdauer Std.	GC-analytisch**) ermittelte Esterausbeute %	Rückgewonnene Benzoesäure %
	R'	Moläq.			
Benzoesäure					
0,25	Methyl	1,5	1	83	16
0,26	Äthyl	1,5	1	94	5
0,26	Isobutyl	1,5	1	81	–
0,25	Isobutyl	1,5	16	96	1
0,41	(±)-sec-Butyl	1,2	2	94	–
0,25	Benzyl	1,5	2	95	3
0,19	Neopentyl*)	1,3	46*)	<0,1	96
0,25	Neopentyl	1,5	1	7	79
0,25	Neopentyl	1,5	16	35	35
2,4,6-Trimethylbenzoesäure					
0,25	Methyl	1,5	1	82	17
0,25	Äthyl	1,5	1	93	6
0,25	Benzyl	1,5	2	94	1

\*) In Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

\*\*) GC-analytisch = durch Gas-chromatographische Analyse.

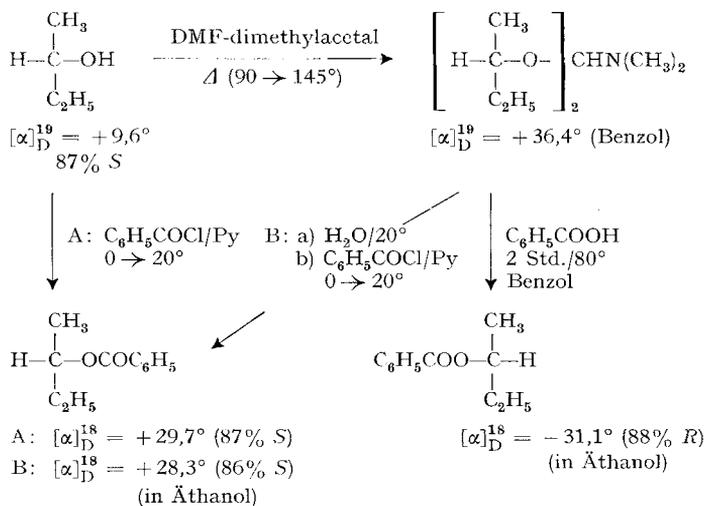
Aufarbeitung erhaltenen, noch undestillierten Neutralprodukte ermittelt wurden; die Ausbeuten an isolierten, Gas-chromatographisch einheitlichen Estern lagen je nach Ansatz etwas tiefer. Sämtliche Ester wurden analytisch und Gas-chromatographisch, sowie IR.- und NMR.-spektroskopisch geprüft. Wie orientierende Vorversuche mit Benzoesäure und DMF-diäthylacetal sowie DMF-dibenzylacetal gezeigt hatten, verlaufen die Veresterungen bei *Raumtemperatur* während z. B. 50 Std. in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Äther oder Acetonitril präparativ ähnlich wie bei einstündigem

Erhitzen der Reaktionspartner in benzolischer Lösung (vgl. auch unten Tabellen 2 und 3).

Die Umsetzung der Benzoesäure mit DMF-dineopentylacetal erheischt im Hinblick auf die Interpretation des Reaktionsverlaufs sowie im Zusammenhang mit der weiter unten beschriebenen Verwendung des DMF-dineopentylacetals als Veresterungs-Vermittler einen besonderen Kommentar. DMF-dineopentylacetal liess Benzoesäure in den üblichen Konzentrationsverhältnissen in Methylenechlorid während 46 Std. bei Raumtemperatur praktisch unverändert. Bei einstündigem Erhitzen in Benzol wurde dieselbe nur zu ca. 7% verestert, und nach forcierter Umsetzung (16stündiges Erhitzen in Benzol) liess sich ein Reaktionsgemisch isolieren, in welchem neben Benzoesäure (35%) und Benzoesäureneopentylester (35%) als reichlichste Nebenprodukte Benzoesäure-N,N-dimethylamid (15%) und Orthoameisensäure-neopentylester (35% bez. auf DMF-dineopentylacetal) nachgewiesen werden konnten. Diese Befunde zeigen eine der Grenzen an, die der Reaktion als Veresterungsmethode gesetzt sind und weisen gleichzeitig darauf hin, dass der produktbildende Schritt der Veresterungsreaktion durch die für Reaktionen des  $S_N2$ -Typs typischen Faktoren kontrolliert zu sein scheint. Die Beschaffung der in diesem Zusammenhang wünschbaren kinetischen Vergleichsdaten für die offenbar sehr langsam verlaufende Neopentyl-Veresterung wurde in Anbetracht der zur Veresterung parallel laufenden Nebenproduktbildung nicht versucht.

Das Ergebnis der in Schema 2 illustrierten Versuchsreihe zeigt, dass die Veresterung von Benzoesäure mit optisch aktivem DMF-di-*sec*-butylacetal in Benzol unter Inversion am Chiralitätszentrum der *sec*-Butyl-Gruppierung abläuft:

Schema 2



Da die Versuchsreihe nicht von einem optisch reinen, sondern von einem auf Grund der opt. Drehung zu 87% aus der *S*-Form bestehenden (+)-2-Butanol [4] ausging, musste das durch thermisch induzierte Umacetalisierung [3a] von DMF-dimethylacetal dargestellte (+)-DMF-di-*sec*-butylacetal neben dem *S,S*-Enantiomeren und

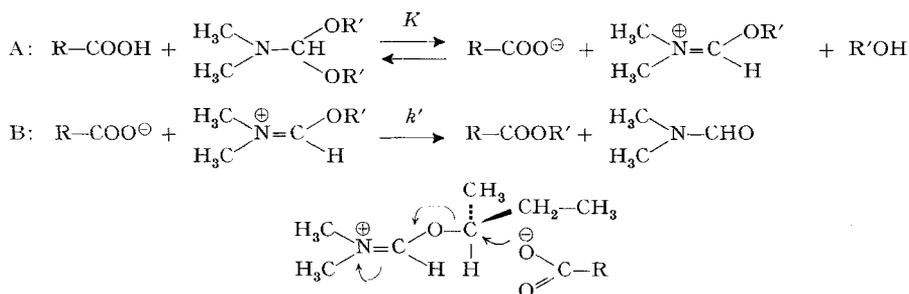


der Reaktionsgemische und gravimetrischer Bestimmung der noch unumgesetzten Säuren ermittelt. Durch Interpolation der Messergebnisse ergaben sich als Veresterungshalbwertzeiten ca. 130 min für Benzoesäure und ca. 95 min für 2,4,6-Trimethylbenzoesäure.

Sämtliche hier beigebrachten Befunde über die Veresterungsreaktion, d. h. im besonderen die Inversion des *sec*-Butyl-Chiralitätszentrums bei der Umsetzung von Benzoesäure mit DMF-di-*sec*-butylacetal, die Unempfindlichkeit der Reaktion auf sterische Behinderung der Carboxylgruppe im Falle der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure sowie schliesslich die relative Renitenz des DMF-dineopentylacetals, Neopentylester zu bilden, führen übereinstimmend zu der in Schema 3 formulierten Hypothese über den Reaktionsmechanismus.

Darin wird eine, den Gesetzmässigkeiten einer  $S_N2$ -Reaktion unterworfenen Alkylübertragung von einem Alkoxy-immonium-Ion auf das Carboxylat-Anion als produktbildender und zugleich geschwindigkeitslimitierender Reaktionsschritt postuliert (Schritt B). Die Annahme der vorgelagerten Bildung der in den verwendeten unpolaren Lösungsmitteln vermutlich als Ionenpaare vorliegenden Alkoxy-immonium-carboxylate (Gleichgewicht A) entspricht der allgemeinen Erfahrung über die Chemie der Amidacetale, deren hohe Reaktivität in Kondensations- und Alkoxy-

Schema 3



Austausch-Reaktionen auf die extrem leicht erfolgende Bildung entsprechender Alkoxy-immonium-Ionen zurückzuführen ist [3a]. Die Bereitschaft von N-Proton-Analoga solcher Alkoxy-immonium-Ionen zu nucleophilen Substitutionsreaktionen am sauerstofftragenden Alkoxy-Kohlenstoffatom ist aus der Chemie der Iminoester mehrfach bekannt. So ist für den pyrolytischen Zerfall der Halogenwasserstoffsalze von Iminoestern in Säureamide und Alkylhalogenide (PINNEN-Spaltung) [7] im Falle der Bildung von *sec*-Butylchlorid aus dem entsprechenden Acetiminoesterhydrochlorid Inversion im *sec*-Butylrest nachgewiesen worden [8]. Analoges gilt für die von CRAMER *et al.* [9] bearbeiteten acidolytischen Reaktionen der Alkoxyaddukte des Trichloracetonitrils; die CRAMER'sche Methode [9] der Veresterung von Carbonsäuren mit Hilfe solcher Addukte ist übrigens mit der hier beschriebenen Veresterung durch DMF-Acetale offensichtlich eng verwandt. Schliesslich gelten N,N-Dialkylalkoxyimmonium-Ionen als Zwischenprodukte der normalerweise ebenfalls unter Inversion ablaufenden Bildung von Alkylhalogeniden aus entsprechenden Alkoholen durch Diäthyl-(1,2,2-trichlor-vinyl)-amin [10] sowie Diäthyl-(2-chlor-1,1,2-trifluor-äthyl)-amin [11].

Figur 2 zeigt das Ergebnis einer Auswertung der beiden oben erwähnten kinetischen Versuchsreihen der Veresterung von Benzoesäure (Gerade I) bzw. 2,4,6-Trimethylbenzoesäure (Gerade II) mit DMF-diäthylacetal unter Zugrundelegung der den Annahmen des Schemas 3 entsprechenden Geschwindigkeitsgleichung a<sup>2)</sup>. Aus

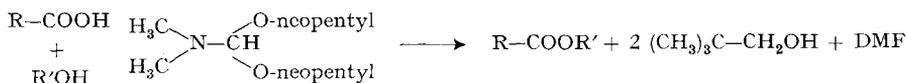
$$a) \quad - \frac{d[\text{RCOOH}]}{dt} = k \frac{[\text{Acetal}][\text{RCOOH}]}{[\text{R}'\text{OH}]}; \quad k = k'K$$

den beiden Regressionsgeraden, deren Berechnung wir Herrn P. SEILER verdanken<sup>3)</sup>, ergeben sich als Geschwindigkeitskonstanten  $k = 1,5 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  für Benzoesäure, und  $k = 1,7 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  für 2,4,6-Trimethylbenzoesäure; die berechneten Halbwertszeiten betragen 120 und 94 min. Die entsprechende Auswertung der Messergebnisse auf der Basis einer Geschwindigkeitsgleichung ungebrochener zweiter Ordnung führte zu einer eindeutig nicht linearen Beziehung.

Der von der Geschwindigkeitsgleichung a) geforderte reaktionsverzögernde Einfluss von Alkohol R'OH im Reaktionsgemisch ist experimentell nicht weiter geprüft worden; hingegen wurde die folgende präparativ interessante Konsequenz der dieser Gleichung zugrundeliegenden Annahme eines dem Alkylierungsschritt vorgelagerten Dissoziationsgleichgewichts B (vgl. Schema 3) verfolgt und ausgewertet.

Die eingangs besprochene, im Vergleich zu den anderen in Tabelle 1 aufgeführten DMF-Acetalen geringe Veresterungsgeschwindigkeit durch DMF-dineopentylacetal ist im Rahmen der im Schema 3 getroffenen Annahmen vor allem eine Folge entsprechender Unterschiede in den spezifischen Geschwindigkeiten  $k'$ . Der Zusatz eines Fremdkohols R'OH zum Reaktionsgemisch Carbonsäure + DMF-dineopentylacetal muss demnach zur Bildung des Carbonsäureesters RCOOR' führen, wenn  $k'_{\text{R}} \gg k'_{\text{neopentyl}}$  und sich das Gleichgewicht A einstellt, d. h. der Fremdkohol R'OH dadurch in das Reaktionssystem eingeschleust wird. Die daraus resultierende Möglichkeit einer direkten Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen durch Vermittlung von DMF-dineopentylacetal (vgl. Schema 4) wurde für R'OH = Benzyl-, *p*-Dodecylbenzyl- und *p*-Methoxybenzyl-alkohol experimentell bestätigt und vor allem für die beiden letzteren Alkohole als präparativ sehr vorteilhaft befunden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Schema 4. Direkte Veresterung von Carbonsäuren mit Alkoholen durch Vermittlung von DMF-dineopentylacetal



Da ursprünglich hinter den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen das Bestreben gestanden hatte, eine einfache Methode zur milden, racemisierungsungefährdeten Veresterung von Peptid-Derivaten mit *para*-substituierten Benzylalkoholen in die Hand zu bekommen, stammen sämtliche hier untersuchten Anwendungsbeispiele der Direktveresterung mit Hilfe des DMF-dineopentylacetals aus der Aminosäure-

<sup>2)</sup> Zur Auflösung dieser Differentialgleichung vgl. Handbook of Chemistry and Physics, 30. Aufl. 1947, S. 226 (Gleichung 87); vgl. exp. Teil und [12]. Wir danken Prof. E. HEILBRONNER, ETH, für «mathematische Entwicklungshilfe».

<sup>3)</sup> Organisch-chemisches Laboratorium der ETH, Zürich.

Tabelle 2. Veresterung von Aminosäure- und Dipeptidderivaten mit 1,1 Moläquivalenten Benzyl- (A), *p*-Dodecylbenzyl- (B) und *p*-Methoxybenzylalkohol (C) durch Vermittlung von 1,3-Moläquivalenten DMF-dineopentylacetal in Methylenchlorid bei Raumtemperatur

R-COOH	[RCOOH] <sub>t-0</sub>	R'OH	Reaktionsdauer Std.	Ausbeute an isoliertem Ester %
N-BOC-gly-L-phe	0,22	A*)	72	85
N-DOBC-L-phe	0,16	B	48	86
N-DOBC-L-ala	0,15	B	43	83
N-DOBC-gly	0,15	B	47	86
N-DOBC-L-phe-L-ala	0,22	B	53	78
N-DOBC-L-phe	0,50	C	41	80
N-DOBC-L-val	1,00	C	47	73
N-DOBC-gly	0,24**)	C	46	73
N-Z-gly	0,54**)	C	47	74

\*) 1,3 Moläquivalente Benzylalkohol

\*\*\*) in Chloroform

BOC = *t*-Butyloxycarbonyl; DOBC = *p*-Decyloxybenzyloxycarbonyl; Z = Benzyloxycarbonyl

bzw. Dipeptidreihe. Die Versuche zeigten, dass die Verwendung von 1,1 Moläquivalenten Alkohol R'OH und von 1,3 Moläquivalenten DMF-dineopentylacetal zur Erreichung von hohen Esterausbeuten genügt; die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf dünnschichtchromatographisch einheitliche, durchwegs kristallisiert isolierte Ester. Sämtliche Ansätze wurden bei Raumtemperatur und dementsprechend längeren Reaktionszeiten durchgeführt. Hervorzuheben ist die Erfahrung, dass die Darstellung von *p*-Methoxybenzylestern nach der DMF-Acetal-Methode nur mit Hilfe des DMF-dineopentylacetals realisiert werden konnte, da die Versuche zur separaten Darstellung des DMF-di-*p*-methoxybenzylacetals nach dem üblichen Umacetalisierungsverfahren hauptsächlich zu 4,4'-Dimethoxydibenzyläther führten [13]. Demgegenüber kann das DMF-Acetal des *p*-Dodecylbenzylalkohols zwar dargestellt, jedoch durch Destillation nicht gereinigt werden. Danach erwies sich auch in diesem Fall die Neopentylacetal-Methode als präparativ vorteilhaft: sie lieferte in Vergleichsansätzen praktisch gleiche Ausbeuten wie die Umsetzung mit rohem DMF-di-*p*-dodecylbenzylacetal [14], benötigt indessen nur halb soviel Moläquivalente *p*-Dodecylbenzylalkohol, und die Abwesenheit grösserer Mengen überschüssigen Alkohols erleichtert schliesslich die Isolierung des Esters. Wenn auch in keinem der in Tabelle 2 aufgeführten Beispiele die Bildung entsprechender Neopentylester festgestellt wurde, so bleibt doch die Gefahr dieser Nebenreaktion in jedem Anwendungsfall im Auge zu behalten. So wurde bei der Veresterung von N-DOBC-glycyl-L-tyrosin mit Benzylalkohol und DMF-dineopentylacetal ein kristallisierter Benzylester erhalten, der Spuren einer durch Kristallisation nicht entfernbaren, jedoch dünnschichtchromatographisch nachweisbaren Verunreinigung enthielt. Ein zur Abklärung dieser Beobachtung in Abwesenheit von Benzylalkohol durchgeführter Versuch lieferte nach 100 Std. Reaktionsdauer und chromatographischer Abtrennung von Ausgangssäure in 7prozentiger Ausbeute ein öliges Neutralprodukt, dessen spektroskopische Eigenschaften mit den Erwartungswerten des entsprechenden Neopentylesters überein-



wurden, so waren doch die präparativ angelegten Versuchsanordnungen nicht geeignet, in geringem Ausmass erfolgte Racemisierungen festzustellen.

