

Das beim Eindampfen der Acetonauszüge verbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Die Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert.

Eingegangen am 16. Februar 1968 [Z 728]

Ergiebige Methode zur Darstellung geminaler Chlornitroso-Verbindungen

Von H. Diekmann und W. Lüttke[*]

Für geminale Chlornitroso-Verbindungen $R^1R^2C(NO)Cl$ sind mehrere Darstellungsverfahren bekannt^[1-7]; bis auf eine Ausnahme^[2] bestehen sie in der Umsetzung von Oximen mit Chlorierungsreagentien, die positiv polarisiertes Chlor enthalten. Wir fanden, daß die Umsetzung der Oxime mit Alkylhypochloriten in Trichlorfluormethan erhebliche Vorteile gegenüber den bisher beschriebenen Verfahren mit sich bringt: Die Ausbeuten sind in allen untersuchten Fällen nahezu quantitativ, die Produkte fallen in sehr reiner Form an, und die schonenden Bedingungen gestatten die glatte Darstellung selbst der sehr instabilen Chlornitroso-Verbindungen, die sich von Aldoximen ableiten.

Die für die Chlorierung verwendeten Alkylhypochlorite werden entweder in Substanz isoliert oder durch Schütteln des entsprechenden Alkohols in Trichlorfluormethan mit wäßriger unterchloriger Säure in einer Lösung^[8] gewonnen, deren Gehalt jodometrisch kontrolliert werden kann und die direkt mit dem Oxim umgesetzt wird. Die Reaktion läuft noch bis herab zu $-70^\circ C$ mit den meisten Oximen in wenigen Minuten glatt ab; nur im Falle starker Gruppenthäufung wie beim tert.-Butylmethylketoxim mit tert.-Butylhypochlorit muß das Reaktionsgemisch etwa eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen. In der Regel wurde im abgedunkelten Raum zur Lösung des Oxims bei $-40^\circ C$ im Kryostaten rasch die gleichfalls vorgekühlte Hypochloritlösung getropft und das Gemisch unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Bei unzureichender Löslichkeit des Oxims in Trichlorfluormethan wurde dieses im Gemisch mit Chloroform eingesetzt. Die Aufarbeitung ist dank des niedrigen Siedepunktes des Trichlorfluormethans (23°C/760 Torr) sehr einfach und schonend möglich. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels, eventuell unter vermindertem Druck, werden die leichtflüchtigen monomeren Chlornitroso-Verbindungen fraktioniert, weshalb zur Herstellung des Hypochlorits ein Alkohol mit genügend verschiedenem Siedepunkt auszuwählen ist. Die weniger flüchtigen Chlornitroso-Verbindungen werden aus einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Methanol) umkristallisiert, oder ebenfalls im Vakuum destilliert oder sublimiert. Die Produkte der Aldoxime fallen als farblose Nitroso-Dimere aus der Reaktionslösung aus.

$R^1R^2C(NO)Cl$

R ¹	R ²	Kp (°C/Torr)	Fp (°C)	Ausb. (%) [b]
H	CH ₃	8/20	65 (dimer)	> 90
H	C ₆ H ₅		35 (dimer) [a]	> 90
CH ₃	CH ₃			> 95
CH ₃	C(CH ₃) ₃	45/20	122	> 95
CH ₃	n-C ₄ H ₉			> 95
CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅		12	> 95
-(CH ₂) ₅ -		52/12		> 95

[a] Die Verbindung schmilzt bei raschem Aufheizen bei etwa $35^\circ C$ mit tiefblauer Farbe, die aber innerhalb weniger Sekunden verschwindet und der blaßgelben Farbe des Umlagerungsproduktes, des α -Chlorbenzaloxims, weicht.

[b] Die Ausbeuten wurden spektrophotometrisch anhand der Absorptionsbande des $n-\pi^*$ -Überganges der Chlornitrosoverbindungen um 650 nm bestimmt. Die Einheitlichkeit der Produkte wurde anhand dieser Bande, der NMR-Spektren sowie der Siede- oder Schmelzpunkte überprüft.

Führt man die Umsetzung in Anwesenheit von Verbindungen mit olefinischen Doppelbindungen durch, so ist keine merkliche Störung festzustellen: In einem Konkurrenzversuch wurde ein 1:1-Gemisch von 1-Penten und Acetonoxim mit 1,05 Äquivalenten tert.-Butylhypochlorit umgesetzt; die Ausbeute an Chlornitroso-Verbindung war nicht beeinträchtigt.

Eingegangen am 3. November 1967 [Z 746a]

Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[*] Dipl.-Chem. H. Diekmann und Prof. Dr. W. Lüttke
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[1] O. Piloty u. H. Steinbock, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3101 (1902).

[2] W. Steinkopf u. B. Jürgens, J. prakt. Chem. N.F. 84, 710 (1911).

[3] H. Rheinbold u. M. Dewald, Liebigs Ann. Chem. 451, 161, 273 (1927); 455, 300 (1927); 460, 305 (1928).

[4] E. Lynn u. O. Milton, J. Amer. chem. Soc. 44, 645 (1922).

[5] M. Naylor u. M. Anderson, J. org. Chemistry 18, 115 (1953).

[6] E. Müller u. H. Metzger, Chem. Ber. 87, 1282 (1954).

[7] A. E. Kretov, E. A. Abrazhanova u. S. J. Zlotchenko, Zh. obsh. Khim. 31, 4043 (1961).

[8] R. Fort u. L. Denivelle, Bull. Soc. chim. France 1964, 1109.

Asymmetrische Synthese geminaler Chlornitroso-Verbindungen

Von H. Diekmann und W. Lüttke[*]

Optisch aktive Chlornitroso-Verbindungen, die für mechanistische Untersuchungen und wegen der isoliert liegenden Absorptionsbande ihres $n-\pi^*$ -Überganges ($\lambda_{\max} \approx 650$ nm) für ORD-Messungen von Interesse sind, wurden erstmals von Mitchell et al.^[1-3] gewonnen. Die von uns beschriebene Reaktion^[4] eröffnet durch Umsetzung geeigneter Oxime mit den Hypochloriten optisch aktiver Alkohole eine Möglichkeit zur asymmetrischen Synthese von α -Chlornitroso-Verbindungen. Für die nicht sehr stabilen Chlornitroso-Verbindungen ist eine asymmetrische Synthese gegenüber einer chemischen Trennung vorteilhaft; die Reaktion ist überdies wenig aufwendig, verläuft allerdings nur stereoselektiv.

Die Ergebnisse der Umsetzung einiger Alkylhypochlorite mit Phenylacetoxim sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Danach ist das Hypochlorit des leicht zugänglichen (–)-Isoborneols^[5] der bisher wirksamste asymmetrische Reaktionspartner. Die rechtsdrehende Form des 2-Chlor-2-nitroso-1-phenylpropan wurde nur mit (–)-Neoisopinocampheol erhalten, alle anderen Alkohole lieferten den linksdrehenden Antipoden. Tabelle 2 enthält die Resultate der Umsetzung von Isobornylhypochlorit mit einigen weiteren Methylketoximen.

Tabelle 1. Ergebnisse der Umsetzung der Alkylhypochlorite einiger Alkohole mit Phenylacetoxim zu 2-Chlor-2-nitroso-1-phenylpropan.

Alkohol	$[\alpha]_D^{20}$	Rkt.-Temp. (°C)	Produkt $[\alpha]_D^{20}$
(–)-Isoborneol (1R:2R)	–27,5° (c = 0,9; Äthanol)	–78	–58°
(–)-2-Methylisoborneol (1R:2R)	–26,2° (c = 2,6; Äthanol)	–74	–15,8°
(–)-Neoisopinocampheol (1S:2S:3R)	–35,4° (c = 2; Benzol)	–76	+18,2°
(–)-Menthol (1R:3R:4S)	–48° (c = 2; Äthanol)	–76	–16,4°
(–)-1-Phenyläthanol (S)	–47,5° (c = 3,6; Methanol)	–78	–13,2°

Tabelle 2. Ergebnisse der Umsetzung von Isobornylhypochlorit mit einigen weiteren Methylketoximen.

Oxim	Rkt.-Temp. (°C)	Produkt [α] _D ²⁰
tert.-Butylmethylketoxim	−70	−9,8°
Cyclopropylmethylketoxim	−78	−106°
Butylmethylketoxim	−78	−8,4°
Methyl-i-propylketoxim	−78	−28°
2,2-Dimethylcyclohexanonoxim	−86	−8,6°

Präparativ wird wie beschrieben^[4] verfahren, nur muß die Reaktion durch niedrige Temperaturen möglichst langsam geführt werden, um hohe Stereoselektivität zu erreichen. Die Aufarbeitung der Produkte erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Korngröße unter 0,08 mm, deaktiviert mit 10 % Wasser) mit Petroläther (Kp = 35–40°C) als Laufmittel.

Dr. F. Woldbye von der Tekniske Høgskole, Lyngby/Dänemark, danken wir für die Messung einer ORD-Kurve des 2-Chlor-2-nitroso-1-phenylpropans. Sie zeigt um 650 nm, dem Absorptionsmaximum des n-π*-Überganges, den erwarteten Cotton-Effekt.

Eingegangen am 3. November 1967 [Z 746b]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[*] Dipl.-Chem. H. Diekmann und Prof. Dr. W. Lüttke
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[1] S. Mitchell, J. S. Watson u. W. Dunlop, J. chem. Soc. (London) 1950, 3440.

[2] S. Mitchell u. W. E. Naismith, J. chem. Soc. (London) 1953, 3116.

[3] S. Mitchell u. H. J. N. Hope, J. chem. Soc. (London) 1953, 3483.

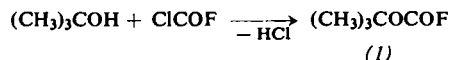
[4] H. Diekmann u. W. Lüttke, Angew. Chem. 80, 395 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, Nr. 5 (1968).

[5] H. C. Brown u. C. J. Soaf, J. Amer. chem. Soc. 86, 1079 (1964); H. C. Brown u. H. R. Deck, ibid. 87, 5620 (1965); J. C. Richer, J. org. Chemistry 30, 324 (1965).

tert.-Butyl-fluorformiat, ein neues Reagens für Peptid-Synthesen

Von E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klauke und I. Ugi[*]

Der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC) wird heute besonders oft als Aminschutzgruppe in der Peptid-Chemie gebraucht. Die Synthese von BOC-Aminosäuren^[1] ist jedoch recht aufwendig. Wir suchten daher nach einem bequem zugänglichen, allgemein anwendbaren Reagens für die Einführung der BOC-Schutzgruppe, das auch in größeren Mengen auf Vorrat gehalten werden kann. Aus Carbonylchloridfluorid^[2] und tert.-Butanol läßt sich bei ca. −25°C tert.-Butyl-fluorformiat (1)^[3] erhalten.



(1) ist im Vakuum unzersetzt destillierbar (Kp = −8 bis −7°C/1,9 Torr; +4°C/15 Torr; n_D²⁰ = 1,3591; ν_{CO} = 1830 cm^{−1}) und läßt sich je nach Reinheit bei 0°C bis Raumtemperatur monatelang aufbewahren. Es reagiert mit α-Aminosäuren bei niedrigen Temperaturen (z.B. unterhalb 0°C) und bei pH = 8 bis 10 rasch (in 1 bis 4 Std.) unter Bildung von BOC-α-Aminosäuren. Die Ausbeuten betragen meist 85 bis 95 %, auch bei Verwendung von rohem (1).

tert.-Butyl-fluorformiat

In einem 2-Liter-Dreihalskolben mit Rührer, Thermometer und einem auf −60°C gehaltenen Rückflußkühler werden 370 g tert.-Butanol vorgelegt und anschließend 595 g Carbo-

nylchloridfluorid bei einer Badtemperatur von ca. −70°C einkondensiert. Dabei geht ein Teil des tert.-Butanols in Lösung. Nun wird der Kolbeninhalt erwärmt. Bei einer Temperatur des Gemisches von −40°C setzt ein deutlicher Rückfluß (Kühlertemperatur unter −45°C) und eine schwache Chlorwasserstoffentwicklung ein. Nach 1½ Stunden läßt man die Temperatur im Verlauf von 3 Std. allmählich bis auf −10°C ansteigen. Dazu wird das überschüssige Carbonylchloridfluorid durch Erhöhung der Temperatur des Rückflußkühlers über einen absteigenden Tieftemperaturkondensationskühler abgeführt. Ab ca. −30°C wird die Chlorwasserstoffentwicklung deutlich stärker und ist bei −20°C recht zügig. Bei dieser Temperatur entsteht eine klare, wasserhelle Lösung. Bei −10°C wird die Lösung bis zur Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung gerührt (5 bis 6 Stunden). Diese Rohlösung kann nach kurzem Entgasen (Vakuum von ca. 200 Torr) zu weiteren Umsetzungen verwendet werden. Ihr Gehalt an tert.-Butyl-fluorformiat beträgt etwa 60 %, der Rest ist überwiegend tert.-Butanol. Den reinen Ester erhält man durch Destillation.

Zu praktisch gleichen Ergebnissen gelangt man, wenn die Reaktion in Trichlorfluormethan als Lösungsmittel oder in Gegenwart von Isobutylen als Chlorwasserstoff-Acceptor durchgeführt wird.

Synthese von BOC-Serin

5,2 g Serin werden in 10 ml Dioxan aufgeschlämmt. Man setzt 10 ml 4 N NaOH und bei −15°C 15 ml der rohen Lösung von tert.-Butyl-fluorformiat hinzu. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur (anfänglich unter Kühlen) und unter Konstanthaltung des pH-Wertes bei 8,5 saugt man ab und extrahiert das Filtrat mit 30 ml Äther. Nach Ansäuern des Filtrates mit Citronensäure und Zugabe von Kochsalz bis zur Sättigung wird noch viermal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Die Essigester-Extrakte werden vereinigt, viermal mit je 10 ml gesättigter Kochsalzlösung und zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein sirupöser Rückstand (9,3 g, 90 %), der beim Stehenlassen kristallisiert.

Eingegangen am 19. Januar und 15. März 1968 [Z 742]

[*] Dr. E. Schnabel
Chemisch-pharmazeutische Laboratorien
der Farbenfabriken Bayer A.-G.
56 Wuppertal-Elberfeld
Dr. H. Herzog, Dr. P. Hoffmann, Dr. E. Klauke und
Prof. Dr. I. Ugi
Wissenschaftliches Hauptlaboratorium
der Farbenfabriken Bayer A.-G.
509 Leverkusen-Bayerwerk

[1] L. A. Carpino, J. Amer. chem. Soc. 79, 4427 (1957); F. C. McKay u. N. F. Albertson, ibid. 79, 4686 (1957); G. W. Anderson u. A. C. McGregor, ibid. 79, 6180 (1957); R. Schwyzer, P. Sieber u. H. Kappeler, Helv. chim. Acta 42, 2622 (1959); H. Leplawy u. W. Stec, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. chim. 12, 21 (1964); R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan u. H. Vorbrüggen, J. Amer. chem. Soc. 88, 852 (1966); M. Frankel, D. Ladkany, C. Gilon u. Y. Wolman, Tetrahedron Letters 1966, 4765; H. Grob u. L. Bilk, Angew. Chem. 79, 532 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 570 (1967).
[2] H. J. Emeléus u. F. H. Wood, J. chem. Soc. (London) 1948, 2183.

[3] Für (1) schlagen wir die Abkürzung BOCF vor.

Hochtemperatur-Synthese von Aminosäuren im System Acetylen/Ammoniak/Kohlendioxid

Von K. Samochocka, A. L. Kawczynski und M. Taube[*]

Für die abiogene Synthese von Aminosäuren unter Bedingungen, wie sie in einer Uratmosphäre geherrscht haben könnten^[1], wird gewöhnlich angenommen^[2], daß sie nach dem Schema der Strecker-Reaktion verläuft: