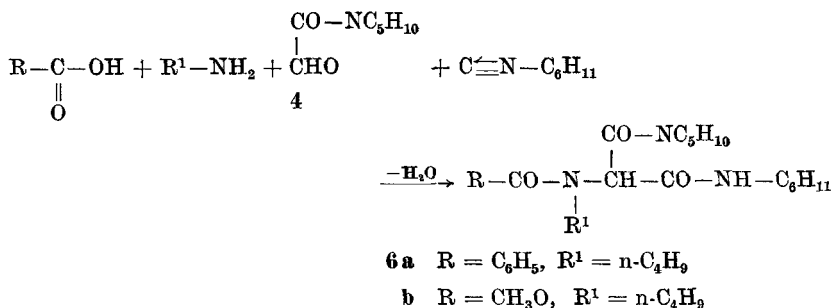


Einlagerung des entsprechenden Anions zu einem Zwitterion **2**, das dann mit einem elektrophilen Reaktionspartner, z. B. einer aus Carbonylverbindung und Amin gebildeten Immoniumverbindung **3** (hier $X = OH$)⁴⁾ zu **1** weiterreagiert. Bei diesen Mehrkomponentenreaktionen erhält man nur dann einheitliche Produkte, wenn die irreversible Sekundärreaktion gemäß Gl. (b) zu einem stabilen Endprodukt genügend rasch abläuft, wodurch Nebenreaktionen weniger zum Zuge kommen.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über α -Halogenäther beschäftigten wir uns auch mit Acetalen⁵⁾, ON-Acetalen, Aminalen und Amid⁶⁾ der Glyoxylsäure.

Die Glyoxylsäure ist bisher nicht für Isonitril-Synthesen eingesetzt worden. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Glyoxylsäure bzw. ihre verschiedenen funktionellen Derivate mit Isonitrilen und geeigneten Reaktionspartnern umzusetzen.

Da die Glyoxylsäure als Carbonyl- und auch als Carboxyl-Komponente in Reaktion treten kann, blockierten wir eine der beiden Funktionen, um zu einheitlichen Reaktionsprodukten zu gelangen. So erhielten wir z. B. bei der Umsetzung des kürzlich beschriebenen Glyoxylsäurepiperidids (**4**)⁶⁾ mit Cyclohexylisonitril (**5**)/Benzoessäure/Butylamin in 55proz. Ausbeute das N-Benzoyl-N-butylaminomalonsäurediamid **6a** und bei Verwendung von CO_2 /Methanol an Stelle von Benzoessäure das N-Methoxycarbonyl-N-butylmalonsäurediamid **6b**. Die Reaktionen verlaufen gegenüber den von UGR³⁾ beschriebenen Umsetzungen deutlich langsamer, weshalb die Ausbeuten auch aus den oben erwähnten Gründen unter denen von UGR erreichten liegen.



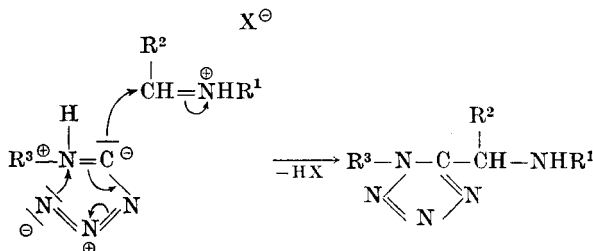
Besonders rasch verlaufen die Sekundärreaktionen aus **2**-analogen Primäraddukten bei Anwendung von HN_3 als Säurekomponente, wobei in ausge-

4) Siehe hierzu auch I. c. 2, S. 11.