Bei der Frage nach der Anwendungsbreite der Methode der Veresterung mit DMF-Acetalen ist – abgesehen von den oben erwähnten, die Struktur des alkoholischen Partners betreffenden Einschränkungen – die Reaktivität der DMF-Acetale gegenüber verschiedenen nucleophilen Reaktionszentren zu beachten. Soweit heute abzusehen ist, betrifft dies vor allem die irreversiblen (C–C)-Kondensationen mit leicht carbanionisierbaren Methylengruppen<sup>7)</sup> sowie die Alkoxyaustauschreaktionen mit Aminogruppen und alkoholischen Hydroxylgruppen [3]. Dass vor allem unter forcierten Reaktionsbedingungen zum Veresterungsprozess analoge Alkylübertragungen auch auf andere deprotonierbare funktionelle Gruppen möglich sind, ist für Phenole [2] und gewisse Nucleotid-Basen [17] bereits gezeigt worden. Naturgemäss sind diesbezüglich die Verhältnisse ähnlich wie bei den Veresterungen mit Diazoalkanen. Eine Übersicht über die Grenzen sowie die präparativen Vor- und Nachteile der DMF-Acetal-Veresterungsreaktion wird sich wohl erst durch eine breite Anwendung der Methode in verschiedenen Verbindungsklassen ergeben.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Ein Teil der Untersuchung fällt in den Bereich eines vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG unterstützten Forschungsprojekts.

## Experimenteller Teil

### Inhaltsverzeichnis

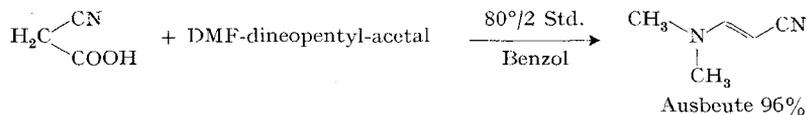
1. Methodisches
2. Darstellung von DMF-Acetalen
3. Veresterung von Benzoesäure mit DMF-Acetalen
4. Sterischer Verlauf der Veresterung von Benzoesäure mit (+)-DMF-di-*sec*-butylacetal
5. Veresterung der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure mit DMF-Acetalen
6. Kinetische Versuche
7. Veresterung von Aminosäure- und Dipeptid-Derivaten mit Benzyl-, *p*-Dodecylbenzyl- und *p*-Methoxy-benzylalkohol durch Vermittlung von DMF-dineopentylacetal
8. Veresterung von Aminosäure- und Dipeptid-Derivaten mit DMF-dibenzylacetal
9. Darstellung von *p*-Dodecylbenzyl-alkohol

*Anhang.* Darstellung von N-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-Derivaten einiger Aminosäuren und Dipeptide (N-DOBC-Derivate)

### 1. Methodisches

Verbrennungsanalysen: ausgeführt im Mikroanalytischen Labor unter Leitung von W. MANSER; kristallisierte Analysenproben wurden im allgemeinen während 1–2 Tagen bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet.

<sup>7)</sup> So z. B. reagiert Cyanessigsäure mit DMF-dimethylacetal zu einem Reaktionsgemisch, das ungefähr zur Hälfte aus  $\beta$ -Dimethylamino-acrylonitril besteht. Eine ausgezeichnete Darstellungsmethode für letztere Verbindung ist übrigens die Reaktion von Cyanessigsäure mit DMF-dineopentylacetal:



(unveröffentlichte Ergebnisse von K. STEEN in unserem Laboratorium).

Molekulargewichtsbestimmungen: ausgeführt nach der thermoelektrischen Methode [18] im Laboratorium von Prof. W. SIMON.

Optische Drehungen: ZEISS, lichtelektrisches Präzisionspolarimeter. Die fünf jeweils gegebenen spezifischen Drehungswerte  $[\alpha]$  beziehen sich auf die Wellenlängen 365, 405, 436, 546 und 578 nm; die  $[\alpha]_D$ -Werte sind daraus graphisch extrapoliert.

Dissoziationskonstanten: bestimmt im Laboratorium von Prof. W. SIMON; die  $pK_{MCS}^*$ -Werte beziehen sich auf das Lösungsmittelsystem Methylcellosolve-Wasser (Molverhältnis 1:1); Definition und Messmethodik vgl. [19].

Gas-chromatographie:  $I_T^A$  = Retentionsindex an der apolaren stationären Phase Apiezon L auf Celit bei der Temperatur  $T$ .  $I_T^P$  = Retentionsindex an der polaren Phase Emulphor 0 auf Celit bei der Temperatur  $T$ ; Definition und Berechnung vgl. [20]. GC %: Gas-chromatographische Reinheit. Dünnschichtchromatographie: die Dünnschichtplatten wurden mit Kieselgel G für Dünnschichtchromatographie (MERCK) nach den Angaben von BRENNER & NIEDERWIESER [21] bereitet, während 2 Std. an der Luft getrocknet und über Nacht bei 140° aktiviert. Wo nichts anderes angegeben, wurden als Entwickler Joddampf oder 5 proz. wässrige  $KMnO_4$ -Lösung verwendet.

IR.-Spektren: PERKIN-ELMER-IR.-Spektrophotometer A 21 mit NaCl-Prisma; *s, m, w* bedeuten approximative Intensitätsbezeichnungen (stark, mittel, schwach); Lsm = Lösungsmittel. UV. Spektren: BECKMAN-Spektrophotometer DK 1; aufgenommen in Äthanol, eingeklammerte Zahlen bedeuten  $\log-\epsilon$ -Werte.

NMR.-Spektren: VARIAN-NMR.-Spektrometer A 60.  $\delta$ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) als interner Standard; *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *b* = breit, nicht strukturiert.

## 2. Darstellung von DMF-Acetalen [12] (vgl. auch [3])<sup>8)</sup>

*DMF-dimethylacetal* ( $R' = CH_3$ ). Hergestellt nach BREDERECK *et al.* [3e] durch Alkylierung von *N,N*-Dimethylformamid mit Dimethylsulfat und anschließender Umsetzung mit Natriummethylat; Ausb. 37% (bez. auf DMF); Sdp. 99–102° ca. 740 Torr;  $n_D^{25} = 1,3952$ .

*DMF-diäthylacetal* ( $R' = CH_2-CH_3$ ). Hergestellt nach MEERWEIN *et al.* [3a] durch Alkylierung von *N,N*-Dimethylformamid mit 1,0 Moläquivalent Triäthylxonium-tetrafluorborat und anschließender Umsetzung mit 2,1 Moläquivalenten Natriumäthylat. Ausb. 52% (bez. auf DMF); Sdp. 71–73°/90–100 Torr;  $n_D^{25} = 1,3987$ . NMR.-Spektrum (in  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,13$  (*t*/J  $\sim 7$  Hz/–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>/6H), 2,19 (*s*/N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,47 (*q*/J  $\sim 7$  Hz/–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>/4H), 4,38 (*s*/N–CH  $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ ) ppm.

*N,N*-Dimethylformamid-dibenzylacetal ( $R' = Benzyl$ ). 23,8 g (0,20 Mol) DMF-dimethylacetal und 58,2 g (0,54 Mol) Benzylalkohol wurden in einem 250-ml-Dreihalskolben mit  $N_2$ -Zuleitung und 40-cm-VIGREUX-Kolonnen mit Destillieraufsatz 2 Std. unter  $N_2$  auf 140°–150° erhitzt und dabei das während der Reaktion sich bildende Methanol durch die Kolonne kontinuierlich abdestilliert. Die fraktionierte Destillation des Rückstandes im Hochvakuum ( $N_2$ ) lieferte 33,05 g (61%) DMF-dibenzylacetal, Sdp. 131–132°/0,04 Torr;  $n_D^{18} = 1,5403$ .

NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,32$  (*s*/N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,50 (*s*/2–CH<sub>2</sub>–), 4,62 (*s*/N–CH  $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$ ), 7,24 ( $\sim s/10$  Phenyl-H) ppm. IR.-Spektrum (ohne Lsm): bandenfrei in der  $\nu(OH)$ - und  $\tilde{\nu}(C=O)$ -Region; Banden in der  $\tilde{\nu}(C-O)$ -Region: 1212 (*s*), 1163 (*m*), 1105 (*s*), 1047 (*s*), 1025 (*s*)  $cm^{-1}$ .

$C_{17}H_{21}O_2N$  Ber. C 75,24 H 7,80 N 5,16% Gef. C 75,28 H 7,63 N 5,21%

*N,N*-Dimethylformamid-dineopentylacetal ( $R' = Neopentyl$ ). Aus 12,0 g (0,101 Mol) DMF-dimethylacetal, 18,0 g (0,204 Mol) Neopentylalkohol (FLUKA)  $\rightarrow$  5 Std./140°  $\rightarrow$  20,27 g (81%) DMF-dineopentylacetal, Sdp. 81–83°/13 Torr,  $n_D^{18} = 1,4133$ .

<sup>8)</sup> Für einen Teil der Versuche sind DMF-dimethyl-, diäthyl-, dibenzyl- und dineopentylacetal der Firma FLUKA AG, Buchs (St. Gallen) verwendet worden. Wir danken Herrn Dr. E. VOGEL für die freundliche Überlassung grösserer Mengen dieser Acetale.

NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,93$  (*s*/2  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,23 (*s*/ $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,06 (*s*/2- $\text{CH}_2$ -), 4,37 ( $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{N}-\text{CH} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \right)$ ) ppm. IR.-Spektrum (ohne Lsm): bandenfrei in der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ -Region; Banden in der  $\tilde{\nu}(\text{C}-\text{O})$ -Region: 1215 (*s*), 1163 (*m*), 1110 (*s*), 1094 (*s*), 1072 (*s*), 1032 (*s*), 1010 (*m*)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$  Ber. C 67,48 H 12,63 N 6,05% Gef. C 67,39 H 12,63 N 6,19%

*N,N*-Dimethylformamid-diisobutylacetal ( $R' = \text{Isobutyl}$ ). Aus 14,0 g (0,118 Mol) DMF-dimethylacetal und 48,0 g (0,65 Mol) Isobutanol (FLUKA)  $\rightarrow$  6 Std./140°  $\rightarrow$  16,45 g (69%) DMF-diisobutylacetal, Sdp 127–129°/100 Torr,  $n_D^{21} = 1,4123$ . NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,91$  (*d*/J = 7 Hz/2- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,81 (*m*/2H/- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,21 (*s*/- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,16 (*m*/2 -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}$ ), 4,36 ( $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{N}-\text{CH} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \right)$ ) ppm. IR. Spektrum (ohne Lsm): bandenfrei in der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ -Region; Banden in der  $\tilde{\nu}(\text{C}-\text{O})$ -Region: 1184 (*m*), 1165 (*s*), 1105 (*s*), 1092 (*s*), 1060 (*s*)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$  Ber. C 64,98 H 12,39 N 6,89% Gef. C 64,84 H 12,32 N 7,18%

( $\pm$ )-*N,N*-Dimethylformamid-di-*sec*-butylacetal ( $R' = \text{sec-Butyl}$ ). Aus 1,57 g (16,0 mMol) DMF-dimethylacetal, 5,42 g (73 mMol) ( $\pm$ )-*sec*-Butylalkohol  $\rightarrow$  6 Std./110–140°  $\rightarrow$  1,80 g (67%) ( $\pm$ )-DMF-di-*sec*-butylacetal, Sdp. 116–121°/95–100 Torr,  $n_D^{21} = 1,4134$ . NMR.-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,75$ –1,8 (*m*/16H/ $\text{CH}_3$ - $\text{CH}$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 2,25 (*s*/- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,53 (*m*/2H/-O- $\text{CH}$ ), 4,62 ( $\left( \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \text{N}-\text{CH} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \right)$ ) ppm. IR.-Spektrum (ohne Lsm): bandenfrei in der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ -Region; Banden in der  $\tilde{\nu}(\text{C}-\text{O})$ -Region: 1176 (*s*), 1134 (*s*), 1114 (*s*), 1078 (*s*), 1032 (*s*)  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$  Ber. C 64,98 H 12,39 N 6,89% Gef. C 64,70 H 12,25 N 6,84%

### 3. Veresterung von Benzoesäure mit DMF-Acetalen [12]<sup>9)</sup>

*Benzoesäure-methylester*. 3,092 g (25,4 mMol) Benzoesäure (3  $\times$  umkristallisiert aus Toluol, Smp. 121°) wurden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst (0,254 M Lösung) und mit 4,510 g (37,7 mMol; 1,5 Äquivalente) DMF-dimethylacetal unter  $\text{N}_2$  während 1 Std. rückfließend erhitzt. Dabei färbte sich das Reaktionsgemisch leicht gelblich. Zur Aufarbeitung nahm man in 1,5 l Äther auf und wusch die Lösung mit je 100 ml 2N Salzsäure (2  $\times$ ), Wasser (1  $\times$ ), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2  $\times$ ) und nochmals mit Wasser (3  $\times$ ).

Die Aufarbeitung des Hydrogencarbonat-Auszugs ergab 505 mg (16,5%) nicht umgesetzte Benzoesäure.

Nach planimetrischer Auswertung der analytischen Gas-Chromatogramme (Apiezon-L und Emulphor-O auf Celit, 190°) des noch undestillierten Neutralteils entsprach der Gehalt an Benzoesäure-methylester einer (analytischen) Ausbeute von 82,6%. Fraktionierte Destillation dieses Rohprodukts lieferte 2,670 g Benzoesäure-methylester (präp. Ausbeute 77,9%), Sdp. 72–73°/13 Torr,  $n_D^{20} = 1,5179$ ,  $I_{190}^A = 1118$ ,  $I_{190}^P = 1468$ , GC > 99,5%; identifiziert durch IR.- und NMR.-Spektrum.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$  Ber. C 70,57 H 5,92% Gef. C 70,72 H 5,98%

Bei den nachfolgend beschriebenen Veresterungen der Benzoesäure mit DMF-Acetalen wurde, sofern nichts anderes angegeben, analog verfahren.

*Benzoesäure-äthylester*. 3,198 g (26,2 mMol) Benzoesäure, 5,762 g (39,2 mMol, 1,5 Äq.) DMF-diäthylacetal, 100 ml Benzol, 1 Std./80°. Rückgewonnene Benzoesäure: 169 mg (5,2%); analytische Ausbeute an Äthylester: 93,6%; präparative Ausbeute: 3,267 g (83%), Sdp. 104°/19 Torr,  $n_D^{24} = 1,5042$ ,  $I_{190}^A = 1176$ ,  $I_{190}^P = 1512$  (GC > 99,5%); identifiziert durch IR.- und NMR.-Spektrum.

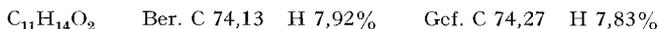
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$  Ber. C 71,98 H 6,76% Gef. C 71,97 H 6,76%

( $\pm$ )-*Benzoesäure-sec-butylester*. 3,00 g (24,5 mMol) Benzoesäure, 6,07 g (30,0 mMol; 1,2 Äq.) ( $\pm$ )-DMF-di-*sec*-butylacetal, 60 ml Benzol, 2 Std./80°. Analytische Ausbeute: 94,3% (96% in einem analog durchgeführten Ansatz); präparative Ausbeute: 3,75 g (86%), Sdp. 100°/13 Torr,  $n_D^{21} = 1,4934$ ,  $I_{210}^A = 1310$ ,  $I_{210}^P = 1618$  (GC > 99,5%). Charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$  Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,25 H 7,86%

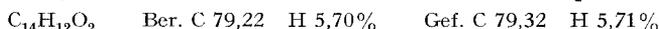
<sup>9)</sup> Smp. nicht korrigiert.

*Benzoessäure-isobutylester.* 1,600 g (13,1 mMol) Benzoesäure, 3,986 g (19,6 mMol; 1,5 Äq.) DMF-diisobutylacetal, 52 ml Benzol, 16 Std./80°. Rückgewonnene Benzoesäure: 13 mg (0,8%); analytische Ausbeute an Isobutylester: 96,2% präparative Ausbeute: 1,595 g (63%), Sdp. 100°/13 Torr,  $n_D^{23} = 1,4898$ ,  $I_{190}^A = 1327$ ,  $I_{190}^P = 1640$  (GC > 99,5%); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [12]).



Ein analog durchgeführter Versuch mit einer Reaktionsdauer von 1 Std. ergab eine analytische Ausbeute an Isobutylester von 80,8%.

*Benzoessäure-benzylester.* 3,058 g (25,0 mMol) Benzoesäure, 10,458 g (38,4 mMol; 1,54 Äq.) DMF-dibenzylacetal, 100 ml Benzol, 2 Std./80°. Rückgewonnene Benzoesäure: 97 mg (3,2%); analytische Ausbeute an Benzylester: ca. 95%. Benzylester-Fraktion aus Neutralteil: 4,113 g («78,5%»), Sdp. 104°/0,06 Torr; charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum.



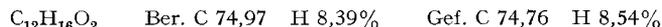
Dieses Material bestand auf Grund der Gas-chromatographischen Analyse zu 96,2% aus Benzoesäure-benzylester ( $I_{210}^A = 1791$ ,  $I_{210}^P = 2312$ ) und zu 3,8 % aus Dibenzyläther ( $I_{210}^A = 1676$ ,  $I_{210}^P = 2122$ ), letzterer identifiziert durch Bestimmung der Retentionsindices von authentischem Dibenzyläther («FLUKA»):  $I_{210}^A = 1683$ ,  $I_{210}^P = 2127$ .

*Umsetzung von Benzoesäure mit DMF-dineopentylacetal.* – a) 462 mg (3,78 mMol) Benzoesäure, 1,136 g (4,92 mMol) DMF-dineopentylacetal, 20 ml Methylenchlorid, 46 Std./20°. Rückgewonnene Benzoesäure: nach Sublimation bei 120°/13 Torr, 442 mg (95,7%), Smp. 120–122°. Neutralteil: 24 mg einer bei 11 Torr zwischen 50–150° destillierenden Fraktion, die nach Gas-Chromatogramm höchstens Spuren von Benzoesäureneopentylester enthielt (DMF-dineopentylacetal wird bei der Aufarbeitung zu DMF und Neopentylalkohol hydrolysiert).

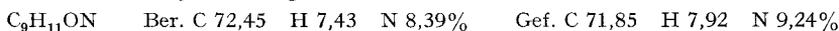
b) 1,389 g (11,3 mMol) Benzoesäure, 3,927 g (17,0 mMol) DMF-dineopentylacetal, 45 ml Benzol, 1 Std./80°. Rückgewonnene Benzoesäure: 1,095 g (79%). Neutralteil: 0,463 g, auf Grund der gas-chromatographischen Analyse neben Neopentylalkohol die folgenden vier Komponenten enthaltend (analytische Ausbeuten, bezogen auf angesetzte Benzoesäure): Benzoesäure-methylester (4,9%), Benzoesäure-äthylester (2,9%), Benzoesäure-neopentylester (7,2%), Benzoesäure-dimethylamid (3,3%).

c) 1,471 g (12,1 mMol) Benzoesäure, 4,166 g (18,1 mMol) DMF-dineopentylacetal, 48 ml Benzol, 16 Std./80°. Rückgewonnene Benzoesäure: 521 mg (35,4%). Neutralteil: Benzoesäure-methylester (5,6%), Benzoesäure-äthylester (3,2%), Benzoesäure-neopentylester (35%), Benzoesäure-dimethylamid (14,8%), Orthoameisensäure-neopentylester (35%, bez. auf angesetztes Acetal). Die obgenannten Komponenten wurden durch wiederholte Auftrennung der vereinigten, bei den Ansätzen b) und c) angefallenen Neutralteile mit einem präparativen Gaschromatographen [22] (Apiezon L und Emulphor O auf Celit, 190–220°) isoliert und wie folgt charakterisiert:

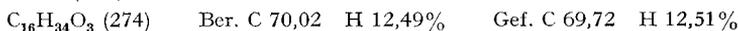
*Benzoessäure-neopentylester:* isoliert 102 mg farbloses Öl;  $n_D^{23} = 1,4862$ ,  $I_{210}^A = 1379$ ,  $I_{210}^P = 1680$  (GC > 99%);  $\tilde{\nu}(C=O) 1720 \text{ cm}^{-1}$ ; NMR.-Spektrum ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,05$  (s/3  $CH_3$ ), 4,04 (s/– $CH_2$ –O–), 7,2–8,2 (m/5 arom. H) ppm. Massenspektrum: Molekularpik 192.



*Benzoessäure-dimethylamid:* isoliert 404 mg farblose Kristalle, Smp. 42°,  $I_{210}^A = 1386$ ,  $I_{210}^P = 1604$  (GC > 99,5%); identifiziert nach Smp., IR.-, UV.- und NMR.-Spektrum mit einer aus Benzoylchlorid und Dimethylamin hergestellten authentischen Probe.



*Orthoameisensäure-neopentylester:* isoliert 310 mg farblose Kristalle, Smp. 73°,  $I_{190}^A = 1224$ ,  $I_{190}^P = 1295$  (GC ca. 96%, ca. 4% einer leichter flüchtigen Verunreinigung, vermutlich Ameisensäure-neopentylester). IR.-Spektrum: Banden bei 1146 (m), 1103 (s), 1048 (s), 1016 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; sehr schwache Bande bei 1720  $\text{cm}^{-1}$  (in  $CHCl_3$ ). NMR.-Spektrum (in  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0,96$  (s/9  $CH_3$ ), 3,21 (s/3  $CH_2$ –O–), 5,10 (s/– $CH$ –) ppm. Molgewicht: gef. 262 (thermoelektrisch, in Methylenchlorid); Massenspektrum: (M-1)-Pik 273.



Als Nebenprodukte unbekannter Herkunft wurden 28 mg Benzoesäure-methylester und 32 mg Benzoesäure-äthylester bei der Gas-chromatographischen Auftrennung isoliert (identifiziert durch NMR.-Spektrum und Retentionsindices). Möglicherweise sind diese beiden Reaktionsprodukte auf das Vorliegen von Spuren von Methyl- und Äthylalkohol, bzw. entsprechender DMF-Acetale im Reaktionsgemisch zurückzuführen (vgl. Herstellung des DMF-dineopentylacetals).

Versuche zur Bereitung von *Benzoesäure-t-butylester* aus Benzoesäure und *t*-Butylalkohol durch Vermittlung von DMF-dineopentylacetal verliefen nicht befriedigend. Die Umsetzung mit 1,1 Moläquivalenten *t*-Butylalkohol, 1,3-Moläquivalenten DMF-dineopentylacetal in 0,22 M Methylenchlorid-Lösung während 72 Std. bei Raumtemperatur ergab neben 68% rückgewonnener Benzoesäure einen Neutralteil, der neben DMF und Neopentylalkohol Benzoesäure-*t*-butylester enthielt (Nachweis Gas-chromatographisch). Andere Versuche mit variierten Mol- und Konzentrationsverhältnissen führten zu nie mehr als 50-proz. Umsatz (vgl. [14]).

#### 4. Sterischer Verlauf der Veresterung von Benzoesäure mit (+)-DMF-di-*sec*-butylacetal [12]

(+)-*S-sec-Butylalkohol*. Zu 30 g (0,135 Mol) rohem (+)-Phtalsäure-mono-*sec*-butylester (Smp. 51–52°;  $[\alpha]_D^{18} = +29,6^\circ \pm 0,50^\circ$ ; dargestellt nach [4a] [4b]) gab man eine Lösung von 1,035 g (0,045 Mol; 0,3 Äquivalente) Natrium in 72,6 g (0,67 Mol; 5 Äquivalente) frisch destilliertem Benzylalkohol, erhitzte die Lösung unter  $N_2$  2 Std. auf 180–210° und destillierte dabei den entstehenden (+)-*S-sec*-Butylalkohol fortlaufend ab. Das nach einer ersten fraktionierten Destillation erhaltene, noch wasserhaltige Produkt (6,9 g) wurde über Nacht mit 3 g Bariumoxid getrocknet und hierauf über letzterem destilliert: 6,16 g (61,6%) (+)-*S-sec*-Butylalkohol, Sdp. 96–97°/ca. 740 Torr,  $n_D^{20} = 1,4021$ ,  $\alpha_D^{19} = +3,7^\circ$  ( $l = 5$  cm, ohne Lösungsmittel),  $[\alpha]_D^{19} = +9,6^\circ \pm ca. 0,5^\circ$  (unter Verwendung von  $d^{20} = 0,808$ ; Handbook of Chemistry and Physics, 35. Aufl., S. 812 (1953)). GC 95,3% ( $I_{150}^A = 563$ ;  $I_{150}^P = 857$ ) nebst 1,4% einer Komponente mit  $I_{150}^A = 805$ ;  $I_{150}^P = 971$  (Toluol?) und 3,3% Anteilen niedrigerer Retention. Gehalt an (+)-*S*-Form unter Berücksichtigung der 95,3 Proz. Reinheit des Produkts und einer spezifischen Drehung für optisch reinen *sec*-Butylalkohol von  $[\alpha]_D = +13,50^\circ$  [4]: 87% *S*-Form.

In einem analog durchgeführten Ansatz einer Vorversuchsreihe war ausgehend von einer separat hergestellten Probe (+)-Phtalsäure-mono-*sec*-butylester ein Produkt mit folgenden Eigenschaften erhalten worden: Sdp. 96–99°/ca. 740 Torr,  $n_D^{20} = 1,3979$ ; GC einheitlich,  $[\alpha]_D^{19} = +9,3^\circ \pm 0,5^\circ$ , entsprechend 85% *S*-Form.

$C_4H_{10}O$  Ber. C 64,81 H 13,60% Gef. C 64,84 H 13,60%

(+)-DMF-di-*sec*-butylacetal. 2,01 g (16,9 mMol) frisch destilliertes DMF-dimethylacetal und 5,496 g (73,5 mMol; 4,35 Äquivalente) (+)-*S-sec*-Butylalkohol ( $[\alpha]_D^{19} = +9,6^\circ$ , vgl. oben) wurden in einem VIGREUX-Kolben 6 Std. unter  $N_2$  auf 90–145° dergestalt erhitzt, dass der Sdp. des kontinuierlich destillierenden Gemisches zwischen 60 und 85° lag. Fraktionierte Destillation des Rückstandes ergab 1,82 g (+)-DMF-di-*sec*-butylacetal mit folgenden Eigenschaften: Sdp. 120–122°/95–100 Torr;  $n_D^{20} = 1,4131$ ;  $[\alpha]_D^{19} = +36,4^\circ$  ( $c = 5,82$  in Benzol); IR.-Spektrum: keine Bande im Bereich 1650–1750  $cm^{-1}$ , Banden in der  $\tilde{\nu}(C-O)$ -Region: 1175 (s), 1165 (s), 1135 (s), 1115 (s), 1075 (s), 1050 (s) und 1035 (s)  $cm^{-1}$ .

$C_{11}H_{25}O_2N$  Ber. C 64,98 H 12,39 N 6,98% Gef. C 64,82 H 12,21 N 6,73%

Hydrolyse und anschliessende Benzoylierung:

a) Zu einer Lösung von 0,462 g (2,3 mMol) des oben beschriebenen (+)-DMF-di-*sec*-butylacetals in 2 ml Äther gab man 0,041 g (2,3 mMol) Wasser und liess das Gemisch über Nacht stehen (Hydrolyse des Acetals zu DMF und (+)-*sec*-Butylalkohol). Nach vorsichtiger Entfernung des Äthers bei 45–50° versetzte man den Rückstand (580 mg) mit 2 ml Pyridin und tropfte unter Kühlung mit Eis 0,650 g (4,6 mMol) Benzoylchlorid zu, wobei sich ein weisser Niederschlag bildete. Nach 3 Std. Stehen bei 0° und einer Nacht bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet (Äther, Wasser, 2N Salzsäure, 2N Soda, Wasser) und das Rohprodukt im Kugelrohr bei 150°/11 Torr destilliert: 386 mg (+)-*S*-Benzoesäure-*sec*-butylester, identifiziert durch IR.-Spektrum,  $n_D^{20} = 1,4970$ ,  $[\alpha]_D^{18} = +28,3^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 8,22$  in Äthanol),  $+28,6^\circ$  ( $c = 8,12$  in Äthanol) entsprechend 86% *S*-Form (unter Berücksichtigung der Gas-chromatographisch ermittelten Reinheit von 98% und des Literaturhöchstwertes [5] der spezifischen Drehung von  $+40,2^\circ$ ).

b) 0,447 g (6,04 mMol) (+)-S-sec-Butylalkohol ( $[\alpha]_D^{19} = +9,6^\circ$ ; 87% S-Form) wurden in 2,6 ml Pyridin mit 0,845 g (6,04 mMol) Benzoylchlorid wie im vorangehenden Versuch beschrieben, benzyliert: 566 mg (53%) (+)-S-Benzoesäure-sec-butylester,  $n_D^{22} = 1,4940$ ;  $I_{210}^A = 1312$ ,  $I_{210}^P = 1629$  (GC > 99,5%),  $[\alpha]_D^{18} = +29,7^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 8,1$  in Äthanol),  $+29,8^\circ$  ( $c = 7,44$  in Äthanol) entsprechend 87% S-Form; charakterisiert durch IR.-Spektrum (vgl. [12]).

$C_{11}H_{14}O_2$  Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,13 H 8,01%

Umsetzung von Benzoesäure mit (+)-DMF-di-sec-butylacetal. 0,415 g (3,4 mMol) Benzoesäure, 0,835 g (4,1 mMol, 1,2 Äquiv.) (+)-DMF-di-sec-butylacetal ( $[\alpha]_D^{18} = +36,4^\circ$ ), 8 ml frisch destilliertes Benzol, 2 Std./80° unter  $N_2$  (allg. Verfahren zur Veresterung der Benzoesäure mit DMF-Acetalen, vgl. oben). Bei 150°/11 Torr destillierte Fraktion aus Neutralteil: 411 mg (73%) (-)-R-Benzoesäure-sec-butylester,  $n_D^{22} = 1,4930$ , charakterisiert durch IR.-Spektrum und Gas-Chromatogramm [12] (GC > 99,5%),  $[\alpha]_D^{18} = -31,1^\circ \pm \text{ca. } 0,5^\circ$  ( $c = 6,11$  in Äthanol),  $-30,8^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5,78$  in Äthanol) entsprechend 88% R-Form.

$C_{11}H_{14}O_2$  Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,12 H 7,85%

In der Vorversuchsreihe ( $[\alpha]_D^{19}$  des verwendeten (+)-S-sec-Butylalkohols =  $+9,3^\circ$ ; 85% S-Form) war ein Veresterungsansatz bei Raumtemperatur in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt worden (48 Std): 23,5% (-)-R-Benzoesäure-sec-butylester,  $n_D^{21} = 1,4932$ ,  $[\alpha]_D^{19} = -30,1^\circ \pm \text{ca. } 0,5^\circ$  ( $c = 5,35$  in Äthanol), entsprechend 87% R-Form (vgl. [12]).

### 5. Veresterung der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure mit DMF-Acetalen

Methylester: 2,020 g (12,3 mMol) 2,4,6-Trimethylbenzoesäure (FLUKA, *purum*; Smp. 152–153°), 2,201 g (18,4 mMol) DMF-dimethylacetal, 50 ml Benzol, 1 Std./80°. Rückgewonnene 2,4,6-Trimethylbenzoesäure: 352 mg (17,4%). Analytische Ausbeute an Methylester 82%; präparative Ausbeute 1,451 g (70,5%), Sdp. 107–108°/13 Torr,  $n_D^{19} = 1,5085$ ,  $I_{190}^A = 1345$ ,  $I_{190}^P = 1700$  (GC > 99,5%). NMR.-Spektrum (in  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,24$  (s/3  $CH_3$ ), 3,80 (s/-COO $CH_3$ ), 6,72 (s/2 arom. H) ppm. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(C=O)$  1728  $cm^{-1}$  (ohne Lsm).

$C_{11}H_{14}O_2$  Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,02 H 8,01%

Äthylester: 4,185 g (25,5 mMol) 2,4,6-Trimethylbenzoesäure, 5,621 g (38,2 mMol) DMF-diäthylacetal, 100 ml Benzol, 1 Std./80°. Rückgewonnene 2,4,6-Trimethylbenzoesäure: 242 mg (5,8%). Analyt. Ausb. an Äthylester 92,7%; Präp. Ausb. 4,122 g (84%), Sdp. 117°/13 Torr,  $n_D^{22} = 1,5008$ ,  $I_{210}^A = 1432$ ,  $I_{210}^P = 1778$  (GC > 99,5%). NMR.-Spektrum (in  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1,35$  (t/J = 7 Hz/ $CH_3-CH_2-O-$ ), 2,25 (s/3  $CH_3$ ), 4,28 (q/J = 7 Hz/ $CH_3-CH_2-O-$ ), 6,73 (s/2 arom. H) ppm. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(C=O)$  1720  $cm^{-1}$  (ohne Lsm).

$C_{12}H_{16}O_2$  Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,99 H 8,39%

Benzylester: 4,111 g (25,0 mMol) 2,4,6-Trimethylbenzoesäure, 10,458 g (38,4 mMol) DMF-dibenzylacetal, 100 ml Benzol, 2 Std./80°. Rückgewonnene 2,4,6-Trimethylbenzoesäure: 38 mg (0,9%) Analyt. Ausb. an Benzylester 94%; Präp. Ausb. 4,774 g (75%), Sdp. 134°/0,06 Torr,  $n_D^{22} = 1,5533$ ,  $I_{210}^A = 2016$ ,  $I_{210}^P = 2497$  (GC > 99,5%). NMR.-Spektrum (in  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,25$  (s/3  $CH_3$ ), 5,31 (s/-O- $CH_2-$ ), 6,8 (s/2 arom. H), 7,1–7,7 (m/5 arom. H) ppm. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(C=O)$  1721  $cm^{-1}$  (ohne Lsm).

$C_{17}H_{18}O_2$  Ber. C 80,28 H 7,13% Gef. C 80,25 H 7,11%

Im Gas-Chromatogramm des rohen undestillierten Neutralteils traten neben dem Hauptpik des 2,4,6-Trimethylbenzoesäure-benzylesters (95,5%) der Pik des Benzoesäure-benzylesters (1%;  $I_{210}^A = 1803$ ,  $I_{210}^P = 2290$ ; Benzoesäure als Verunreinigung der Trimethylbenzoesäure?) und der Pik des Dibenzyläthers (3,5%;  $I_{210}^A = 1699$ ,  $I_{210}^P = 2112$ ) auf.

### 6. Kinetische Versuche mit Benzoesäure und 2,4,6-Trimethylbenzoesäure

Man thermostatierte während 16 Std. 100,0 ml frisch destilliertes Benzol in einem 250 ml-Schliffkolben mit Magnetührer auf 38,5° und gab zur Zeit  $t = 0$  1,530 bzw. 2,060 g (12,50 mMol) Säure und 2,768 g (18,75 mMol; 1,5 Moläquivalente) DMF-diäthylacetal unter starkem Rühren zu. Die Reaktion wurde unter  $N_2$  durchgeführt. In regelmässigen Zeitabständen entnahm man

aus dem Reaktionsgemisch 10,00 ml Lösung, gab diese in 150 ml Äther, extrahierte die ätherische Lösung mit je 10 ml 1 N Phosphorsäure (1 ×), Wasser (3 ×), gesättigter Natriumcarbonat-Lösung (1 ×) und nochmals Wasser (3 ×). Die verbleibende Lösung des Neutralteils wurde verworfen. Den alkalischen Auszug sowie die nachfolgenden Wasserauszüge säuerte man mit Phosphorsäure an und extrahierte die Benzoesäure mit 500 ml Äther. Nach Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels wurde die Säure im Vakuum bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen.

$a$  = 0,1250 Mol/l Benzoesäure bzw. 2,4,6-Trimethylbenzoesäure

$b$  = 0,1875 Mol/l DMF-diäthylacetal

$g$  = zur Zeit  $t$  pro 10 ml Reaktionslösung rückgewonnene Menge Säure in mg

$a-x$  = Konzentration der Benzoesäure bzw. 2,4,6-Trimethylbenzoesäure zur Zeit  $t$  in Mol/l

$b-x$  = Konzentration des DMF-diäthylacetals zur Zeit  $t$  in Mol/l

$x$  = Umgesetzte Menge Säure, bzw. Acetal (in Mol/l)

$$X = \frac{1}{2} \ln(a-x)(b-x) + \frac{1}{2} \frac{a+b}{a-b} \ln \frac{x-a}{x-b} = kt + C^2)$$

*Benzoessäure* (vgl. Fig. 1, Kurve I; und Fig. 2, Gerade I)

$t$ min	$g$ mg	$a-x$ Mol/l · 10 <sup>-2</sup>	$x$ Mol/l · 10 <sup>-2</sup>	$b-x$ Mol/l · 10 <sup>-2</sup>	$X$
0	153	12,50	0	18,75	-0,865
60	99	8,09	4,41	14,34	-0,795
		6,25	6,25	12,50	-0,691*)
120	75	6,13	6,30	12,38	-0,682
180	63	5,15	7,35	11,40	-0,584
333	49	4,01	8,49	10,26	-0,398
393	43	3,52	8,98	9,77	-0,280
453	38	3,11	9,39	9,36	-0,161

\*) Wert zur Berechnung der Halbwertszeit  $t_{0,5}$

Achsenabschnitt C (Fig. 2; Gerade I): -0,874;  $k = 1,53 \pm 0,05 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  (Steigung der Regressionsgeraden).

Halbwertszeit:  $t_{0,5}$  (empirisch, aus Kurve I, Fig. 1): ca. 130 min; (berechnet: 120 min).

Zur Berechnung der Regressionsgeraden vgl. [12], S. 52.

*2,4,6-Trimethylbenzoesäure* (vgl. Fig. 1, Kurve II und Fig. 2, Gerade II)

$t$ min	$g$ mg	$a-x$ Mol/l · 10 <sup>-2</sup>	$x$ Mol/l · 10 <sup>-2</sup>	$b-x$ Mol/l · 10 <sup>-2</sup>	$X$
0	206	12,50	0	18,75	-0,865
90	105	6,39	6,11	12,64	-0,698
		6,25	6,25	12,50	-0,682*)
150	83	5,05	7,45	11,30	-0,568
210	69	4,20	8,30	10,45	-0,492
330	55	3,35	9,15	9,60	-0,238
390	51	3,11	9,39	9,36	-0,161
450	48	2,92	9,48	9,17	-0,090

Achsenabschnitt C (Fig. 2, Gerade II): -0,842;  $k = 1,70 \pm 0,06 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ .

$t_{0,5}$  (empirisch): ca. 95 min; (berechnet): 94 min.

Zur Auswertung der Messdaten nach Geschwindigkeitsgleichung 2. Ordnung vgl. [12], S. 54.

### 7. Veresterung von Aminosäure- und Dipeptid-Derivaten mit Benzyl-, *p*-Dodecylbenzyl- und *p*-Methoxybenzylalkohol durch Vermittlung von DMF-dineopentylacetal [14]<sup>10)</sup>

*N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin-benzylester [23]<sup>9)</sup>. 702 mg (2,18 mMol) *N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin (Smp. 138°,  $[\alpha]_D^{25} = +73,5^\circ$   $c = 1,40$  in  $\text{CHCl}_3$ ), 656 mg (2,84 mMol) DMF-dineopentylacetal, 311 mg (2,88 mMol) Benzylalkohol, 10 ml Methylenchlorid, 72 Std./Raumtemperatur. Nach Aufarbeitung (Eis, Essigester, 2N Soda, 2N HCl, NaCl-H<sub>2</sub>O) erhielt man 761 mg (84,8%) dünn-schicht-chromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlichen Dipeptid-benzylester durch Kristallisation des Neutralteils aus Essigester-Petroläther, Smp. 79–80°,  $[\alpha]^{22} = +69,0/46,3/34,3/17,9/15,3^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +14,5^\circ$  ( $c = 1,90$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$  Ber. C 66,97 H 6,84 N 6,79% Gef. C 66,93 H 6,87 N 6,73%

Nach Smp., Misch-Smp., spezifischer Drehung, Dünnschichtchromatogramm, IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit *N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin-benzylester, der durch Veresterung mit DMF-dibenzylacetal bereit worden war (vgl. unten). Aus dem Soda-Auszug wurden nach Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan insgesamt 56 mg (8%) reines Ausgangsmaterial vom Smp. 138° zurückgewonnen.

In einem analog durchgeführten Voransatz (49 Std./Raumtemperatur, 1,2 Äquivalente Benzylalkohol) betrug die Ausbeuten an reinem *N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin-benzylester 79% und an rückgewonnenem Ausgangsmaterial 13%.

*Versuche mit N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-glycyl-L-tyrosin [23]. In mehreren Ansätzen mit 1,4–1,5 Äquivalenten DMF-dineopentylacetal und 1,5–1,9 Äquivalenten Benzylalkohol (48–150 Std./Raumtemperatur) resultierte in Ausbeuten von 60–80% der entsprechende Benzylester (vgl. unten), der jedoch mit Spuren eines dünn-schichtchromatographisch erkennbaren, durch Umkristallisation jedoch nicht abtrennbaren Nebenprodukts verunreinigt war. Ein zur Aufklärung dieses Nebenprodukts durchgeführter Ansatz in Abwesenheit von Benzylalkohol [110 mg (0,208 mMol) *N*-DOBC-glycyl-L-tyrosin, 70 mg (0,303 mMol) DMF-dineopentylacetal, 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/100$  Std./Raumtemperatur] lieferte nach üblicher Aufarbeitung und chromatographischer Abtrennung restlichen Ausgangsprodukts an Silicagel 8,2 mg (ca. 7%) eines öligen Neutralprodukts, das dünn-schichtchromatographisch mit dem oben erwähnten Nebenprodukt übereinstimmte und dessen IR.- und NMR.-Spektren der Konstitution des *N*-DOBC-glycyl-L-tyrosin-neopentylesters entsprachen (exp. Details vgl. [23]).

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-L-phenylalanin-*p*-dodecylbenzylester. 374 mg (0,822 mMol) *N*-DOBC-L-phenylalanin, 247 mg (1,07 mMol) DMF-dineopentylacetal, 250 mg (0,804 mMol) *p*-Dodecylbenzylalkohol, 5 ml Methylenchlorid, 48 Std./20°. Aufarbeitung mit Eiswasser, Methylenchlorid, 2N HCl, 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCl-H<sub>2</sub>O: 615 mg leicht gelbliches, kristallisiertes Rohprodukt; nach Behandlung mit Aktivkohle in Methanol und dreimaliger Umkristallisation aus Methanol-Methylacetat: 504 mg (86%) farblose Nadeln, Smp. 91–92°, dünn-schichtchromatographisch (Benzol-Essigester 4:1) einheitlich.  $[\alpha]^{20} = +19,3/13,2/10,2/4,8/4,3^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +4,2^\circ$  ( $c = 1,97$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{46}\text{H}_{67}\text{NO}_5$  (714) Ber. C 77,38 H 9,46 N 1,96% Gef. C 77,44 H 9,45 N 2,13%

Die Verbindung war nach Smp., Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm und opt. Drehung identisch mit einem UV-, IR.- und NMR.-spektroskopisch sowie durch Molgewichtsbestimmung (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gef. 713) charakterisierten Produkt, das durch Umsetzung von *N*-DOBC-L-phenylalanin mit rohem DMF-di-*p*-dodecylbenzylacetal bereit worden war (vgl. [14], S. 81). In einem analog durchgeführten Ansatz betrug die Ausbeute an dünn-schichtchromatographisch einheitlichem Benzylester 90%.

*L*-Phenylalanin-*p*-dodecylbenzylester-hydrochlorid. 421 mg (0,57 mMol) *N*-DOBC-L-phenylalanin-*p*-dodecylbenzylester wurde während 5 Min. bei Raumtemperatur in 6 ml wasserfreier Trifluoressigsäure belassen. Hierauf wurde vorsichtig mit Eis, gesättigter Sodalösung (ca. 30 ml) und Äther versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, die vorgetrocknete Lösung 1 Std. über Natriumsulfat bei –30° belassen, durch Celit filtriert, abgesaugt, in 20 ml Äther aufgenommen, die ätherische Lösung des freien Aminoesters mit einer ätherischen Lösung von 0,59 mMol HCl versetzt, der Niederschlag zweimal in je 20 ml siedendem Petroläther (Sdp. 30–60°) aufgeschlämmt und aus Essigester-Äthanol umkristalli-

<sup>10)</sup> Smp. korrigiert, wo nicht anders vermerkt.

siert: 208 mg (80%) Hydrochlorid, Smp. 170–171° (Zers.), dünn-schichtchromatographisch einheitlich (*n*-Butanol-Eisessig-Wasser 6:2:2).  $[\alpha]_D^{20} = -34,6/26,5/22,0/13,0/11,0^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$  ( $c = 1,0$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).  $pK_{\text{MCS}}^* = 6,25$ ; Äq.-Gewicht (gef.) 443; charakterisiert durch IR.-Spektrum [14].

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{Cl}$	Ber. C 73,09	H 9,20	N 3,04	Cl 7,71%
(460)	Gef. „ 73,00	„ 9,34	„ 3,32	„ 7,51%

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*L*-alanin-*p*-dodecylbenzylester. 518 mg (1,36 mMol) *N*-DOBC-*L*-Alanin, 410 mg (1,77 mMol) DMF-dineopentylacetal, 414 mg (1,50 mMol) *p*-Dodecylbenzylalkohol, 9 ml Methylenchlorid, 43,5 Std./20°. Nach Aufarbeitung mit Eiswasser, Methylenchlorid, gesättigter Kochsalzlösung isolierte man nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Methylacetat in drei Portionen insgesamt 721 mg (83%) dünn-schichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlichen Ester, Smp. 70–71°.  $[\alpha]_D^{20} = -1,0^\circ$  ( $c = 1,97$  in  $\text{CHCl}_3$ ); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum [14].

$\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 75,31	H 9,96	N 2,20%	M-Gew. 637
	Gef. „ 75,46	„ 9,96	„ 2,14%	„ 620 (in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

*L*-Alanin-*p*-dodecylbenzylester-hydrochlorid. 2,21 g (3,46 mMol) *N*-DOBC-*L*-alanin-*p*-dodecylbenzylester wurden während 10 Min. bei Raumtemperatur in 20 ml wasserfreier Trifluoressigsäure belassen. Aufarbeitung und Überführung ins Hydrochlorid wie oben (vgl. S. 1761). Das rohe, kristallisierte Hydrochlorid wurde vorerst mit ca. 100 ml Methanol erwärmt, wobei sich unlösliche Anteile gummiartig zusammenballten, die abgetrennt und auf gleiche Art nochmals mit 20 ml Methanol behandelt wurden. Nach Entfernung des Methanols im Vakuum: 1,21 g Rohprodukt, dreimal aus je ca. 130 ml reinem Essigester umkristallisiert: 1,04 g (77%) dünn-schichtchromatographisch (*n*-Butanol-Eisessig-Wasser 6:2:2) einheitliches *L*-Alanin-*p*-dodecylbenzylester-hydrochlorid, Smp. 114–116°.  $pK_{\text{MCS}}^* = 7,01$ ; Äq.-Gewicht (gef.): 380;  $[\alpha]_D^{20} = -13,9/11,5/9,9/5,7/5,2^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -5,0^\circ$  ( $c = 1,92$  in abs. Methanol); charakterisiert durch IR.-Spektrum [14].

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NCl}$	Ber. C 68,81	H 9,98	N 3,65	Cl 9,23%
(384)	Gef. „ 68,68	„ 9,84	„ 3,64	„ 9,18%

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*glycin-p*-dodecylbenzylester. 837 mg (2,29 mMol) *N*-DOBC-glycin, 690 mg (2,98 mMol) DMF-dineopentylacetal, 696 mg (2,52 mMol) *p*-Dodecylbenzylalkohol, 15 ml Methylenchlorid, 47 Std./20°. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde in Essigester mit Aktivkohle (ca. 3%) kurz erwärmt und dreimal aus Methanol-(wenig) Methylacetat umkristallisiert: in zwei Portionen insgesamt 1051 + 178 mg (86%) dünn-schichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher Ester, Smp. 76–77°; charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum [14].

$\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 75,08	H 9,86	N 2,25%	M-Gew. 624
	Gef. „ 75,10	„ 9,65	„ 2,32%	„ 610 (in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*L*-phenylalanyl-*L*-alanin-*p*-dodecylbenzylester. 228 mg (0,433 mMol) *N*-DOBC-*L*-phenylalanyl-*L*-alanin, 130 mg (0,563 mMol) DMF-dineopentylacetal, 132 mg (0,476 mMol) *p*-Dodecylbenzylalkohol, 2 ml Methylenchlorid, 53 Std./20°. Nach üblicher Aufarbeitung (Eiswasser,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 *N* HCl, 2 *N*  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaCl-H}_2\text{O}$ ; Nachextrahieren der teilweise emulgierten wässrigen Phasen mit Essigester): nach dreimaligem Umkristallisieren aus ca. 20 ml reinem Methanol insgesamt 234 + 30 mg (78%) dünn-schichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher Dipeptid-Ester, Smp. 108–109° (sintert ab 86°).  $[\alpha]_D^{20} = +13,9/9,5/7,8/3,9/3,2^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +3,0^\circ$  ( $c = 2,04$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{49}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6$ (785)	Ber. C 74,97	H 9,25	N 3,57%	Gef. C 74,78	H 9,31	N 3,61%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Die Verbindung war nach Smp., Dünn-schichtchromatogramm, opt. Drehung und IR.-Spektrum identisch mit dem verbrennungsanalytisch, IR.- und NMR.-spektroskopisch sowie durch Molgewichtsbestimmung (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; gef. 775) charakterisierten Produkt, das durch Umsetzung von *N*-DOBC-*L*-phenylalanyl-*L*-alanin mit DMF-di-*p*-dodecylbenzylacetal bereitet worden war (vgl. [14] S. 85).

*L*-Phenylalanyl-*L*-alanin-*p*-dodecylbenzylester-hydrochlorid. 350 mg (0,446 mMol) obigen Dipeptidesters wurden in wenig Methylenchlorid gelöst, durch rasches Absaugen des Lösungsmittel mikrokristallin wieder ausgefällt und während 15 Min. bei Raumtemperatur in 5 ml wasserfreier Trifluoressigsäure energisch gerührt. Aufarbeitung analog wie oben (vgl. S. 1761) mit Eis, gesät-

tigter Sodalösung, und Essigester, Umsetzung der ätherischen Lösung des freien Amino-Esters mit 0,11 ml (0,47 mMol) 4,25*N* ätherischem Chlorwasserstoff und Kristallisation des Rohprodukts aus heissem Methylnacetat: 209 mg (88%) Nadeln, Smp. 112–114°, nach zweimaliger Umkristallisation 179 mg (76%) farblose Nadeln, Smp. 114–115° (zur Vermeidung beim Umkristallisieren nur kurz erhitzt).  $pK_{MCS}^*$  = 6,54; Äq.-Gewicht (gef.): 507; dünnschichtchromatographisch einheitlich (*n*-Butanol-Eisessig-Wasser 6:2:2);  $[\alpha]_D^{20} = -25,6/22,5/19,6/12,3/10,7^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -10,2^\circ$  ( $c = 1,91$  in Äthanol); charakterisiert durch IR.-Spektrum [14].

$C_{31}H_{47}O_3N_2Cl$  Ber. C 70,04 H 8,91 N 5,27 Cl 6,68%  
(531) Gef. „ 69,88 „ 9,02 „ 5,44 „ 6,46%

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*L*-phenylalanin-*p*-methoxybenzylester. 1,057 g (2,32 mMol) *N*-DOBC-*L*-phenylalanin, 698 mg (3,02 mMol) DMF-dineopentylacetal, 353 mg (2,56 mMol) *p*-Methoxybenzylalkohol, 20 ml Methylenchlorid, 41 Std./20°. Aufarbeitung mit Eiswasser, Essigester und gesättigter Kochsalzlösung. Dreimaliges Umkristallisieren des im Hochvakuum bei Raumtemperatur von flüchtigen Anteilen befreiten Rohprodukts (1,442 g) aus je ca. 50 ml Methanol (40° → 4°) lieferte in zwei Portionen 955 + 148 mg (77%) dünnschichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlichen Ester in Form farbloser Blättchen, Smp. 61–63°. Die verbleibende Mutterlauge wurde zwecks Abtrennung von dünnschichtchromatographisch nachgewiesenem Ausgangsmaterial in Essigester-Benzol 1:1 durch eine kurze Alox-Säule (Akt. I, neutral) filtriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren fielen weitere 53 mg (3%, insgesamt 80%) einheitlichen Esters vom Smp. 61–63° an.  $[\alpha]_D^{20} = -24,5/18,9/15,5/9,0/8,0^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -7,6^\circ$  ( $c = 2,06$  in Äthanol); charakterisiert durch UV-, IR.- und NMR.-Spektrum [14].

$C_{38}H_{45}O_6N$  Ber. C 73,01 H 7,88 N 2,29% Gef. C 72,84 H 7,98 N 2,59%

Ein analog durchgeführter Ansatz resultierte in einer Ausbeute von 77% an reinem Ester; betreffs die in diesem Ansatz vorgenommene Untersuchung der Nebenprodukte vgl. unten.

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*L*-valin-*p*-methoxybenzylester. 1,988 g (4,88 mMol) *N*-DOBC-*L*-valin, 1,470 g (6,35 mMol) DMF-dineopentylacetal, 743 mg (5,37 mMol) *p*-Methoxybenzylalkohol, 20 ml Methylenchlorid, 47 Std./20°. Aufarbeitung mit Eiswasser, Methylenchlorid und gesättigter Kochsalzlösung. Direkte (langsame) Kristallisation des Rohprodukts und zweimalige Umkristallisation aus Methanol-Wasser bei 4° (1,231 g), Entfernung restlichen Ausgangsmaterials durch Filtration des Mutterlaugenmaterials in Essigester-Benzol 1:1 durch 9 g Alox (Akt. I, neutral) und Kristallisation aus Methanol-Wasser: 397 + 250 mg (insgesamt 73%) dünnschichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher Ester. Smp. 42–44°;  $[\alpha]_D^{20} = -46,9/35,5/29,6/17,3/15,0^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -14,3^\circ$  ( $c = 2,14$  in Äthanol); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum [14]. Nebenprodukte vgl. unten.

$C_{31}H_{45}O_6N$  Ber. C 70,56 H 8,60 N 2,65% Gef. C 70,48 H 8,54 N 2,76%

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-glycin-*p*-methoxybenzylester. 400 mg (1,09 mMol) *N*-DOBC-glycin, 329 mg (1,42 mMol) DMF-dineopentylacetal, 168 mg (1,21 mMol) *p*-Methoxybenzylalkohol, 4,5 ml frisch durch Alox (Akt. I, neutral) filtriertes Chloroform, 46 Std./20°. Aufarbeitung wie oben; Entfernung flüchtiger Anteile des Rohprodukts im Hochvakuum bei Raumtemperatur während 48 Std.; Abtrennung restlichen Ausgangsmaterials an 8 g Alox (Akt. I, neutral) in Essigester-Benzol 1:1: 501 mg (73%) dünnschichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher Ester, Smp. 69–70°, nach dreimaligem Umkristallisieren aus ca. 30 ml Petroläther-(sehr wenig) Methylenchlorid. Aus Mutterlauge 12 mg (2%), Smp. 68–69°. Charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum [14].

$C_{28}H_{39}O_6N$  Ber. C 69,25 H 8,10 N 2,88% Gef. C 69,45 H 8,11 N 2,96%

*N*-Benzoyloxycarbonyl-glycin-*p*-methoxybenzylester. 1,072 g (5,12 mMol) *N*-Benzoyloxycarbonyl-glycin (Smp. 118–121°), 1,542 g (6,66 mMol) DMF-dineopentylacetal, 783 mg (5,64 mMol) *p*-Methoxybenzylalkohol, 20 ml frisch durch Alox (Akt. I, neutral) filtriertes Chloroform, 47 Std./Raumtemperatur. Man nahm in Essigester auf und wusch viermal mit 2*N* Sodalösung unter Zusatz von Eis und anschliessend mit gesättigter Kochsalzlösung. Das während ca. 36 Std. im Hochvakuum bei Raumtemperatur belassene Rohprodukt (1,58 g) kristallisierte man aus ca. 60 ml Essigester-Petroläther (30° → 4°), und behandelte vor dem Umkristallisieren mit Aktivkohle: 738 mg (44%) dünnschichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher Ester, Smp. 61,5–62,2° (farblose Nadeln) nach zweimaliger Umkristallisation. Eine zweite aus den Mutter-

laugen isolierte Fraktion zeigte im Dünnschichtchromatogramm noch eine Spur einer nichtlaufenden Verunreinigung und wurde deshalb in Essigester-Benzol 1:1 durch eine 18 fache Menge Alox (Akt. II, neutral) filtriert: weitere 321 mg (19%) einheitlichen Esters, Smp. 61–62°. Die vereinigten Mutterlaugenrückstände (502 mg) chromatographierte man an der 60 fachen Menge Silicagel (5% H<sub>2</sub>O enthaltend). Benzol-Eluat: 57 mg *p*-Methoxybenzyl-neopentyläther (vgl. unten); Benzol-Essigester (98:2)-Eluat: 87 mg Di-*p*-methoxybenzyl-äther (vgl. unten); Benzol-Essigester (96:2)-Eluate: 10 mg eines unbekanntes Produkts und 303 mg Ester, nach zweimaliger Umkristallisation: 184 mg (11%) dünn-schichtchromatographisch einheitlicher Ester, Smp. 60–61,5°. (Gesamtausbeute an Ester: 74%.) Charakterisiert durch IR.-Spektrum [14] (Literatur [15b]: Smp. 60°; dargestellt mit Hilfe von Dicyclohexylcarbodiimid, Ausb. 32%).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 65,64 H 5,82 N 4,25% Gef. C 65,71 H 5,90 N 4,25%

*Nebenprodukte bei den Veresterungen mit p-Methoxybenzylalkohol.* In den Mutterlaugen sämtlicher vorstehend beschriebener Veresterungsansätze mit *p*-Methoxybenzylalkohol liessen sich dünn-schichtchromatographisch die gleichen zwei Nebenprodukte nachweisen, die im vorstehenden Beispiel chromatographisch isoliert wurden (vgl. oben). *p-Methoxybenzyl-neopentyläther*: 57 mg Öl, verunreinigt mit Spur einer dünn-schichtchromatographisch nachlaufenden Verunreinigung, die sich durch Destillation im Kugelrohr (0,07 Torr/50–55°) nicht abtrennen liess. Das Material wurde durch Dünnschichtchromatogramm, IR.- und NMR.-Spektrum identifiziert mit authentischem Material C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, das zum Vergleich aus *p*-Methoxybenzylchlorid und Kaliumneopentylat in Monoglym bereitet worden war (vgl. [14], S. 97; und A.A. AZOYAN, S. G. TITANYAN & M. G. GEVOZGYAN, Chem. Abstr. 53, 7072 (1959)). *Di-p-methoxybenzyläther*: 87 mg aromatisch riechendes Öl, dünn-schichtchromatographisch (mit Spuren von zwei Fremdkomponenten verunreinigt), IR.- und NMR.-spektroskopisch identifiziert mit authentischem Material (Smp. 39°) [14].

### 8. Veresterung von Aminosäure- und Dipeptid-Derivaten mit DMF-dibenzylacetal [23]<sup>9)</sup>

*N-(p-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-L-valin-benzylester.* 206 mg (0,507 mMol) N-DOBC-L-valin, (Smp. 57°), 209 mg (0,70 mMol) DMF-dibenzylacetal, 35 ml Benzol, 1,5 Std./80°. Das durch übliche Aufarbeitung (Eis, Äther, NaHCO<sub>3</sub>, 2N HCl, NaCl-H<sub>2</sub>O) gewonnene rötliche Neutralprodukt wurde in Methanol-Äther mit Aktivkohle in der Wärme entfärbt; hierauf entfernte man das Lösungsmittel und kristallisierte aus Methanol: 200,0 mg farblose Kristalle, Smp. 62–63°, die in einer «Batch-Analyse» sich ohne weitere Reinigung als analysenreiner Ester erwiesen. (Gef. C 72,11 H 8,80%). Aus der Mutterlauge nach zweimaliger Kristallisation aus Methanol (+ wenig Wasser): 45 mg, Smp. 62–63°; d. h. insgesamt 245 mg (97%). Beide Fraktionen dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Silicagel, Benzol-Essigester 4:1).  $[\alpha]^{22}_D = +7,8/3,9/2,2/0,0^\circ$  (546 und 578 nm) ( $c = 1,8$  in CHCl<sub>3</sub>).

In einem analog durchgeführten Voransatz (Ausb. 87%) war eine Probe 6 mal aus Methanol (+ wenig Wasser) umkristallisiert worden: Smp. 62,8–63,5°; charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [23]).

C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>O<sub>5</sub>N Ber. C 72,40 H 8,71 N 2,81% M.-Gew. 477  
Gef. „ 72,31 „ 8,68 „ 2,78% „ 498 (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

*L-Valin-benzylester-hydrochlorid.* 590 mg (1,18 mMol) des obigen N-DOBC-L-valin-benzylesters (Smp. 62°) wurde während 1 Std. bei 0° in 1,5 ml wasserfreier Trifluoressigsäure belassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde in Eiswasser/Äther aufgenommen, die Ätherphase dreimal mit 2N Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, hierauf der Valinester mit drei Portionen 2N Salzsäure extrahiert, die saure Lösung mit fester Soda alkalisch gestellt und wieder mit Äther rückextrahiert. Nach Neutralwaschen mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen mit Natriumsulfat leitete man trockenen Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung: 275,0 mg (95%) (+)-L-Valin-benzylester-hydrochlorid vom Smp. 137–138° nach Kristallisation aus Methanol-Äther.  $[\alpha]^{22}_D = +40,5/27,3/21,2/11,0/9,7^\circ$  ( $c = 3,0$  in Pyridin);  $[\alpha]^{22}_D = +9,2^\circ$  (Lit. [16a]:  $[\alpha]^{24}_D = +9,1^\circ$  in Pyridin; Smp. 138,5–140°); nach Smp., Misch-Smp.,  $[\alpha]_D$  und Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Alkohol-Wasser 63–37) identisch mit einem nach [16a] hergestellten authentischen Vergleichspräparat.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 59,13 H 7,44 N 5,75 Cl 14,55%  
Gef. „ 59,16 „ 7,33 „ 5,92 „ 14,65%

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*L*-phenylalanin-benzylester. 533 mg (1,17 mMol) *N*-DOBC-*L*-phenylalanin (Smp. 71–72°), 486 mg (1,79 mMol) DMF-dibenzylacetal, 70 ml Benzol, 48 Std./Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung (Eis, Äther, NaHCO<sub>3</sub>, 2*N* HCl, NaCl-H<sub>2</sub>O) und Umkristallisation des Neutralteils aus Methanol bei 0°: 573 mg (90%) *N*-DOBC-*L*-phenylalanin-benzylester, Smp. 74–75°, dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Silicagel, Benzol-Essigester 4:1);  $[\alpha]_D^{22} = +45,2/31,4/24,6/12,6/11,4^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +11,0^\circ$  ( $c = 1,75$  in CHCl<sub>3</sub>) + 11,3° ( $c = 1,37$  in CHCl<sub>3</sub>); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [23]).

C <sub>34</sub> H <sub>43</sub> O <sub>5</sub> N	Ber. C 74,83	H 7,94	N 2,57%	M.-Gew. 545
	Gef. „ 74,70	„ 8,06	„ 2,62%	„ 546 (in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

*L*-Phenylalanin-benzylester-hydrochlorid. 394 mg (0,723 mMol) *N*-DOBC-*L*-phenylalanin-benzylester wurden in 1 ml Trifluoressigsäure unter Zusatz von 0,2 ml Anisol (vgl. [15b]) bei 0° belassen. Aufarbeitung vgl. beim *L*-Valin-benzylester-hydrochlorid. 189 mg (90%) *L*-Phenylalanin-benzylester-hydrochlorid Smp. 200–201°, dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Silicagel, Äthanol-Wasser 2:1);  $[\alpha]_D^{22} = -62,0/48,0/41,0/24,0/23,0^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -22,5^\circ$  ( $c = 1,0$  in 0,25*N* HCl) (Lit. [16b]:  $[\alpha]_D^{25} = -22,5^\circ$  in 0,25*N* HCl; Smp. 203°). Nach Misch-Smp., spez. Drehung und Dünn-schichtchromatogramm identisch mit einer nach [16b] hergestellten authentischen Probe von *L*-Phenylalanin-benzylester-hydrochlorid.

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> NCl	Ber. C 65,96	H 6,22	N 4,80	Cl 12,15%
	Gef. „ 65,96	„ 6,31	„ 4,81	„ 12,32%

In einem analog durchgeführten Ansatz (ausgehend von 3,87 mMol *N*-DOBC-*L*-phenylalanin-benzylester) wurde aus dem Neutralteil 1,252 g (3,54 mMol; 91%) einer Verbindung isoliert, deren Eigenschaften der Konstitution des *p*-Methoxy-*p*'-decyloxy-diphenylmethans entsprachen: Smp. 33° (aus Methylenechlorid-Hexan), Massenspektrum: Mol-pik bei 354; IR.-Spektrum: u. a. Banden bei 1610 (*m*), 1582 (*w*), 1512 (*s*), 1175 (*m*), 1034 (*m*) cm<sup>-1</sup>; NMR.-Spektrum (in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0,7\text{--}2,06$  (*m*/19 H), 3,77 (*s*/-O-CH<sub>3</sub>), 3,84/3,90 (*s*, *t*/*f* = 6Hz/-C-CH<sub>2</sub>-C-/-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 6,71–7,14 (*m* mit *AB*-Habitus/8 arom. H) ppm.

C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 81,31	H 9,67%	M.-Gew. 354	Gef. C 81,12	H 9,78%	M.-Gew. 375 (in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
--	--------------	---------	-------------	--------------	---------	---

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-*L*-tryptophan-benzylester. 500 mg (1,01 mMol) *N*-DOBC-*L*-tryptophan (Smp. 127°), 439 mg (1,62 mMol) DMF-dibenzylacetal, 70 ml Benzol, 2 Std./80°/N<sub>2</sub>. Nach üblicher Aufarbeitung (vgl. oben): 372 mg (63%) *N*-DOBC-*L*-tryptophan-benzylester, dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Silicagel, Benzol-Essigester 4:1), Smp. 90–90,5° (aus Methanol). Zur Analyse gelangte eine viermal umkristallisierte Probe vom gleichen Smp.  $[\alpha]_D^{18} = +12,0^\circ$  ( $c = 1,75$  in CHCl<sub>3</sub>); charakterisiert durch UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [23]).

C <sub>36</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 73,94	H 7,59	N 4,79%	M.-Gew. 585
	Gef. „ 73,99	„ 7,65	„ 4,80%	„ 596 (in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

In einem analog durchgeführten Ansatz [531 mg (1,07 mMol) *N*-DOBC-*L*-tryptophan, 470 mg (1,73 mMol) DMF-dibenzylacetal, 70 ml Benzol, 1,5 Std./80°] betrug die Ausbeute an Benzylester (486 mg Smp. 90–95°) 78%.

*N*-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-glycyl-*L*-leucin-benzylester. 235 mg (0,49 mMol) *N*-DOBC-glycyl-*L*-leucin (Smp. 111°), 211 mg (0,78 mMol) DMF-dibenzylacetal, 30 ml Benzol, 50 Min/80°. Nach üblicher Aufarbeitung (vgl. oben): 203 mg (73%) dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Essigester-Benzol 1:1) reiner Dipeptid-benzylester, Smp. 57–57,5° (aus Methanol). Zur Analyse gelangte eine zweimal umkristallisierte Probe von gleichem Smp.  $[\alpha]_D^{18} = -6,2^\circ$  ( $c = 1,77$  in CHCl<sub>3</sub>);  $-5,5^\circ$  ( $c = 1,83$  in CHCl<sub>3</sub>); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [23]).

C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	Ber. C 69,69	H 8,51	N 4,93%	M.-Gew. 569
	Gef. „ 69,53	„ 8,50	„ 4,97%	„ 591 (in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )

*N*-(*p*-Decyloxy-benzyloxycarbonyl)-glycyl-*L*-tyrosin-benzylester. 198 mg (0,374 mMol) *N*-DOBC-glycyl-*L*-tyrosin (Zers. 135°), 167 mg (0,616 mMol) DMF-dibenzylacetal, 3 ml Methylenechlorid, 48 Std./Raumtemperatur/N<sub>2</sub>. Nach Aufarbeitung (Eiswasser, Essigester, 2*N* KHCO<sub>3</sub>, 2*N* HCl, NaCl-H<sub>2</sub>O): 320 mg gelbliches Öl, welches an Silicagel chromatographiert wurde. Essigester eluierte 234 mg einer Fraktion, die aus Methylenechlorid-Hexan kristallisiert wurde: 185 mg (80%) dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Benzol-Essigester 1:1) einheitlicher Dipeptid-benzylester, Smp. 77,5–78°, keine Änderung des Smp. bei bis zu fünfmaligem Umkristallisieren. Zur

Analyse gelangte eine einmal umkristallisierte Probe nach Trocknung während 72 Std. bei 40°/0,02 Torr; charakterisiert durch IR.- ( $\tilde{\nu}(\text{OH})$  bei 3590  $\text{cm}^{-1}$ , in  $\text{CHCl}_3$ ) und NMR.-Spektrum (kein Methoxy-Singlett-Signal im Bereiche 3–4 ppm) (vgl. [23]). Positiver MILLON-Test [16b] [24] auf freie Hydroxylgruppe des Tyrosins (vgl. [23]).

$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{N}_2$  Ber. C 69,88 H 7,49 N 4,53% M.-Gew. 619  
Gef. ,, 69,40 ,, 7,70 ,, 5,02/4,65% ,, 849 (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); 844 (in  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

*N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin-benzylester. 229 mg (0,71 mMol) *N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin (Smp. 138°;  $[\alpha]_D^{22} = +73,5^\circ$ ,  $c = 1,40$  in  $\text{CHCl}_3$ ), 390 mg (1,44 mMol) DMF-dibenzylacetal, 3 ml Methylenchlorid, 90 Std./Raumtemperatur. Nach Aufarbeitung (Eiswasser, Essigester, 2N Soda, 2N HCl, NaCl- $\text{H}_2\text{O}$ ): 233 mg (80%) dünnschichtchromatographisch (Silicagel, Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher Dipeptidbenzylester, Smp. 79–80° (aus Essigester-Petroläther);  $[\alpha]_D^{22} = +71,0/46,7/36,2/17,3/15,2^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +14,5^\circ$  ( $c = 1,91$  in  $\text{CHCl}_3$ ); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [23]).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$  (412) Ber. C 66,97 H 6,90 N 6,79% Gef. C 66,97 H 6,84 N 6,72%

Aus dem Sodauszug wurden 24 mg (10%) kristallisierte Säure zurückgewonnen, die nach Smp., Dünnschichtchromatogramm und spezifischer Drehung identisch mit dem Ausgangsmaterial war. In einem gleich durchgeführten anderen Ansatz betrug die Ausbeute an Dipeptidbenzylester 74%; rückgewonnenes Ausgangsmaterial 21%.

Nach Smp., Misch-Smp.,  $[\alpha]_D$ , Dünnschichtchromatogramm, IR.- und NMR.-Spektrum war der nach obiger Methode beschriebene Dipeptid-benzylester identisch mit einem authentischen Produkt, das durch Peptidverknüpfung von *N*-BOC-glycin und L-Phenylalanin-benzylester mit Dicyclohexylcarbodiimid bereitet worden war. Dieses Produkt war durch Hydrogenolyse mit 5 proz. Pd-Kohle in Methanol in *N*-BOC-glycyl-L-phenylalanin überführt worden, welches als Ausgangsmaterial zu den hier beschriebenen Veresterungsversuchen diente. Vgl. experimentelle Details in [23] (S. 66–70).

### 9. Darstellung von *p*-Dodecylbenzylalkohol [14]

*n*-Undecyl-phenyl-ke-ton [25]<sup>9)</sup>. Dargestellt durch FRIEDEL-CRAFTS'sche Acylierung von Benzol mit Laurinsäurechlorid [26] in Gegenwart von Aluminiumchlorid bei  $-10^\circ \rightarrow 0^\circ$ ; Ausb. 97%, farblose Plättchen aus Methanol, Smp. 43°; (Lit. [25]: 60%, 43°).

*n*-Dodecylbenzol [27]<sup>11)</sup>. Durch Umsetzung von Undecyl-phenyl-ke-ton mit Hydrazinhydrat (+0,06 Äquiv. Eisessig) bei 100° und anschliessender Behandlung mit Kaliumhydroxid bei 200° in Triäthylenglykol (FLUKA, *pract.*) während 12 Std. Ausb. 93%; Sdp. 149–150°/0,3 Torr;  $n_D^{20} = 1,481$ ; charakterisiert durch IR.-Spektrum.

*p*-Dodecylbenzylchlorid [28]. In einem mit Rührwerk, Thermometer, Rückflusskühler (mit HCl-Ableitungsrohr) und zwei Tropfrichtern versehenen Reaktionsgefäss wurden zu 10,0 g (0,34 Mol) Paraformaldehyd und 13,7 ml (0,34 Mol) Methanol unter Rühren innert 20 Min. 17,0 g (0,12 Mol) Phosphortrichlorid, und hierauf innert 5 Min. gleichzeitig 49,5 g (0,50 Mol. konz Schwefelsäure und 56,8 g (0,231 Mol) Dodecylbenzol getropft. Nach weiterem Rühren während 4 Std. bei 65° liess man das Gemisch über Nacht erkalten. Das durch Aufarbeitung mit Petroläther, 2N Kaliumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung erhaltene Rohprodukt wurde bei 0,2 Torr fraktioniert destilliert. Aus den zwischen 140–170° siedenden Fraktionen (37,6 g) erhielt man durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol (35°  $\rightarrow$   $-30^\circ$ ) insgesamt 27,3 g (40%) *p*-Dodecylbenzylchlorid, farblose Nadeln, Smp. 35,5–36°. Zur Analyse gelangte eine 7mal umkristallisierte Probe vom gleichen Smp. IR.-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ , 10 proz. Lösung, Schichtdicke 1 mm); charakteristisches Bandenpaar des para-disubstituierten Benzolrings bei 1915/1800  $\text{cm}^{-1}$ <sup>12)</sup>. NMR.-Spektrum (in  $\text{CCl}_4$ ): u. a. symmetrisches  $A_2B_2$ -Multipllett der vier aromatischen Protonen zwischen 6,95–7,28 ppm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{Cl}$  Ber. C 77,38 H 10,60 Cl 12,02% Gef. C 77,04 H 10,52 Cl 11,88%

Aus der zwischen 172–176°/0,2 Torr siedenden Nachlaufraction (0,66 g) obiger Destillation wurde durch Umkristallisation aus Methanol (35°  $\rightarrow$   $-30^\circ$ ) ein bis-chlormethyliertes Produkt  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{Cl}_2$ , Smp. 59°, isoliert.

<sup>11)</sup> Mitbearbeitet von L. MAGNABOSCO, Diplomarbeit ETH Zürich (1962).

<sup>12)</sup> Zuordnung dieser Banden vgl. [29], S. 26, und [30].

*p*-Dodecylbenzylalkohol. 11,0 g (37,4 mMol) *p*-Dodecylbenzylchlorid wurden mit 23,0 g (0,234 Mol) wasserfreiem (12 Std. bei 140° getrocknet) Kaliumacetat in 115 ml Eisessig 14 Std. auf 140–150° erhitzt. Nach Abkühlen verdünnte man mit 300 ml Wasser, extrahierte 3mal mit je 600 ml Äther und wusch die ätherische Lösung zweimal mit Wasser, viermal mit 2*N* Kaliumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung. Das halogenfreie, ölige Rohprodukt (11,1 g;  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$  1740  $\text{cm}^{-1}$ ) wurde jeweils direkt weiter verarbeitet. Hiezu wurde ein Gemisch von 10,4 g des rohen *p*-Dodecylbenzylacetats und 40 g fester Natronlauge in 80 ml Wasser und 100 ml frisch destilliertem Dioxan während 46 Std. unter energischem Turbinieren unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Hauptanteils des Dioxans im Rotationsverdampfer wurde auf Neutralteil aufgearbeitet und dieser aus Petroläther (30° → –30°) umkristallisiert: 7,17 + 0,48 g (82%) farblose Nadeln, Smp. 50,5–51°, dünnschichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlich. Zur Analyse gelangte eine chromatographisch gereinigte und siebenmal aus Petroläther umkristallisierte Probe vom Smp. 50,5–51°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}$  Ber. C 82,54 H 11,66% Gef. C 82,57 H 11,36%

IR.-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ): charakteristisches Bandenpaar des paradisubstituierten Benzolrings bei 1905/1800  $\text{cm}^{-1}$  (12). NMR.-Spektrum (in  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 0,89\text{--}1,9$  (*m*/Hauptsignal bei 1,3 ppm/23 H), 2,56 (*t*/*J* = 7 Hz/2H), 3,43 (*s*/OH), 4,37 (*s*/– $\text{CH}_2\text{--O}$ –), 7,04 (*s*/*J* arom. H) ppm.

In Ansätzen, wo das *p*-Dodecylbenzylchlorid nicht rigoros vom bis-chlormethylierten Produkt abgetrennt worden war, erwies sich die chromatographische Vorreinigung des Hydrolyse-Rohprodukts (Alox Akt. II, neutral, Eluierung mit Benzol) zur Isolierung von dünnschichtchromatographisch reinem *p*-Dodecylbenzylalkohol als notwendig.

In einem dieser Ansätze war durch fraktionierte Kristallisation des Hydrolyse-Rohprodukts aus Hexan ein Dodecyl-di-hydroxymethyl-benzol  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2$  isoliert worden (Smp. 77°).

#### Anhang: Darstellung von N-(*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl)-Derivaten einiger Aminosäuren und Dipeptide (N-DOBC-Derivate) [14]<sup>9)</sup>

gemeinsam mit L. J. LOEFFLER<sup>13)</sup> & H. PETER

*p*-Decyloxybenzoesäure [31]. Zu einer Lösung von 23,0 g (1,0 g Atom) Natrium in 800 ml wasserfreiem Äthanol gab man 83 g (0,50 Mol) *p*-Hydroxybenzoesäure-äthylester (Smp. 112°, [32]) und 221 g (1,0 Mol) frisch destilliertes *n*-Decylbromid (Sdp. 11 Torr/106°,  $n_D^{20} = 1,453$ ) und erhitzte die Mischung 15 Std. unter Rückfluss (Niederschlag von NaBr und etwas Natrium-*p*-decyloxybenzoat). Der nach Entfernung des Äthanolis durch Aufarbeitung mit 1,5 l Wasser, 100 ml konz. Salzsäure und 1,5 l Äther isolierte Neutralteil wurde zusammen mit dem bei der Aufarbeitung abgetrennten, schwerlöslichen Natriumsalz 4 Std. in 500 ml 20 proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluss erhitzt, wobei aus dem Zweiphasengemisch ein weisser, wachsartiger Niederschlag ausfiel. Nach zweistündiger Eiskühlung nutschte man das Kaliumsalz ab, wusch es mit wenig eiskaltem Methanol, löste es in 3 l kochendem Wasser und versetzte die trübe Lösung tropfenweise unter Rühren mit konz. Salzsäure (bis pH ~ 3). Die kristallin ausgefallene Säure nutschte man nach zweistündiger Kühlung mit Eis ab und trocknete sie im Vakuumexsikkator über  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Nach Umkristallisation aus wasserfreiem heissem Benzol (Filtration von Ungelöstem): 96 g (69%) *p*-Decyloxybenzoesäure, glänzende Nadeln. Smp.-Bestimmung: ab 93° milchig viskose Flüssigkeit, ab 121° trübe dünnflüssige Schmelze, ab 138° klare Schmelze (vgl. [31a]). Charakterisiert durch IR.-Spektrum in Nujol (vgl. [14]).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$  Ber. C 73,34 H 9,41% Gef. C 73,22 H 9,45%

*p*-Decyloxybenzylalkohol [33]. Durch 7 stündiges Erhitzen von 0,20 Mol obiger Säure mit 0,40 Mol  $\text{LiAlH}_4$  in 1,5 l wasserfreiem Äther (heterogenes Reaktionsgemisch) und üblicher Aufarbeitung (vorsichtige Zersetzung mit feuchtem Äther und 4*N* Schwefelsäure) des Neutralteils: 46,6 g (89%) dünnschichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlicher *p*-Decyloxybenzylalkohol; Smp. 59–60° nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol und zweimaligem Umkristallisieren aus Hexan. IR.-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu}(\text{OH})$  3630/3300–3480  $\text{cm}^{-1}$ . NMR.-

<sup>13)</sup> United States Public Health Service Postdoctoral Fellow, ETH (1961).

Spektrum (in  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta = 0,7\text{--}1,9$  ( $m/19\text{H}$ ), 3,12 ( $s$ , breit/CH), 3,80 ( $t/J = 6 \text{ Hz}/\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--O}$ ), 4,30 ( $s/\text{breit}/\text{--CH}_2\text{--OH}$ ), 6,50–7,17 (sym.  $A_2B_2$ -Multipllett, 4 arom. H) ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$  Ber. C 77,22 H 10,67% Gef. C 77,22 H 10,63%

Zuweilen liess sich in den Mutterlaugen dünn-schichtchromatographisch ein Nebenprodukt nachweisen, das in einem der Ansätze durch nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol isoliert wurde (Smp.  $40^\circ$ ) und sich als Di-*p*-decyloxybenzyl-äther (Analyse, Molgewichtsbestimmung, IR.-Spektrum) erwies (vgl. [14]).

*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl-hydrazid. Eine Lösung von 34,4 g (0,22 Mol) Chlorameisensäurephenylester [34] in 50 ml Methylchlorid wurde innert 3 Std. bei  $0^\circ$  unter Rühren zu einer Lösung von 53,0 g (0,20 Mol) *p*-Decyloxybenzylalkohol und 17,4 g (0,225 Mol) Pyridin in 350 ml Methylchlorid getropft. Die Mischung wurde weitere 3 Std. bei  $0^\circ$  und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der durch übliche Aufarbeitung (Methylchlorid, 2mal  $\text{H}_2\text{O}$ , 2mal 2N HCl, 2mal 2N Soda, 3mal  $\text{H}_2\text{O}$ , durchwegs unter Zusatz von Eis) gewonnene Neutralteil (praktisch farblos, wachsartig; 77,3 g,  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$  1754  $\text{cm}^{-1}$ ) wurde direkt mit Hydrazin umgesetzt.

Hiezu wurde eine Lösung von 45,8 g (0,118 Mol) dieses Materials in 240 ml wasserfreiem Methanol mit 6 g (0,12 Mol) Hydrazinhydrat 20 Min. unter Rückfluss erhitzt. Die nach zweistündigem Aufbewahren im Eisschrank ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, zweimal aus Methanol umkristallisiert und zur Entfernung von Phenolspuren zwei Tage im Vakuum über festem Natriumhydroxyd aufbewahrt: 33,5 g (87%) farblose Plättchen, Smp.  $83\text{--}84^\circ$ . Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Methanol umkristallisiert und bei 0,01 Torr/ $40^\circ$  getrocknet. IR.-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ): 3465 ( $m$ ), 3365 ( $w$ ), 1720 ( $s$ ), 1634 ( $w$ ), 1615 ( $m$ ) etc.  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR.-Spektrum vgl. [14].

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$  Ber. C 67,05 H 9,38 N 8,68 % Gef. C 66,98 H 9,49 N 8,80%

*p*-Decyloxybenzyloxy-carbonyl-azid. 16,125 g (50,0 mMol) obigen Hydrazids wurden in 40 ml Dioxan, 80 ml Eisessig und 100 ml Wasser unter Kühlung mit Eis-Kochsalz zu einer milchigen Suspension vibriert, hiezu wurde innert 1 Std. bei  $-15^\circ$  eine eiskalte Mischung von 3,80 g (55 mMol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser getropft, dann wurde das Gemisch noch 4 Std. lebhaft gerührt (Temperatur  $< +5^\circ$ ). Das aufgearbeitete Neutralprodukt (Äther, 4mal  $\text{H}_2\text{O}$ , 4mal gesättigte  $\text{KHCO}_3$ -Lösung,  $\text{NaCl}\text{--}\text{H}_2\text{O}$ ) kristallisierte man zweimal aus wasserfreiem Methanol um: 10,425 + 4,610 g (insgesamt 90%) farblose Nadeln, Smp.  $35,5\text{--}36^\circ$ , dünn-schichtchromatographisch (Essigester-Benzol 1:1) einheitlich. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkristallisiert und im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet; Smp. unverändert. IR.-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ): 2170 ( $s$ )/2140 ( $s$ ), 1726 ( $s$ ), 1615 ( $s$ ), 1688 ( $w$ ) etc.  $\text{cm}^{-1}$ ; keine Bande in der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Region. NMR.-Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,7\text{--}1,9$  ( $m/19\text{H}$ ), 3,94 ( $t/J = 7\text{ Hz}/\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--O}$ ), 5,12 ( $s/\text{--CH}_2\text{--O--CO}$ ), 6,75–7,38 (sym.  $A_2B_2$ -Multipllett;  $\delta_A \sim 6,82/\delta_B \sim 7,28/J_{AB} \sim 9\text{ Hz}$ ) ppm.

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3$  Ber. C 64,84 H 8,16 N 12,60% Gef. C 64,74 H 8,25 N 12,60%

Über ein zuweilen aufgetretenes Nebenprodukt  $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_2$ , Smp.  $116^\circ$ , (N,N'-Di-DOBC-hydrazin) vgl. [14], und zwar S. 49.

*N*-DOBC-Glycin<sup>14</sup>). Zu einer Lösung von 1,155 g (15,4 mMol) Glycin in 23 ml Wasser wurden 3,11 g (30,8 mMol) Triäthylamin, 190 ml Dioxan und eine Lösung von 5,12 g (15,4 mMol) DOBC-Azid in 40 ml Dioxan gefügt und das trübe Gemisch im Dunkeln 48 Std. bei  $45^\circ$  gerührt. Man befreite die klagewordene Lösung im Vakuum vom Hauptteil des Dioxans, unterschichtete mit Methylchlorid, stellte unter Eiskühlung mit 2N Phosphorsäure auf ca. pH 4, extrahierte dreimal mit je 500 ml Methylchlorid und wusch die organische Phase mit Eiswasser und gesättigter Kochsalzlösung. Ein in geringer Menge auftretendes, sowohl in Methylchlorid als auch in Wasser schwerlösliches Nebenprodukt wurde bei der Filtration mit dem Trocknungsmittel Natriumsulfat abgetrennt. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Äther-Methylchlorid-Hexan umkristallisiert: 3,89 g (69%) farblose Kristalle, Smp.  $110\text{--}111^\circ$ . Dünnschichtchromatogramm: *n*-Butanol-Eisessig-Wasser 6:2:2 oder Essigester-Chloroform 1:1 + 2% Eisessig; karminrote Flecke beim Entwickeln mit konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -konz.  $\text{HNO}_3\text{--H}_2\text{O}$  (5:2:3)/160°/10 Min.  $pK_{\text{MCS}}^* = 5,76$ ; Äq. Gew.

<sup>14</sup>) Die Darstellung der *N*-DOBC-Aminosäuren wurde mitbearbeitet durch B. KÜHNIS (Diplomarbeit ETH Zürich, 1962).

(gef.) 372; UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 227$  (4,17), 276 (3,17) nm (in  $C_2H_5OH$ ); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{20}H_{31}O_5N$  (366) Ber. C 65,73 H 8,58 N 3,83% Gef. C 65,76 H 8,56 N 3,79%

*N-DOBC-L-alanin*. 2,14 g (23,7 mMol) L-Alanin (HOFFMANN-LA ROCHE, *puriss.*), 170 ml Wasser, 5,00 g (49,5 mMol) Triäthylamin, 550 ml Dioxan (klare Lösung auf Wasserbad), 8,00 g (23,7 mMol) DOBC-Azid, 48 Std./20°, 14 Std./50°. Aufarbeitung mit Methylenchlorid (vgl. oben). Das Rohprodukt wurde viermal aus heissem Hexan umkristallisiert, wobei man zwecks Entfernung schwerlöslicher Verunreinigungen heiss filtrierte. 6,20 g (78%), Smp. 86–87°. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Äther-Hexan umkristallisiert, Smp. unverändert.  $pK_{MCS}^* = 5,91$ ; Äq. Gew. (gef.) 382;  $[\alpha]^{20} = -25,8/20,3/17,6/10,0/8,9^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -8,1^\circ$  ( $c = 2,17$  in Methanol). Dünnschichtchromatogramm: Essigester-Chloroform 1:1+10% Eisessig; charakterisiert durch UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{21}H_{33}O_5N$  (380) Ber. C 66,46 H 8,77 N 3,69% Gef. C 66,57 H 8,71 N 3,56%

*N-DOBC-L-valin*. 234 mg (2,00 mMol) L-Valin (FLUKA, *puriss.*), 414 mg (4,10 mMol) Triäthylamin, 667 mg (2,00 mMol) DOBC-Azid, 52 ml Dioxan, 10 ml Wasser, 40 Std./35°. Aufarbeitung mit Äther (vgl. oben). Das Rohprodukt (820 mg) kristallisierte bei  $-30^\circ$  durch; die Kristalle löste man in 10 ml Äther, fügte 30 ml Hexan zu, dampfte den Äther ab und setzte 15 ml Pentan zu, worauf das Produkt in feinen Nadeln kristallisierte. In drei Portionen insgesamt 546 mg (67%) dünn-schichtchromatographisch (Essigester-Chloroform 1:1+2% Eisessig) einheitliches Produkt, Smp. 58,5–59°. In einem späteren, gleich durchgeführten Ansatz betrug die Ausbeute 77%. Zur Analyse war eine dreimal umkristallisierte Probe vom obigen Smp. gelangt.  $[\alpha]^{20} = -2,3/2,1/1,4/0,6/0,3^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -0,2^\circ$  ( $c = 1,77$  in Methanol); charakterisiert durch UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{23}H_{37}O_5N$  (408) Ber. C 67,78 H 9,15 N 3,15% Gef. C 68,18 H 9,25 N 3,06%

*N-DOBC-L-phenylalanin*. 496 mg (3,0 mMol) L-Phenylalanin (FLUKA *puriss.*), 633 mg (6,15 mMol) Triäthylamin, 1,00 g (3,0 mMol) DOBC-Azid, 60 ml Dioxan, 5 ml Wasser, 24 Std./20°, 15 Std./30°, 6 Std./40°. Aufarbeitung mit Methylenchlorid-Äther 1:4 unter Zugabe von etwas Methanol (vgl. oben). Nach dreimaligem Umkristallisieren des Rohprodukts (1,42 g) aus Hexan: 1,252 g (92%) dünn-schichtchromatographisch (Isopropanol-Wasser 2:1) einheitliche, farblose Plättchen, Doppel-Smp. 71,5–72°/77,3–77,5°. Zur Analyse gelangte eine nochmals umkristallisierte, 3 Tage bei 20°/0,01 Torr getrocknete Probe.  $pK_{MCS}^* = 5,84$ ; Äq. Gew. (gef.) 451;  $[\alpha]^{20} = -7,5/6,0/5,5/2,5/2,5^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -2,5^\circ$  ( $c = 2,02$  in Methanol); charakterisiert durch UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{27}H_{37}O_5N$  (456) Ber. C 71,18 H 8,19 N 3,07% Gef. C 71,08 H 8,33 N 3,03%

*N-DOBC-L-tryptophan*. 2,042 g (10 mMol) L-Tryptophan (FLUKA, *puriss.*), 2,08 g (20,5 mMol) Triäthylamin, 3,34 g (10 mMol) DOBC-Azid, 155 ml Dioxan, 40 ml Wasser, 45 Std./35°. Aufarbeitung mit Äther (vgl. oben). Das kristallisierte Rohprodukt (5,5 g) wurde in 40 ml Äther gelöst, die Lösung in der Wärme bis zur Trübung mit Hexan versetzt und dann bei ca.  $5^\circ$  belassen: in zwei Portionen 4,01 g (81%) farblose Nadeln, Smp. 127–127,5°.  $pK_{MCS}^* = 6,07$ ; Äq. Gew. (gef.) 541;  $[\alpha]^{20} = -11,6/10,7/9,7/4,9/4,3^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -4,0^\circ$  ( $c = 1,76$  in Methanol). Dünnschichtchromatogramm: Isopropanol-Wasser 2:1, purpurne, dann gelbbraune Flecke mit konz.  $H_2SO_4$ -Konz.  $HNO_3-H_2O$  (5:2:3)/160°/10 Min. UV.-Spektrum:  $\lambda_{max} = 225$  (4,73) 284 (3,89) nm; charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{29}H_{38}O_5N_2$  (495) Ber. 70,24 H 7,74 N 5,81% Gef. C 70,30 H 7,79 N 5,91%

*N-DOBC-glycyl-L-tyrosin*. 351 mg (1,47 mMol) Glycyl-L-tyrosin (FLUKA;  $[\alpha]_D^{22} = +43,5^\circ$ ,  $c = 1,0$  in  $H_2O$ ), 313 mg (3,1 mMol) Triäthylamin, 491 mg (1,47 mMol) DOBC-Azid, 20 ml Dioxan, 5 ml Wasser, 100 Std./30°, 5 Std./45°. Aufarbeitung mit Essigester-(wenig)Methylenchlorid (vgl. oben). Kristallisation des Rohprodukts und Umkristallisation aus Essigester-Hexan: 682 mg (88%) dünn-schichtchromatographisch (*n*-Butanol-Eisessig-Wasser 6:2:2) einheitliches Produkt, Smp. 135–136,5° (Zers.). Zur Analyse gelangte eine nochmals umkristallisierte Probe vom gleichen Smp.  $pK_{MCS}^* = 5,59$ ; Äq. Gew. (gef.) 535;  $[\alpha]^{22} = +153,8/107,0/85,4/45,7/39,7^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +37,6^\circ$  ( $c = 2,00$  in Essigester); charakterisiert durch IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{29}H_{40}O_7N_2$  Ber. C 65,89 H 7,63 N 5,30% M.-Gew. 529

Gef. „ 65,74 „ 7,73 „ 5,53% „ 596 (in Essigester); 529 (in  $CH_3OH$ )

*N*-DOBC-glycyl-L-leucin. 941 mg (5,0 mMol) Glycyl-L-leucin (FLUKA, *puriss.*);  $[\alpha]_D^{20} = -37,1^\circ$ ;  $c = 2,02$  in  $H_2O$ ), 1,063 g (10,5 mMol) Triäthylamin, 1,667 g (5,0 mMol) DOBC-Azid, 100 ml Dioxan, 20 ml Wasser, (Emulsion), 40 Std./35° (klare Lösung nach 24 Std.), 4 Std./40°. Aufarbeitung mit Methylenchlorid (vgl. oben): 2,201 g (92%) farblose Plättchen vom Smp. 111–112° nach dreimaliger Umkristallisation des kristallisierten Rohproduktes aus Methylenchlorid-Äther-Hexan. Zur Analyse gelangte eine nochmals umkristallisierte, 3 Tage bei 40°/0,01 Torr getrocknete Probe vom gleichen Smp.  $pK_{MCS}^* = 5,90$ ; Äq.-Gew. (gef.) 473;  $[\alpha]^{20} = -23,8/19,9/17,1/10,2/9,2^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{30} = -8,9^\circ$  ( $c = 2,02$  in Methanol). Dünnschichtchromatogramm: *n*-Butanol-Eisessig-Wasser 6:2:2. Charakterisiert durch UV-, IR.- und NMR.-Spektrum (vgl. [14]).

$C_{26}H_{42}O_3N_2$  (478) Ber. C 65,24 H 8,85 N 5,85% Gef. C 65,26 H 8,64 N 5,92%

Die zu den oben beschriebenen Beispielen analog durchgeführte Darstellung folgender N-DOBC-Derivate ist in der Dissertation BÜCHI [14] beschrieben: *N*-DOBC-L-leucin (Smp. 67,5°,  $[\alpha]_D^{20} = -9,6^\circ$ ,  $c = 2,05$  in Methanol, Ausb. 63%), *N*-DOBC-L-tyrosin (Smp. 115°,  $[\alpha]_D^{20} = +1,0^\circ$ ,  $c = 1,86$  in Methanol, Ausb. 48%), *N*-DOBC-L-prolin (Smp. 43°,  $[\alpha]_D^{20} = -25,3^\circ$ ,  $c = 1,94$  in Methanol, Ausb. 55%), *N*-DOBC-Glycyl-L-prolin (Smp. 63°,  $[\alpha]_D^{20} = -46,0^\circ$ ,  $c = 2,02$  in Methanol, Ausb. 89%) und *N*-DOBC-L-phenylalanyl-L-alanin (Smp. 135–139°,  $[\alpha]_D^{20} = -7,5^\circ$ ,  $c = 1,2$  in Äthanol, Ausb. ca. 60%).

#### SUMMARY

The reaction of carboxylic acids with acetals of *N,N*-dimethylformamide represents a preparatively useful esterification method. Experiments bearing on the use, properties and scope of this reaction are described.

An addendum gives experimental details for the preparation of some amino acid and dipeptide derivatives containing the lipophilic *p*-decyloxybenzyloxy-carbonyl *N*-protecting group.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. BRECHBÜHLER, H. BÜCHI, E. HATZ, J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSE, *Angew. Chemie* **75**, 296 (1963); H. BÜCHI, K. STEEN & A. ESCHENMOSE, *ibid.* **75**, 1176 (1963). W. HÄUSERMANN, Diplomarbeit ETH Zürich, 1962.
- [2] H. VORBRÜGGEN, *Angew. Chemie* **75**, 297 (1963).
- [3] a) H. MEERWEIN, P. BORNER, O. FUCHS, H. SACHSE, H. SCHRODT & J. SPILLE, *Chem. Ber.* **89**, 2060 (1956); H. MEERWEIN, W. FLORIAN, N. SCHÖN & G. STOPP, *Liebigs Ann. Chem.* **641**, 1 (1961). – b) H. EILINGSFELD, M. SEEFELDER & H. WEIDINGER, *Angew. Chemie* **72**, 836 (1960); *Chem. Ber.* **96**, 2671 (1963). – c) H. GOLD, *Angew. Chemie* **72**, 856 (1960). – d) H. H. BOSSHARD, E. JENNY & H. ZOLLINGER, *Helv.* **44**, 1203 (1961). – e) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER & G. SIMCHEN, *Angew. Chemie* **73**, 493 (1961); *Chem. Ber.* **96**, 1350 (1963). – f) Z. ARNOLD, *Collection czechoslov. chem. Comm.* **26**, 1723 (1961). – g) Z. ARNOLD & M. KORNLAW, *Collection czechoslov. chem. Comm.* **29**, 645 (1964).
- [4] a) R. H. PICKARD & J. KENYON, *J. chem. Soc.* **99**, 45 (1911). – b) S. W. KANTOR & C. R. HAUSER, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 1744 (1953). – c) P. J. LEROUX & H. J. LUCAS, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 41 (1951). – d) G. K. HELMKAMP & N. SCHNAUTZ, *J. org. Chemistry* **24**, 529 (1959). – e) P. S. SHELL, R. G. ALLEN & G. HELMKAMP, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 410 (1960).
- [5] J. KENYON & R. H. PICKARD, *J. chem. Soc.* **107**, 115 (1915).
- [6] C. K. INGOLD, «Structure and Mechanism in Organic Chemistry», Cornell University Press, Ithaca 1953, S. 754; E. S. GOULD, «Mechanism and Structure in Organic Chemistry», H. Holt New York 1959, S. 314.
- [7] A. PINNER & F. KLEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **10**, 1889 (1877); S. M. Mc ELVAIN & B. E. TATE, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2233 (1951); S. HÜNIG, «Die Reaktionsweise ambidenter Kationen», *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964).
- [8] C. L. STEVENS, D. MORROW & J. LAWSON, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2341 (1955).

- [9] F. CRAMER, K. PAWELZIK & H. J. BALDAUF, *Chem. Ber.* **91**, 1049 (1958); F. CRAMER, P. PAWELZIK & F. W. WEHTENTHALER, *ibid.* **91**, 1555 (1958); F. CRAMER & H. J. BALDAUF, *ibid.* **92**, 370 (1959).
- [10] A. J. SPEZIALE & R. C. TREEMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 909 (1960).
- [11] R. L. PRATZ, J. T. BARR, K. E. RAPP, C. T. BAHNER, J. O. GIBSON & R. H. LAFFERTY, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3646 (1950); D. E. AYER, *Tetrahedron Letters* **1962**, 1065.
- [12] H. BRECHBÜHLER, *Diss. ETH Zürich*, 1963.
- [13] H. BLATTMANN, *Diplomarbeit ETH Zürich*, 1962; vgl. [14], S. 98.
- [14] H. BÜCHI, *Diss. ETH Zürich*, 1965.
- [15] a) F. C. MCKAY & N. F. ALBERTSON, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4686 (1957); b) F. WEYGAND & K. HUNGER, *Chem. Ber.* **95**, 1 (1962).
- [16] a) J. E. SHIELDS, W. H. MCGREGOR & F. H. CARPENTER, *J. org. Chemistry* **26**, 1491 (1961). – b) B. F. ERLANGER & R. M. HALL, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5781 (1954).
- [17] J. ZEMLIČKA, *Collection czechoslov. chem. Comm.* **28**, 1060 (1963).
- [18] W. SIMON & C. TOMLINSON, *Chimia* **14**, 301 (1960).
- [19] W. SIMON, *Helv.* **41**, 1835 (1958).
- [20] P. TOOTH, E. KUGLER & E. KOVATS, *Helv.* **42**, 2519 (1959).
- [21] M. BRENNER & A. NIEDERWIESER, *Experientia* **16**, 378 (1960); M. BRENNER, A. NIEDERWIESER & G. PATAKI, *ibid.* **17**, 145 (1961).
- [22] E. HEILBRONNER, E. KOVATS & W. SIMON, *Helv.* **40**, 2410 (1957); E. KOVATS, W. SIMON & E. HEILBRONNER, *Helv.* **41**, 275 (1958).
- [23] E. HATZ, *Diss. ETH Zürich*, 1964.
- [24] J. P. GREENSTEIN & M. WINITZ, «*Chemistry of the Amino Acids*», vol. 3, 2352. J. Wiley, New York 1961.
- [25] L. A. MIKESKA, C. F. SMITH & E. LIEBER, *J. org. Chemistry* **2**, 499 (1937).
- [26] G. GEISELER & F. ASINGER, *Chem. Ber.* **89**, 2773 (1956).
- [27] a) E. R. LYNCH & E. B. MCCALL, *J. chem. Soc.* **1960**, 1254; b) HUANG MINLON, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 2487 (1946).
- [28] H. L. HATLELID, U.S.P. 2836626; *Chem. Abstr.* **52**, P 20054 d (1958).
- [29] K. NAKANISHI, «*Infrared Absorption Spectroscopy*», Holden-Day, San Francisco 1962.
- [30] C. W. YOUNG, R. B. DU VALL & N. WRIGHT, *Analyt. Chemistry* **23**, 709 (1951).
- [31] a) G. M. BENNETT & B. JONES, *J. chem. Soc.* **1939**, 420. – b) B. JONES, *J. chem. Soc.* **1935**, 1874. – c) W. M. LAUER, P. A. SANDERS, R. M. LEEKLEY & H. E. UNGNADE, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 3050 (1939).
- [32] a) A. I. VOGEL, «*Practical org. Chemistry*», Longmans, London 1957, S. 783. – b) J. T. HEWITT & F. F. WINMILL, *J. chem. Soc.* **91**, 446 (1907).
- [33] a) R. ADAMS, M. HARFENIST & S. LOEWE, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1624 (1949). – b) I. WENDER, H. GREENFIELD, S. METLIN & M. ORCHIN, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 4079 (1952).
- [34] D. G. CROSBY & C. NIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4460 (1954).
-