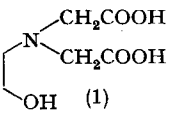
173. Über α-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide

von **E. Class, B. Prijs** und **H. Erlenmeyer**

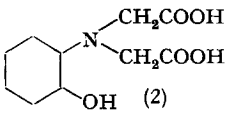
(13. VI. 59)

In einer früheren Mitteilung[1]) berichteten wir über α-Aminosäure-β'-hydroxyäthylamide, die man als Strukturanaloge zu den Dipeptiden auffassen kann und die wie diese dreizähnige Chelatkomplexe ausbilden können. Bei der Äthylendiamintetraessigsäure[2]) und der N-(2-Hydroxyäthyl)-iminodiessigsäure (1)[3]) konnte SCHWARZENBACH zeigen, dass bei Einbau einer Tetramethylengruppe unter Bildung eines Cyclohexanringes die erhaltenen Verbindungen (2) im Vergleich mit den nicht cyclischen Verbindungen stabilere Metallkomplexe ausbilden.

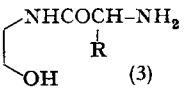
Durch die Ausbildung des Cyclohexanrings ist die Möglichkeit zur Bildung zweier epimerer Verbindungen gegeben. SCHWARZENBACH hat am Beispiel des 1,2-Diaminocyclohexans gezeigt, dass die Komplexe der *trans*-Verbindung stabiler sind als die der entsprechenden *cis*-Verbindung[4]).



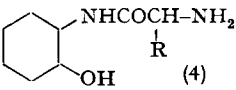
(1)



(2)



(3)



(4)

Diese Beobachtungen haben uns veranlasst, die α-Aminosäure-β'-hydroxyäthylamide (3) ebenfalls mit einer Tetramethylengruppe zu den α-Aminosäure-2-hydroxycyclohexylamiden (4) zu überbrücken, um auch in dieser Reihe die Möglichkeit einer komplexchemischen Prüfung solcher Verbindungen zu gewinnen.

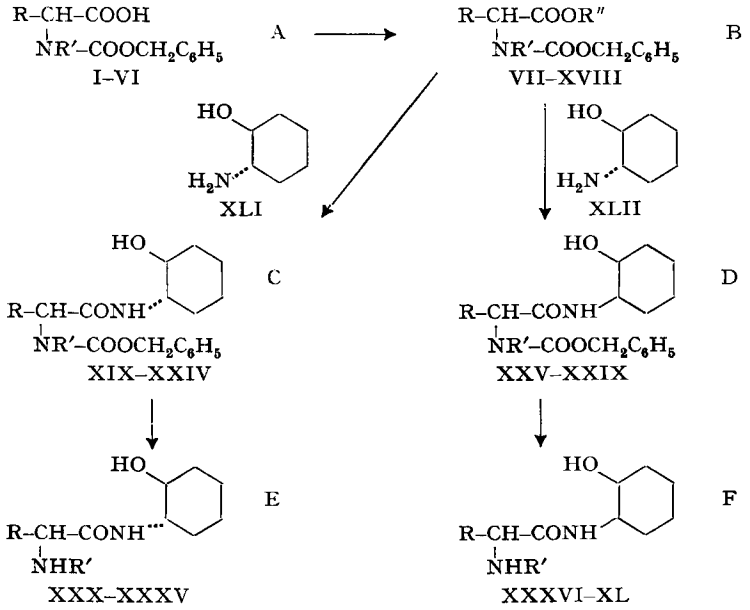
Die α-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide haben wir nach nebenstehendem Reaktionsschema hergestellt.

Die Carbobenzoxyaminosäure-methylester (B) ($R'' = CH_3$) gewannen wir aus den Carbobenzoxyaminosäuren (A) durch Veresterung mit Diazomethan, die entsprechenden Cyanmethylester (B) ($R'' = CH_2CN$) durch Umsetzung der Carbobenzoxyaminosäuren (A) mit Chloracetonitril in Gegenwart von Triäthylamin[5]).