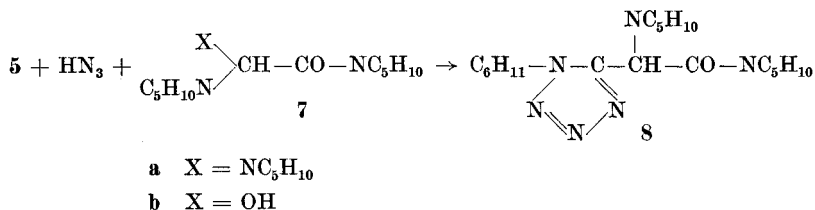
5) H. GROSS u. J. FREIBERG, Chem. Ber. **99**, 3260 (1966); siehe auch Diplomarbeit J. FREIBERG, Humboldt-Universität Berlin 1965.

6) H. GROSS u. J. GLOEDE, Angew. Chem. **78**, 823 (1966); H. GROSS, J. GLOEDE u. J. FREIBERG, Liebigs Ann. Chem. **702**, 68 (1967).

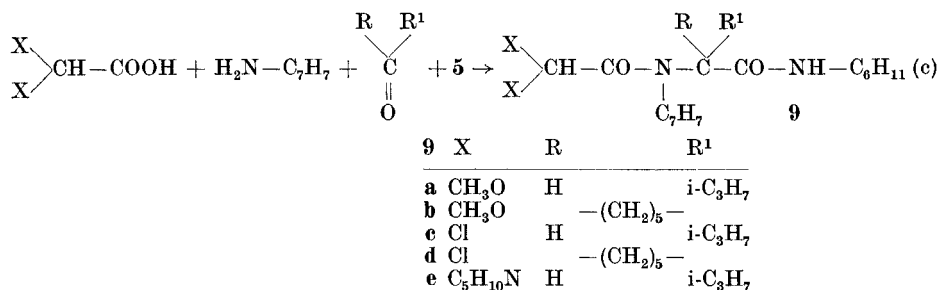
zeichneten Ausbeuten — hier nicht unter Stabilisierung durch Acylwanderung zum Stickstoff der Immoniumverbindung (analog **3**, Gl. b), sondern unter Ringbildung mit dem Stickstoff der Isonitril-Komponente — Tetrazole entstehen⁷⁾:



In Übereinstimmung hiermit konnten wir aus dem Aminoal des Glyoxylsäurepiperidids **7a** bzw. dem Halbaminal **7b**⁶⁾ durch Reaktion mit HN_3 und **5** in guten Ausbeuten ein Derivat des Tetrazolyglycins **8** erhalten.



Isonitrilreaktionen mit aldehydblockierter Glyoxylsäure laufen eindeutig zu den erwarteten Produkten. So konnte z. B. aus Dimethoxyessigsäure⁵⁾ — einem Acetal der Glyoxylsäure —, Benzylamin, Isobutyraldehyd und **5** das Acetal **9a**, N-Dimethoxyacetyl-N-benzyl-D,L-valincyclohexylamid,

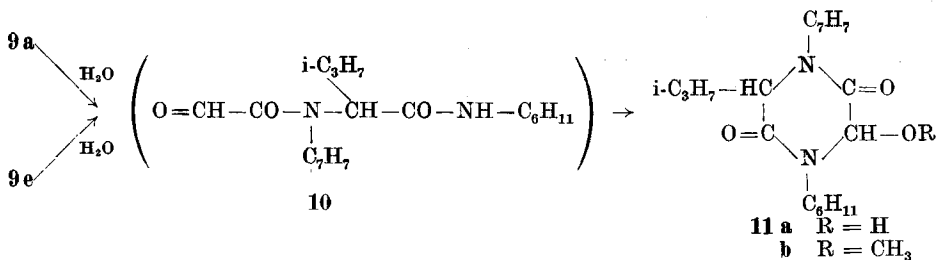


dargestellt werden; mit Cyclohexanon als Carbonylkomponente entstand **9b**.

9a sollte durch Erwärmen mit Dioxan/wäß. HCl zum Glyoxyloyl-valinamid **10** hydrolysiert werden. Das Hydrolyseprodukt gab jedoch keinerlei Aldehyd-Reaktionen; Methylierung mit Dimethylsulfid führte nur zu einem

⁷⁾ I. UGI u. C. STEINBRÜCKER, Chem. Ber. **94**, 734 (1961); siehe auch l. c. 2, S. 13f.

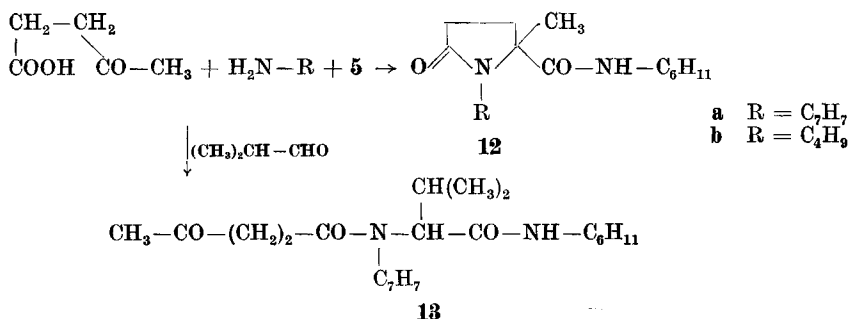
Monomethylderivat, das sich durch weitere Methylierung unter verschiedenen Bedingungen nicht wieder in das Ausgangsprodukt **9a** zurückverwandeln ließ. Polarographisch ließ sich keine einer Aldehydgruppierung entsprechende Reduktionsstufe finden. Das NMR-Spektrum des Hydrolyseproduktes hatte ein Einzelproton bei 4,71 τ , während das Signal des entsprechenden Protons von Glyoxylsäurepiperidid bei 0,58 τ lag. Im IR-Spektrum des Hydrolyseproduktes konnte auch keine charakteristische Bande für eine Aldehyd-Carbonylbindung (1743/cm beim Glyoxylsäurepiperidid) gefunden werden. Desgleichen fehlt für die sek. Amidgruppe von **10** die Amidbande II (δ NH, 1558/cm in **9a**, 1555/cm in **9c**). Dafür ist im Festkörperspektrum eine breite, spitz auslaufende Bande bei 3176/cm (Halbwertsbreite 110/cm) zu beobachten, die auf Grund ihrer Form mit großer Sicherheit einer OH-Schwingung mit intermolekularen H-Brücken im Kristallgitter zuzuordnen ist. Wird das Hydrolyseprodukt in CCl_4 gelöst (0,5 bzw. 1%), spaltet diese Schwingung auf: 3290/cm (HWB 210/cm) charakterisiert die Schwingung von intermolekularen H-Brücken bildenden OH-Gruppen in unpolaren Lösungsmitteln und 3583/cm (HWB 20/cm) die freie OH-Gruppe. Die gemessenen Carbonylfrequenzen 1649 und 1672/cm, die in CCl_4 -Lösung fast lagekonstant bleiben (1652 und 1674/cm), können der Konfiguration eines Piperazindions (ν^+ und ν^-) zugeordnet werden. Die übrigen Frequenzen des Spektrums lassen sich auch nicht mit denen von **9a** oder **9c** zur Deckung bringen, während die Spektren von **9a** und **9c** bis auf die charakteristischen Frequenzen verschiedener Substituenten ($\nu\text{C}-\text{O}$: 1067 und 1132/cm; $\nu\text{C}-\text{Cl}$: 805 und 812/cm) völlig identisch sind. Das N-Acetyl-N-benzyl-D, L-valincyclohexylamid-Gerüst ist demnach im Hydrolyseprodukt



nicht mehr vorhanden. Somit muß **11a** die Struktur eines 2-Hydroxypiperazindions-(3,6) zugeschrieben werden, das durch Cyclisierung von **10** entsteht. Analog kann für das Methylierungsprodukt die Struktur eines 2-Methoxy-piperazindions-(3,6) angenommen werden. Mit dieser Annahme stehen wiederum die spektralen Eigenschaften im Einklang. Die IR-Spektren von **11a** und **11b** unterscheiden sich nur durch die charakteristischen Frequenzen der Substituenten ($\text{R} = \text{H}$: νOH bei 3176/cm bzw. 3290 und 3583/cm; $\text{R} = \text{CH}_3$: $\nu\text{C}-\text{O}$: 1097/cm).

In Rk. c läßt sich die Dimethoxyessigsäure durch Dichloressigsäure ersetzen; es entstehen die entsprechenden Dichloracetylaminosäurederivate **9c** und **d**. **9c** ließ sich wie Dichloressigester⁶⁾ mit überschüssigem Piperidin zum Aminoal des Glyoxyloylaminosäurederivats **9e** umsetzen. Auch aus **9e** war durch Hydrolyse **11a** zugänglich.

Die freie Glyoxylsäure gab, wie wir fanden, in unübersichtlicher Reaktion ein Gemisch verschiedener Verbindungen, deren Auftrennung im präparativen Maßstab nicht lohnend erschien. Dagegen reagierte Lävulinsäure einheitlich mit Carbonyl- und Carboxylgruppe: Bei Umsetzung mit Benzyl- oder Butylamin/5 konnten die N-substituierten 2-Methylpyrrolidoncarbonsäure-(2)-amide **12** in guten Ausbeuten erhalten werden.

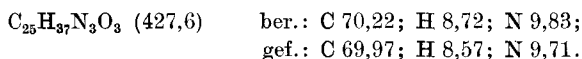


Setzte man dem Reaktionsgemisch jedoch als zusätzliche Carbonylkomponente Isobutyraldehyd zu, so resultierte in allerdings nur 40proz. Ausbeute analog Gl. a das entsprechende Lävulinoyl-valinamid **13**.

Beschreibung der Versuche

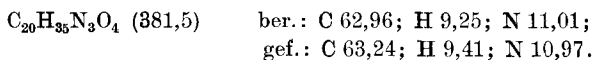
N-Benzoyl-N-butyl-aminomalonsäure-cyclohexylamid-piperidid (**6a**)

Eine Mischung von 0,18 g (2,5 mMol) Butylamin, 0,31 g (2,5 mMol) Benzoesäure, 0,35 g (2,5 mMol) **4** und 0,26 g (2,1 mMol) **5** in 5 ml Methanol wurde 6 Stunden unter Rückfluß gekocht; nach dem Abkühlen wurde die Lösung im Vakuum eingengt und der amorphe Rückstand mit Äther extrahiert. Nach einigen Tagen kristallisierten 0,56 g (55% d. Th.) **6a** aus, Schmp. 110–113 °C; umkristallisiert aus Äther, Schmp. 114–116 °C.



N-Methoxycarbonyl-N-butyl-aminomalonsäure-cyclohexylamid-piperidid (**6b**)

Eine Mischung von 0,22 g (3 mMol) Butylamin, 0,42 g (3 mMol) **4**, 0,31 ml (2,5 mMol) **5** und 5 ml CO₂ gesättigtem Methanol wurde 24 Stunden stehengelassen, danach im Vakuum eingengt, der Rückstand mit Dimethylformamid aufgenommen und wenig Wasser dazu gegeben. Nach einiger Zeit kristallisierten 0,50 g (52% d. Th.) **6b** aus, Schmp. 108–109,5 °C; umkristallisiert aus DMF/Wasser, Schmp. 111–112 °C.



α -Piperidino- α -[1-cyclohexyl-tetrazolyl-(5)]-essigsäurepiperidid (8)

a) Eine Mischung von 0,74 g (2,5 mMol) **7 a**, 1,65 ml 5,5proz. benzolischer Lösung von HN_3 (2,1 mMol) und 0,26 ml (2,1 mMol) **5** in 5 ml Methanol wurde 15 Tage stehengelassen und danach im Vakuum eingengt. Zum Rückstand wurde Äther gegeben und der Festkörper abfiltriert; 0,70 g (92,5% d. Th.), Schmp. 137–140 °C; umkristallisiert aus Methanol, Schmp. 139,5–140,5 °C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (360,4) ber.: C 63,30; H 8,95; N 23,32;
gef.: C 62,79; H 8,15; N 23,79.

b) Eine Mischung von 0,56 g (2,5 mMol) **7 b**, 1,65 ml 5,5proz. benzolischer Lösung von HN_3 (2,1 mMol) und 0,26 ml (2,1 mMol) **5** in 5 ml Methanol wurde 4 Stunden stehengelassen und wie vorstehend aufgearbeitet; 0,7 g (92,5% d. Th.), Schmp. 136–137 °C.

N-Dimethoxyacetyl-N-benzyl-D,L-valin-cyclohexylamid (9a)

Eine Mischung von 0,43 g (3 mMol) Benzylamin-Hydrochlorid, 0,43 g (3 mMol) Na-Salz der Dimethoxy-essigsäure, 0,27 ml (3 mMol) Isobutyraldehyd und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 5 ml Methanol wurde über Nacht stehengelassen, etwas Wasser zugegeben und der Festkörper abfiltriert; 0,97 g (93% d. Th.), Schmp. 123–125 °C, umkristallisiert aus Aceton/wenig Wasser, Schmp. 126,5–127,5 °C.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (390,5) ber.: C 67,66; H 8,78; N 7,17; CH_3O 15,89;
gef.: C 67,55; H 8,66; N 7,42; CH_3O 16,00.

1-(N-Dimethoxyacetyl-N-benzyl-amino-)cyclohexancarbonsäure-(1)-cyclohexylamid (9b)

Eine Mischung von 0,43 g (3 mMol) Benzylamin-Hydrochlorid, 0,43 g (3 mMol) Na-Salz der Dimethoxyessigsäure, 0,29 g (3 mMol) Cyclohexanon und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 5 ml Methanol wurde über Nacht stehengelassen und wie vorstehend aufgearbeitet; 0,79 g, (64% d. Th.), Schmp. 148–157 °C; umkristallisiert aus Methanol, Schmp. 160–160,5 °C.

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (416,5) ber.: C 69,20; H 8,71; N 6,73;
gef.: C 69,23; H 8,51; N 6,89.

N-Dichloracetyl-N-benzyl-D,L-valin-cyclohexylamid (9c)

Eine Mischung von 0,32 g (3 mMol) Benzylamin, 0,38 g (3 mMol) Dichloressigsäure, 0,27 ml (3 mMol) Isobutyraldehyd und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 4 ml Methanol wurde über Nacht stehengelassen und der Festkörper abfiltriert; 0,96 g (80% d. Th.), Schmp. 145 bis 146,5 °C; umkristallisiert aus Alkohol/Wasser, Schmp. 147,5–148,5 °C.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (399,3) ber.: C 60,15; H 7,07; N 7,01;
gef.: C 59,89; H 6,83; N 7,29.

1-(N-Dichloracetyl-N-benzyl-amino-)cyclohexancarbonsäure-(1)-cyclohexylamid (9d)

Eine Mischung von 0,56 g (3 mMol) Cyclohexanon-benzylimid, 0,38 g (3 mMol) Dichloressigsäure und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 4 ml Benzol wurden über Nacht stehengelassen und wie vorstehend aufgearbeitet; 0,67 g (53% d. Th.), Schmp. 155–162 °C; umkristallisiert aus Methanol, Schmp. 173–174 °C.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (425,4) ber.: N 6,59; Cl 16,68;
gef.: N 6,59; Cl 17,17.

1-Cyclohexyl-2-hydroxy-4-benzyl-5-isopropyl-piperazindion-(3,6) (11a)

a) Eine Lösung von 0,5 g (1,3 mMol) **9a** in 2,5 ml Dioxan und 1–2 ml 2n-HCl wurde 2 Stunden unter Rückfluß gekocht; nach dem Abkühlen wurde der Festkörper abgetrennt. 0,40 g (91% d. Th.), Schmp. 159,5–161 °C, umkristallisiert aus Dioxan/Wasser, Schmp. 161 bis 161,5 °C.

$C_{20}H_{28}N_2O_3$ (344,4) ber.: C 69,75; H 8,19; N 8,13;
gef.: C 68,75; H 7,97; N 7,93.

b) 2,0 g (50 mMol) **9e** wurden mit 10 ml Piperidin 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen das Piperidin-Hydrochlorid [Schmp. 238–240 °C; 1,15 g (95% d. Th.)] abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der sirupöse Rückstand [N-Dipiperidinoacetyl-N-benzyl-D,L-valin-cyclohexylamid (**9e**)] wurde in Dioxan gelöst, 2n-HCl zugegeben, 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und wie vorstehend aufgearbeitet; 1,55 g (90% d. Th.), Schmp. 159,5–160 °C.

1-Cyclohexyl-2-methoxy-4-benzyl-5-isopropyl-piperazindion-(3,6) (11b)

Eine Lösung von 0,44 g (1,27 mMol) **11a**, 1 ml Dimethylsulfid, 1 ml HCl-gesättigtes Methanol und 15 ml Methanol wurde 4 Stunden unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen bis zur schwach alkalischen Reaktion 2n-NaOH zugegeben und durch Zusatz von etwas Wasser das Ausfallen des Niederschlages vervollständigt; 0,40 g (87% d. Th.), Schmp. 141–143 °C; umkristallisiert aus Methanol/Wasser, Schmp. 143–145 °C.

$C_{21}H_{30}N_2O_3$ (358,5) ber.: C 70,36; H 8,44; N 7,82; CH_3O 8,56;
gef.: C 70,16; H 8,75; N 8,24; CH_3O 8,65.

1-Benzyl-2-methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-cyclohexylamid (12a)

Eine Mischung von 0,32 g (3 mMol) Benzylamin, 0,35 g (3 mMol) Lävulinsäure und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 3 ml Methanol wurde 4 Stunden stehen gelassen und der Festkörper abfiltriert; 0,67 g (72% d. Th.), Schmp. 147–149 °C; umkristallisiert aus Methanol, Schmp. 150–151 °C.

$C_{19}H_{26}N_2O_2$ (314,4) ber.: C 72,58; H 8,34; N 9,81;
gef.: C 72,41; H 8,57; N 9,51.

1-Butyl-2-methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-cyclohexylamid (12b)

Eine Mischung von 0,22 g (3 mMol) Butylamin, 0,35 g (3 mMol) Lävulinsäure und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 3 ml Methanol wurde über Nacht stehengelassen und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Essigester verrührt und der Festkörper abfiltriert; 0,63 g (74% d. Th.), Schmp. 128–128,5 °C; umkristallisiert aus Essigester, Schmp. 128–129 °C.

$C_{16}H_{28}N_2O_2$ (280,4) ber.: C 68,53; H 10,06; N 10,00;
gef.: C 68,35; H 10,14; N 10,25.

N-Lävulinoyl-N-benzyl-D,L-valin-cyclohexylamid (13)

Eine Mischung von 0,32 g (3 mMol) Benzylamin, 0,35 g (3 mMol) Lävulinsäure, 0,27 ml (3 mMol) Isobutyraldehyd und 0,37 ml (3 mMol) **5** in 3 ml Methanol wurde über Nacht stehengelassen, im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit heißem Benzin extrahiert und der

aus dem Filtrat ausfallende Festkörper abfiltriert; 0,47 g (40% d. Th.), Schmp. 105–107 °C; umkristallisiert aus Benzin, Schmp. 109–110 °C.

$C_{23}H_{34}N_2O_3$ (386,5) ber.: C 71,47; H 8,87; N 7,25;
gef.: C 71,21; H 8,81; N 7,15.

Berlin-Adlershof, Institut für Organische Chemie und Arbeitsbereich für analytische Chemie am Institut für physikalische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 31. Juli 1967.