

Günther Drefahl, Manfred Hartmann und Axel Skurk

Aminoalkohole, XXIII<sup>1)</sup>

## Die Reaktion alicyclischer 1.2-Aminoalkohole mit Oxalsäureestern

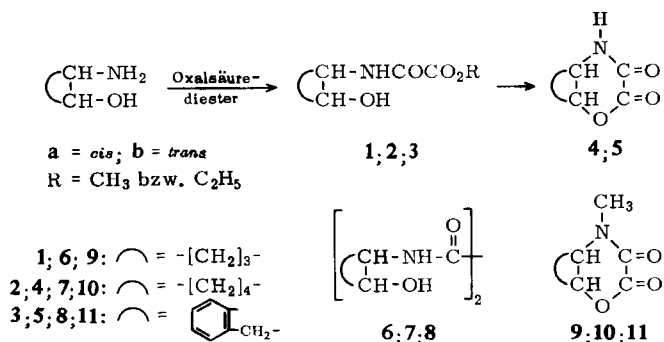
Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 4. Oktober 1965)

Die zu Oxamiden, Oxamidsäureestern und Morpholin-dionen-(2.3) führenden Reaktionen einiger diastereomerer 2-Amino-cycloalkanole und ihrer *N*-Methylderivate mit Oxalsäureestern werden beschrieben.

Bei der Umsetzung von *trans*-2-Amino-cyclohexanol mit äquivalenten Mengen Oxalsäure-diäthylester erhielten Ried und Draisbach<sup>2)</sup> *N,N'*-Bis-[*trans*-2-hydroxy-cyclohexyl]-oxamid (**7b**). Führt man die Reaktion mit überschüssigem Oxalester durch, so bildet sich statt dessen der Oxamidsäureester **2b**, der erwartungsgemäß im IR-Spektrum eine Amid-II-Bande im Bereich von 1500–1600/cm aufweist<sup>1)</sup>.

In gleicher Weise lassen sich aus *cis*-2-Amino-cyclohexanol, *trans*-2-Amino-cyclopentanol sowie aus den diastereomeren 1-Amino-2-hydroxy-indanen die substituierten Oxamide **7a**, **6b**, **8a** und **b** und die Oxamidsäureester **2a**, **1b**, **3a** und **b** darstellen.



Die so erhaltenen Oxamidsäureester zeigen bei Einwirkung katalytischer Mengen Natrium in Xylol ein auffallend unterschiedliches Verhalten. Während der *trans*-Ester **2b** sowie die *cis*-Ester **2a** und **3a** dabei glatt zu den Morpholindionen **4b** sowie **4a** und **5a** cyclisieren, bleibt unter gleichen Bedingungen der Ringschluß bei den *trans*-Isomeren **1b** und **3b** aus.

<sup>1)</sup> XXII. Mittel.: G. Drefahl, M. Hartmann und A. Skurk, Chem. Ber. **99**, 1168 (1966), vorstehend.

<sup>2)</sup> W. Ried und A. Draisbach, Liebigs Ann. Chem. **616**, 82 (1958).

Hier erschwert das Vorliegen eines Kohlenstoff-Fünfringes die Annäherung der 1.2-*trans*-Substituenten auf den für die Cyclisierung erforderlichen Winkel in wesentlich stärkerem Maße als es beim Cyclohexansystem der Fall ist.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Umsetzungen einiger diastereomerer 2-Methylamino-cycloalkanole mit Oxalsäure-diäthylester. Sowohl die diastereomeren 2-Methylamino-cyclohexanole als auch die *cis*-Epimeren des 2-Methylamino-cyclopentanols und des 1-Methylamino-2-hydroxy-indans führen in einer Einstufenreaktion dabei direkt zu den Morpholindionen **10a**, **10b**; **9a** und **11a**, wobei die entsprechend substituierten Oxamide nur in geringer Menge gebildet werden. Das Auftreten offenkettiger Oxamidsäureester war bei diesen Umsetzungen jedoch nicht zu beobachten. Dagegen gelingt eine Cyclisierung der *trans*-1.2-Methylaminoalkohole des Cyclopentan- und des Indansystems weder bei der Reaktion mit Oxalsäureestern noch über die dabei entstandenen Oxamidsäureester durch Behandlung mit Natrium in Xylol.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen erkennen, daß die Bildung von Oxamiden oder von Oxamidsäureestern bei der Reaktion von Aminoalkoholen mit Oxalsäureestern im allgemeinen vom Molverhältnis der Reaktionspartner abhängig ist. Überschüssiger Oxalester begünstigt dabei die Oxamidsäureester-Bildung.

Der auffallend leichte Ringschluß von 1.2-Methylaminoalkoholen zu Morpholindionen-(2.3), der bei den untersuchten Aminoalkoholen mit primärer Aminogruppe nicht eintritt, ist in Übereinstimmung mit dem Verhalten offenkettiger Analoga<sup>1,3)</sup>. Eine Methylierung am Stickstoff setzt die Rotations-Entropie der C—N-Bindung des primär gebildeten Oxamidsäureesters stark herab und begünstigt dadurch den Ringschluß. Darüber hinaus ist eine direkte Cyclisierung der Cyclopentanderivate von der Konfiguration der Aminoalkohole abhängig und erfolgt aus sterischen Gründen nur bei den *cis*-Epimeren.

Übereinstimmend mit früheren Befunden<sup>1)</sup> ist auch die Selektivität der Ringöffnung, die bei der Einwirkung von methanolischer Diazomethanlösung auf die Morpholindione **4a** und **b** unter Bildung der Oxamidsäureester **2a** und **b** erfolgt, während die *N*-Methyl-morpholindione **10a** und **b** unter gleichen Bedingungen nicht reagieren. Diese Ringöffnung läßt sich als Gleichgewicht betrachten, dessen Verschiebung zugunsten der am Stickstoff nicht substituierten Oxamidsäureester ebenfalls durch den Entropiefaktor begünstigt wird.

## Beschreibung der Versuche

### *DL-N,N'*-Dimethyl-*N,N'*-bis-[*trans*-2-hydroxy-cyclohexyl]-oxamid

Eine Lösung von 1.18 g (9 mMol) *DL-trans*-2-Methylamino-cyclohexanol in 60 ccm Toluol versetzt man mit 0.6 ccm (4.5 mMol) Oxalsäure-diäthylester und erhitzt 2 Stdn. zum Sieden. Das ausgefallene Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 242—244°. Ausb. 68%.

IR (Nujol):  $\nu_{\text{Amid}}$  1640/cm.

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (312.4) Ber. C 61.51 H 9.04 N 8.97 Gef. C 61.42 H 8.84 N 9.03

<sup>3)</sup> G. Drefahl, M. Hartmann und A. Skurk, Chem. Ber. 96, 1011 (1963).

Analog werden dargestellt:

*DL-N,N'*-Bis-[*cis*-2-hydroxy-cyclohexyl]-oxamid (**7a**): Schmp. 232–234°. Ausb. 63%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1540, 1652/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (284.4) Ber. C 59.12 H 8.51 N 9.85 Gef. C 59.24 H 8.63 N 9.96

*DL-N,N'*-Bis-[*trans*-2-hydroxy-indanyl-(1)]-oxamid (**8b**): Zers.-P. 306–308°. Ausb. 45%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1530, 1665/cm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (352.4) Ber. C 68.17 H 5.72 N 7.95 Gef. C 68.37 H 5.93 N 8.21

*DL-N,N'*-Bis-[*cis*-2-hydroxy-indanyl-(1)]-oxamid (**8a**): Zers.-P. 260–263°. Ausb. 77%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1520, 1668/cm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (352.4) Ber. C 68.17 H 5.72 N 7.95 Gef. C 68.34 H 6.07 N 7.87

*DL-N,N'*-Bis-[*trans*-2-hydroxy-cyclopentyl]-oxamid (**6b**): Schmp. 217–219°. Ausb. 73%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1530, 1665/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (256.3) Ber. C 56.24 H 7.87 N 10.93 Gef. C 55.86 H 7.86 N 11.14

*DL-trans*-4-Methyl-perhydro-phenmorpholin-dion-(2.3) (**10b**): 3.0 g (23 mMol) *DL-trans*-2-Methylamino-cyclohexanol in 25 ccm Äthanol werden mit 5.0 ccm (38 mMol) Oxalsäure-diäthylester 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit Äther/Petroläther (1:1) und erhält nach Belassen im Eisschrank farbl. Kristalle. Schmp. 110–111° (Benzol/Petroläther). Ausb. 66%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1708,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1783/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (183.2) Ber. C 59.01 H 7.15 N 7.64 Gef. C 58.67 H 7.41 N 7.69

Analog werden dargestellt:

*DL-cis*-4-Methyl-perhydro-phenmorpholin-dion-(2.3) (**10a**): Schmp. 155–155.5° (Toluol). Ausb. 84%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1685,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1763/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (183.2) Ber. C 59.01 H 7.15 N 7.64 Gef. C 59.06 H 7.06 N 7.76

*DL-cis*-4-Methyl-2.3.4a.9a-tetrahydro-9H-indeno[2.1-b]oxazin-dion-(2.3) (**11a**): Schmp. 183° (Benzol/Äthanol). Ausb. 55%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1698,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1770/cm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (217.2) Ber. C 66.35 H 5.11 N 6.46 Gef. C 66.10 H 5.04 N 6.69

*DL-cis*-4-Methyl-2.3.4a.6.7.7a-hexahydro-5H-cyclopenta[b]oxazin-dion-(2.3) (**9a**): Schmp. 103–103.5° (Benzol/Benzin). Ausb. 72%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1695,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1760/cm.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.88 H 6.55 N 8.10

*DL-N*-[*trans*-2-Hydroxy-cyclohexyl]-oxamidsäure-äthylester (**2b**; R =  $\text{C}_2\text{H}_5$ ): 2.3 g (20 mMol) *DL-trans*-2-Amino-cyclohexanol in 20 ccm Äthanol werden unter Rühren bei 30° tropfenweise zu einer Lösung von 13.5 ccm (100 mMol) Oxalsäure-diäthylester in 10 ccm Äthanol gegeben. Man setzt nach dem Abdampfen des Äthanol's i. Vak. 40 ccm Äther/Petroläther (2:1) zu, worauf das Produkt in farbl. Nadeln kristallisiert. Schmp. 103–105° (Benzol/Petroläther). Ausb. 81%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1565, 1670,  $\tilde{\nu}_{\text{O}-\text{CO}}$  1745/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (215.2) Ber. C 55.81 H 7.96 N 6.51 Gef. C 56.11 H 8.02 N 6.29

*DL-N-[trans-2-Hydroxy-cyclohexyl]-oxamidsäure-methylester (2b; R=CH<sub>3</sub>)*

a) Aus 1.15 g (10 mMol) *DL-trans-2-Amino-cyclohexanol* und 6.0 g (50 mMol) *Oxalsäure-dimethylester* wie vorstehend. Schmp. 118°. Ausb. 40%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1565, 1660,  $\tilde{\nu}_{\text{O}-\text{CO}}$  1740/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3405,  $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$  3615/cm.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (201.2) Ber. C 53.73 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.81 H 7.79 N 7.24

b) 1.7 g (10 mMol) *trans-Morpholindion 4b* in 30 ccm absol. Methanol werden mit 20 ccm ca. 0.5 m äther. *Diazomethanlösung* versetzt und 40 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Man dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol/Benzin um. Das Produkt ist mit vorstehender Verbindung identisch. Ausb. 90%.

*DL-trans-Perhydro-phenmorpholin-dion-(2.3) (4b)*: 5.0 g *trans-Oxamidsäureester 2b* (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) in 80 ccm absol. Xylol werden 15 Stdn. mit ca. 0.02 g *Natrium* erhitzt. Es wird auf 30 ccm eingengt und das ausfallende Rohprodukt mehrfach aus Toluol umkristallisiert. Farbl. Kristalle vom Schmp. 132–133°. Ausb. 71%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1712,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1775/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3388/cm.

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.76 H 6.44 N 8.52

*DL-cis-Perhydro-phenmorpholin-dion-(2.3) (4a)*: 2.3 g (20 mMol) *DL-cis-2-Amino-cyclohexanol* in 25 ccm Äthanol werden tropfenweise bei 50° zu einer Lösung von 13.5 ccm (100 mMol) *Oxalsäure-diäthylester* gegeben. Man dampft Alkohol und überschüss. Oxalester i. Vak. ab, löst das zurückbleibende Öl in 50 ccm absol. Xylol und erhitzt mit ca. 0.015 g *Natrium* 15 Stdn. zum Sieden. Die beim Einengen ausfallenden Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 174–175.5°. Ausb. 47%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1718,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1765/cm; (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3396/cm.

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.73 H 6.83 N 8.57

*DL-N-[trans-2-Hydroxy-indanyl-(1)]-oxamidsäure-methylester (3b; R=CH<sub>3</sub>)*: 6.0 g (40 mMol) *DL-trans-1-Amino-2-hydroxy-indan* in 80 ccm Methanol werden bei 50° unter Rühren zu einer Lösung vom 24.0 g (200 mMol) *Oxalsäure-dimethylester* in 40 ccm Methanol getropft. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. bis zur Trockne ab und kristallisiert den Rückstand aus Toluol um. Schmp. 175–176°. Ausb. 83%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1548, 1676,  $\tilde{\nu}_{\text{O}-\text{CO}}$  1765/cm.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (235.2) Ber. C 61.28 H 5.57 N 5.96 Gef. C 60.89 H 5.71 N 6.10

*DL-N-[cis-2-Hydroxy-indanyl-(1)]-oxamidsäure-methylester (3a; R=CH<sub>3</sub>)*: 3.0 g (20 mMol) *DL-cis-1-Amino-2-hydroxy-indan* werden wie vorstehend mit 12.0 g (100 mMol) *Oxalsäure-dimethylester* umgesetzt. Schmp. 120–123° (Toluol). Ausb. 57%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH}-\text{CO}}$  1532, 1690,  $\tilde{\nu}_{\text{O}-\text{CO}}$  1748/cm.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (235.2) Ber. C 61.28 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.40 H 5.60 N 6.22

*DL-cis-2.3.4a.9a-Tetrahydro-9H-indeno[2.1-b]oxazin-dion-(2.3) (5a)*: 0.5 g *cis-Oxamidsäure-methylester 3a* in 50 ccm absol. Xylol erhitzt man mit 0.01 g *Natrium* 18 Stdn. zum Sieden, engt sodann auf die Hälfte ein und kristallisiert das erhaltene Produkt mehrfach aus Toluol und Äthanol um. Farbl. Kristalle vom Schmp. 186–187°. Ausb. 21%.

IR (Chlf.):  $\tilde{\nu}_{\text{Lactam}}$  1720–1730,  $\tilde{\nu}_{\text{Lacton}}$  1772,  $\tilde{\nu}_{\text{NH}}$  3398/cm.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (203.2) Ber. C 65.02 H 4.47 Gef. C 64.74 H 4.64

*DL-N-Methyl-N-[trans-2-hydroxy-indanyl-(1)]-oxamidsäure-äthylester*: 1.63 g (10 mMol) *DL-trans-1-Methylamino-2-hydroxy-indan* in 15 ccm Äthanol werden mit 2.0 ccm (15 mMol) *Oxalsäure-diäthylester* 30 Min. zum Sieden erhitzt. Sodann versetzt man mit Äther und bewahrt im Eisschrank auf. Farbl. Kristalle vom Schmp. 108.5–109.5°. Ausb. 67%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{Amid}}$  1642,  $\tilde{\nu}_{\text{O-CO}}$  1723/cm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (263.3) Ber. C 63.86 H 6.51 N 5.33 Gef. C 63.44 H 6.79 N 5.28

*DL-N-[trans-2-Hydroxy-cyclopentyl]-oxamidsäure-äthylester (1b, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)*: 4.05 g (40 mMol) *DL-trans-2-Amino-cyclopentanol* in 50 ccm Äthanol werden bei 30° zu einer Lösung von 27.0 ccm (200 mMol) *Oxalsäure-diäthylester* in 10 ccm Äthanol getropft. Das Produkt kristallisiert nach dem Abdampfen des Alkohols und Zusetzen von Petroläther in farbl. Nadeln. Schmp. 78–79° (Benzol/Petroläther). Ausb. 79%.

IR (Nujol):  $\tilde{\nu}_{\text{NH-CO}}$  1558, 1670,  $\tilde{\nu}_{\text{O-CO}}$  1750/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (201.2) Ber. C 53.73 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.90 H 7.78 N 7.09

[465/65]