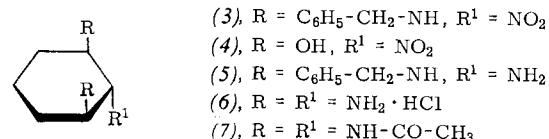


methan als Methylen-Komponente analog dessen zweifacher Aminomethylierung<sup>[3]</sup> die cyclischen Nitrodiamine (2) entstehen. So erhält man durch Umsetzung von Glutardialdehyd (25-proz. wäßrige Lösung) mit Nitromethan und Benzylamin im Molverhältnis 1:1,5:4 (1 Std., 0 °C, 12 Std., Raumtemperatur) *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.

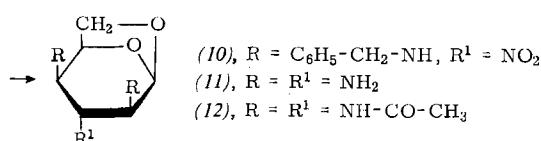
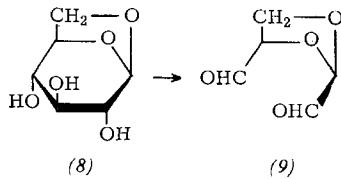
Wird die Reaktion stufenweise durchgeführt, d.h. zunächst mit Nitromethan das Cyclisierungsprodukt (4)<sup>[4]</sup> dargestellt und dieses mit Benzylamin umgesetzt, so läßt sich (3) mit 75 % Ausbeute (bezogen auf eingesetzten Dialdehyd) isolieren.

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) (Zer.-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 Triplet 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 CH<sub>3</sub>-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 „Zuckerdialdehyd“ 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-trideoxy- $\beta$ -D-idosan (10), Fp = 121–123 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -73,5$  ° (CHCl<sub>3</sub>), 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-trideoxy- $\beta$ -D-idosan (11) als Trihydrochlorid (Zers.-Pkt. 189–190 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -48,3$  ° in H<sub>2</sub>O), das bei kurzem Erwärmen in Acetanhydrid in das Triacetat (12) (Fp = 257–258 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -50$  ° in CHCl<sub>3</sub>) übergeht. Die *D*-*ido*-Konfiguration des Triaminocyclohexzuckers ergibt sich aus dem NMR-Spektrum von (12) in [D<sub>6</sub>]-Dimethylsulfoxid: Das anomere Proton gibt bei  $\tau = 4,76$  das erwartete Dublett mit kleiner Kopplung ( $J_{1,2} = 2$  Hz), sowie für die CH<sub>3</sub>-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<sup>[5]</sup> 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 Schiffsschen 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-Scherbiny

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:  *$\alpha$ -Aminoalkylierung*. Verlag Chemie, Weinheim 1960, S. 157ff.

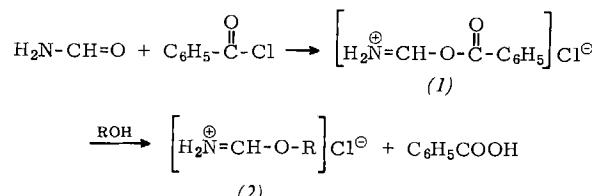
[4] F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. 96, 945 (1963).

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

## Eine einfache Synthese von Formimidäure-alkylestern

Von R. Ohme und E. Schmitz<sup>[\*]</sup>

In der gleichzeitigen Einwirkung von Benzoylchlorid und einem Alkohol auf Formamid fanden wir eine einfache Synthese für Formimidäure-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<sup>[1]</sup>. Sie erleidet sehr leicht Alkoholyse zu (2) und Benzoesäure.

Formimidäsure-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<sup>[2]</sup> 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<sup>[3]</sup> wertvolle 1,3,5-Triazin (3) mit 79 % Ausbeute. Die Verbindungen (2) und (3) wurden bisher aus wasserfreier Blausäure gewonnen<sup>[4,5]</sup> 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 Formimidsäureester-hydrochloride (2) mit folgenden Ausbeuten erhalten wurden<sup>[6]</sup>: R = n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>: 80 %; R = iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>: 60 %; R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>: 79 %; R = CH<sub>3</sub>: 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 röhrt 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

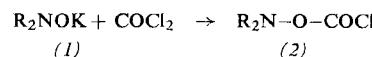
Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der  
Wissenschaften zu Berlin  
1199 Berlin-Adlershof, An der Rudower Chaussee

- [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 Reagenzien für die Peptidsynthese

Von *H. Groß* und *L. Bilk* [\*]

Durch Umsetzung der Alkali- oder Trialkylammoniumsalze von *N*-Hydroxysuccinimid (*1a*) oder *N*-Hydroxyphthalimid (*1b*) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{CCl}_4$  mit überschüssigem Phosgen bei 0 bis  $-5^\circ\text{C}$  sind in guten Ausbeuten die Derivate (*2*) des *O*-Chlorformylhydroxylamins zugänglich.

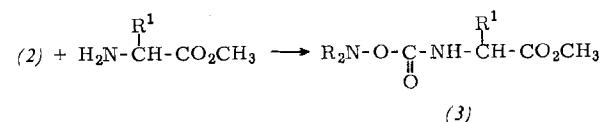


(a),  $R_2 = -OC-(CH_2)_2-CO-$

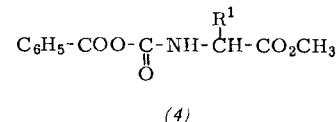
Das wenig beständige Succinimid-Derivat (2a) fällt aus der filtrierten Lösung nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum als Öl an, während das gut haltbare Phthalimid-Derivat (2b) in kristalliner Form isoliert werden konnte.

Aminosäureester reagieren bei 0 bis  $-5^{\circ}\text{C}$  in Dioxan mit (2) und Triäthylamin zu den Aminoxykarbonyl-Derivaten (3), die durch Abdampfen des Lösungsmittels Aufnehmen in

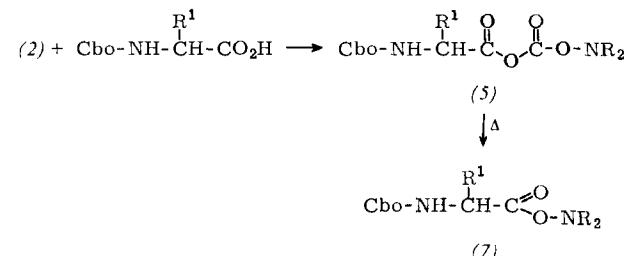
Essigester, Entfernen saurer und alkalischer Beimengungen, Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther oder Methanol/Wasser rein erhalten werden. Diese Derivate sind sowohl im sauren als auch im alkalischen Medium relativ beständig. Beim Erhitzen mit Na-Benzozat in



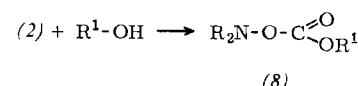
Dioxan/Wasser (2:1) auf 100 °C (90 min) reagieren sie mit etwa 75% Ausbeute zu den *O*-Benzoylurethanen (4) (Isolierung und Reinigung wie für (3) beschrieben).



Acylaminosäuren reagieren mit äquimolaren Mengen (2)/Triäthylamin in Tetrahydrofuran innerhalb 1 Std. bei  $-10^{\circ}\text{C}$  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 Triäthylammonium-chlorid anfallen. Aminolyse des Succinimid-Derivates (5a) mit L-Tyr-OCH<sub>3</sub> in Dioxan-Wasser 25:1 gab innerhalb 24 Stunden bei  $-10$  bis  $+20^{\circ}\text{C}$  mit 81% Ausbeute Cbo-L-Val-L-Tyr-OCH<sub>3</sub> (6), das wie bei (3) beschrieben aufgearbeitet und aus Essigester/Äther umkristallisiert wurde [Fp = 151–153  $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 53,5^{\circ}$  ( $c = 1,07$  in CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>[1]</sup>: Fp = 144–147  $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 54 \pm 4^{\circ}$ ]. Analog reagierte das Phthalimid-Derivat (5b) mit L-Tyr-OCH<sub>3</sub>, mit 86% Ausbeute zu (6). Die gemischten Anhydride vom Typ (5) müssen für diese Umsetzung nicht isoliert werden.



Erwärmte man (5a) 30 min auf 130 °C, so wird CO<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	Fp (°C)	Ausb.	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
(2a)	—CO—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CO—		01	75	
(2b)	ortho-CO—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —CO—		87—90 [a]	92	
(3a)	—CO—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CO—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub> —	136—138	64	+2,5 ° [b]
(3b)	ortho-CO—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —CO—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub> —	118—120	80	+20,4 ° [b]
(4)		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub> —	153—156	75—78	
(7)	—CO—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CO—	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	115—117	46	—25 ° [c] [2]
(8a)	—CO—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CO—	tert.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —	98—100	65	
(8b)	—CO—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CO—	tert.-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> —	94—96	71	
(8c)	—CO—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CO—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —CH <sub>2</sub> —	79—81	70	
(8d)	ortho-CO—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —CO—	tert.-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —	118 (Zers.)	73	

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