Die Carbobenzoxyamide (C bzw. D) wurden durch Umsetzung der entsprechenden Carbobenzoxyaminosäureester (B) mit *trans*- (XLI)[6]) bzw. *cis*-2-Aminocyclohexanol (XLII)[7]) hergestellt. Zunächst setzten wir die Cyanmethylester mit den Amino-

[1]) D. SCHÄUFELE, B. PRIJS & H. ERLENMEYER, Helv. **38**, 1342 (1955).
[2]) G. SCHWARZENBACH, R. GUT & G. ANDEREGG, Helv. **37**, 937 (1954).
[3]) G. ANDEREGG & G. SCHWARZENBACH, Helv. **38**, 1940 (1955).
[4]) G. SCHWARZENBACH & R. BAUER, Helv. **39**, 722 (1956).
[5]) R. SCHWYZER, B. ISELIN & M. FEURER, Helv. **38**, 69 (1955).
[6]) N. A. B. WILSEN & J. READ, J. chem. Soc. **1935**, 1269.
[7]) G. E. MCCASLAND & D. A. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2190 (1950).

alkoholen bei Zimmertemperatur um. Bei den *trans*-Verbindungen – ausser XXII – erhielten wir Ausbeuten von durchschnittlich 35%, bei allen *cis*-Verbindungen und bei der *trans*-Verbindung XXII jedoch weniger als 5%[8]). Das O-Acetylderivat XLIII des *cis*-Alkohols XLII reagierte überhaupt nicht mehr mit Carbobenzoxyvalin-methylester (XV), weder mit basischem (Triäthylamin) noch mit saurem Katalysator (Essigsäure)[9]).



Carbobenzoxyaminosäuren (A)

I	R = H	R′ = H
II	R = H	R′ = CH_3
III	R = CH_3	R′ = H
IV	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H
V	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H
VI	R = $CH_2CH(CH_3)_2$	R′ = H

Carbobenzoxyaminosäureester (B)

VII	R = H	R′ = H	R″ = CH_3
VIII	R = H	R′ = H	R″ = CH_2CN
IX	R = H	R′ = CH_3	R″ = CH_3
X	R = H	R′ = CH_3	R″ = CH_2CN
XI	R = CH_3	R′ = H	R″ = CH_3
XII	R = CH_3	R′ = H	R″ = CH_2CN
XIII	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H	R″ = CH_3
XIV	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H	R″ = CH_2CN
XV	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H	R″ = CH_3
XVI	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H	R″ = CH_2CN
XVII	R = $CH_2CH(CH_3)_2$	R′ = H	R″ = CH_3
XVIII	R = $CH_2CH(CH_3)_2$	R′ = H	R″ = CH_2CN

[8]) J. Read & W. J. Grubb, J. chem. Soc. **1934**, 1779; vgl. N. Wilson & J. Read, *ibid.* **1935**, 1269.

[9]) R. Schwyzer, M. Feurer & B. Iselin, Helv. **38**, 83 (1955).

trans-Carbobenzoxyaminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (C)

XIX	R = H	R′ = H
XX	R = H	R′ = CH_3
XXI	R = CH_3	R′ = H
XXII	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H
XXIII	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H
XXIV	R = $CH_2CH(CH_3)_2$	R′ = H

cis-Carbobenzoxyaminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (D)

XXV	R = H	R′ = H
XXVI	R = H	R′ = CH_3
XXVII	R = CH_3	R′ = H
XXVIII	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H
XXIX	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H

trans-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (E)

XXX	R = H	R′ = H
XXXI	R = H	R′ = CH_3
XXXII	R = CH_3	R′ = H
XXXIII	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H
XXXIV	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H
XXXV	R = $CH_2CH(CH_3)_2$	R′ = H

cis-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (F)

XXXVI	R = H	R′ = H
XXXVII	R = H	R′ = CH_3
XXXVIII	R = CH_3	R′ = H
XXXIX	R = $CH_2C_6H_5$	R′ = H
XL	R = $CH(CH_3)_2$	R′ = H

Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der NH_2-Gruppe von XLI und XLII beruht wohl auf der sterischen Hinderung durch die Hydroxylgruppe. An Kalotten-Modellen zeigte sich nun, dass die sterische Hinderung in der axial-äquatorialen (*cis*) und in der diäquatorialen *trans*-Konformation etwa gleich gross ist, so dass man bei der *trans*-Verbindung die diaxiale Konformation als reaktive Form annehmen muss.

