

IVAR UGI und CORNELIUS STEINBRÜCKNER

Isonitrile, IX¹⁾ **α -Addition von Immonium-Ionen und Carbonsäure-Anionen an Isonitrile**

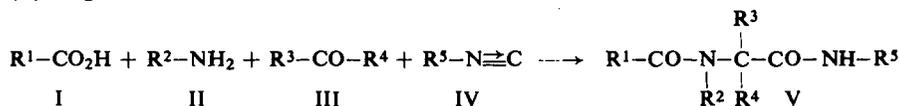
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 11. April 1961)

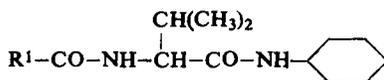
Aus Carbonsäuren, Ammoniak oder primären Aminen, Aldehyden bzw. Ketonen und Isonitrilen entstehen α -Acylamino-carbonsäure-amide. Diese Reaktion gestattet es u. a., geschützte Oligopeptide und β -Lactame einstufig aus einfachen Ausgangsmaterialien aufzubauen.

In der Addition von Immonium-Ionen und nucleophilen Agentien an Isonitrile fanden wir kürzlich ein sehr variationsfähiges Syntheseprinzip^{1,2)}, mit dessen Hilfe es möglich ist, aus Aminen, Carbonylverbindungen, Isonitrilen und schwachen bis mittelstarken Säuren einstufig α -Aminocarbonsäure-Derivate darzustellen.

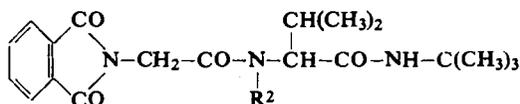
Bei der Verwendung von Carbonsäuren als Säurekomponente in Kombination mit Ammoniak oder primären Aminen können so α -Acylamino-carbonsäure-amide (V) aufgebaut werden.



Aus Ammoniumformiat bzw. -acetat oder -acetyl-glycinat, Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid werden die Acyl-valin-cyclohexylamide Va-c erhalten. Phthalyl-glycin, Ammoniak bzw. Benzylamin und Isobutyraldehyd reagieren mit tert.-Butyl-isocyanid zu Vd und e.



- Va: R¹ = H- (54% d. Th.)
 b: R¹ = CH₃- (52% d. Th.)
 c: R¹ = H₃C·CO·NH·CH₂- (40% d. Th.)

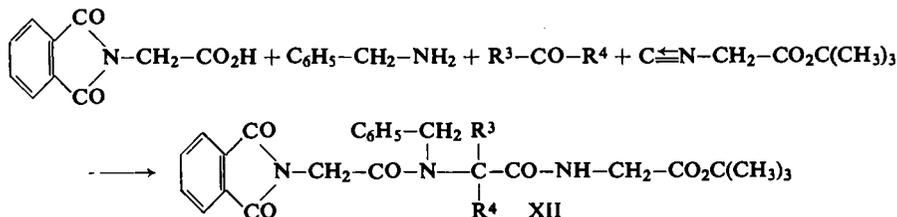


- Vd: R² = H- (72% d. Th.)
 e: R² = C₆H₅·CH₂- (92% d. Th.)

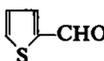
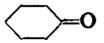
¹⁾ VIII. Mitteil.: I. UGI und F. BODESHEIM, Chem. Ber. 94, 2797 [1961], vorstehend.

²⁾ I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, a) Angew. Chem. 72, 267 [1960]; b) Chem. Ber. 94, 734 [1961]; c) Sammelref.: I. UGI, Angew. Chem. (im Druck).

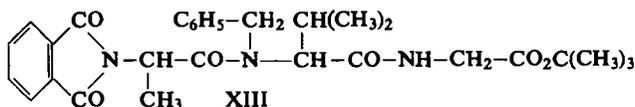
XI a und b sind bequem zugänglich aus Acetyl-glycin bzw. Trifluoracetyl-glycin, Benzylamin, Isobutyraldehyd und Isocyanessigsäure-tert.-butylester. Die Kondensation von Phthalyl-glycin und Benzylamin mit Carbonylverbindungen und Isocyanessigsäure-tert.-butylester ist für das Studium der Variierbarkeit von Carbonyl-komponenten bei der Peptidsynthese geeignet (vgl. Tab. 3).



