

LITERATURVERZEICHNIS

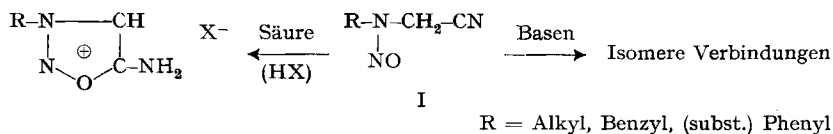
- [1] IX. Mitteilung: L. MAIER, *Helv.* **46**, 2667 (1963).
 [2] L. MAIER, *J. inorg. nucl. Chemistry* **24**, 1073 (1962).
 [3] H. GILMAN & L. D. APPERSON, *J. org. Chemistry* **4**, 162 (1939).
 [4] a) K. ZIEGLER, *Organo-aluminum Compounds*, in *Organometallic Chemistry*, ACS. Monograph Nr. 147, edited by H. ZEISS, Reinhold Publishing Corp., New York 1960, Seiten 242–251, und b) H. JENKNER, *Chemiker-Ztg./Chem. Apparatur* **86**, 527, 563 (1962).
 [5] K. WEYER, Dissertation TH. Aachen, 1956.
 [6] L. I. SACHARKIN & O. J. OCHLOBRYSTIN, *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **116**, 236 (1957); *Izvest. Akad. Nauk SSSR., Abt. chem. Wiss.*, 1958, 1006.
 [7] A. I. RAZUMOV, O. A. MUKHACHEVA, I. V. ZAIKONNIKOVA, N. N. GODOVNIKOV & N. I. RIZ-POLOZHENSKIĖ, *Akad. Nauk SSSR., Trudy 1-oi Konferents. 1955*, 205; *C. A.* **52**, 293e (1958); F. W. HOFFMANN & T. R. MOORE, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 1150 (1958); R. CÖLLN & G. SCHRADER, DBP. 1099535 (1961); G. SCHRADER, DBP. 1114489 (1961); E. SCHEGK, H. H. SCHLÖR & G. SCHRADER, Belg. Pat. 568 845 und 568 698; G. SCHRADER, DBP. 1058055 (1959); H. SCHLÖR & G. SCHRADER, DBP. 1059456 (1959); G. SCHRADER, DBP. 1078125 (1960).
 [8] L. MAIER, *Chem. Ber.* **94**, 3051 (1961) und hierin zitierte Referenzen.
 [9] P. KOMKOV, S. Z. IVIN & K. V. KARAVANOV, *Ž. obšč. Chim. SSSR*, **28**, 2988, 2990 (1958).
 [10] K. ANDRIANOV *et al.* *Ž. obšč. Chim.* **31**, 228 (1961); *C. A.* **55**, 22103d (1962).
 [11] F. JELLINEK & W. VAN DER VEER, Seventh International Conference on Coordination Chemistry, Stockholm und Uppsala, Schweden, Juni 1962, Abstracts of Papers, Seite 230.
 [12] A. M. KINNEAR & E. A. PERREN, *J. chem. Soc.* 1952, 3437.
 [13] R. SCHLIEBS, DPA 1119862 (Dezember 1961).
 [14] W. P. NEUMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **653**, 157 (1962).
 [15] N. MÜLLER, P. C. LAUTERBUR & J. GOLDENSON, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3557 (1956).
 [16] K. MOEDRITZER, L. MAIER & L. C. D. GROENWEGHE, *J. Chem. Eng. Data* **7**, 307 (1962).
 [17] W. KUCHEN & H. BUCHWALD, *Liebigs Ann. Chem.* **652**, 28 (1962).
 [18] G. M. KOSOLAPOFF, *Organophosphorus Compounds*, John Wiley and Sons, Inc., New York 1950, Seite 117.
 [19] L. MAIER, *Helv.* im Druck.

6. Über eine neuartige Basen-katalysierte Umlagerung der Nitroso-Gruppe

von H. U. Daeniker¹⁾

(23. X. 63)

N-Substituierte N-Nitroso-aminoacetonitrile (I) verwandeln sich unter dem Einfluss starker Säuren in Sydnoniminsalze. Im Zusammenhang mit unseren diesbezüglichen Arbeiten^{[1]²⁾} haben wir auch die Reaktion von I mit Basen näher untersucht. Wie wir gefunden haben, findet dabei schon unter milden Bedingungen eine Isomerisierung statt.



