

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 Benzoësäure isolieren.

Eingegangen am 3. April 1967 [Z 485]

[\*] Dr. R. Ohme and Prof. Dr. E. Schmitz

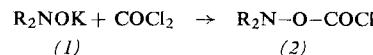
Institut für organische Chemie der Deutschen Akademie der  
Wissenschaften zu Berlin  
1199 Berlin-Adlershof, An der Rudower Chaussee

- [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.

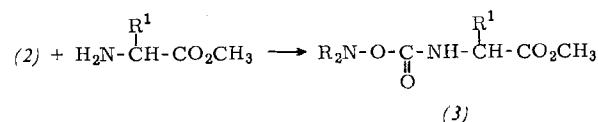


(a),  $R_2 = -OC-(CH_2)_2-CO-$   
 (b),  $R_2 = \text{ortho-}OC-C_6H_4-CO-$

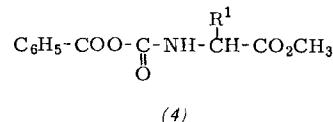
Das wenig beständige Succinimid-Derivat (*2a*) fällt aus der filtrierten Lösung nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum als Öl an, während das gut haltbare Phthalimid-Derivat (*2b*) in kristalliner Form isoliert werden konnte.

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

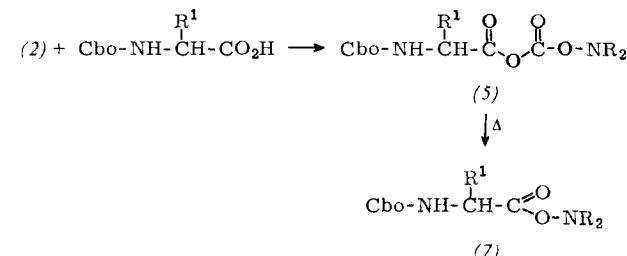
Essigester, Entfernen saurer und alkalischer Beimengungen, Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther oder Methanol/Wasser rein erhalten werden. Diese Derivate sind sowohl im sauren als auch im alkalischen Medium relativ beständig. Beim Erhitzen mit Na-Benzozat in



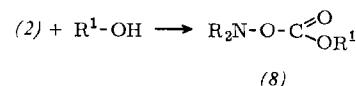
Dioxan/Wasser (2:1) auf 100 °C (90 min) reagieren sie mit etwa 75% Ausbeute zu den *O*-Benzoylurethanen (4) (Isolierung und Reinigung wie für (3) beschrieben).



Acylaminosäuren reagieren mit äquimolaren Mengen (2)/(3) mit 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 [ $\text{Fp} = 151\text{--}153^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = 53,5^{\circ}$  ( $c = 1,07$  in CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>[1]</sup>: Fp = 144–147°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.



Erwärmt 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.	[α] <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>6</sub> H <sub>5</sub> —	118 (Zers.)	73	

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