Tab. 3. Darstellung von [N,N-Phthalyl-glycyl]-[α-benzylamino-acyl]-glycin-tert.-butylestern (XII, a–k) aus N,N-Phthalyl-glycin, Benzylamin, Carbonylverbindungen und Isocyanessigsäure-tert.-butylester

Lfd. Bez.	III R ³ -CO-R ⁴	Schmp.	XII Ausb. (% d. Th.)
a	CH ₂ O	163–164°	83
b	CH ₃ ·CHO	165–166°	73
c	H ₂ C—CH·CHO \ /	147–148°	57
d	(CH ₃) ₂ CH·CHO	164–166°	92
e	CH ₃ S·[CH ₂] ₂ ·CHO	116–117°	69
f	(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CHO	154–156°	78
g	C ₆ H ₅ ·CH(CH ₃)·CHO	167–176°	74
h	C ₆ H ₅ ·CHO	187–189°	91
i		172–174°	63
j		184–185.5°	90
k	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CO·CH ₃	182–184°	91

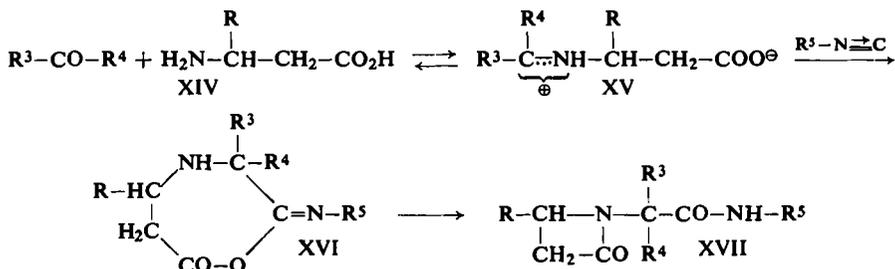
Analog XII d kann XIII aus Phthalyl-DL-alanin in 76-proz. Ausbeute dargestellt werden:



Die Tripeptid-Derivate XII c und g sowie XIII enthalten zwei Asymmetriezentren. Ob sich hier eines der beiden möglichen diastereomeren Racemate durch asymmetrische Induktion⁷⁾ bevorzugt gebildet hat, oder ob Mischkristalle von Diastereomeren vorliegen, bedarf der Klärung durch weitere Untersuchungen⁶⁾.

⁷⁾ Sammelref.: E. E. TURNER und M. M. HARRIS, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 1, 299 [1947]; s. a. D. J. CRAM und F. A. A. ELHAFEZ, J. Amer. chem. Soc. 74, 5828 [1952]; V. PRELOG und H. SCHERRER, Helv. chim. Acta 42, 2227 [1959], und vorangehende Mittel.

Auch zur Synthese von β -Lactamen⁸⁾ läßt sich das neue Syntheseprinzip heranziehen. So reagieren β -Aminocarbonsäuren mit Carbonylverbindungen und Isonitrilen unter Bildung von β -Lactamen. Hierbei spielt die β -Aminocarbonsäure (XIV) gleichzeitig die Rolle der Amin- und Carbonsäurekomponente.

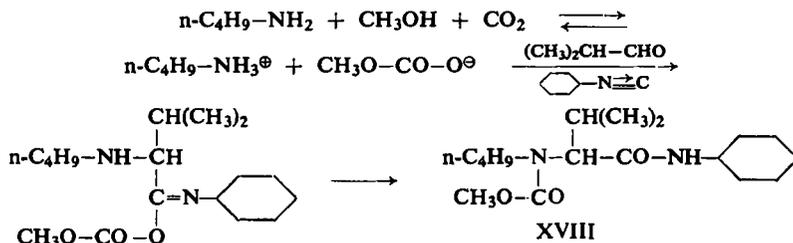


Über das Immonium-Betain XV bildet sich hierbei — begünstigt durch entgegengesetzte Ladungen der reaktiven Zentren in XV — ein cyclisches Primäraddukt (XVI), das durch transannulare Umacylierung in das β -Lactam XVII übergeht (vgl. Tab. 4). Angesichts der Schwierigkeiten bei der Synthese von β -Lactamen nach anderen Methoden⁸⁾ erscheinen die vorliegenden Umsetzungen geradezu erstaunlich.

Tab. 4. Darstellung von β -Lactamen (XVII) aus β -Amino-carbonsäuren (XIV), Carbonylverbindungen (III) und Isonitrilen (IV)

Lfd. Bez.	III $\text{R}^3-\text{CO}-\text{R}^4$	IV $\text{R}^5 =$	XIV $\text{R} =$	XVII	
				Schmp.	Ausb. (% d. Th.)
a	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CHO}$	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}-$	H-	99–101°	80
b		$\text{c-C}_6\text{H}_{11}-$	H-	101–103°	85
c	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CHO}$	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}-$	C_6H_5-	95–105°	84
d		$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	C_6H_5-	92–94°	89

Kohlensäure-monomethylester⁹⁾ — vermutlich auch andere Kohlensäuremonoalkylester — verhält sich gegenüber *n*-Butylamin, Isobutyraldehyd und Cyclohexylisocyanid wie eine Carbonsäure. Versetzt man nämlich eine mit Kohlendioxyd ge-



⁸⁾ Sammelref.: J. S. SHEEHAN und E. J. COREY, in *Org. Reactions*, Bd. IX, S. 388, Wiley & Sons, Inc., New York 1957.

⁹⁾ Sammelref.: S. PETERSEN und H. F. PIEPENBRINK, in *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl), Bd. VIII, S. 75, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Isonitrile¹¹⁾, die acylierten Aminosäuren¹²⁾, Aldimide und Ketimide¹³⁾ wurden nach bekannten Verfahren gewonnen.

α-Acylamino-carbonsäure-amide

N-Formyl-valin-cyclohexylamid (Va) ^{2a)}: 3.15 g (50 mMol) *Ammoniumformiat*, 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd* und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* werden in 25 ccm 80-proz. wäßrigem Methanol 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens scheidet sich eine farbl. Kristallmasse ab. Rohausb. 3.04 g, Rohschmp. 190—193°. Aus Methanol 2.76 g (49% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 199—200°.

$C_{12}H_{22}N_2O_2$ (226.3) Ber. C 63.69 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.58 H 9.80 N 12.37

N-Acetyl-valin-cyclohexylamid (Vb): 3.85 (50 mMol) *Ammoniumacetat*, 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd* und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* werden in 25 ccm 80-proz. Methanol 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Rohausb. 3.32 g, Rohschmp. 229—231°. Ausb. 3.11 g (52% d. Th.) farbl. Nadeln aus Methanol. Schmp. 230.5—231°.

$C_{13}H_{24}N_2O_2$ (240.4) Ber. C 64.97 H 10.06 N 11.66 Gef. C 64.91 H 10.31 N 11.45

*Unabhängige Synthese von N-Acetyl-valin-cyclohexylamid*¹⁴⁾: 3.18 g (20 mMol) *N-Acetyl-DL-valin* und 2.02 g (20 mMol) *Triäthylamin* werden in 50 ccm Methylenchlorid gelöst und bei 0° mit 2.16 g (20 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* versetzt. Anschließend gibt man 1.98 g (20 mMol) *Cyclohexylamin* in 20 ccm Methylenchlorid zu. Nach 1 Stde. bei ca. 20° wird dreimal mit je 15 ccm Wasser ausgeschüttelt, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt. Der farbl. Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.36 g (70% d. Th.) farbl. Nadeln vom Schmp. 230—231°, laut Misch-Schmp. identisch mit dem Reaktionsprodukt aus dem vorangehenden Versuch.

[N-Acetyl-glycyl]-valin-cyclohexylamid (Vc): Man versetzt 4.02 g (30 mMol) *Ammonium-N-acetyl-glycinat* und 3.27 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 20 ccm Methanol unter Eiskühlung und Umschütteln mit 2.16 g *Isobutyraldehyd*. Nach 16 stdg. Aufbewahren bei ca. 20° werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Rohausb. 4.02 g, Rohschmp. 235—241° Ausb. 3.56 g (40% d. Th.) farbl. Nadeln aus Äthanol. Schmp. 243—244°.

$C_{15}H_{27}N_3O_3$ (297.4) Ber. C 60.58 H 9.15 N 14.13 Gef. C 60.50 H 9.38 N 13.86

[N,N-Phthalyl-glycyl]-valin-tert.-butylamid (Vd): 1.08 g (15 mMol) *Isobutyraldehyd* und 1.25 g (15 mMol) *tert.-Butyl-isocyanid* in 20 ccm Methanol werden unter Rühren in der Siedehitze innerhalb von 30 Min. mit einer Aufschlammung von 3.33 g (15 mMol) *Ammonium-N,N-phthalyl-glycinat* in 40 ccm Methanol versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Rohausb. 4.41 g, Rohschmp. 283—287°. Schmp. 286—288° (aus Äthanol). Ausb. 3.91 g (72% d. Th.).

$C_{19}H_{25}N_3O_4$ (359.4) Ber. C 63.49 H 7.01 N 11.69 Gef. C 63.49 H 7.16 N 11.44

¹¹⁾ I. UGI und R. MEYR, Chem. Ber. **93**, 239 [1960]; I. UGI, W. BETZ, U. FETZER und K. OFFERMANN, Chem. Ber. **94**, 2814 [1961], nachstehend.

¹²⁾ Sammelref.: J. P. GREENSTEIN und M. WINITZ, „Chemistry of the Amino acids“ Bd. II, S. 886—942, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1961.

¹³⁾ K. N. CAMPBELL, A. H. SOMMERS und B. K. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc., **66**, 8 [1944]; M. D. HURWITZ, Amer. Pat. 2 582 128 [1950]; C. A. **46**, 8146f [1952]; D. G. NORTON V. E. HAURY, F. C. DAVIS, L. J. MITCHELL und S. A. BALLARD, J. org. Chemistry **19**, 105 [1954].

¹⁴⁾ Diese Ergebnisse wurden der Redaktion am 15. 6. 1961 eingereicht.

