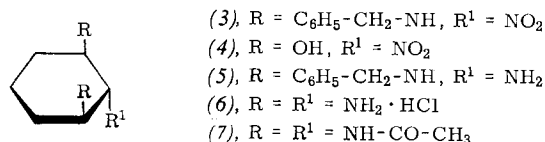


methan als Methylen-Komponente analog dessen zweifacher Aminomethylierung^[3] die cyclischen Nitrodiamine (2) entstehen. So erhält man durch Umsetzung von Glutardialdehyd (25-proz. wäßrige Lösung) mit Nitromethan und Benzylamin im Molverhältnis 1:1,5:4 (1 Std., 0°C, 12 Std., Raumtemperatur) *trans*-1,3-Bisbenzylamino-2-nitrocyclohexan (3) [Fp = 84–85°C] mit 60 % Ausbeute. Man fällt das Produkt durch Zugabe von Wasser und reinigt es durch Umkristallisation aus Methanol.

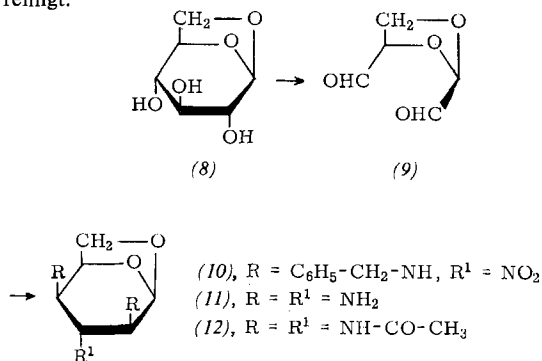
Wird die Reaktion stufenweise durchgeführt, d.h. zunächst mit Nitromethan das Cyclisierungsprodukt (4)^[4] dargestellt und dieses mit Benzylamin umgesetzt, so läßt sich (3) mit 75 % Ausbeute (bezogen auf eingesetzten Dialdehyd) isolieren.

Katalytische Hydrierung von (3) über Raney-Nickel in Wasser (3 Std.) liefert *trans*-1,3-Bisbenzylamino-2-cyclohexylamin (5), das als Trihydrochlorid (Fp = 217–220°C) isoliert wurde. Bei Hydrierung über 10 % Palladium/Tierkohle in Methanol/1 N Essigsäure (1:1) tritt neben der Reduktion der Nitrogruppe auch Hydrogenolyse der *N*-Benzyl-Reste ein, unter Bildung von *trans*-Triaminocyclohexan, das als Trihydrochlorid (6) (Fp = 330°C) und Triacetat (7) (Zers.-P. 329–330°C) charakterisiert wurde.



Die all-*trans*-Konfiguration der Produkte (3) und (5) bis (7) ergibt sich aus den NMR-Spektren: (3) zeigt bei $\tau = 5,93$ ein Triplett der Intensität 1:2:1, das auf Grund seiner chemischen Verschiebung H-2 zugeordnet werden muß und dessen Kopplungskonstante von $J = 10$ Hz die axiale Anordnung der Ringprotonen H-1, H-2 und H-3, d.h. die äquatoriale Orientierung der Substituenten beweist; das Triacetat (7) gibt für die CH₃-Gruppen nur ein Signal bei $\tau = 8,10$ (9 H), das die sterische Äquivalenz der Acetaminogruppen und deren äquatoriale Orientierung beweist.

Das Reaktionsprinzip läßt sich auf „Zuckerdialdehyde“ übertragen. So entsteht aus dem durch Perjodat-Oxidation von Lävoglucosan (8) erhältlichen Dialdehyd (9) bei der Umsetzung mit Nitromethan und Benzylamin (Molverhältnis 1:2:4) mit 53 % Ausbeute 2,4-Bisbenzylamino-3-nitro-2,3,4-tridesoxy- β -D-idosan (10), Fp = 121–123°C, $[\alpha]_D^{20} = -73,5^\circ$ (CHCl₃), das man auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Wasser isoliert und durch Umkristallisation aus Methanol reinigt.



Katalytische Hydrierung über 10 % Palladium/Tierkohle in Wasser (18 Std.) ergibt 2,3,4-Triamino-2,3,4-tridesoxy- β -D-idosan (11) als Trihydrochlorid (Zers.-Pkt. 189–190°C;

$[\alpha]_D^{20} = -48,3^\circ$ in H₂O), das bei kurzem Erwärmen in Acetanhydrid in das Triacetat (12) (Fp = 257–258°C, $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ in CHCl₃) übergeht. Die *D*-ido-Konfiguration des Triaminosaccharids ergibt sich aus dem NMR-Spektrum von (12) in [D₆]-Dimethylsulfoxid: Das anomere Proton gibt bei $\tau = 4,76$ das erwartete Dublett mit kleiner Kopplung ($J_{1,2} = 2$ Hz), sowie für die CH₃-Gruppen ein Signal bei $\tau = 8,17$, dessen Lage drei äquatoriale Acetaminogruppen beweist.

Methylamin und Anilin sind als Amin-Komponenten weniger geeignet. Phenylhydrazin dagegen reagiert mit (4) analog Benzylamin unter Bildung von *trans*-1,3-Bisphenylhydrazinyl-2-nitrocyclohexan (Fp = 130°C, Ausbeute 15%), das auch aus (3) durch Umsetzung mit Phenylhydrazin erhalten werden kann (Ausbeute 57%).

Die Variabilität der Methylenkomponente zeigt die Umsetzung von Glutardialdehyd mit Nitroäthan und Benzylamin, die mit 56 % Ausbeute zum 1,3-Bisbenzylamino-2-methyl-2-nitrocyclohexan (Fp = 98–99°C) führt, das auch aus dem Cyclisierungsprodukt von Nitroäthan und Glutardialdehyd^[5] und Benzylamin gebildet wird (Ausbeute 83%).

Es liegt nahe, diese nach Art einer Mannich-Kondensation ablaufende Reaktion als einen aus Nitromethan-Cyclisierung, Dehydratisierung und Michael-Addition des Amins bestehenden Dreistufenprozeß aufzufassen. Obwohl hierfür die leichte Bildung des Nitrodiamins aus dem Nitrodiol, (4) \rightarrow (3), spricht, können Mechanismen wie Nitromethan-Cyclisierung der primär aus Dialdehyd und Amin gebildeten zweifachen Schiffchen Base, oder unter Umständen direkte Verdrängung der OH- durch die NHR-Gruppe nicht ausgeschlossen werden. Daß die Reaktion bei Verwendung von carbonyl- bzw. carboxy-aktivierten Methylenkomponenten zu grundlegend anderen Produkten (Verbindungen des Typs (1)) führt, dürfte auf Unterschiede in der CH-Acidität sowie auf die Reaktionsbedingungen zurückzuführen sein.

Eingegangen am 13. April 1967 [Z 494]

[*] Doz. Dr. F. W. Lichtenthaler, Dr. T. Nakagawa und Dipl.-Ing. A. El-Scherbiney
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule 61 Darmstadt, Schloßgartenstraße 2

[1] 9. Mitteilung über „Nitromethan-Kondensation mit Dialdehyden“. – 8. Mitteilung: F. W. Lichtenthaler u. H. K. Yahya, Chem. Ber. 100, im Druck.

[2] R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 111, 762, 876 (1917); C. Schöpf, Angew. Chem. 50, 797 (1937).

[3] H. Hellmann u. G. Opitz: α -Aminoalkylierung. Verlag Chemie, Weinheim 1960, S. 157ff.

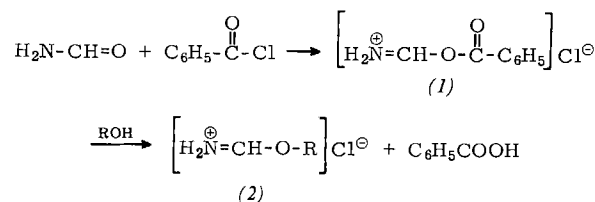
[4] F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. 96, 945 (1963).

[5] F. W. Lichtenthaler, H. Leinert u. H. K. Yahya, Z. Naturforsch. 21b, 1004 (1966).

Eine einfache Synthese von Formimidsäure-alkylestern

Von R. Ohme und E. Schmitz[*]

In der gleichzeitigen Einwirkung von Benzoylchlorid und einem Alkohol auf Formamid fanden wir eine einfache Synthese für Formimidsäure-alkylester-hydrochloride (2):



Zwischenprodukt der Reaktion dürfte das gemischte Säureanhydrid (1) sein. Eine Verbindung der vermutlichen Struktur (1) ist bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Formamid erhalten worden^[1]. Sie erleidet sehr leicht Alkoholyse zu (2) und Benzoesäure.

Formimidsäure-alkylester-hydrochloride (2) haben keine definierten Schmelzpunkte. Ihre Struktur folgt aus der Elementaranalyse, aus der thermischen Zersetzung zu Formamid und Alkylchlorid (gaschromatographisch identifiziert) sowie aus charakteristischen^[2] Reaktionen: Mit überschüssigem Alkohol erfolgt Alkoholyse zu Orthoameisensäure-trialkylestern und Ammoniumchlorid; die Umsetzung mit Ammoniak oder Aminen liefert in guten Ausbeuten Formamidine; Erhitzen von (2) in Gegenwart von Tri-n-butylamin liefert das für viele Synthesen^[3] wertvolle 1,3,5-Triazin (3) mit 79 % Ausbeute. Die Verbindungen (2) und (3) wurden bisher aus wasserfreier Blausäure gewonnen^[4,5] und sind jetzt wesentlich einfacher zugänglich.

Versuche, das Benzoylchlorid durch andere Säurehalogenide, (z.B. Sulfonsäurechloride, Acetylchlorid, anorganische Säurehalogenide) zu ersetzen, verliefen negativ; es trat entweder keine Reaktion oder Alkoholyse der Säurehalogenide ein. Äthanol ließ sich durch andere primäre und sekundäre Alkohole ersetzen, wobei die entsprechenden Formimidsäure-ester-hydrochloride (2) mit folgenden Ausbeuten erhalten wurden^[6]: R = n-C₃H₇: 80 %; R = iso-C₃H₇: 60 %; R = n-C₄H₉: 79 %; R = CH₃: 70 %.

Formimidsäure-äthylester-hydrochlorid:

Zu einer Lösung von 140,6 g Benzoylchlorid in 700 ml wasserfreiem Äther tropft man unter Rühren innerhalb von 45 min bei 10 bis 20 °C ein Gemisch von 45 g Formamid und 46 g Äthanol. Man rührt noch 15 min, saugt das ausgefallene Hydrochlorid ab, wäscht mit 200 ml wasserfreiem Äther und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid. Ausbeute: 109 g (99 %). Aus dem Filtrat läßt sich 1 mol Benzoesäure isolieren.

Eingegangen am 3. April 1967 [Z 485]

[*] Dr. R. Ohme and Prof. Dr. E. Schmitz
Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin
1199 Berlin-Adlershof, An der Rudower Chaussee

[1] H. Bredereck, R. Gompper, H. Rempfer, K. Klemm u. H. Keck, Chem. Ber. 92, 329 (1959).

[2] R. Roger u. D. G. Neilson, Chem. Reviews 61, 179 (1961).

[3] Ch. Grundmann, Angew. Chem. 75, 393 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 309 (1963).

[4] F. C. Schaefer u. G. A. Peters, J. org. Chemistry 26, 2778 (1961).

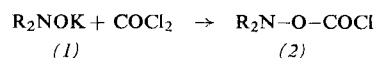
[5] Vgl. [3], S. 404 bzw. 320.

[6] Patent angemeldet.

N,N-Disubstituierte Derivate des O-Chlorformylhydroxylamins als Reagentien für die Peptid-Synthese

Von H. Groß und L. Bilk[*]

Durch Umsetzung der Alkali- oder Trialkylammoniumsalze von N-Hydroxysuccinimid (1a) oder N-Hydroxyphthalimid (1b) in CH₂Cl₂ oder CCl₄ mit überschüssigem Phosgen bei 0 bis -5 °C sind in guten Ausbeuten die Derivate (2) des O-Chlorformylhydroxylamins zugänglich.



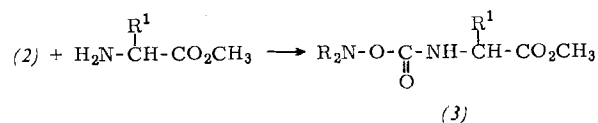
(a), R₂ = -OC-(CH₂)₂-CO-

(b), R₂ = ortho -OC-C₆H₄-CO-

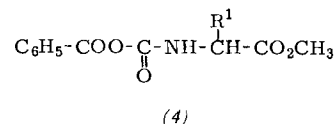
Das wenig beständige Succinimid-Derivat (2a) fällt aus der filtrierten Lösung nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum als Öl an, während das gut haltbare Phthalimid-Derivat (2b) in kristalliner Form isoliert werden konnte.

Aminosäureester reagieren bei 0 bis -5 °C in Dioxan mit (2) und Triäthylamin zu den Aminooxycarbonyl-Derivaten (3), die durch Abdampfen des Lösungsmittels, Aufnehmen in

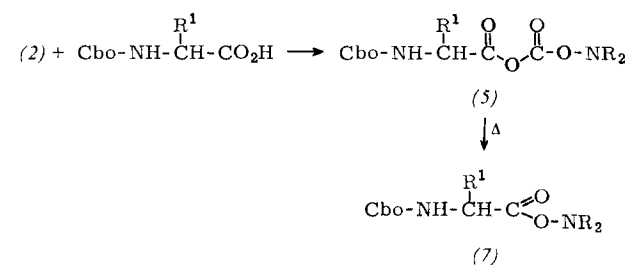
Essigester, Entfernen saurer und alkalischer Beimengungen, Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther oder Methanol/Wasser rein erhalten werden. Diese Derivate sind sowohl im sauren als auch im alkalischen Medium relativ beständig. Beim Erhitzen mit Na-Benzozat in



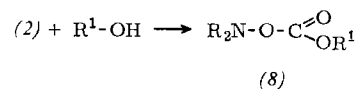
Dioxan/Wasser (2:1) auf 100 °C (90 min) reagieren sie mit etwa 75 % Ausbeute zu den O-Benzoylurethanen (4) (Isolierung und Reinigung wie für (3) beschrieben).



Acylaminosäuren reagieren mit äquimolaren Mengen (2)/Triäthylamin in Tetrahydrofuran innerhalb 1 Std. bei -10 °C mit guten Ausbeuten zu den gemischten Anhydriden (5), die nach Filtration und Einengen der Lösung im Vakuum als gut kristalline und relativ beständige Verbindungen im Gemisch mit Triäthylammoniumchlorid anfallen. Aminolyse des Succinimid-Derivates (5a) mit L-Tyr-OCH₃ in Dioxan-Wasser 25:1 gab innerhalb 24 Stunden bei -10 bis +20 °C mit 81 % Ausbeute Cbo-L-Val-L-Tyr-OCH₃ (6), das wie bei (3) beschrieben aufgearbeitet und aus Essigester/Äther umkristallisiert wurde [Fp = 151–153 °C, [α]_D²⁰ = 53,5° (c = 1,07 in CHCl₃); Lit.^[1]: Fp = 144–147 °C, [α]_D²⁰ = 54±4°]. Analog reagierte das Phthalimid-Derivat (5b) mit L-Tyr-OCH₃ mit 86 % Ausbeute zu (6). Die gemischten Anhydride vom Typ (5) müssen für diese Umsetzung nicht isoliert werden.



Erwärmt man (5a) 30 min auf 130 °C, so wird CO₂ abgespalten, und man erhält nach Umkristallisieren aus Isopropanol das O-(N-Cbo-Amino-acyl)hydroxylamin-Derivat (7). Schließlich führt die Umsetzung von (2) mit 2 mol Alkohol und Pyridin (1,1 Mol) in CH₂Cl₂ bei -5 bis +20 °C innerhalb 12 Std. mit Ausbeuten von 65 bis 73 % zu den O-Alkoxy-carbonyl-hydroxylamin-Derivaten (8), die durch Extrahieren



Verb.	R ₂	R ¹	Fp (°C)	Ausb.	[α] _D ²⁰
(2a)	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-		Öl	75	
(2b)	ortho-CO-C ₆ H ₄ -CO-		87–90 [a]	92	
(3a)	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	136–138	64	+2,5° [b]
(3b)	ortho-CO-C ₆ H ₄ -CO-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	118–120	80	+20,4° [b]
(4)		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	153–156	75–78	
(7)	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	(CH ₃) ₂ CH-	115–117	46	-25° [c] [2]
(8a)	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	tert.-C ₄ H ₉ -	98–100	65	
(8b)	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	tert.-C ₅ H ₁₁ -	94–96	71	
(8c)	-CO-(CH ₂) ₂ -CO-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	79–81	70	
(8d)	ortho-CO-C ₆ H ₄ -CO-	tert.-C ₄ H ₉ -	118 (Zers.)	73	

[a] Rohschmelzpunkt. — [b] c = 1 in Dimethylformamid. — [c] c ... 2 in Isopropanol.