Zu erwähnen ist, dass man in der *cis*-Reihe durch Erwärmen der Carbobenzoxy-aminosäure-methylester mit dem Aminoalkohol XLII ohne Lösungsmittel auf 90–100° Ausbeuten von durchschnittlich 30% erhält.

Die Abspaltung der Carbobenzoxygruppe (C → E bzw. D → F) wurde nach der ZERVAS'schen Methode[10]) mit 10-proz. Pd-Kohle als Katalysator im H_2-Strom ausgeführt. Die Verbindungen mit «kleinen» Aminosäuren (C_{2-4}) werden hierbei in neutralem Milieu abgespalten, während die Verbindungen mit Leucin und Phenylalanin nur in Gegenwart von Salzsäure decarbobenzoxyliert werden.

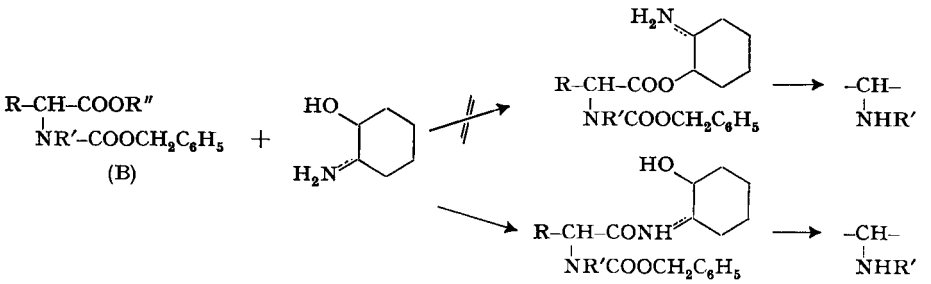
Die Struktur der erhaltenen Verbindungen bedurfte noch einer Aufklärung: Bei der Reaktion der Carbobenzoxyaminosäureester (B) mit den Aminoalkoholen (XLI, XLII) wäre es denkbar, dass statt einer Amidbildung eine Umesterung stattfindet.

Einen Beweis für die Amidstruktur der von uns erhaltenen Verbindungen geben die IR.-Spektren von *trans*- (XXX) und *cis*-N-Glycyl-2-hydroxy-cyclohexylamin (XXXVI) (Fig. 1 und 2)[11]). Beide Spektren zeigen bei 3300 cm^{-1} eine νOH- und bei

[10]) M. BERGMANN & L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).

[11]) Die IR.-Spektren wurden im Labor für Spektralanalyse der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel mit einem PERKIN-ELMER-Double-beam-IR.-Spectrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

1135 cm^{-1} eine νC-O-Bande (Alkoholgruppierung). Das monosubstituierte Amid wird angezeigt durch die ωC-N-Schwingung bei 1620 cm^{-1} und die ωC-N-Schwingung bei 1550 cm^{-1}. Die δN-H-Bande (850 cm^{-1}) weist auf eine Aminogruppe hin. Gegen die Esterstruktur spricht auch das Fehlen der Esterbande zwischen 1700 und 1750 cm^{-1}. Die Unterschiede im Bereich der C–C-Valenzen bei XXX und XXXVI (Skelett-Schwingungen) sind auf die sterische Verschiedenheit der beiden Substanzen zurückzuführen.



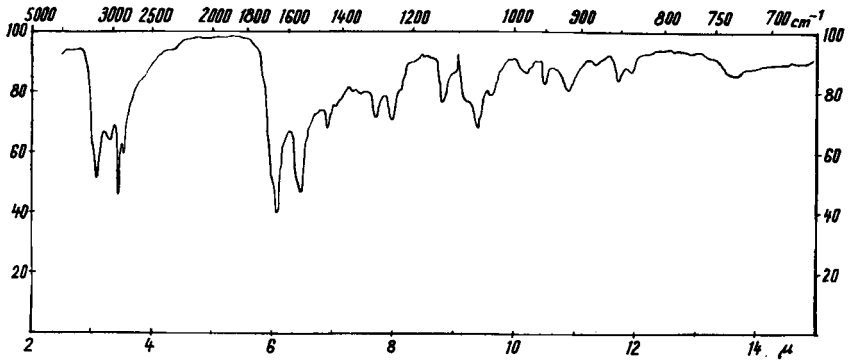


Fig. 1. *IR.-Spektrum von N-Glycyl-*DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXX*) in KBr, c = 0,88 mg, NaCl-Prisma

