

Jodometrische Titration: 21.02 (23.30) mg β -Mercaptoäthyl-harnstoff (I) in 5 ccm Eisessig verbrauchten 1.75, 1.93 ccm n_{10} Jodlösung; ber. 1.75, 1.94 ccm.

3. *Keratolytische Wirksamkeit von β -Mercaptoäthyl-harnstoff*: Die allgemeine, sich an das sog. „Kaltwell-Verfahren“ zur Erzeugung von Dauerwellen anlehrende Technik bestand darin, daß auf Holzstäbchen aufgewickelte, gewaschene Haare 20 Min. bei 30° mit der zu untersuchenden Lösung behandelt wurden. Anschließend wurde nach dem Abspülen 20 Min. mit 2-proz. Wasserstoffperoxyd nachbehandelt, also „stabilisiert“. Schließlich wurden die abgewickelten Haare (menschliche Haare und Roßhaare) in gerecktem Zustand unter einem kräftigen Wasserstrahl gespült, 20 Min. in Wasser von 30° eingelegt und an Luft getrocknet. Das Ergebnis wurde mehrfach durch Blindversuche abgesichert; diese ergaben in keinem Fall bei der benutzten Technik eine haltbare Krause, so daß eine Täuschung durch die sog. „Wasserwelle“ ausgeschlossen wurde. Unter anderem wurden in dieser Weise Haare mit 5-proz. Lösungen von β -Mercaptoäthyl-harnstoff mit den p_H -Werten 6.97 bzw. 8.1 behandelt. Bei p_H 8.1 war eine starke, bei p_H 6.97 nur eine schwache „Dauerwellung“ zu erzielen. Weitere Versuche zeigten, daß mit diesem Mercaptan auch in etwas stärker saurer Lösung (etwa p_H 4–5) noch schwache Kräuselungseffekte an den Haaren eintraten.

HEINRICH KRIMM

Über Isonitrone¹⁾

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG.,
Werk Uerdingen

(Eingegangen am 13. Dezember 1957)

Durch Umsetzung von Schiffischen Basen mit Persäuren wurden sogenannte Isonitrone, Isomere der bekannten Nitrone, dargestellt. Aus dem physikalisch-chemischen Verhalten, insbesondere aus optischen Messungen, geht hervor, daß die Isonitrone die Stickstoffanaloga der 1.2-Epoxyde sind.

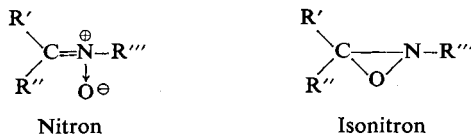
Organische Verbindungen mit einem aus Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff bestehenden Dreiring hat man seither nicht nachweisen können. Konstitutionsformeln dieser Art mit einem Stickstoff im Dreiring, wie man sie den bekannten Azoxyver-

¹⁾ Die der Arbeit zugrunde liegenden Versuche wurden im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Werk Uerdingen, unter Leitung von Dr. K. HAMANN in den Jahren 1952 und 1953 ausgeführt. Die Darstellung der Isonitrone ist den FARBENFABRIKEN BAYER AG., Leverkusen, in folgenden Patenten geschützt: Dtsch. Bundespat. 952895 (ab 11. 7. 1952), Erf.: H. KRIMM und K. HAMANN, C. 1957, 5994; Dtsch. Bundespat. 959094 (ab 30. 10. 1952), Erf.: H. KRIMM und K. HAMANN; Brit. Pat. 743940 (ab 9. 7. 1953), Erf.: H. KRIMM und K. HAMANN, C. 1957, 265; Amer. Pat. 2686739 (ab 13. 7. 1953), Erf.: H. KRIMM, K. HAMANN und K. BAUER. Nach Erteilung dieser Patente wurden einige Isonitrone auch von W. D. EMMONS (von diesem „Oxazirane“ genannt, J. Amer. chem. Soc. 78, 6208 [1956]; 79, 5739 [1957]; vgl. auch Chem. Engng. News 35, 26 [1957]) sowie von L. HORNER und E. JÜRGENS (Chem. Ber. 90, 2184 [1957]) dargestellt und beschrieben.

bindungen²⁾, Aziden³⁾, aliphatischen Diazoverbindungen⁴⁾ und Nitronen^{5,6)} zugeordnet hat, konnten bisher nicht bestätigt werden.

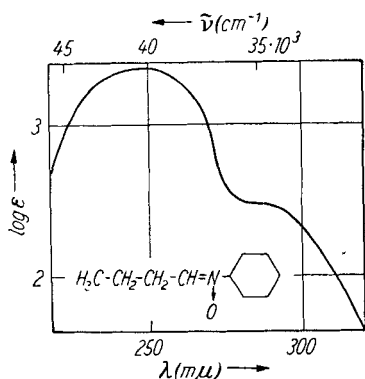
Im folgenden wird über Versuche berichtet, in denen es erstmals gelang, Verbindungen mit einem solchen Oxa-aza-cyclopropanring darzustellen und ihre Konstitution zu sichern.

Diese neuen Verbindungen sind Isomere der bekannten Nitronen oder Oxim-*N*-äther und wurden deshalb Isonitronen genannt.



Zur Darstellung der Isonitronen werden Schiffische Basen (Azomethine, Aldimine oder Ketimine sind Synonyme) mit organischen Persäuren umgesetzt. Die Addition des Sauerstoffs an die CN-Doppelbindung erfolgt, ähnlich wie die Addition des Sauerstoffs an die CC-Doppelbindung in der Prileshajewschens Reaktion, schon bei relativ niedrigen Temperaturen recht glatt.

Vielfach ist die separate Darstellung der Schiffischen Basen nicht notwendig, und es genügt, auf ein Gemisch eines primären Amins und eines Aldehyds bzw. Ketons die Persäure einwirken zu lassen. Dieses Verfahren empfiehlt sich vor allem dann, wenn die zugrunde liegenden Schiffischen Basen nicht ohne weiteres zugänglich sind, wie z. B. die des Acetons (Tab. 1).



Abbild. 1. UV-Absorption eines Nitrons, des Propyl-*N*-cyclohexyl-nitrons; gemessen in Cyclohexan, $c = 0.2$ mg/ccm. Das entsprechende Isonitron absorbiert oberhalb von 220μ nicht

Auch durch die Einwirkung von Wasserstoffperoxyd auf Schiffische Basen bei höheren Temperaturen können Isonitronen gebildet werden. Eine weitere Bildungsweise der Isonitronen besteht in der Oxydation von primären Aminen mit Persäuren oder Wasserstoffperoxyd. In diesem Falle müssen Aldehyde bzw. Ketone als Zwischenprodukte infolge oxydativer Abspaltung der Aminogruppe angenommen werden.

Nach der Art der Darstellung stehen die Isonitronen in enger Beziehung zu den 1,2-Epoxyden. Daß sie auch strukturell deren Analoga sind, dafür sprechen folgende Tatsachen:

2) A. ANGELI, Gazz. chim. ital. **46** II, 67 [1916], C. **1916** II, 898; C. S. MARVEL, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2841 [1933]; E. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **521**, 72 [1935].

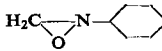
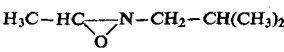
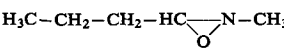
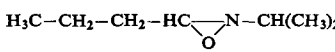
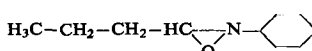
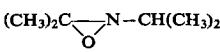
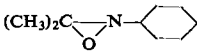
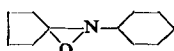
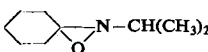
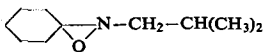
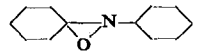
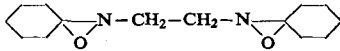
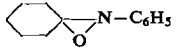
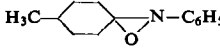
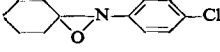
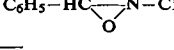
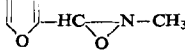
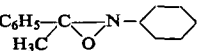
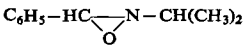
3) L. O. BROCKWAY und L. PAULING, Proc. nat. Acad. Sci. USA **19**, 860 [1933], C. **1933** II, 3657; K. CLUSIUS und H. R. WEISSER, Helv. chim. Acta **35**, 1548 [1952]; K. CLUSIUS, Angew. Chem. **66**, 497 [1954].

4) H. BOERSCH, Mh. Chem. **65**, 31 [1935]; R. HUISGEN, Angew. Chem. **67**, 439 [1955].

5) K. v. AUWERS und B. OTTENS, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 446 [1924].

6) O. L. BRADY, J. chem. Soc. [London] **105**, 2104 [1924].

Tab. 1. Übersicht über einige Isonitrone

Bezeichnung	Strukturformel	Sdp. bzw. Schmp.
I. <i>N</i> -Cyclohexyl-isonitron		45–50°/ 5 Torr
II. Methyl- <i>N</i> -isobutyl-isonitron	$\text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 	40–42°/ 32 Torr
III. <i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -methyl-isonitron	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{N}-\text{CH}_3$ 	42–44°/ 32 Torr
IV. <i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -isopropyl-isonitron	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 	43–45°/ 13 Torr
V. <i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -cyclohexyl-isonitron	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{HC}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 	69°/ 0.01 Torr
VI. Dimethyl- <i>N</i> -isopropyl-isonitron	$(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 	58–59°/ 60 Torr
VII. Dimethyl- <i>N</i> -cyclohexyl-isonitron	$(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 	72°/ 8 Torr
VIII. Tetramethylen- <i>N</i> -cyclohexyl-isonitron		74–76°/ 4 Torr
IX. Pentamethylen- <i>N</i> -isopropyl-isonitron		72–74°/ 8 Torr
X. Pentamethylen- <i>N</i> -isobutyl-isonitron		55–57°/ 0.6 Torr
XI. Pentamethylen- <i>N</i> -cyclohexyl-isonitron		95°/ 0.3 Torr
XII. Di-pentamethylen- <i>N,N'</i> -äthylen-di-isonitron		106–107°
XIII. Pentamethylen- <i>N</i> -phenyl-isonitron		75°
XIV. [γ -Methyl-pentamethylen]- <i>N</i> -phenyl-isonitron	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_5\text{H}_9-\text{N}$ 	65–66°
XV. Pentamethylen- <i>N</i> -[<i>p</i> -chlor-phenyl]-isonitron		69–70°
XVI. Phenyl- <i>N</i> -methyl-isonitron	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{HC}-\text{N}-\text{CH}_3$ 	70°/ 2.5 Torr
XVII. α -Furyl- <i>N</i> -methyl-isonitron		44–46°/ 0.6 Torr
XVIII. Methyl-phenyl- <i>N</i> -cyclohexyl-isonitron	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(\text{H}_3)-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 	117–119°/ 0.8 Torr
XIX. Phenyl- <i>N</i> -isopropyl-isonitron	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{HC}-\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 	65–67°/ 0.9 Torr

Von den Nitronen unterscheiden sie sich in einer Reihe von physikalischen Eigenschaften.

Während die Nitrone bei Zimmertemperatur in der Regel als kristallisierte Stoffe vorliegen, sind die Isonitrone zumeist flüssig. Die Siedepunkte der Nitrone liegen in allen Fällen wesentlich höher als die der entsprechenden Isonitrone (Tab. 2). Diese Unterschiede sind im Einklang mit der weniger polaren Dreiringformel der

Isonitronen gegenüber der stärker polaren Struktur der Nitronen mit Doppelbindung und semipolarer NO-Bindung, die starke zwischenmolekulare Kräfte erwarten läßt.

Im Gegensatz zu den Nitronen, die im UV starke Absorption zeigen⁶⁾, absorbieren die Isonitronen in diesem Frequenzbereich nicht (Abbild. 1).

Tab. 2. Vergleich der Siedepunkte einiger Nitronen und Isonitronen

Nitron	Sdp.	Isonitron	Sdp.
Phenyl- <i>N</i> -methyl-nitron	122–124°/ 1 Torr	Phenyl- <i>N</i> -methyl-isonitron	65°/ 1 Torr
Phenyl- <i>N</i> -isopropyl-nitron	115–117°/ 1 Torr	Phenyl- <i>N</i> -isopropyl-isonitron	66–67°/ 1 Torr
<i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -isopropyl-nitron	88–90°/ 10 Torr	<i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -isopropyl-isonitron	41–43°/ 10 Torr
<i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -cyclohexyl-nitron	102–103°/ 0.01 Torr	<i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -cyclohexyl-isonitron	69°/ 0.01 Torr

Die IR-Spektren der Isonitronen unterscheiden sich charakteristisch von denen der zugrunde liegenden Schiffschen Basen sowohl als auch der isomeren Nitronen⁷⁾. Eine bei den Schiffschen Basen auftretende Absorptionsbande im Bereich von 6.1 μ ist wohl der CN-Doppelbindung zuzuordnen⁸⁾. Auch die Nitronen zeigen um 6.25 μ eine Bande, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die CN-Doppelbindung zurückzuführen ist. Bei den Isonitronen hingegen ist dieser Frequenzbereich frei. Doch erscheint dafür eine ausgeprägte Bande nahe 7 μ , die für die Isonitronen charakteristisch ist und die somit dem Dreiring zukommen dürfte (Abbild. 2 und 3).

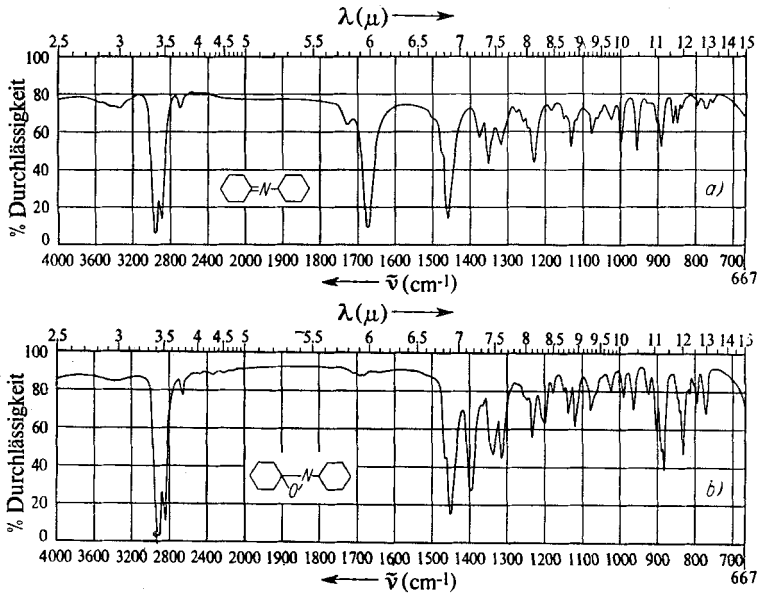
Die Molrefraktionen der Isonitronen liegen bei den aus den einzelnen Atomrefraktionen (Äthersauerstoff, tert. Stickstoff) berechneten Werten, während bei den Nitronen deutliche Exaltationen festzustellen sind⁵⁾ (Tab. 3).

Tab. 3. Molrefraktionen einiger Nitronen und Isonitronen

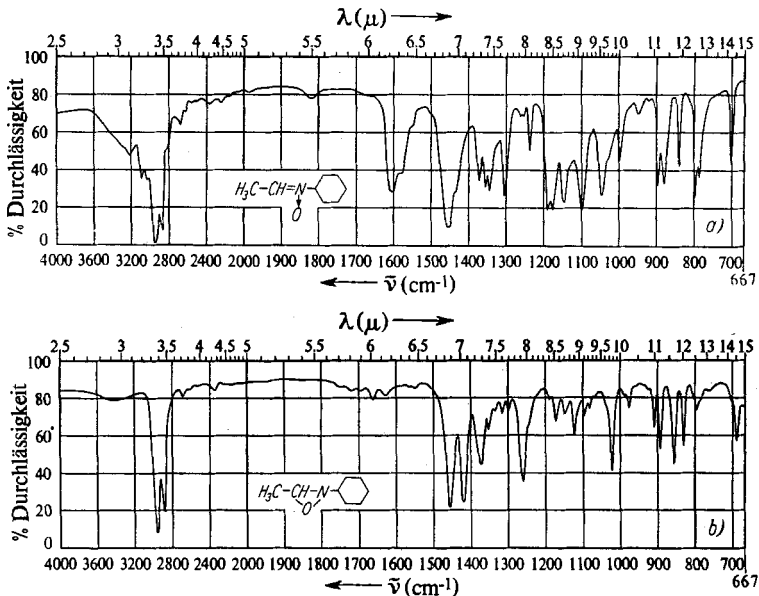
Bezeichnung	Strukturformel	n_D^{20}	d_{20}	Molrefraktionen	
				Ber. nach LORENTZ-LORENZ	Ber. aus Atomrefraktionen
<i>N</i> -Cyclohexylbutyraldoxim	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 	1.4972	0.9829	50.33	49.56
<i>n</i> -Propyl- <i>N</i> -cyclohexylisonitron	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{HC}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 	1.4562	0.9265	49.62	49.56
Dimethyl- <i>N</i> -isopropylisonitron	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 	1.4057	0.8495	33.23	33.29
Pentamethylen- <i>N</i> -cyclohexylisonitron		1.4881	0.9926	56.61	56.60

⁷⁾ Die Untersuchungen wurden von H. HOYER, Organ.-Analyt. Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, und H. HERMANN, Physikalisches Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Uerdingen, durchgeführt.

⁸⁾ J. FABIAN und Mitarbb., Bull. Soc. chim. France 1956, 1461, 1499.



Abbild. 2. Vergleich der IR-Spektren einer Schiff'schen Base, des Cyclohexylen-cyclohexylamins (a), und des zugehörigen Isonitrone, des Pentamethylen-*N*-cyclohexyl-isonitrone (b). Die im ν -Spektrum des Cyclohexylen-cyclohexylamins bei 1700 cm^{-1} befindliche schwache Bande ist offenbar auf eine geringe Verunreinigung der Prüfsubstanz mit Cyclohexanon zurückzuführen, dessen vollständige Entfernung auch durch mehrfaches Destillieren über trockenem Stickstoff nicht gelungen ist.

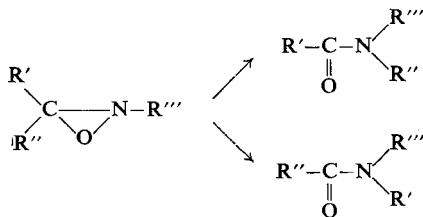


Abbild. 3. Vergleich der IR-Spektren eines Nitrons, des Methyl-*N*-cyclohexyl-nitrons (a), und des isomeren Isonitrone, des Methyl-*N*-cyclohexyl-isonitrone (b).

Für das chemische Verhalten der Isonitrone ist besonders charakteristisch, daß sie aktiven Sauerstoff besitzen, der vielfach eine jodometrische Gehaltsbestimmung erlaubt. Im Gegensatz zu den organischen Perverbindungen reagieren die Isonitrone erst nach Ansäuern und dann sehr rasch mit Kaliumjodid unter Jodausscheidung. Auch aus Chlor- und Bromwasserstoff setzen die Isonitrone zunächst Halogen in Freiheit, doch wird dieses in Folgereaktionen wieder gebunden. Die Nitrone dagegen sind gegenüber Kaliumjodid ohne oxydierende Wirkung.

Auch unter den 1,2-Epoxyden sind Verbindungen mit aktivem Sauerstoff bekannt, z. B. die Glycidsäureester⁹⁾, ferner Epoxyde, die sich von α,β -ungesättigten Ketonen ableiten¹⁰⁾, und gewisse unsymmetrisch substituierte Epoxyde der Carotinreihe¹¹⁾. Offenbar muß immer dann mit einer Labilisierung des Epoxydsauerstoffs gerechnet werden, wenn polarisierende Substituenten die im idealen Grenzfall symmetrische Elektronenverteilung des Dreirings stärker stören. In ähnlicher Weise wird in den Isonitronen das Stickstoffatom eine Elektronenverschiebung und damit eine Schwächung einer am Sauerstoffatom angreifenden Bindung bewirken.

Mit ihrer Dreiringstruktur sind die Isonitrone Verbindungen von hohem Energieinhalt. Sie lassen sich infolgedessen leicht in substituierte Carbonsäureamide umlagern¹²⁾. In manchen Fällen, z. B. bei Isonitronen, die sich von aromatischen Aminen ableiten, wie bei Pentamethylen-*N*-phenyl-isonitron, geht die Umlagerung bereits bei Zimmertemperatur spontan vor sich, in der Regel jedoch sind höhere Temperaturen erforderlich. Aus Isonitronen, denen symmetrisch substituierte Ketone zugrunde liegen, werden einheitliche Reaktionsprodukte erhalten. Am Dreiring-C-Atom ungleich substituierte Isonitrone dagegen können zwei verschiedene Umlagerungsprodukte bilden, je nachdem, welcher Substituent am C-Atom wandert. So entstehen aus Propyl-*N*-cyclohexyl-isonitron durch Umlagerung annähernd gleiche Mengen *N*-Formyl-*N*-propyl-cyclohexylamin und *N*-Cyclohexyl-butyramid.



Isonitrone auf der Basis von Ringketonen werden unter Ringerweiterung in *N*-substituierte Lactame übergeführt.

Auch die Nitrone können in Carbonsäureamide umgelagert werden, allerdings nur in Gegenwart von Katalysatoren, z. B. solchen, die auch für die Beckmannsche Umlagerung brauchbar sind¹³⁾.

⁹⁾ S. BODFORSS, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2801 [1916].

¹⁰⁾ E. WEITZ und A. SCHEFFER, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 2327 [1921].

¹¹⁾ P. KARRER, Helv. chim. Acta **30**, 1780 [1947].

¹²⁾ Dtsch. Bundes-Pat. 943 228 (ab 20. 12. 1952), FARBENFABRIKEN BAYER AG., Leverkusen, Erf.: H. KRIMM, K. BAUER und K. HAMANN, C. **1957**, 6896.

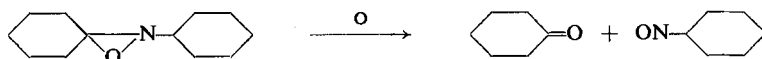
¹³⁾ E. BECKMANN, Liebigs Ann. Chem. **365**, 201 [1909]; O. L. BRADY und F. DUNN, J. chem. Soc. [London] **1926**, 2411.

Ähnlich wie die Äthylenoxydderivate sind auch die Isonitrone gegen wäßrige Alkalien sehr beständig, empfindlich jedoch gegen Säuren. Durch wäßrige Mineralsäuren werden sie in nicht übersichtlicher Weise, vielleicht über Radikale, abgebaut, wobei die zugrunde liegenden Aldehyde bzw. Ketone, häufig jedoch nicht die eingesetzten Amine zurückgebildet werden. Einzelne Isonitrone, wie z. B. diejenigen, die sich von Aldehyden und aromatischen Aminen ableiten, sind schon gegen Carbonsäuren so empfindlich, daß ihre Existenz ohne Anwendung besonderer Maßnahmen nicht nachgewiesen werden kann. Das war der Grund, weshalb M. BERGMANN, R. ULPTS und CH. WITTE die Isonitrone nicht schon früher entdeckt haben, als sie Benzopersäure auf Benzalanilin einwirken ließen¹⁴⁾.

Dagegen gelingt es leicht, die Existenz solcher recht unbeständiger Isonitrone nachzuweisen, indem man dafür sorgt, daß bei der Umsetzung der Schiffschen Basen mit den Persäuren die entstehenden Carbonsäuren durch säurebindende Zusätze, wie z. B. Alkalicarbonate, neutralisiert werden.

Im Gegensatz zu den Isonitronen werden die Nitrone durch wäßrige Alkalien und leichter noch durch Säuren in Aldehyde bzw. Ketone und *N*-Alkyl- bzw. *N*-Arylhydroxylamine gespalten.

Die Einwirkung eines weiteren Mol. einer Persäure auf die Isonitrone führt zu einer Molekülsplattung. Es entstehen einerseits die entsprechenden Oxoverbindungen, andererseits Nitrosokohlenwasserstoffe. So wird z. B. das Pentamethylen-*N*-cyclohexyl-isonitron in Cyclohexanon und Nitrosocyclohexan, das bei Zimmertemperatur in dimolekularer Form vorliegt, gespalten.



Auch die Nitrone werden durch Persäuren, allerdings noch leichter als die Isonitrone, in die gleichen Spaltstücke zerlegt.

Während die Nitrone noch zur Bildung von Salzen befähigt sind, ist der basische Charakter der Isonitrone weniger ausgeprägt. Doch werden mit 1 Mol. Brom gelbe, häufig gut kristallisierende, aber im allgemeinen unbeständige Additionsverbindungen erhalten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Cyclohexyl-isonitron (I): Zu einer Lösung von 79.5 g ($1/2$ Mol) Cyclohexylamin-acetat in 50 g Wasser werden bei 0° 50 g einer 30-proz. Formaldehyd-Lösung und 100 ccm Äther zugegeben. Unter Rühren werden bei 0° 51 g einer 75-proz. Peressigsäure ($1/2$ Mol) und nach $1/4$ Sde. eine Lösung von 138 g Kaliumcarbonat in 100 ccm Wasser bei der gleichen Temperatur tropfenweise zugegeben. Die Ätherschicht wird abgetrennt, die wäßrige Lösung nochmals ausgeäthert, die Lösungen über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Isonitron i. Vak. destilliert. Sdp.₅ 45–50°. Ausb. 42 g (66% d. Th.).

$C_7H_{13}NO$ (127.2) Ber. C 66.10 H 10.30 N 11.01 Gef. C 66.41 H 10.56 N 11.05

Methyl-*N*-isobutyl-isonitron (II): 99 g (1 Mol) Äthyliden-isobutylamin (Sdp. 92–93°) werden in 500 ccm Äther bei 0° Innentemperatur tropfenweise mit 90 g einer 85-proz. Peressig-

¹⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 679 [1923].

säure (1 Mol) umgesetzt. Nach 1 Stde. Rühren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30-proz. Kaliumcarbonatlösung neutral geschüttelt und die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther wird über eine kleine Kolonne abgedampft und der Rückstand im schwachen Vakuum destilliert. Das Isonitron geht bei 40–42°/32 Torr über. Ausb. 61 g (53 % d. Th.).

$C_6H_{13}NO$ (115.1) Ber. C 62.60 H 11.38 N 12.16 Gef. C 62.89 H 11.45 N 11.96

n-Propyl-*N*-methyl-isonitron (III): 85 g (1 Mol) *n*-Butyliden-methylamin (Sdp.₁₃₃ 32–34°) werden in äther. Lösung mit 88 g einer 86-proz. Peressigsäure (1 Mol) bei 0° Innentemperatur umgesetzt. Nach 1 Stde. wird die Lösung mit 30-proz. Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, über Kaliumcarbonat getrocknet und im schwachen Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Isonitron geht bei 42–44°/32 Torr über. Ausb. 35 g (35 % d. Th.).

$C_5H_{11}NO$ (101.1) Ber. C 59.42 H 10.96 N 13.85 Gef. C 59.40 H 10.99 N 13.66

n-Propyl-*N*-isopropyl-isonitron (IV): Zu einer Lösung von 59 g (1 Mol) Isopropylamin in 200 ccm Äther werden bei –20 bis –10° Innentemperatur tropfenweise 72 g (1 Mol) *n*-Butyraldehyd zugesetzt. Nach 1 Stde. wird die gebildete Schiffsche Base in der gleichen Weise mit 100 g einer 76-proz. Peressigsäure (1 Mol) umgesetzt. Nach 3stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur, Neutralisation mit 30-proz. Kaliumcarbonatlösung und Trocknen über Kaliumcarbonat wird destilliert. Das Isonitron siedet bei 43–45°/13 Torr. Ausb. 92 g (71 % d. Th.).

$C_7H_{15}NO$ (129.2) Ber. C 65.07 H 11.70 N 10.84 Gef. C 65.30 H 11.89 N 10.35

n-Propyl-*N*-cyclohexyl-isonitron (V): Die Umsetzung von äquimolaren Mengen Cyclohexylamin, *n*-Butyraldehyd und Peressigsäure erfolgt wie vorher beschrieben. Das Isonitron destilliert bei 78–80°/0.8 Torr. Ausb. 65% d. Th.

$C_{10}H_{19}NO$ (169.3) Ber. C 70.96 H 11.32 N 8.28 Gef. C 71.15 H 11.45 N 8.44

Dimethyl-*N*-isopropyl-isonitron (VI): Zu einer Lösung von 148 g (2.5 Mol) Isopropylamin in 1 l wasserfreiem Aceton, der 250 g wasserfreies Natriumcarbonat zugesetzt sind, werden unter Rühren bei –20 bis 0° 225 g einer 84-proz. Peressigsäure (2.5 Mol) zugegeben. Nach 20stdg. weiterem Rühren bei Zimmertemperatur wird das Salzgemisch abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Die Acetonlösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet, das überschüssige Aceton entfernt und das Isonitron bei 58–59°/60 Torr destilliert. Ausb. 170 g (59 % d. Th.).

$C_6H_{13}NO$ (115.2) Ber. C 62.57 H 11.38 N 12.16 Gef. C 62.31 H 11.41 N 12.09

Dimethyl-*N*-cyclohexyl-isonitron (VII): Ein Gemisch von 149 g (1.5 Mol) Cyclohexylamin, 174 g (3 Mol) Aceton, 250 ccm Äther und 125 g wasserfreiem Natriumcarbonat wird bei –10 bis 0° mit 141 g 80.6-proz. Peressigsäure (1.5 Mol) umgesetzt. Nach 2stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, bis die Salze in Lösung gegangen sind. Die organische Schicht wird über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine kleine Kolonne destilliert. Bei 70–72°/8 Torr gehen 152 g (82.5% d. Th.) Isonitron über.

$C_9H_{17}NO$ (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 69.52 H 11.15 N 9.01

Tetramethylen-*N*-cyclohexyl-isonitron (VIII): Zu einer Lösung von 165 g (1 Mol) Cyclopentyliden-cyclohexylamin (Sdp.₃ 92°) in 400 ccm Äther werden tropfenweise 90 g einer 85-proz. Peressigsäure (1 Mol) unter Rühren bei 0° zugesetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird die Lösung mit 30-proz. Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Isonitron bei 74–76°/0.4 Torr überdestilliert. Ausb. 157 g (87 % d. Th.).

$C_{11}H_{19}NO$ (181.3) Ber. C 72.87 H 10.56 N 7.72 Gef. C 72.63 H 10.54 N 7.71

Pentamethylen-N-isopropyl-isonitron (IX): Ein Gemisch von 147 g (1.5 Mol) *Cyclohexanon* und 135 g wasserfreiem Natriumcarbonat wird bei 10–20° mit 87 g (1.5 Mol) *Isopropylamin* versetzt. Nach 2 Stdn. werden 350 ccm Äther und danach bei 0° Innentemperatur 125 g (1.5 Mol) einer 91-proz. Peressigsäure zugegeben. Nach 24 Stdn. Rühren bei Zimmertemperatur werden die Salze durch Zugabe von Wasser gelöst, die organische Schicht über Kaliumcarbonat getrocknet und über eine kurze Kolonne destilliert. Das Isonitron geht bei 72 bis 74°/8 Torr über. Ausb. 197 g (85 % d. Th.).

$C_9H_{17}NO$ (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 69.79 H 11.13 N 8.95

Pentamethylen-N-isobutyl-isonitron (X): 143 g (1 Mol) *Cyclohexyliden-isobutylamin* (Sdp.₂₀ 92–94°) werden in 400 ccm Äther bei 0° mit 90 g einer 85-proz. Peressigsäure (1 Mol) umgesetzt. Nach 10stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die gebildete Essigsäure mit 30-proz. Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Isonitron destilliert bei 55–57°/0.6 Torr. Ausb. 150 g (89 % d. Th.).

$C_{10}H_{19}NO$ (169.3) Ber. C 70.95 H 11.31 N 8.27 Gef. C 71.35 H 11.43 N 8.28

Pentamethylen-N-cyclohexyl-isonitron (XI): Zu einem Gemisch von 99 g (1 Mol) *Cyclohexylamin* und 100 g wasserfreiem Natriumcarbonat werden 98 g (1 Mol) *Cyclohexanon* zugegeben, worauf die Temperatur auf 30–40° ansteigt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur und Verdünnen mit 250 ccm Äther werden bei 0° Innentemperatur 106 g einer 72-proz. Peressigsäure (1 Mol) zugesetzt. Nach 4 Stdn. Rühren bei Zimmertemperatur werden die Salze durch Zugabe von Wasser gelöst und die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Durch Destillation des Ätherrückstandes werden 174 g (89 % d. Th.) Isonitron vom Sdp._{0.6} 95–98° erhalten.

$C_{12}H_{21}NO$ (195.3) Ber. C 73.80 H 10.84 N 7.17 Gef. C 74.03 H 10.76 N 7.17

Di-pentamethylen-N,N'-äthylendi-isonitron (XII): Eine Lösung von 60 g (1 Mol) *Äthylen-diamin* in 600 ccm Äther wird nach Zugabe von 140 g wasserfreiem Kaliumcarbonat bei 0–5° mit 196 g (2 Mol) *Cyclohexanon* versetzt. Nach 2 Stdn. werden bei –10 bis 0° 200 g einer 76-proz. Peressigsäure (2 Mol) tropfenweise zugegeben. Nach 30 Stdn. Rühren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch auf –20° abgekühlt. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Äther und Wasser gewaschen. Die Ausbeute an Diisonitron vom Schmp. 105–106° (nach Umkristallisieren aus Äther 106–107°) beträgt 96 g (39 % d. Th.).

$C_{14}H_{24}N_2O_2$ (252.3) Ber. C 66.63 H 9.59 N 11.10 Gef. C 66.39 H 9.65 N 11.10

Pentamethylen-N-phenyl-isonitron (XIII): Ein Gemisch von 58 g ($\frac{1}{3}$ Mol) *Cyclohexyliden-anilin* (Sdp.₂₁ 150–152°), 200 ccm Äther und 50 g wasserfreiem Kaliumcarbonat wird bei 0° Innentemperatur unter Rühren mit 26.7 g einer 95-proz. Peressigsäure ($\frac{1}{3}$ Mol) umgesetzt. Nach 1 Stde. Rühren bei Zimmertemperatur werden die Salze durch Zugabe von Wasser gelöst, die Ätherlösung über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der krist. Rückstand wird mit eiskaltem Methanol ausgewaschen. Schmp. des Isonitrons 72°, nach Umkristallisieren aus Leichtbenzin 75°. Ausb. 54 g (86 % d. Th.). Das Isonitron hat einen charakteristischen, chinonähnlichen Geruch und verpufft in der Flamme.

$C_{12}H_{15}NO$ (189.3) Ber. C 76.15 H 7.99 N 7.94 Gef. C 76.33 H 8.17 N 7.57

[γ -Methyl-pentamethylen]-N-phenyl-isonitron (XIV): 18.7 g (0.1 Mol) *4-Methyl-cyclohexyliden-anilin* (Sdp.₁₀ 138–141°) werden in 100 ccm Äther bei 0° unter Zusatz von 20 g wasserfreiem Kaliumcarbonat mit 8.7 g einer 88-proz. Peressigsäure (0.1 Mol), die mit 20 ccm Äther verdünnt ist, umgesetzt. Nach $2\frac{1}{2}$ stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wird wie im

vorigen Versuch aufgearbeitet. Die Ausbeute an Isonitron beträgt nach Umkristallisieren aus Leichtbenzin/Äther 17.5 g (86 % d. Th.), Schmp. 65—66°.

$C_{13}H_{17}NO$ (203.3) Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89 Gef. C 76.71 H 8.56 N 6.83

Pentamethylen-N-[p-chlor-phenyl]-isonitron (XV): 20.8 g (0.1 Mol) *Cyclohexylden-p-chlor-anilin* (Sdp._{0.2} 108—110°) werden in 150 ccm Äther bei —20 bis —15° mit 10 g einer 76-proz. Peressigsäure (0.1 Mol) umgesetzt. Nach 1stdg. Aufbewahren bei 0° wird die Lösung mit kalter Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 20 g Kristalle zurück, die aus Äther oder Leichtbenzin unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert werden. Schmp. 69—70°.

$C_{12}H_{14}ClNO$ (223.7) Ber. C 64.43 H 6.31 N 6.26 Gef. C 64.69 H 6.40 N 6.86

Phenyl-N-methyl-isonitron (XVI): Eine Lösung von 119 g (1 Mol) *Benzyliden-methylamin* (Sdp.₁₃ 72—73°) in 500 ccm Benzol wird bei 15—20° Innentemperatur mit 140 g einer 74-proz. Perbuttersäure (1 Mol) versetzt. Nach 20stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert, die organische Schicht über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Isonitron destilliert bei 70°/2.5 Torr. Ausb. 88 g (65 % d. Th.).

C_8H_9NO (135.2) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36 Gef. C 71.36 H 6.72 N 9.85

α-Furyl-N-methyl-isonitron (XVII): 109 g (1 Mol) *Furfuryliden-methylamin* (Sdp.₁₇ 58°) werden in 500 ccm Äther bei 0° mit 88 g einer 86-proz. Peressigsäure (1 Mol) umgesetzt. Nach 2 Stdn. wird, wie vorher beschrieben, aufgearbeitet. Sdp. des Isonitrons: 44—46°/0.6 Torr. Ausb. 66 g (53 % d. Th.).

$C_6H_7NO_2$ (125.1) Ber. C 57.61 H 5.64 N 11.10 Gef. C 57.82 H 5.68 N 10.82

Methyl-phenyl-N-cyclohexyl-isonitron (XVIII): 100 g (0.5 Mol) *α-Methyl-benzyliden-cyclohexylamin* (Sdp._{0.6} 112—114°) werden in 500 ccm Äther bei —10 bis 0° Innentemperatur mit 45 g einer 85-proz. Peressigsäure (0.5 Mol) umgesetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird wie vorher aufgearbeitet. Ausb. 66 g (61 % d. Th.) Isonitron vom Sdp.₈ 118—120°.

$C_{14}H_{19}NO$ (217.3) Ber. C 77.38 H 8.81 N 6.45 Gef. C 77.71 H 8.99 N 6.44

Phenyl-N-isopropyl-isonitron (XIX): Zu einer Lösung von 59 g (1 Mol) *Isopropylamin* in 200 ccm Äther werden bei —20 bis —10° Innentemperatur 106 g (1 Mol) *Benzaldehyd* zugegeben. Nach 1/2 Stde. werden im gleichen Temperaturintervall 143 g einer 73-proz. Perbuttersäure (1 Mol) zugesetzt. Nach 4 Stdn. wird wie vorher aufgearbeitet. Das Isonitron siedet bei 64—68°/0.9 Torr. Ausb. 110 g (67 % d. Th.).

$C_{10}H_{13}NO$ (163.2) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.91 H 8.10 N 8.62

Umlagerung des n-Propyl-N-cyclohexyl-isonitrons: 34 g (0.2 Mol) *n-Propyl-N-cyclohexyl-isonitron* werden in einem 2-l-Rundkolben mit weitem Steigrohr bis zu Beginn der heftigen Umlagerungsreaktion erhitzt. Das dunkle Reaktionsprodukt wird fraktioniert destilliert. Bei 90—95°/0.8 Torr werden 14.5 g einer flüssigen und bei 132—140°/0.7 Torr 12.5 g einer erstarrenden, bei 59—60° schmelzenden Fraktion erhalten. Die kristallisierte Fraktion ist identisch mit dem Reaktionsprodukt aus Butyrylchlorid und Cyclohexylamin (Schmp. 62—63°) und besteht also aus *N-Cyclohexyl-butyramid*.

$C_{10}H_{19}NO$ (169.3) Ber. C 70.96 H 11.32 N 8.28 Gef. C 71.06 H 11.11 N 8.21

Die flüssige Fraktion ist isomer mit der kristallinen und besteht aus *N-Formyl-N-n-propyl-cyclohexylamin*. Durch Verseifen mit 20-proz. Salzsäure erhält man nämlich eine Base, die

mit dem Hydrierungsprodukt aus *N*-*n*-Propylanilin (Sdp. 190–192°) identisch ist. Schmp. des Pikrats: 123–124°.

$C_{10}H_{19}NO$ (169.3) Ber. C 70.96 H 11.32 N 8.28 Gef. C 71.08 H 11.40 N 8.28

N-Phenyl- δ -valerolactam: 80 g ($1/2$ Mol) *Cyclopentyliden-anilin* (Sdp._{0,4} 86–90°) werden in 250 ccm Äther bei –20 bis –10° mit 50 g einer 76-proz. Peressigsäure ($1/2$ Mol) umgesetzt. Nach 1 Stde. wird die dunkelbraune Lösung, die das Isonitron enthält, mit eiskalter Kaliumcarbonatlösung neutral geschüttelt, über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird im 2-*l*-Kolben mit Steigrohr erhitzt, bis die heftige Umlagerung einsetzt. Durch Destillation werden bei 135–138°/0.6 Torr 27 g (31 % d. Th.) *N*-Phenyl- δ -valerolactam vom Schmp. 99–100° erhalten.

Die Konstitution des Lactams ist gesichert durch den Misch-Schmp. mit einem durch partielle elektrolytische Reduktion von *N*-Phenyl-glutarimid nach BUHEI SAKURAI¹⁵⁾ erhaltenen Präparat.

N-Phenyl- ϵ -caprolactam: 6.5 g *Pentamethylen-N-phenyl-isonitron* werden mit 60 ccm Xylol in einem mit Rückflußkühler verbundenen Rundkolben erhitzt, bis die Umlagerungsreaktion einsetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt eine kristalline Masse zurück. Das gebildete Lactam wird durch Destillation bei 150°/1.2 Torr gereinigt. Ausb. 5 g, Schmp. 75°.

$C_{12}H_{15}NO$ (189.3) Ber. C 76.15 H 7.99 N 7.40 Gef. C 76.17 H 8.15 N 7.36

N-[*p*-Chlor-phenyl]- ϵ -caprolactam: 10 g *Pentamethylen-N-[p-chlor-phenyl]-isonitron* werden in 50 ccm Xylol unter Rückfluß erhitzt, bis die Umlagerungsreaktion einsetzt. Durch Destillation werden 9 g *N-[p-Chlor-phenyl]- ϵ -caprolactam* vom Sdp._{0,8} 170–172° erhalten. Schmp. 68–69°.

$C_{12}H_{14}ClNO$ (223.7) Ber. C 64.43 H 6.31 N 6.26 Gef. C 64.81 H 6.60 N 6.32

N-Cyclohexyl- ϵ -caprolactam: Eine Lösung von 98 g ($1/2$ Mol) *Pentamethylen-N-cyclohexyl-isonitron* in 200 ccm Tetrahydronaphthalin wird in einem mit weitem Steigrohr verbundenen 4-*l*-Kolben erhitzt, bis die heftige Umlagerungsreaktion einsetzt. Das Reaktionsprodukt wird durch Destillation bei 130–132°/0.4 Torr gereinigt. Schmp. 52–53°. Ausb. 83 g (85 % d. Th.).

$C_{12}H_{21}NO$ (195.3) Ber. C 73.80 H 10.84 N 7.17 Gef. C 73.81 H 10.78 N 7.26

Oxydative Spaltung des Pentamethylen-N-cyclohexyl-isonitrons: 19.5 g (0.1 Mol) *Pentamethylen-N-cyclohexyl-isonitron* werden in 200 ccm Äther mit 0.1 Mol einer 82-proz. Peressigsäure bei 0° versetzt. Nach 2 Tagen gibt die Lösung keine Reaktion mehr mit Kaliumjodid. Sie wird mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und mit überschüssiger Natriumhydrogensulfidlösung geschüttelt. Die kristalline Hydrogensulfidverbindung des Cyclohexanons wird abgesaugt, mit Äther ausgewaschen und getrocknet: 20 g, entspr. 9.7 g *Cyclohexanon*. In der Ätherlösung sind 10.8 g *Nitrosocyclohexan* vom Schmp. 118–119° (aus Leichtbenzin) enthalten.

Methyl-N-cyclohexyl-nitron (N-Cyclohexyl-acetaldoxim): 11.5 g (0.1 Mol) *N-Cyclohexylhydroxylamin* werden mit 10 g *Acetaldehyd* versetzt, der überschüssige Acetaldehyd wird abdestilliert und der krist. Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ. Schmp. 86°.

$C_8H_{15}NO$ (141.2) Ber. C 68.04 H 10.71 N 9.92 Gef. C 68.09 H 10.84 N 10.03

n-Propyl-*N*-cyclohexyl-nitron (*N*-Cyclohexyl-*n*-butyraldoxim): Darstellung analog wie vorher beschrieben. Das Nitron läßt sich i. Vak. unverändert destillieren. Sdp._{0,02} 103–104°, Ausb. praktisch quantitativ. Schmp. 34° (aus Cyclohexan).

$C_{10}H_{19}NO$ (169.3) Ber. C 70.96 H 11.32 N 8.28 Gef. C 70.81 H 11.38 N 8.35

¹⁵⁾ Bull. chem. Soc. Japan 13, 482 [1938]; C. A. 32, 8281 [1938].

Oxydative Spaltung des n-Propyl-N-cyclohexyl-nitrons: Zu einer Lösung von 16.9 g (0.1 Mol) n-Propyl-N-cyclohexyl-nitron in 100 ccm Äther läßt man bei 20–30° 9.5 g einer 80-proz. Peressigsäure (0.1 Mol) zutropfen. Man neutralisiert nach $\frac{1}{2}$ Stde. mit Kaliumcarbonatlösung und destilliert die über Kaliumcarbonat getrocknete Ätherlösung bei 100 Torr. Man erhält 6 g *Butyraldehyd* als Destillat und 10.5 g *Nitrosocyclohexan* vom Schmp. 118–119° (aus Cyclohexan) als Rückstand.

GÜNTER LOSSE und HORST SCHMIDT

Racematspaltung des Glycyl-DL-alanin- und Glycyl-DL-valin-äthylesters¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 31. Januar 1958)

Durch fraktionierte Kristallisation der Dipeptidäthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrate aus Äthanol gelingt es, über die diastereomeren Salze die optisch aktiven Glycyl-alanin- und Glycyl-valinester mit guten Ausbeuten optisch rein darzustellen. Die gewonnenen Ester und ihre Hydrochloride können zu den Peptiden verseift oder direkt zur Synthese höherer optisch aktiver Peptide eingesetzt werden.

In vorangegangenen Mitteilungen¹⁾ ist gezeigt worden, daß sich einfache optisch aktive Dipeptide und ihre Ester, die häufig zum Aufbau höherer Polypeptide herangezogen werden, bequem durch Racematspaltung synthetischer Ester mit Dibenzoyl-D-weinsäure gewinnen lassen. Einen weiteren Beitrag hierzu soll die Spaltung des Glycyl-DL-alanin- und Glycyl-DL-valin-äthylesters liefern.

Zur Auftrennung dieser Verbindungen setzt man die DL-Peptidester-hydrochloride mit ammoniakalischem Äther²⁾ zu den freien Estern um, die in absol. äthanolischer Lösung mit Dibenzoyl-D-weinsäure im Mol.-Verhältnis des jeweiligen Hydrogentartrates vereinigt werden. Dabei ist die Konzentration des gebildeten Tartrates für jeden Peptidester eine spezifische, wenn eine gleichteilige Antipodentrennung mit guten optischen Reinheitsgraden erreicht werden soll.

Die optischen Reinheitsgrade lassen sich bei Verkürzung der Kristallisationszeit wesentlich dadurch erhöhen, daß den inaktiven Estern die doppelte der theoretisch nötigen Menge Dibenzoyl-D-weinsäure zugegeben wird. *Glycyl-L-alanin-äthylester-dibenzoyl-D-hydrogentartrat* läßt sich so mit 70 bis 80-proz. Ausbeute und einem optischen Reinheitsgrad von 70–80% als schwerer lösliche Fraktion gewinnen, der D-An-

¹⁾ IV. Mitteil. über die Racematspaltung von Peptidestern; III. Mitteil.: G. Losse, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **310**, 257 [1958]; II. Mitteil.: G. Losse, Chem. Ber. **90**, 1919 [1957].

²⁾ S. M. McELVAIN und J. F. VOZZA, J. Amer. chem. Soc. **71**, 896 [1949].