[*N,N*-Phthalyl-glycyl]-[*N*-benzyl-valin-*tert*.-butylamid] (*Ve*): 3.08 g (15 mMol) *Phthalyl-glycin*, 1.61 g (15 mMol) *Benzylamin*, 1.08 g (15 mMol) *Isobutyraldehyd* und 1.25 g (15 mMol) *tert*.-*Butyl-isocyanid* werden unter Eiskühlung in 25 ccm Methanol gelöst und anschließend bei ca. 20° 2 Stdn. stehengelassen, wobei sich ein dicker Kristallbrei abscheidet. Rohausb. 13.45 g, Rohschmp. 145–155°. Schmp. 165–167°, aus Petroläther/Benzol (1 + 1). Ausb. 12.41 g (92% d. Th.).

$C_{26}H_{31}N_3O_4$ (449.6) Ber. C 69.46 H 6.95 N 9.35 Gef. C 69.46 H 7.17 N 9.64

[*N*-Acetyl-glycyl]-[*N*-benzyl-valin-amide] (*Vf-k*, *Tabb. 1 und 5*): Die Lösung von 3.51 g (30 mMol) *Acetyl-glycin*, 3.21 g (30 mMol) *Benzylamin* und 30 mMol eines *Isonitrils* (IV) in 20 ccm Methanol wird unter Umschütteln und Eiskühlung mit 2.16 g (1.30 mMol) *Isobutyraldehyd* versetzt und nach Aufhören der Wärmeentwicklung bei ca. 20° stehengelassen, bis das Reaktionsgemisch nur noch schwach nach Isonitril riecht. Die Aufarbeitung erfolgt durch Einengen i. Vak. und Anreiben des öligen Rückstandes mit Petroläther/Benzol (10 + 1). Die so erhaltene Kristallmasse wird aus Essigester oder Methanol/Wasser (2 + 1) umkristallisiert.

Tab. 5. [*N*-Acetyl-glycyl]-[*N*-benzyl-valin-amide] (*Vf-k*)

Lfd. Bez.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		Reakt.-Zeit (Stdn.)
		Ber.	Gef.	
f	$C_{18}H_{27}N_3O_3$ (333.4)	C 64.79 H 8.16 N 12.60	C 65.00 H 8.32 N 12.38	3
g	$C_{19}H_{29}N_3O_3$ (347.5)	C 65.68 H 8.41 N 12.09	C 65.45 H 8.67 N 11.79	4
h	$C_{20}H_{31}N_3O_3$ (361.5)	C 66.45 H 8.64 N 11.63	C 66.63 H 8.81 N 11.55	0.5
i	$C_{20}H_{31}N_3O_3$ (361.5)	C 66.45 H 8.64 N 11.63	C 66.24 H 8.72 N 11.55	15
j	$C_{22}H_{33}N_3O_3$ (387.5)	C 68.19 H 8.61 N 10.84	C 68.33 H 8.84 N 10.79	0.75
k	$C_{23}H_{29}N_3O_3$ (395.5)	C 69.85 H 7.39 N 10.62	C 69.55 H 7.46 N 10.48	24

N-Phenylacetyl-*N*-*tert*.-butyl-glycin-cyclohexylamid (*VI*): Unter Eiskühlung werden 2.55 g (30 mMol) *Formaldehyd-tert*.-butylimid, 3.27 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 4.08 g (30 mMol) *Phenyllessigsäure* in 25 ccm Benzol gelöst und 5 Stdn. bei ca. 20° stehengelassen, wobei die Hauptmenge des Reaktionsproduktes auskristallisiert. Rohausb. 7.79 g, Rohschmp. 159–166°. Ausb. nach Umkristallisieren aus Essigester 7.18 g (72% d. Th.). Schmp. 165 bis 167°.

$C_{20}H_{30}N_2O_2$ (330.5) Ber. C 72.69 H 9.15 N 8.48 Gef. C 72.76 H 9.08 N 8.54

N-Benzoyl-*N*-*n*-propyl-valin-cyclohexylamid (*Vm*): Die benzolische Lösung von 3.40 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd-n*-propylimid, 3.27 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 3.66 g (30 mMol) *Benzoessäure* wird nach 70stdg. Stehenlassen bei ca. 20° eingengt. Rohausb. 10.31 g, Rohschmp. 93–97°. Ausb. 8.32 g (80% d. Th.). Schmp. 97–99°, aus Benzol/Petroläther (2 + 1).

$C_{21}H_{32}N_2O_2$ (344.5) Ber. C 73.22 H 9.36 N 8.13 Gef. C 73.01 H 9.41 N 8.18

N-Acetyl-N-cyclohexyl-phenylglycin-cyclohexylamid **2a**) (*Vn*): Aus der Lösung von 5.62 g (30 mMol) *Benzal-cyclohexylamin*, 2.73 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 1.80 g (30 mMol) *Essigsäure* in 10 ccm Methanol scheiden sich bei ca. 20° im Verlaufe von 24 Std. farbl. Kristalle ab. Rohausb. 8.11 g, Rohschmp. 143–148°. Schmp. 150–151°, aus Benzol/Cyclohexan (1 + 1). Ausb. 7.04 g (79% d. Th.).

$C_{22}H_{32}N_2O_2$ (356.5) Ber. C 74.12 H 9.04 N 7.86 Gef. C 74.04 H 9.11 N 7.70

1-[N-Acyl-n-butylamino]-cyclohexan-carbonsäure-(1)-amide (*Vo-s*, *Tabb. 2 und 6*): Die Lösung von 4.59 g (30 mMol) *Cyclohexanon-n-butylimid*, 30 mMol eines *Isonitrils* (IV) und 30 mMol einer *Carbonsäure* (I) in 40 ccm Benzol (bzw. 15 ccm Methanol im Falle von Formyl- und Acetyl-glycin) wird bei ca. 20° stehengelassen und nach Beendigung der Reaktion eingengt.

Tab. 6. 1-[N-Acyl-n-butylamino]-cyclohexan-carbonsäure-(1)-amide (*Vo-s*)

Lfd. Bez.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		Reakt.-Zeit (Std.)	Umkrist. aus
		Ber.	Gef.		
o ¹⁵⁾	$C_{19}H_{33}N_2O_2$ (356.9)	C 63.93 H 9.32 N 7.85	C 63.72 H 9.35 N 7.62	0.75	Methanol
p	$C_{21}H_{29}F_3N_2O_2$ (398.5)	C 63.30 H 7.33 N 7.03	C 62.97 H 7.32 N 6.89	700	Dioxan
q	$C_{18}H_{33}N_3O_3$ (339.5)	C 63.69 H 9.79 N 12.38	C 63.65 H 9.51 N 12.27	72	Essigester
r	$C_{20}H_{35}N_3O_3$ (365.5)	C 65.72 H 9.65 N 11.50	C 65.73 H 9.42 N 11.27	24	Benzol
s	$C_{24}H_{43}N_3O_3$ (421.3)	C 68.37 H 10.28 N 9.97	C 68.92 H 10.21 N 10.05	120	Dibutyläther

Tripeptid-Derivate

[N-Acetyl-glycyl]-[N-benzyl-valyl]-glycin-tert.-butylester (*XI a*): Die Lösung von 3.51 g (30 mMol) *Acetyl-glycin*, 3.21 g (30 mMol) *Benzylamin*, 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd* und 4.23 g (30 mMol) *Isocyanessigsäure-tert.-butylester* in 30 ccm Methanol wird nach 40 Min. langem Stehenlassen bei ca. 20° eingengt. Rohausb. 12.22 g, Rohschmp. 140–154°. Schmp. 158–161°, aus Methanol/Wasser (3 + 1). Ausb. 11.10 g (88% d. Th.).

$C_{22}H_{33}N_3O_5$ (419.5) Ber. C 62.98 H 7.93 N 10.02 Gef. C 63.17 H 7.97 N 9.86

[N-Trifluoracetyl-glycyl]-[N-benzyl-valyl]-glycin-tert.-butylester (*XI b*): Aus 2.56 g (15 mMol) *Trifluoracetyl-glycin*, 1.61 g (15 mMol) *Benzylamin*, 1.08 g *Isobutyraldehyd* und 2.12 g (15 mMol) *Isocyanessigsäure-tert.-butylester* in 15 ccm Methanol erhält man durch 1 stdg. Stehenlassen bei ca. 20° 7.16 g einer farbl. Kristallmasse vom Schmp. 105–125°. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (1 + 1) Schmp. 128–132°. Ausb. 6.15 g (87% d. Th.).

$C_{22}H_{30}F_3N_3O_5$ (473.5) Ber. C 55.81 H 6.39 Gef. C 55.40 H 6.48

¹⁵⁾ *Vo* wird in 73-proz. Ausbeute aus Chloressigsäure, n-Butylamin, Cyclohexanon und Cyclohexyl-isocyanid in Benzol erhalten.

[*N,N*-Phthalyl-glycyl]-[α -benzylamino-acyl]-glycin-*tert.*-butylester (XII a—k, Tab. 3 und 7): Die Lösung von 1.61 g (15 mMol) *Benzylamin*, 15 mMol einer *Carbonylverbindung* (III, Tab. 3) und 2.12 g (15 mMol) *Isocyanessigsäure-tert.-butylester* in 20 ccm Methanol wird unter Eiskühlung und Umschütteln mit 3.08 g (15 mMol) *Phthalyl-glycin* und 20 ccm Methanol versetzt. Zur Beendigung der Kondensation läßt man bei ca. 20° stehen. Die Aufarbeitung erfolgt durch Einengen und Umkristallisieren der zurückbleibenden Kristallmasse aus Äthanol oder Essigester.

Tab. 7. [*N,N*-Phthalyl-glycyl]-[α -benzylamino-acyl]-glycin-*tert.*-butylester (XII a—k)

Lfd. Bez.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		Reakt.-Zeit (Stdn.)
		Ber.	Gef.	
a	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆ (465.5)	C 64.50 H 5.85 N 9.03	C 64.22 H 5.98 N 8.99	48
b	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₆ (479.5)	C 65.12 H 6.10 N 8.76	C 64.81 H 6.33 N 8.83	5
c	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₇ (507.5)	C 63.90 H 5.76 N 8.76	C 64.02 H 5.76 N 8.13	2
d	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₆ (507.6)	C 66.26 H 6.55 N 6.28	C 66.31 H 6.70 N 6.12	5
e	C ₂₈ H ₃ N ₃ O ₆ S (539.6)	C 62.30 H 6.16 N 7.79	C 62.32 H 6.70 N 7.98	8
f	C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O ₆ (521.6)	C 66.78 H 6.76 N 8.06	C 66.11 H 6.74 N 7.98	2
g	C ₃₃ H ₃₅ N ₃ O ₆ (569.6)	C 69.58 H 6.18 N 7.38	C 69.62 H 6.47 N 7.47	150
h	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₆ (541.6)	C 68.75 H 5.77 N 7.76	C 68.77 H 5.92 N 7.59	15
i	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₆ S (547.6)	C 63.60 H 5.34 N 7.67	C 63.57 H 5.50 N 7.42	100
j	C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₆ (533.6)	C 67.52 H 6.61 N 7.87	C 67.19 H 6.58 N 7.88	240
k ¹⁶⁾	C ₃₃ H ₃₆ N ₃ O ₆ (570.7)	C 69.46 H 6.36 N 7.36	C 69.37 H 6.28 N 7.47	72

[*N,N*-Phthalyl-alanyl]-[*N*-benzyl-valyl]-glycin-*tert.*-butylester (XIII): Die Lösung von 3.30 g (15 mMol) *Phthalyl-DL-alanin*, 1.61 g (15 mMol) *Benzylamin*, 1.08 g (15 mMol) *Isobutyraldehyd* und 2.12 g (15 mMol) *Isocyanessigsäure-tert.-butylester* in 20 ccm Methanol

¹⁶⁾ Da Phthalyl-glycin, Isocyanessigsäure-*tert.*-butylester, Methylbenzylketon und Benzylamin unter den gewählten Bedingungen in 4 Wochen noch nicht ausreagiert hatten, setzten wir statt der beiden letzten Komponenten Methylbenzylketon-benzylimid ein.

wird nach 10stdg. Stehenlassen bei ca. 20° eingengt. Beim Anreiben mit Petroläther/ Essigester (7 + 1) kristallisiert der Rückstand durch. Rohausb. 7.80 g. Rohschmp. 168–184°. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 186–188°. Ausb. 5.85 g (76% d. Th.).

$C_{29}H_{35}N_3O_6$ (521.6) Ber. C 66.78 H 6.76 N 8.06 Gef. C 67.05 H 6.80 N 8.16

Sonstige Umsetzungen

N-Butyl-N-carbomethoxy-valin-cyclohexylamid (XVIII): Die Lösung von 2.19 g (30 mMol) *n-Butylamin* in 50 ccm Methanol wird bis zur Sättigung mit *Trockeneis* versetzt. Man gibt 2.16 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd* zu und engt nach 20stdg. Belassen bei ca. 20° ein. Rohausb. 9.21 g, Rohschmp. 58–66°. Nach Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 66–68°. Ausb. 6.85 g (73% d. Th.).

$C_{17}H_{32}N_2O_3$ (312.5) Ber. C 65.35 H 10.32 N 8.97 Gef. C 65.57 H 10.28 N 9.07

α -[2-Oxo-azetidiny-(1)]-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XVII a) 2a: Die Suspension von 2.67 g (30 mMol) feingepulvertem β -Alanin in 50 ccm Methanol wird mit 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd* und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* versetzt und 3 Stdn. gerührt. Nach Abfiltrieren von überschüss. β -Alanin wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit heißem Petroläther extrahiert. Nach Abdestillieren des Petroläthers resultieren 5.28 g farbl. Kristalle vom Rohschmp. 90–95°. Schmp. 99–101° (aus Petroläther). Ausb. 5.04 g (80% d. Th.).

$C_{14}H_{24}N_2O_2$ (252.4) Ber. C 66.64 H 9.58 N 11.10

Gef. C 66.76 H 9.59 N 10.93 Mol.-Gew. 249 (nach RAST)

1-[2-Oxo-azetidiny-(1)]-cyclohexan-carbonsäure-(1)-cyclohexylamid (XVII b): 2.67 g (30 mMol) β -Alanin, 9.82 g (100 mMol) *Cyclohexanon* und 3.27 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 30 ccm Methanol werden 10 Stdn. bei ca. 20° gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels sowie des überschüss. Cyclohexanons bleibt ein krist. Rückstand zurück. Rohausb. 8.49 g, Rohschmp. 94–100°. Schmp. 101–103°, aus Essigester/Petroläther (1 + 1). Ausb. 7.09 g (85% d. Th.).

$C_{16}H_{26}N_2O_2$ (278.4) Ber. C 69.03 H 9.41 N 10.06 Gef. C 69.32 H 9.69 N 10.07

α -[2-Oxo-4-phenyl-azetidiny-(1)]-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XVII c): 4.95 g (30 mMol) fein gepulvertes β -Phenyl- β -alanin¹⁷⁾, 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd* und 3.27 g (30 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 50 ccm Methanol werden 7 Stdn. bei ca. 20° gerührt. Man engt i. Vak. ein. Der Rückstand (8.73 g) kristallisiert nach Überschichten mit Petroläther im Verlaufe von 4 Tagen durch. Rohschmp. 90–110°. Auch nach wiederholtem Umkristallisieren aus Petroläther/Essigester (10 + 1) zeigt das Produkt ein breites Schmelzintervall von 95–100°. Ausb. 8.25 g (84% d. Th.).

$C_{20}H_{28}N_2O_2$ (328.5) Ber. C 73.14 H 8.59 N 8.53 Gef. C 73.25 H 8.71 N 8.70

1-[2-Oxo-4-phenyl-azetidiny-(1)]-cyclohexan-carbonsäure-(1)-tert.-butylamid (XVII d): 4.95 g (30 mMol) β -Phenyl- β -alanin, 9.82 g (100 mMol) *Cyclohexanon* und 2.49 g (30 mMol) *tert.-Butyl-isocyanid* in 50 ccm Methanol werden 72 Stdn. bei ca. 20° gerührt. Nach Einengen i. Vak. bleiben 9.42 g Rohprodukt vom Schmp. 84–89° zurück. Schmp. 92–94° aus Petroläther. Ausb. 8.78 g (89% d. Th.).

$C_{20}H_{28}N_2O_2$ (328.5) Ber. C 73.13 H 8.59 N 8.53 Gef. C 72.86 H 8.74 N 8.39

Umsetzung von Benzoesäure, Piperidin, Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid in Methanol: Die Lösung von 1.83 g (15 mMol) Benzoesäure, 1.28 g (15 mMol) Piperidin, 1.08 g

¹⁷⁾ T. B. JOHNSON und J. E. LIVAK, J. Amer. chem. Soc. 58, 299 [1936].

(15 mMol) Isobutyraldehyd und 1.64 g (15 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 15 ccm Methanol wird nach 8stdg. Stehenlassen bei ca. 20° eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ccm Methylenchlorid und 20 ccm 2*n* HCl behandelt. Aus der organischen Phase erhält man durch Waschen mit 2*n* NaOH, Trocknen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat, Einengen und Destillieren des Rückstandes i. Vak. 1.37 g (67% d. Th.) *Benzoesäure-methylester* vom Sdp.₃ 45–47°, n_D 1.5088. Die salzsaure wäbr. Lösung wird mit 5*n* NaOH alkalisch gemacht und mit 20 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Beim Einengen der Methylenchloridlösung bleiben 3.38 g eines von Kristallen durchsetzten Harzes zurück. Es wird aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 169–171°. Der Misch-Schmp. mit einer authent. Probe von *α*-Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid (XX)^{2b} zeigt keine Depression. Ausb. 2.52 g (63% d. Th.).

α-Piperidino-isovaleriansäure-*N*-benzoyl-cyclohexylamid (XXI): 1.39 g (10 mMol) Piperidino-isobuten¹⁸ und 1.09 g (10 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden bei Eiskühlung unter Umschütteln mit 1.22 g (10 mMol) *Benzoesäure* in 15 ccm Benzol versetzt. Nach 30 Min. engt man i. Vak. ein, wobei 3.59 g eines viskosen, gelben Öls zurückbleiben, das durch Be-

Tab. 8. Charakteristische IR-Banden der dargestellten *α*-Acylamino-carbonsäure-amide¹⁴⁾ (KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer, Modell 21)

Substanz	NH	C=O (Ester)	Charakteristische IR-Banden	
			C=O (Amid I, Lactam)	—CONH— (Amid II)
V, a	3300		1665; 1645	1570; 1545
b	3270		1630	1545
c	3250		1695; 1650	1550
d	3320		1720; 1690; 1650	1555
f	3360		1680; 1657; 1630	1550
j	3290		1670; 1640	1575; 1550
k	3360; 3140		1690; 1665; 1630	1575; 1555
l	3340		1677; 1628	1535
m	3300		1665; 1635	1560
n	3240		1675	1540
o	3450		1680; 1660	1535; 1510
p	3400		1690; 1672	1505
q	3330		1655; 1635	1515
r	3345		1665; 1640	1520; 1505
s	3340; 3280		1680; 1665; 1630	1560; 1520
XI, a	3300; 3220	1750	1680; 1665; 1625	
b	3400; 3340	1735	1695; 1655	1585; 1530
XII, a	3240	1760	1730; 1710; 1675; 1625	1545; 1530
b	3320	1770	1740; 1710; 1680; 1630	1550
c	3330	1765	1715; 1655	1525
d	3420	1775	1735; 1720; 1680; 1655	1540
e	3295	1775	1720; 1675	1540
f	3290	1775	1745; 1720; 1665; 1640	1550
g	3320	1775	1740; 1715; 1675; 1640	1540
h	3240	1770	1720; 1630	1545
j	3420	1773	1755; 1720; 1655	1535
k	3480	1775	1720; 1665	1515
XIII	3440	1775	1750; 1717; 1685; 1655	1550
XVIII	3300	1775	1685; 1640	1565
XXI			1695; 1675	
XVII, a	3290		1740; 1640	1555
b	3340	1740	1635	1530
c	3290		1740; 1665; 1640	1550
d	3330	1720	1665	1535

¹⁸⁾ E. BENZING, Angew. Chem. 71, 521 [1959].

handeln mit Petroläther zum Kristallisieren gebracht werden kann. Schmp. 89—90°. Ausb. 3.02 g (82% d. Th.).

$C_{23}H_{34}N_2O_2$ (370.5) Ber. C 74.56 H 9.25 N 7.56 Gef. C 74.68 H 9.60 N 7.75

1.85 g (5 mMol) dieses Produktes werden in 2.68 g (25 mMol) *Benzylamin* gelöst. Im Verlaufe einer halben Stde. erstarrt das Reaktionsgemisch. Überschüss. *Benzylamin* wird nun i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 15 ccm Benzol gelöst, die Lösung zweimal mit je 10 ccm 2*n* HCl ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und eingengt. Es bleiben 2.03 g (96% d. Th.) *Benzoessäure-benzylamid* vom Schmp. 105—106° zurück. Der salzsaure Auszug wird mit 5*n* NaOH alkalisch gemacht und zweimal mit je 10 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösung engt man nach Trocknen über wasserfreiem Kaliumcarbonat ein. Der Rückstand (1.51 g) wird aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 170—172°, keine Depression durch *α-Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid*^{2b)}. Ausb. 1.27 g (98% d. Th.).

IVAR UGI, WINFRIED BETZ, UWE FETZER und KLAUS OFFERMANN

Notiz zur Darstellung von Isonitrilen aus monosubstituierten Formamiden durch Wasserabspaltung mittels Phosgen und Trialkylaminen¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 13. April 1961)

Monosubstituierte Formamide reagieren mit den meisten starken Wasserabspaltungsmitteln in Gegenwart von Basen unter Bildung von Isonitrilen^{2b)}. Benzol- und Toluolsulfchlorid³⁾, Phosphoroxchlorid^{2,4)} und Cyanurchlorid⁵⁾ liefern die besten Ausbeuten.

Wir fanden, daß die Verwendung von Phosgen als Wasserabspaltungsmittel in Kombination mit Trimethyl- bzw. Triäthylamin in manchen Fällen besonders vorteilhaft ist. Abgesehen von der einfachen Aufarbeitung^{2b)} — Isonitrile und niedere Trialkylamine lassen sich leicht trennen — ist es ein Vorzug dieser Methode, daß auch solche Isonitrile bequem zugänglich sind (vgl. Tab.), deren Bereitung mit anderen Wasserabspaltungsmitteln (s. o.) nicht befriedigend verläuft (3-Dimethylamino-propyl-isocyanid, Benzyl-isocyanid, Phenyl-isocyanid und *α*-Isocyan-carbonsäure-ester).

Wir wissen nicht, ob sich das Isonitril direkt aus dem Zwischenprodukt I durch nucleophile *α*-Eliminierung bildet, oder ob auch das Formimidchlorid II^{6,7)} durchlaufen wird.

¹⁾ Isonitrile X; IX. Mittell.: I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. **94**, 2802 [1961], vorstehend.

²⁾ I. UGI und R. MEYER a) Angew. Chem. **70**, 702 [1958]; b) Chem. Ber. **93**, 239 [1960].

³⁾ I. HAGEDORN und H. TÖNJES, Pharmazie **12**, 570 [1957]; W. R. HERTLER und E. J. COREY, J. org. Chemistry **23**, 1221 [1958]; M. LIPP, F. DALLACKER und I. MEIER ZU KÖCKER, Mh. Chem. **90**, 41 [1959].

⁴⁾ I. HAGEDORN und H. ETLING, Angew. Chem. **73**, 26 [1961].

⁵⁾ R. WITTMANN, Angew. Chem. **73**, 219 [1961].

⁶⁾ Herrn Dr. R. WEGLER danken wir für den Hinweis auf diese Möglichkeiten.

⁷⁾ Die Darstellung aliphatischer Imidchloride mittels Phosgen wird von I. UGI, F. BECK und U. FETZER demnächst beschrieben: Chem. Ber. (im Druck 1961).