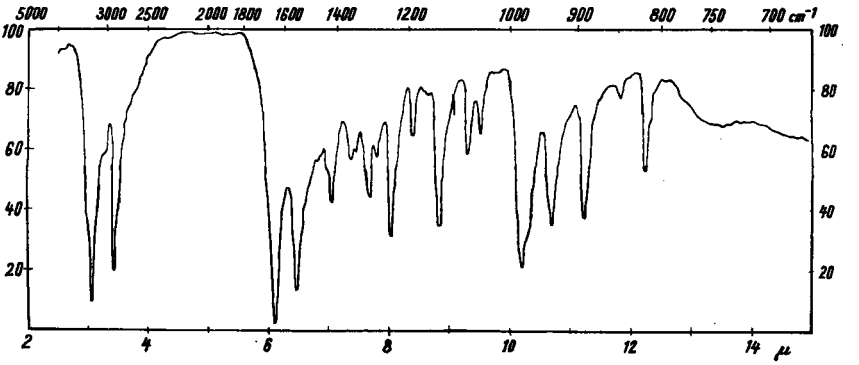


Fig. 2. *IR-Spektrum von N-Glycyl-*DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXXVI*) in KBr, c = 1,10 mg, NaCl-Prisma

Einen weiteren Hinweis für die Amidstruktur gibt die potentiometrische Titration der Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamide (E, F)[12], bei welcher stets der Verbrauch von nur einem Äquivalent HCl ermittelt wurde.

Die erhaltenen Verbindungen (E, F) sind in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwer löslich. Aus äthanolischer Lösung lassen sie sich als Pikrate, Pikrolonate und Oxalate ausfällen. Die Oxalate sind stark hygroskopisch.

Um Unterschiede in der Stabilität der *cis*- und *trans*-α-Aminosäure-2-hydroxy-cyclohexylamid-Komplexe festzustellen, führten wir mit dem *cis*- (XXXVI) und dem *trans*-2-Hydroxy-cyclohexylamid (XXX) des Glycins in Gegenwart von Cu^{2+}, Co^{2+} und Ni^{2+} auf folgende Art Titrationen[12] durch:

10^{-3} Mol von XXX bzw. XXXVI werden in 10 ml 0,1-n. HCl gelöst und mit 0,1-n. KCl-Lösung auf 100 ml verdünnt. Je 20 ml dieser Lösung werden jeweils mit 2 ml einer 10^{-2}-m. $MeSO_4$-Lösung versetzt und mit 0,1-n. NaOH potentiometrisch titriert[13].

Wie aus Fig. 3 ersichtlich ist, beginnt die Komplexbildung mit Cu^{2+} bei pH 4, mit Ni^{2+} bei pH 5 und mit Co^{2+} bei pH 6. Die Stabilität nimmt somit vom Kupfer- über den Nickel- zum Kobalt-Komplex hin ab[14].

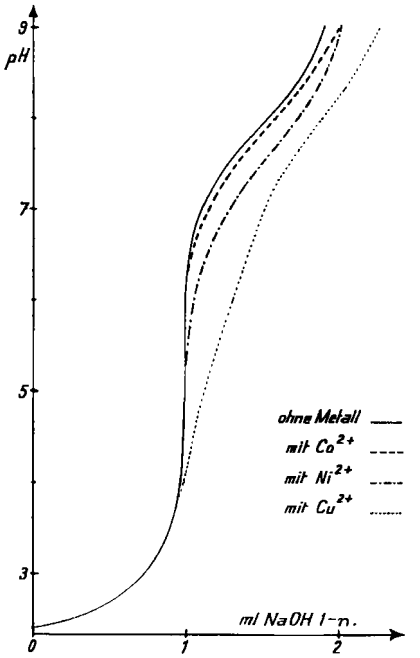


Fig. 3. *Titration von XXX und XXXVI mit NaOH*

Der Verlauf der Titrationskurven der *cis*- und der *trans*-Komplexe ist bis über pH 8,5 praktisch identisch. Die sterische Konfiguration hat daher in diesem Fall keinen Einfluss auf die Komplexstabilität.

[12] Vgl. J. Bjerrum, Metal Ammin Formation in Aqueous Solution, Kopenhagen 1941.

[13] Die pH-Messungen wurden mit einem Potentiometer, Typ 187, der Firma Metrohm, Herisau, ausgeführt.

[14] Vgl. P. Pfeiffer, H. Thielert & H. Glaser, J. prakt. Chem. **152**, 145 (1939).

Experimenteller Teil

1. Carbobenzoxy-aminosäureester (B). – *Carbobenzoxy-sarkosin-methylester (IX).* 22,3 g Carbobenzoxysarkosin (II) in 100 ml Äthanol werden mit ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein farbloses Öl zurück, das im Kugelrohr bei 110–115°/0,005 Torr destilliert wird.

$C_{12}H_{15}O_4N$ Ber. C 60,75 H 6,37 N 5,90% Gef. C 60,80 H 6,38 N 5,95%

Carbobenzoxysarkosin-cyanmethylester (X). 22,3 g II, 19 ml Chloracetonitril und 21 ml Triäthylamin werden in 150 ml abs. Essigester 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wird vom Triäthylamin-hydrochlorid filtriert und das Filtrat mit 2-n. HCl (dreimal 30 ml), 10-proz. $NaHCO_3$-Lösung (dreimal 30 ml) und Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt. Man trocknet und destilliert das Lösungsmittel bei 12 Torr ab. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wird bei 150–155°/0,05 Torr im Kugelrohr destilliert: 20,5 g (78,5%).

$C_{13}H_{14}O_4N_2$ Ber. C 59,53 H 5,38 N 10,68% Gef. C 59,60 H 5,21 N 10,75%

*Carbobenzoxy-*DL-*α-alanin-cyanmethylester (XII).* 4,5 g III, 2,8 ml Triäthylamin und 2,28 ml Chloracetonitril werden in 30 ml Essigester 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Vom Triäthylamin-hydrochlorid wird nach Erkalten filtriert, das Filtrat mit Essigester auf 100 ml verdünnt und wie bei X behandelt. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wird mit heissem Äther-Isopropyläther aufgenommen. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle aus. Aus Äther-Isopropyläther 2,4 g (46%), Smp. 43–44°.

$C_{13}H_{14}O_4N_2$ Ber. N 10,68% Gef. N 10,44%

*Carbobenzoxy-*DL-*phenylalanin-cyanmethylester (XIV).* 5,9 g IV, 2,8 ml Triäthylamin und 2,28 ml Chloracetonitril werden in 30 ml abs. Essigester gelöst und 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Filtration dampft man ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und behandelt wie oben. Aus Äther-Petroläther 4,4 g (65%) XIV, Smp. 93–94°.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$ Ber. N 8,28% Gef. N 8,31%

*Carbobenzoxy-*DL-*valin-cyanmethylester (XVI).* 2,52 g V, 1,4 ml Triäthylamin und 1,14 ml Chloracetonitril werden in 15 ml abs. Essigester 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wird filtriert, mit Essigester auf 150 ml verdünnt und wie oben behandelt. Aus Äther-Petroläther 2,4 g (83%) XVI, Smp. 83–84°.

$C_{15}H_{18}O_4N_2$ Ber. N 9,65% Gef. N 9,66%

2. Trans-Aminosäure-(2-hydroxycyclohexyl)-amide (E). – *N-Carbobenzoxyglycyl-*DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin (XIX).* 2,3 g DL-*trans*-2-hydroxy-cyclohexylamin (XLI) und 2,23 g Carbobenzoxyglycin-methylester (VII) werden in 10 ml Äthanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand mit 250 ml Essigester aufgenommen und mit 2-n. HCl (dreimal 50 ml) ausgeschüttelt. Man wäscht mit Wasser neutral und engt die getrocknete Lösung bis zur beginnenden Kristallisation ein. Aus Essigester 0,8 g (26%), Smp. 111–112°.

$C_{16}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 62,72 H 7,24 O 20,89% Gef. C 62,63 H 7,35 O 21,04%

*N-Glycyl-*DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin (XXX).* 1 g XIX in 50 ml Methanol wird mit 0,1 g 10-proz. Pd-Kohle im offenen Gefäss bis zur Beendigung der CO_2-Entwicklung hydriert. Nach Filtration wird im Vakuum eingedampft. Aus Benzol 0,29 g (89%) XXX, Smp. 145–146°.

$C_8H_{16}O_2N_2$ Ber. C 55,79 H 9,36 O 18,58% Gef. C 55,90 H 9,57 O 18,72%

*N-Carbobenzoxysarkosyl-*DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin (XX).* 5,2 g X und 2,3 g XLI werden in 60 ml Triäthylamin 16 Std. bei 25° geschüttelt. Der erhaltene Niederschlag ergibt aus Methanol-Wasser 2,9 g (45%) farblose Nadeln vom Smp. 108–110°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$ Ber. C 63,73 H 7,55% Gef. C 63,56 H 7,83%

*N-Sarkosyl-*DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid (XXXI).* 3,2 g XX werden in 200 ml Methanol gelöst, mit 10 ml 1-n. HCl und 1 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXX behandelt. Aus Äthanol 1,9 g (85%) XXXI, Smp. 225–227°.

$C_9H_{19}O_2N_2Cl$ Ber. C 48,53 H 8,60 N 12,58% Gef. C 48,52 H 8,42 N 12,64%

*N-(Carbobenzoxy-*DL-*α-alanyl)-*DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin (XXI).* 0,86 g XLI und 1,6 g XII werden in einem Gemisch von 10 ml Triäthylamin und 20 ml Chloroform 24 Std. bei

25° stehengelassen und wie XIX aufgearbeitet. Aus Isopropyläther 0,75 g (38,5%) XXI vom Smp. 132–133°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$ Ber. C 63,73 H 7,55 O 19,98% Gef. C 63,92 H 7,78 O 20,10%

N-DL-α-*alanyl*-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXXII*). 0,75 g XXI in 100 ml Methanol werden mit 0,3 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXX behandelt. Der Rückstand ergibt aus Essigester 0,39 g (91%) farblose Nadeln vom Smp. 169–170°.

$C_9H_{18}O_2N_2$ Ber. C 58,03 H 9,74 N 15,04% Gef. C 57,96 H 9,76 N 15,13%

N-(*Carbobenzoxy*-DL-*phenylalanyl*)-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXII*). 1,15 g XLI und 6,3 g XIII werden 5 Std. auf 90° erwärmt. Das erhaltene braune Öl wird in 150 ml Essigester aufgenommen und wie bei XIX behandelt. Aus Essigester 1,3 g (33%) farblose Nadeln vom Smp. 176–177°.

$C_{23}H_{28}O_4N_2$ Ber. N 7,07% Gef. N 6,83%

N-DL-*Phenylalanyl*-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid* (*XXXIII*). 1,0 g XXII in 300 ml Methanol und 2,5 ml 1-n. HCl werden mit 0,5 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Aus abs. Äthanol 0,6 g (80%) farblose Nadeln, Smp. 185–187°.

$C_{15}H_{23}O_4N_2Cl$ Ber. C 60,29 H 7,76 N 9,38% Gef. C 59,97 H 7,67 N 9,31%

N-(*Carbobenzoxy*-DL-*valyl*)-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXIII*). Nach zweistünd. Stehen von 1,5 g XVI und 1,15 g XLI in 50 ml Triäthylamin beginnt sich ein farbloser Niederschlag abzuscheiden. Man schüttelt 24 Std. und kristallisiert aus Benzol um: 1,48 g (82%) farblose Nadeln vom Smp. 181–182°.

$C_{19}H_{28}O_4N_2$ Ber. C 65,49 H 8,10 O 18,37% Gef. C 65,72 H 8,08 O 18,21%

Bei zweistünd. Erwärmen von 3,5 g XV und 1,15 g XLI auf 90° erhält man 19% XXIII.

N-DL-*Valyl*-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXXIV*). 0,35 g XXIII in 50 ml Methanol werden mit 0,2 g Pd-Kohle versetzt und wie üblich behandelt. Der Rückstand ergibt aus Essigester 0,19 g (88%) farblose Kristalle vom Smp. 170–171°.

$C_{11}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 61,65 H 10,35 N 13,07% Gef. C 61,53 H 10,64 N 13,21%

N-(*Carbobenzoxy*-L-(−)-*leucyl*)-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXIV*). 3,0 g XVIII und 1,7 g XLI werden in 35 ml Triäthylamin 24 Std. stehengelassen. Der farblose Niederschlag ergibt aus Methanol/Wasser 1,2 g (31%) XXIV vom Smp. 202–204°.

$C_{20}H_{30}O_4N_2$ Ber. C 66,27 H 8,34 N 7,73% Gef. C 66,16 H 8,56 N 7,88%

N-(*L*-(−)-*Leucyl*)-DL-trans-*2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid* (*XXXV*). 1,4 g XXIV werden in 200 ml Methanol und 3,9 ml 1-n. HCl gelöst, mit 1,0 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus abs. Äthanol-Äther oder durch Sublimation bei 200°/0,05 Torr gereinigt; 0,62 g (64%), Smp. 225–227°.

$C_{12}H_{25}O_2N_2Cl$ Ber. C 54,43 H 9,52 N 10,58% Gef. C 54,38 H 9,40 N 10,81%

3. Cis-Aminosäure-(2-hydroxy-cyclohexyl)-amide (F). – *N-Carbobenzoxyglycyl*-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXV*). 6,9 g DL-*cis*-2-Hydroxy-cyclohexylamin (XLII) und 9,5 g Carbobenzoxyglycin-methylester (I) werden in 30 ml abs. Äthanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Man destilliert den Alkohol ab, nimmt in ca. 250 ml Essigester auf, schüttelt mit 2-n. HCl (dreimal 50 ml) und Wasser bis zur neutralen Reaktion aus, trocknet und destilliert den Essigester ab. Aus Äther 2,35 g (18%) farblose Kristalle vom Smp. 113–114°. Misch-Smp. mit der *trans*-Verbindung (XIX, Smp. 111–112°): 90–95°.

$C_{16}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 62,72 H 7,24 O 20,89% Gef. C 62,39 H 7,26 O 20,86%

N-Glycyl-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid* (*XXXVI*). 3,6 g XXV in 200 ml Methanol und 11,8 ml 1-n. HCl werden mit 1,5 g 10-proz. Pd-Kohle im offenen Gefäss bis zum Aufhören der CO_2-Entwicklung hydriert. Man filtriert und dampft den Alkohol im Vakuum ab. Durch Umkristallisieren aus Äthanol-Äther oder Sublimation bei 130–135°/0,001 Torr erhält man 2,2 g (89%) XXXVI vom Smp. 182–185°.

$C_8H_{17}O_2N_2Cl$ Ber. C 46,04 H 8,21 O 15,33% Gef. C 46,01 H 8,16 O 15,61%

N-Carbobenzoxysarkosyl-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXVI*). 4,5 g IX und 2,0 g XLII werden 5 Std. auf 90° erwärmt. Das braune Öl wird in 200 ml Essigester aufgenommen und wie bei XXV behandelt. Aus Essigester 2,0 g (32%) XXVI in farblosen Nadeln vom Smp. 101–103°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$ Ber. C 63,73 H 7,55 N 8,74% Gef. C 63,65 H 7,60 N 8,99%

N-Sarkosyl-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid* (*XXXVII*). 1,1 g XXVI werden in 200 ml Methanol und 3 ml 1-n. HCl gelöst, mit 0,5 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXXVI behandelt. Aus abs. Äthanol 0,59 g (88%) Hydrochlorid XXXVII, das mit einer Mol. Äthanol kristallisiert. Smp. 177–179°.

$C_{11}H_{25}O_3N_2Cl$ Ber. N 10,61 Cl 13,29% Gef. N 10,76 Cl 13,38%

N-(Carbobenzoxy-DL-α-*alanyl*)-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXVII*). 3,0 g XLII und 7,5 g XI werden 4 Std. auf 90° erhitzt. Das braune, ölige Reaktionsprodukt nimmt man in 200 ml Essigester auf und behandelt wie oben. Aus Essigester 2 g (24%) XXVII vom Smp. 154–155°.

$C_{17}H_{24}O_4N_2$ Ber. C 63,73 H 7,55 N 8,74% Gef. C 63,97 H 7,38 N 8,63%

N-(DL-α-*Alanyl*)-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXXVIII*). 1,5 g XXVII in 150 ml Methanol werden mit 1,0 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Aus Essigester 0,58 g (66%) XXXVIII, Smp. 103–105°.

$C_9H_{18}O_2N_2$ Ber. C 58,03 H 9,74 N 15,04% Gef. C 57,84 H 9,66 N 15,19%

N-(Carbobenzoxy-DL-*phenylalanyl*)-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXVIII*). 6,3 g XIII und 2,9 g XLII werden 5 Std. auf 90° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird in 200 ml Essigester aufgenommen und wie oben behandelt. Aus Essigester 0,9 g (11,5%) farblose Nadeln vom Doppel-Smp. 90–92°/140–141°.

$C_{23}H_{28}O_4N_2$ Ber. N 7,07% Gef. N 7,05%

*N-*DL-*Phenylalanyl*-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin-hydrochlorid* (*XXXIX*). 0,8 g XXVIII werden in 150 ml Methanol und 2 ml 1-n. HCl gelöst, mit 0,4 g Pd-Kohle versetzt und wie oben behandelt. Aus abs. Äthanol 0,54 g (90%) farblose Blättchen vom Smp. 213–215°.

$C_{15}H_{23}O_2N_2Cl$ Ber. C 60,29 H 7,76 N 9,38% Gef. C 60,24 H 7,63 N 9,25%

N-(Carbobenzoxy-DL-*valyl*)-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XXIX*). 4,3 g XV und 2,0 g XLII werden in 50 ml abs. Äthanol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Essigester aufgenommen und wie bei XXV aufgearbeitet. Aus Methanol-Wasser 2,9 g (52%) XXIX vom Smp. 177–179°.

$C_{19}H_{28}O_4N_2$ Ber. N 8,04% Gef. N 8,19%

N-(DL-*Valyl*)-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XL*). 1,15 g XXIX werden in 150 ml Methanol und 3,3 ml 1-n. HCl gelöst, mit 0,6 g Pd-Kohle versetzt und wie bei XXXVI behandelt. Das stark hygroskopische Hydrochlorid wird durch Behandlung mit einem Ionenaustauscher IR 410 in das freie Amin XL übergeführt. Aus Essigester 0,65 g (90%) farblose Nadeln vom Smp. 146–147°.

$C_{11}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 61,65 H 10,35 N 13,07% Gef. C 61,70 H 10,32 N 12,92%

O-Acetyl-DL-cis-*2-hydroxy-cyclohexylamin* (*XLIII*). In eine Lösung von 12 g DL-*cis*-2-hydroxy-cyclohexylamin (XLII) in 260 ml Eisessig wird unter Rühren bei 20° trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 12-stünd. Stehen giesst man in 1 l trockenen Äther. Der farblose Niederschlag wird aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Das so in Blättchen erhaltene Hydrochlorid schmilzt bei 177–179°. Durch Behandeln mit einem Ionenaustauscher IR 410 erhält man 10,2 g (65%) freies Amin vom Smp. 151–152° (aus Essigester).

$C_8H_{15}O_2N$ Ber. C 61,12 H 9,62 O 20,35% Gef. C 61,21 H 9,78 O 20,26%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT (Drs. H. GYSEL und W. PADOWETZ), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel (E. THOMMEN).

SUMMARY

Cis- and *trans*-2-hydroxycyclohexylamides of α-aminoacids, a new class of potential tridentate chelating agents, have been synthesized. The complexing properties of several of these compounds have been investigated.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel