

Phenylthioharnstoff aus Tetrahydro-diplospartyrin

0.27 g reines Tetrahydro-diplospartyrin (0.5 mMol) wurden fein gepulvert mit 0.40 g Phenylsenföl (3.0 mMol) 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei die Base bis auf einen kleinen Rest in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde mit 10 ccm Äther versetzt, von etwa 2 mg eines amorphen Niederschlags abfiltriert und die äther. Lösung zweimal mit je 5 ccm 1*n*HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde dann unter Eiskühlung mit 10 ccm 2*n*NaOH versetzt, die Base erschöpfend ausgeäthert, der Ätherrückstand in 12 ccm siedendem Aceton gelöst und diese Lösung mit Kältemischung gekühlt, wobei 0.19 g (= 55% d. Th.) gelbliche flache Nadeln vom Schmp. 186 bis 187° ausfielen. Nach zweimaligem weiterem Umkristallisieren aus Aceton schmolzen die jetzt farblosen Nadeln konstant bei 193°. Beim Trocknen i. Hochvak. bei 60° verlor die Substanz nicht an Gewicht.

$C_{37}H_{57}N_5S$ (603.9) Ber. C 73.59 H 9.52 N 11.59 S 5.30

Gef. C 73.37 H 9.50 N 11.52 S 5.31

136. Leonidas Zervas und Irene Dilaris: Entalkylierung und Entbenzylierung von neutralen Pyrophosphorsäureestern. Pyrophosphorylierung von Hydroxyverbindungen

[Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Athen]

(Eingegangen am 12. Dezember 1955)

Neutrale Pyrophosphorsäure-benzyl- bzw. substituierte -benzylester werden durch Natriumjodid unter milden Bedingungen partiell entbenzyliert, wobei je nach den Versuchsbedingungen Triester oder symm. Diester entstehen. Neutrale Pyrophosphorsäure-alkylester werden durch Natriumjodid ebenfalls, wenn auch etwas schwerer, angegriffen und unmittelbar in symm. Dialkylester umgewandelt. Liegen neutrale, gemischte Pyrophosphorsäureester vor, die sowohl Benzyl- wie auch Alkylgruppen enthalten, so werden unter den angewandten Bedingungen nur Benzylgruppen entfernt.

Die wie oben bereiteten Tribenzyl- und Dibenzylester werden für die Synthese von Pyrophosphorsäuremono- bzw. dialkylestern verwendet, indem man sie erst alkyliert und anschließend die Benzylgruppen selektiv mittels Natriumjodids bzw. mittels katalytischer Hydrierung entfernt.

Vor vielen Jahren haben wir eine Phosphorylierungsmethode eingeführt, die darin besteht, daß man das Silbersalz der Dibenzylphosphorsäure mit geeigneten Halogeniden umsetzt und anschließend die erhaltenen Produkte zwecks Entfernung der Benzylgruppen katalytisch hydriert^{1,2}). Später haben Todd und Mitarbb.³) zu demselben Zweck statt der Dibenzylphosphorsäure ihr Chlorid und neuerdings L. Zervas und I. Dilaris⁴) das Chlorid der Bis-*p*-nitrobenzyl- bzw. Bis-*p*-jodbenzyl-phosphorsäure verwendet und so der oben genannten Methode insofern einen größeren Anwendungsbereich ermöglicht,

¹) L. Zervas, Naturwissenschaften 27, 317 [1939]; K. Panagopoulos, Dissertat. Universität Athen, 1940.

²) F. Lynen, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 367 [1940]; M. L. Wolfrom, C. S. Smith, D. E. Pletcher u. A. E. Brown, J. Amer. chem. Soc. 64, 23 [1942].

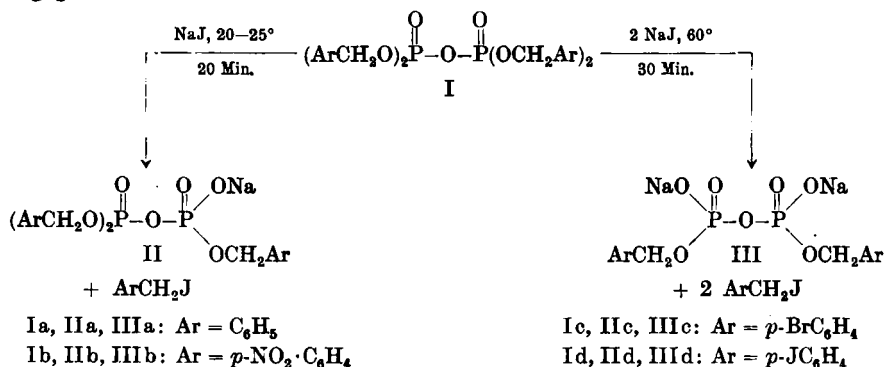
³) F. R. Atherton, H. T. Openshaw u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1945, 382, 660.

⁴) J. Amer. chem. Soc. 77, 5354 [1955].

als dadurch Hydroxyverbindungen und Aminoverbindungen direkt phosphoryliert werden konnten.

Die erforderlichen Dibenzylphosphorsäuren und allgemein die Diester der Phosphorsäure bereiten wir nach einem seit langem in unserem Laboratorium ausgearbeiteten Verfahren^{4, 5)} durch Einwirkung von Natrium- bzw. Bariumjodid auf Triester der Phosphorsäure. Andere Jodide (z. B. Calcium-, Kalium-, Ammonium-, Trialkylammoniumjodide etc.) sind ebenfalls geeignete Entalkylierungs- bzw. Entbenzylierungsmittel.

Wie wir festgestellt haben, ist diese Reaktion auch auf neutrale Pyrophosphorsäureester (I) anwendbar. Dabei gelingt es leicht, die Reaktion so zu leiten, daß Triester (II) oder symm. Diester (III) entstehen. Gibt man also langsam und bei gewöhnlicher Temperatur zu einer Acetonlösung von I 1 Mol. Natriumjodid, so scheiden sich in sehr kurzer Zeit die Natriumsalze der entsprechenden Triester (II) ab. Verwendung von mindestens 2 Moll. Natriumjodid und Erwärmen auf 60° führt zur Bildung von Diestersalzen (III), wobei die Reaktion zum Stillstand kommt. Die Ausbeuten betragen 85–95% d. Theorie. Auch bei Verwendung eines Überschusses von Natriumjodid werden die verbleibenden Benzylgruppen unter diesen Bedingungen überhaupt nicht angegriffen.



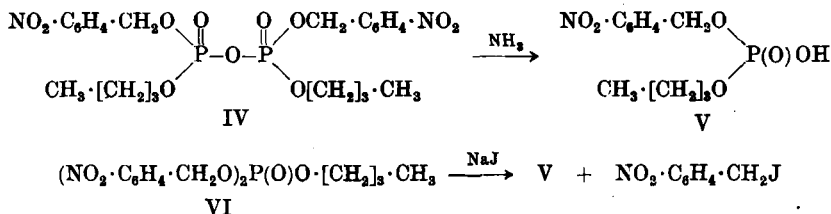
Auf Grund dieser Reaktion haben wir durch Spaltung der entsprechenden Tetraester die Tribenzyl-(IIa), Tris-*p*-nitrobenzyl-(IIb), Tris-*p*-brombenzyl-(IIc) und Tris-*p*-jodbenzyl-pyrophosphorsäure (IIId), ferner symm. Dibenzyl-(IIIa), Bis-*p*-nitrobenzyl-(IIIb), Bis-*p*-brombenzyl-(IIIc) und Bis-*p*-jodbenzyl-pyrophosphorsäure (IIId) in Form ihrer Salze bereitet. Eine partielle Entbenzylierung von Tetrabenzylpyrophosphat (Ia) läßt sich nach Todd und Mitarbeiter auch durch 2stdg. Erwärmen auf 80° mit *N*-Methylmorpholin⁶⁾, wobei Tribenzylphosphorsäure entsteht, oder durch 45 Min. langes Erhitzen mit Lithiumchlorid⁷⁾ auf 100° erreichen, wobei eine Dibenzylphosphorsäure entsteht.

⁵⁾ I. Papadimitriou-Dilaris, Dissertat., Universität Athen, 1948.

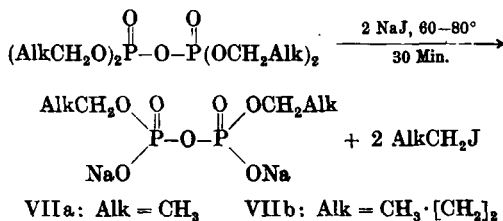
⁶⁾ J. Baddiley, V. M. Clark, J. J. Michalski u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1949, 815.

⁷⁾ N. Anand, V. M. Clark, R. H. Hall u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1952, 3665.

Die Konstitution der obigen Diester im Sinne der Formel III ergibt sich zunächst aus der Abwesenheit von freier Phosphorsäure unter den Produkten ihrer milden alkalischen Hydrolyse, hauptsächlich aber auf Grund folgender Reaktionen. Wird das Silbersalz eines solchen Diesters, z. B. IIIb, mit *n*-Butyljodid umgesetzt, so entsteht der gemischte Tetraester IV, der unter der Einwirkung von Ammoniak *p*-Nitrobenzyl-*n*-butyl-phosphorsäure (V) neben ihrem Amid gibt. Der gemischte Diester V ist identisch mit dem aus VI durch Spaltung mittels Natriumjodids erhältlichen.



Neutrale Pyrophosphorsäureester von aliphatischen primären Alkoholen werden ebenfalls von Natrium- bzw. Bariumjodid gespalten. In diesen Fällen setzt die Reaktion praktisch erst gegen 60–80° ein und führt bei dieser Temperatur unter mäßiger Ausbeute unmittelbar zur Bildung eines Diesters (VII).



Ester sekundärer Alkohole, z. B. Tetraisopropylpyrophosphat, wurden unter diesen Bedingungen überhaupt nicht gespalten. Es ist zu erwarten, daß Ester tertiärer Alkohole ebenfalls nicht angegriffen werden.

Das Natrium- und Bariumjodid zeigen also gegenüber primären Alkyl- und Benzylgruppen insofern ein unterschiedliches Verhalten, als unter ihrer Wirkung die Benzylgruppen viel rascher als die Alkylgruppen entfernt werden. Liegen infolgedessen symm. gemischte, neutrale Ester vor, z. B. IV, die zwei primäre Alkyl- und zwei Benzylgruppen enthalten, so werden praktisch nur die beiden Benzylgruppen entfernt und symm. Dialkylester VII gebildet. Bei Tribenzylmonoalkylestern, die leicht aus II (Silbersalz) und Halogeniden zu bereiten sind⁸⁾, werden mit Natriumjodid gleichfalls zwei Benzylgruppen⁹⁾

⁸⁾ Vergl. die Beschreibung der Versuche, ferner l. c.⁷⁾.

⁹⁾ Mehrstündiges Erwärmen von neutralen Pyrophosphorsäureestern, die drei Benzylgruppen enthalten, mit Lithiumchlorid bzw. mit tertiären Basen auf 100° oder Einwirkung von Phenol bewirken nach Todd und Mitarbb. ebenfalls eine partielle Entbenzylierung, jedoch sind die Ausbeuten gering und außerdem die Reaktionsprodukte nur durch mühsame Fraktionierung rein zu erhalten; vergl. l. c.⁷⁾, ferner G. W. Kenner, A. R. Todd, R. F. Webb u. F. J. Weymouth, J. chem. Soc. [London] 1954, 2288.

triumsälze (Nadeln) der obigen Diester werden nach 6stdg. Stehenlassen im Eisschrank filtriert und gründlich mit Aceton gewaschen. Ausbeuten 90–96% d. Th.; die gleichzeitig sich bildenden *p*-substituierten Benzyljodide verbleiben in den Filtraten und können daraus isoliert werden⁴⁾.

Die Natriumsälze von A' und B' werden in wenig kaltem, das schwer lösliche Natriumsalz von C' in der 30fachen Menge kochendem Wasser gelöst und mit überschüss. Salzsäure versetzt. Die abgeschiedenen freien Diester werden nach Stehenlassen im Eisschrank filtriert und mit salzsäurehaltigem Wasser gewaschen; sie können aus Alkohol umkristallisiert werden. Ausb. ca. 95% d. Theorie. Schmp. von A' 175°^{4,6)}, B' 161–162°^{4,6)}, C' 178°⁴⁾.

Versetzt man eine konzentrierte, kalte wäßrige Lösung der Natriumsälze von A' bzw. B' oder eine heiße wäßrige Lösung des Natriumsalzes von C' mit einem kleinen Überschuß von Silbernitratlösung, so scheiden sich in fast quantitativer Ausbeute die entsprechenden schwer löslichen Silbersälze aus.

$\text{AgC}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_2\text{P}^6$ (475.1) Ber. Ag 22.7 Gef. Ag 22.5

$\text{AgC}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Br}_2\text{P}^6$ (543.0) Ber. Ag 19.9 Gef. Ag 19.6

$\text{AgC}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{J}_2\text{P}$ (637.0) Ber. Ag 16.9 Gef. Ag 17.1

p-Nitrobenzyl-*n*-butyl-phosphorsäure (V): Die Mischung von 4 ccm *n*-Butyljodid und 40 ccm Chloroform wird unter Zusatz von 9.4 g (20 mMol) Silbersalz von A' erst wenige Minuten unter Kühlung, dann 2 Stdn. bei gewöhnl. Temperatur geschüttelt und anschließend 1 Stde. rückfließend gekocht. Die von den Silbersälzen filtrierte Lösung wird zweimal mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne verdampft. Das erhaltene sirupöse Bis-*p*-nitrobenzyl-*n*-butylphosphat*) (VI, 3.5 g, 42% d. Th.) wird zusammen mit 1.6 g Natriumjodid in 30 ccm Aceton gelöst und die Lösung 30 Min. rückfließend gekocht. Das in Form von Nadeln auskristallisierende Natriumsalz des obigen Diesters (2.1 g, 84% d. Th.) wird in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert, wobei V ausfällt. Ausb. 1.25 g (66% d. Th.), Schmp. 63–64° (nach dem Umkristallisieren aus Alkohol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{NP}$ (289.2) Ber. N 4.85 P 10.7 Gef. N 5.0 P 10.6

Tetrakis-*p*-nitrobenzyl-pyrophosphat (Ib): Weg¹⁴⁾ a): Zu der Lösung von 3.7 g (10 mMol) A' und 1 g (10 mMol) Triäthylamin in 30 ccm Chloroform werden unter Eiskühlung 3.9 g (10 mMol) Bis-*p*-nitrobenzyl-phosphorylchlorid*) zugegeben. Nach 4stdg. Stehenlassen bei gew. Temperatur wird die Lösung nacheinander mit Wasser, kalter verd. Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonat und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne verdampft. Beim Zusatz von Alkohol und Reiben erfolgt Kristallisation. Ausb. 3.5 g (49% d. Th.), Prismen, Schmp. 105–107° (nach dem Umkristallisieren aus Alkohol).

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_{15}\text{N}_4\text{P}_2$ (718.5) Ber. N 7.8 P 8.6 Gef. N 7.6 P 8.5

Weg¹⁵⁾ b): Zu der Lösung von 0.5 g (10% Überschuß) Ditolylcarbodiimid¹⁶⁾ in 10 ccm Chloroform werden 1.5 g (4 mMol) A' zugegeben und das Ganze 6 Stdn. bei gewöhnl. Temperatur geschüttelt. Der ursprünglich in Chloroform unlösliche Diester A' geht unter Bildung von Pyrophosphat Ib fast vollständig in Lösung, während sich gleichzeitig Ditolylharnstoff abscheidet. Das Filtrat des Harnstoffderivates wird i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand zwecks Entfernung des Überschusses von Carbodiimid erst mit Petroläther ausgekocht und dann in Aceton gelöst. Die filtrierte Acetonlösung wird verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (83% d. Th.), Schmp. 105–107°.

Folgender Versuch dient zur Erhärtung der Konstitution von Ib: Beim Vermischen von Chloroformlösungen des Tetraesters Ib (10 mMol) und Glycin-methylesters (20

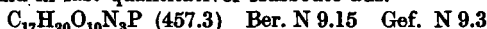
*) Nach tagelangem Aufbewahren im Eisschrank kristallisiert die Substanz in Nadeln, die aber bei gewöhnlicher Temperatur schmelzen.

¹⁴⁾ A. F. Toy, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2065 [1950].

¹⁵⁾ H. G. Khorana u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2257.

¹⁶⁾ F. Zetzsche u. W. Nergel, Ber. dtach. chem. Ges. **73**, 467 [1940].

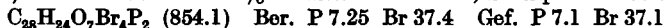
bis 30 mMol) scheidet sich nach kurzer Zeit das Glycin-methylestersalz von A' in Form von Nadeln und in fast quantitativer Ausbeute aus.



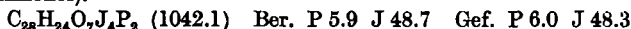
Beim Ansäuern einer wäßrigen Lösung dieses Salzes mit Salzsäure scheidet sich A' aus; Schmp. und Misch-Schmp. 175°.

Das Chloroformfiltrat des obigen Salzes wird nacheinander mit Salzsäure, Kaliumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und zur Trockne verdampft. Beim Zusatz von Petroläther erhält man Bis-*p*-nitrobenzyl-phosphorylglycin-methylester¹⁷⁾ in einer Ausbeute von 85% d. Th.; Schmp. und Misch-Schmp. 89°.

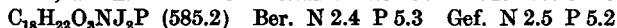
Tetrakis-*p*-brombenzyl-pyrophosphat (Ic): Es wird aus B' auf dem Weg b (vergl. oben) in einer Ausb. von 82% erhalten. Blättchen, Schmp. 105–106°.



Tetrakis-*p*-jodbenzyl-pyrophosphat (Id): Es wird aus C' und ihrem Chlorid⁴⁾ auf dem Weg a (Ausb. 30%) oder aus C' und Tolylocarbodiimid auf dem Weg b (vergl. oben) in einer Ausb. von 77% erhalten. Nadeln, Schmp. 137–138° (nach dem Umkristallisieren aus Alkohol).



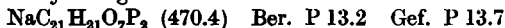
Zur Feststellung seiner Konstitution wird die Chloroformlösung vom Id mit einem Überschuß von Diäthylamin versetzt und die Lösung nach etwa 6 Stdn. zur Trockne verdampft. Beim Zusatz von Wasser scheidet sich Bis-*p*-jodbenzyl-phosphoryldiäthylamid aus, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 81–83° schmilzt.



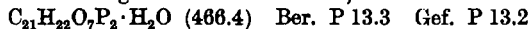
Aus der wäßrigen Mutterlauge erhält man durch Ansäuern C' von Schmp. 175–176°.

Tribenzylpyrophosphorsäure: Zu einer Lösung von 2.7 g (5 mMol) Ia¹⁸⁾ in der nötigen Menge Aceton wird tropfenweise und unter Umrühren während 20 Min. eine Lösung von 0.75 g (5 mMol) Natriumjodid in 20 ccm Aceton bei Zimmertemperatur hinzugefügt. Das in Form von Nadeln sich ausscheidende Natriumsalz (IIa) des obigen Triesters wird nach 24 Stdn. abgesaugt und mit viel Aceton gründlich gewaschen. Ausb. 2.35 g (85% d. Th.), Schmp. 226°. Das andere Reaktionsprodukt, das Benzyljodid, kann aus der Mutterlauge durch Verdampfen gewonnen werden.

Um ein verhältnismäßig reines Produkt zu erhalten, empfiehlt es sich, gleich zu Beginn der Reaktion einige Impfkristalle von IIa hinzuzugeben und dann erst mit dem Zutropfen der zweiten Lösung zu beginnen. Auch unter diesen Bedingungen kann man eine Mitbildung von kleinen Mengen Dinatrium-dibenzylpyrophosphats (IIIa) nicht ausschließen, wie folgende Analyse zeigt:



Beim Ansäuern einer filtrierten wäßrigen Lösung dieses Natriumsalzes IIa mit der ber. Menge kalter *n* HCl scheidet sich reines Hydrat der Tribenzylpyrophosphorsäure erst als Öl aus, das bald in Nadeln kristallisiert. Ausb. 70%, Schmp. 65–67°, in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur^{6, 18)}.

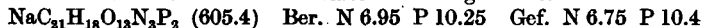


Das entsprechende Silbersalz⁶⁾ erhält man, indem man eine filtrierte konzentrierte wäßr. Lösung des rohen IIa mit der ber. Menge Silbernitrat versetzt. Ausb. 80%.



Wie aus den zwei letzten Analysen hervorgeht, werden bei der Überführung des Natriumsalzes in das Silbersalz oder in die freie Säure gleichzeitig auch die Beimengungen entfernt.

Tris-*p*-nitrobenzyl-pyrophosphorsäure: Sie wird in Form ihres Natriumsalzes IIb (Nadeln, Ausb. 87%) durch gegenseitige Einwirkung äquimolekularer Mengen von Ib und Natriumjodid in genau derselben Weise wie IIa bereitet. Zur Reinigung wird das Produkt wiederholt mit heißem Aceton gewaschen.



¹⁷⁾ L. Zervas u. P. Katsoyannis, J. Amer. chem. Soc. 77, 5351 [1955].

¹⁸⁾ F. R. Atherton u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] 1947, 674.

Durch Verdampfen und Zusatz von Wasser erhält man aus der Mutterlauge *p*-Nitrobenzyljodid in 90% Ausb., Schmp. 124–125°⁴) (nach dem Umkristallisieren aus Alkohol).

Das Salz ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Zu seiner Überführung in das Silbersalz wird es in der 50fachen Menge Wasser suspendiert, mit einem kleinen Überschuß von Silbernitratlösung versetzt und das Ganze 1 Stde. auf der Maschine geschüttelt. Das abzentrifugierte Silbersalz wird oft mit Wasser gewaschen.

$\text{AgC}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{13}\text{N}_3\text{P}_2$ (690.3) Ber. Ag 15.6 Gef. Ag 15.3

Tris-*p*-brombenzyl-pyrophosphorsäure: Sie wird in Form ihres Natriumsalzes IIc aus Ic und 1 Mol. Natriumjodid in genau derselben Weise wie IIa erhalten. Nadeln, Ausb. 82%, Schmp. 215–218°. Zur Reinigung wird das Salz aus viel 96-proz. Alkohol umkristallisiert.

$\text{NaC}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Br}_3\text{P}_2$ (707.1) Ber. Br 33.9 P 8.8 Gef. Br 33.6 P 8.7

Aus der Mutterlauge erhält man (vergl. oben) *p*-Brombenzyljodid (Ausb. 85%), Schmp. 74°⁴) (nach dem Umkristallisieren aus Alkohol).

Zur Überführung in das Silbersalz wird das Natriumsalz in Aceton-Wasser (1:1) gelöst und mit Silbernitratlösung versetzt. Nadeln, Ausb. 80% d. Theorie.

$\text{AgC}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Br}_3\text{P}_2$ (792.0) Ber. Ag 13.6 Gef. Ag 13.8

Tris-*p*-jodbenzyl-pyrophosphorsäure: Sie wird in Form ihres Natriumsalzes II d aus Id, gelöst in einem Gemisch von Chloroform-Aceton (1:1), und 1 Mol. Natriumjodid (vergl. oben) bereitet und zur Reinigung mit heißem Aceton gewaschen. Nadeln, Ausb. 85%.

$\text{NaC}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{J}_3\text{P}_2$ (848.1) Ber. J 44.9 P 7.3 Gef. J 45.3 P 7.2

Aus der Mutterlauge erhält man (vergl. oben) das gebildete *p*-Jodbenzyljodid (Ausb. 90%), Schmp. 87–89°⁴).

symm. Dibenzylpyrophosphorsäure: Zu einer siedenden Lösung von 1.65 g (11 mMol) Natriumjodid in 20 ccm Aceton wird eine Lösung von 2.7 g (5 mMol) Tetrabenzylpyrophosphat (Ia) in der nötigen Menge Aceton tropfenweise im Laufe von 30 Min. zugegeben. Das in Nadeln sich ausscheidende Dinatriumsalz (IIIa) des obigen Diesters wird nach 24 Stdn. abgesaugt und mit Aceton gründlich gewaschen. Ausb. 1.9 g (95% d. Th.), Schmp. 308–310°. Zur Reinigung wird es in wenig Wasser gelöst und mit Aceton wieder ausgefällt.

$\text{Na}_2\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{P}_2$ (402.2) Ber. P 15.4 Gef. P 15.5

Verwendet man Bariumjodid (5.5 mMol) an Stelle von Natriumjodid, so entsteht in fast quantitativer Ausbeute das entsprechende Bariumsalz.

$\text{BaC}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{P}_2$ (493.6) Ber. P 12.55 Ba 27.8 Gef. P 12.4 Ba 27.5

Die Filtrate enthalten das gebildete Benzyljodid.

Zu einer filtrierten Lösung von 2 g Dinatriumsalz IIIa in 50 ccm Wasser wird eine konz. Lösung von 2 g Silbernitrat zugegeben. Das ausscheidende kristallinische Disilbersalz wird nach Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausb. 2.25 g (80% d. Th.).

$\text{Ag}_2\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{P}_2$ (572.0) Ber. Ag 37.7 Gef. Ag 37.4

Bis-*p*-nitrobenzyl-pyrophosphorsäure: Sie wird in Form ihres Dinatrium (IIIb)- bzw. Bariumsalzes aus Ib und 2 Moll. Natriumjodid bzw. 1 Mol. Bariumjodid in genau derselben Weise wie IIIa bereitet und gründlich mit heißem Aceton gewaschen. Die Ausbeuten betragen mehr als 90% d. Th.; Nadeln, Schmp. von IIIb 275–280° unter Zersetzung.

$\text{Na}_2\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{P}_2$ (492.4) Ber. N 5.7 P 12.6 Gef. N 5.5 P 12.5

$\text{BaC}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{P}_2$ (583.5) Ber. P 10.6 Ba 23.5 Gef. P 10.5 Ba 23.8

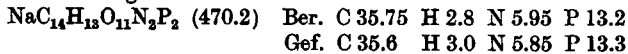
Aus der Mutterlauge kann man das gleichzeitig gebildete *p*-Nitrobenzyljodid in 90-proz. Ausbeute isolieren; Schmp. 124°⁴).

Aus dem Dinatriumsalz kann man auf übliche Weise das in Wasser schwer lösliche Disilbersalz in 80-proz. Ausb. bereiten.

$\text{Ag}_2\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{P}_2$ (661.9) Ber. Ag 32.6 Gef. Ag 32.3

Zu einer kalten filtrierten Lösung von 1.5 g Dinatriumsalz in 9 ccm Wasser werden 6 ccm *n* HCl zugegeben. Beim Hinzufügen von sehr wenig Aceton scheidet sich das

saure Mononatriumsalz in Form von Nadeln aus. Es wird erst mit einem Gemisch von Aceton-Wasser (1:3) und dann mit heißem Alkohol gewaschen. Ausb. 1.2 g, Schmp. 215 bis 217° unter Zersetzung.



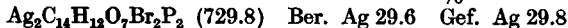
Beim Titrieren verbraucht die Substanz genau ein Äquivalent Alkali.

symm. Bis-*p*-brombenzyl-pyrophosphorsäure und Bis-*p*-jodbenzyl-pyrophosphorsäure: Sie wurden in Form ihrer Dinatriumsalze IIIc bzw. III d aus Ic bzw. Id und 2 Moll. Natriumjodid auf dieselbe Weise wie IIIa bereitet und zur Reinigung mehrmals mit heißem Aceton gewaschen. Nadeln, Ausbeuten 90% d. Th.; Schmp. von IIIc 285–288° unter Zersetzung.

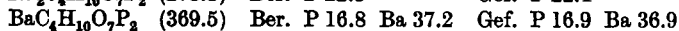
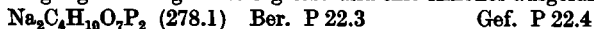


Aus der Mutterlauge kann man gleichzeitig gebildetes *p*-Brombenzyljodid (Schmp. 74°⁴) bzw. *p*-Jodbenzyljodid (Schmp. 88°⁴) in einer Ausb. von 80% isolieren.

Aus dem Dinatriumsalz IIIc, gelöst in etwa der 70fachen Menge Wasser, kann man das sehr schwer lösliche Disilbersalz bereiten. Ausb. 90%.



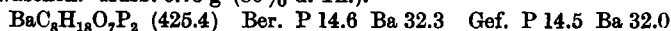
symm. Diäthylpyrophosphorsäure: Sie wird in Form ihrer Dinatrium (VIIa)- bzw. ihres Bariumsalzes erhalten, indem man die Lösung von 2.9 g (10 mMol) Tetraäthylpyrophosphat¹⁹ und 3.3 g (22 mMol) Natriumjodid bzw. 3.9 g (10 mMol) Bariumjodid in 20 ccm Methyläthylketon 30 Min. rückfließend kocht. Die sich abscheidenden Salze werden nach 12stdg. Aufbewahren im Eisschrank filtriert und mit kaltem Aceton gründlich gewaschen. Ausb. an VIIa 42% d. Th. (an Bariumsalz 63%), das zur Reinigung in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol ausgefällt wird.



Bis-*p*-nitrobenzyl-di-*n*-butyl-pyrophosphat (IV): Die Mischung von 4 ccm *n*-Butyljodid und 30 ccm Chloroform wird nach Zusatz von 6.6 g (10 mMol) Silber-salz der Bis-*p*-nitrobenzyl-pyrophosphorsäure erst einige Min. unter Eiskühlung, dann 1 Stde. bei gewöhnl. Temperatur geschüttelt und schließlich 30 Min. rückfließend gekocht. Die von den Silbersalzen filtrierte Lösung wird erst mit Kaliumhydrogen-carbonat und dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. verdampft und der sirupöse Rückstand zwecks Entfernung des überschüss. Butyljodids wiederholt mit Petroläther ausgewaschen. Ausb. 4.8 g (86% d. Th.). Wir haben uns mit der Kristallisation dieses Produktes nicht weiter beschäftigt, da es auch in diesem Zustand genügend rein war (Ber. N 5.0 Gef. N 5.2).

Zur Bestätigung seiner Konstitution (IV) wird in die Chloroformlösung von 1 g dieses sirupösen Produktes Ammoniak eingeleitet; nach 6 Stdn. wird die Lösung zweimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt; die vereinigten wäbr. Extrakte werden mit Salzsäure angesäuert, wobei *p*-Nitrobenzyl-*n*-butyl-phosphorsäure (V) ausfällt. Ausb. 0.35 g (70% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 61–63° (nach dem Umkristallisieren aus Alkohol). Im Chloroform verbleibt das gleichzeitig gebildete *p*-Nitrobenzyl-*n*-butyl-phosphamid, das allerdings eine halb feste Masse darstellt.

symm. Di-*n*-butyl-pyrophosphorsäure: Die Lösung von 1.12 g sirupösem IV (2 mMol) und 0.4 g (1 mMol) Bariumjodid in 10 ccm Aceton wird 30 Min. rückfließend gekocht. Das in Form von Prismen sich abscheidende Bariumsalz des obigen Diesters wird abzentrifugiert und nacheinander mit Aceton, kaltem Wasser und wieder mit Aceton gewaschen. Ausb. 0.75 g (80% d. Th.).



Verwendet man Natriumjodid an Stelle von Bariumjodid, so fällt das entsprechende Natriumsalz (VIIb) aus.

Aus der Mutterlauge gewinnt man auf die übliche Weise das gleichzeitig gebildete *p*-Nitrobenzyljodid vom Schmp. 124°.

¹⁹) A. Rosenheim u. M. Pritze, Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 2709 [1908].

Benzyl-*n*-butyl-pyrophosphorsäure: 5,6 g (10 mMol) Silbersalz der Tribenzylpyrophosphorsäure werden unter Kühlung zu einer Mischung von 3 g *n*-Butyljodid und 15 ccm Chloroform zugegeben und das Ganze erst 5–6 Stdn. bei gewöhnl. Temperatur geschüttelt und dann 2 Stdn. rückfließend gekocht. Es wird von den Silbersalzen filtriert, mit viel Chloroform gewaschen, die vereinigten Filtrate mit Kaliumhydrogencarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand wiederholt mit Petroläther ausgewaschen. Das zurückbleibende sirupöse Tribenzyl-*n*-butyl-pyrophosphat (3,7 g entspr. 75% d. Th.) wird zusammen mit 2,3 g Natriumjodid in 30 ccm Aceton gelöst und die Lösung 20 Min. rückfließend gekocht, wobei das Dinatriumsalz (VIIIa) des obigen Diesters kristallinisch ausfällt. Ausb. 2 g (73% d. Th.). Zur Reinigung wird es in wenig Wasser gelöst und mit Aceton wieder ausgefällt.

$\text{Na}_2\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{P}_2$ (368.1) Ber. P 16,85 Gef. P 16,75

n-Butyl-pyrophosphorsäure: Die Lösung von 1,5 g des Natriumsalzes VIIIa (4 mMol) in Methanol-Wasser wird nach Zusatz von 4 ccm *n*-NaOH in Gegenwart von Palladiumschwarz katalytisch hydriert. Gewöhnlich ist die Hydrierung nach wenigen Minuten beendet (Verbrauch an Wasserstoff ca. 100 ccm bei 27°/754 Torr). Das Filtrat wird mit Essigsäure auf p_{H} 7,5 gebracht und mit einer alkohol. Lösung von 2,4 g Bariumjodid versetzt. Das sich ausscheidende Bariumsalz (entspr. IXa) wird abzentrifugiert, erst mit Wasser und dann wiederholt mit Aceton ausgewaschen. Ausb. 1,5 g (88% d. Th.).

$\text{Ba}_2\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_{14}\text{P}_4$ (874.2) Ber. P 14,2 Ba 47,1 Gef. P 14,3 Ba 46,8

137. Helmut Hörmann, Wolfgang Graßmann, Erich Wünsch und Hartmuth Preller*): Die Veresterung von Peptiden und ihre Bedeutung für die Bestimmung carboxylendständiger Aminosäuren nach der Reduktionsmethode

[Aus dem Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, Regensburg]

(Eingegangen am 12. Dezember 1955)

Die Reduktion veresterter Carboxylgruppen in Peptiden mit Lithiumborhydrid verläuft in sämtlichen von uns untersuchten Fällen ohne Nebenreaktionen. Dagegen läßt sich die Veresterung selbst, die notwendig ist, um die freien Carboxylgruppen einer quantitativen Reduktion zugänglich zu machen, mit Methanol-Salzsäure oder Methanol-Acetanhydrid nicht vollkommen einwandfrei durchführen. Ein besonders abweichendes Verhalten zeigt das Tripeptid Glycyl-phenylalanyl-serin, das einerseits in beträchtlichem Maße ein gemischtes Diketopiperazin aus Phenylalanin und Serin abspaltet und andererseits, insbesondere bei Behandlung mit Methanol-Acetanhydrid, unter Acylwanderung am Serinrest Umlagerung zum Esterpeptid erfährt. Mit Diazomethan dagegen ließen sich sämtliche Peptide einwandfrei verestern, wenn vorher ihre freien Aminogruppen durch den DNP-Rest substituiert waren.

Ein Weg zur Bestimmung freier Carboxylendgruppen in Peptiden und Proteinen besteht in der Reduktion der endständigen Aminosäuren zu Aminoalkoholen¹⁾, die dann nach Hydrolyse des Eiweißkörpers, am besten als Di-

*) Zum größten Teil Diplomarbeit H. Preller, München 1956.

¹⁾ Cl. Fromageot, M. Jutisz, D. Meyer u. L. Penasse, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 6, 233 [1950].