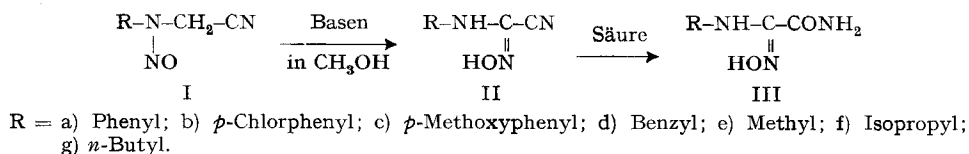
¹⁾ Vorgetragen am 19. IUPAC-Kongress in London, 16. Juli 1963.

²⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 45.

Die Umsetzungen mit Basen wurden in methanolischer Lösung bei Raumtemperatur ausgeführt, wobei man in erster Linie Natriummethoxid verwendete. Die Umlagerungsfähigkeit von I wird im Rahmen der untersuchten Verbindungen durch die Natur von R nicht wesentlich beeinflusst. Die Umlagerungsprodukte sind schwache Säuren und konnten deshalb leicht vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Die Ausbeuten an Rohprodukten (Smp. ca. 10° unter denen der reinen Verbindungen) überstieg in den meisten Fällen 50%. Die reinen Verbindungen wurden in farblosen Kristallen erhalten. Als neutrale Nebenprodukte traten Harze auf, aus denen keine reinen Stoffe gewonnen werden konnten. Mit Kaliumhydroxid als Base (ebenfalls in Methanol) erhielt man neben den Umlagerungsprodukten geringe Mengen N-substituierter N-Nitroso-aminoacetamide und in einem Falle auch das entsprechende Glycin-Derivat.

Aus Sydnominin-salzen entsteht mit Basen in wässriger Lösung bekanntlich I [1]. Verwendet man jedoch Methanol als Lösungsmittel, so ergibt sich mit Basen dasselbe Produktengemisch wie unter diesen Bedingungen aus I.

Im folgenden werden wir zeigen, dass es sich bei diesen Umlagerungsprodukten um N-substituierte α -Isonitroso-aminoacetonitrile (II) handelt. Diese Verbindungen gehören einer kaum bekannten Klasse von Oxalsäure-Derivaten³⁾ an; wir haben deshalb ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften näher untersucht und konnten dabei ihre Strukturen beweisen.



Die Umlagerungsprodukte II sind Säuren mit einem pK_s -Wert zwischen 11 und 12⁴⁾. Die Isonitroso-Gruppe ist Träger der sauren Eigenschaft, die in II wegen der benachbarten, stark elektronenanziehenden Cyan-Gruppe im Vergleich zu anderen Isonitroso-Verbindungen erhöht ist⁵⁾; aus demselben Grunde zeigt II auch keinerlei basischen Charakter, wie er bei Amidoximen sonst gefunden wird.

In den IR.-Spektren der Umlagerungsprodukte II finden sich 2 typische Banden für OH und NH in der 3μ -Region, ferner Banden für $\text{C}\equiv\text{N}$ (um $4,45\mu$) und $\text{C}=\text{N}$ ($6,1$ – $6,2\mu$). Die Protonenresonanzspektren von II zeigen, dass lediglich im Rest R an Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome vorhanden sind, und zwar von gleicher Zahl und Art wie in den R der Ausgangsmaterialien I. Bei IIe ($\text{R} = \text{CH}_3$) findet man z. B. ein Signal bei 2,9 ppm, entsprechend 3 Protonen ($\text{N}-\text{CH}_3$).

Mit Bromwasserstoffsäure in wässrigem Eisessig erhielten wir aus II bei Raumtemperatur die entsprechenden Amide III; eines davon, IIIa, ist schon früher auf völlig anderem Wege hergestellt worden [4]. Die Struktur von III geht aus den analytischen und spektralen Daten eindeutig hervor. Im Gegensatz zu II sind die Verbindungen III amphoter und bilden auch mit Säuren relativ stabile Salze. Dieser Unterschied spiegelt den schwächeren elektronenanziehenden Effekt der Amid-Gruppe verglichen mit dem der Nitril-Gruppe wider.

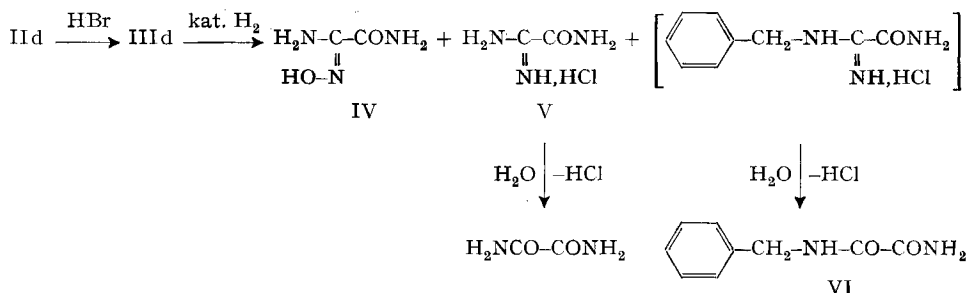
³⁾ Unseres Wissens ist bisher nur das α -Isonitroso-anilino-acetonitril (unser IIa) bekannt geworden, hergestellt durch Kondensation von Anilin mit dem schwer zugänglichen Chlorisonitroso-acetonitril [2].

⁴⁾ Bestimmt in 80-proz. Methylcellosolve. Zum Vergleich: pK_s von Phenol = 12,1.

⁵⁾ α -Oxo- β -isonitroso-phenylpropan [3] ist ebenfalls eine Säure (löslich in wäss. Natronlauge), die jedoch so schwach ist, dass ihr pK_s -Wert in unserer Versuchsanordnung nicht mehr gemessen werden kann.

Ein weitergehender Abbau von II oder III mit Säuren ist nicht gelungen. Gegen Basen ist II recht stabil und wird beispielsweise durch kochendes methanolisches Kaliumhydroxid nicht verändert.

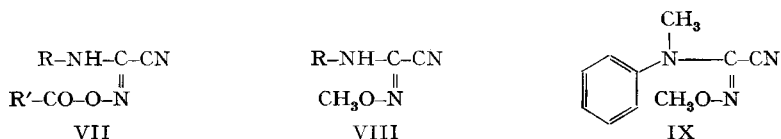
Einen chemischen Beweis für die Struktur von II erbrachte der Abbau von II d (N-Benzyl- α -isonitroso-aminoacetonitril) zu bekannten Verbindungen: II d liess sich mit Bromwasserstoffsäure in wässrigem Eisessig bei Raumtemperatur in guter Ausbeute in N-Benzyl- α -isonitroso-aminoacetamid (III d) überführen. Dieses wurde katalytisch hydriert. In neutraler Lösung liess sich nach Aufnahme von 1 Mol.



Wasserstoff als einziges Reaktionsprodukt das bisher nicht bekannte α -Isonitroso-aminoacetamid (IV) isolieren, das durch reduktive Entbenzylierung von IIId entstanden war und dessen Struktur auf Grund von Analyse und Spektren als gesichert gelten kann. Ein Abbau durch Hydrolyse ist uns allerdings nicht gelungen, da IV unter allen möglichen hydrolytischen Bedingungen stabil ist. Wurde IIId in wässrig-methanolischer Salzsäure erschöpfend hydriert, so erhielt man neben IV noch 2 weitere Reaktionsprodukte: α -Imino-aminoacetamid-hydrochlorid (V) und N-Benzyl-oxamid (VI). Sie sind das Resultat einer reduktiven Entbenzylierung und/oder reduktiven Spaltung der N-O-Bindung der Isonitroso-Gruppe und repräsentieren alle dadurch gegebenen möglichen Kombinationen.

Die Struktur des bisher unbekannten V wurde durch Abbau in das bekannte Oxamid eindeutig bewiesen. Das dritte Hydrierungsprodukt, VI, ist bekannt; das primär entstehende N-Benzyl- α -imino-aminoacetamid-hydrochlorid ist offenbar instabil und gibt durch Hydrolyse VI.

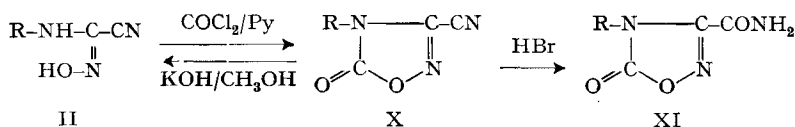
Eine weitere Stütze für die Struktur der Umlagerungsprodukte II liefern deren Derivate. Durch Acylierung von II erhielt man die mono-O-acylierten Produkte VII.



Ihre IR.-Spektren und die Abwesenheit saurer Eigenschaften beweisen, dass die Substitution an der Isonitroso-Gruppe stattgefunden hat. Analoge Acylverbindungen liessen sich auch aus III (zu VII mit CONH_2 statt CN) und IV (zu VII, R = H) herstellen. Mit Dimethylsulfat und Alkali ergaben sich aus II monomethylierte Derivate, VIII. Diese Verbindungen sind wiederum keine Säuren mehr, so dass ohne jeden Zweifel die Isonitroso-Gruppe substituiert wurde. Dies wird überdies besonders schön durch das Protonenresonanzspektrum von VIII, R = CH_3 , demonstriert: wir finden

hier nämlich 2 Signale für je 3 Protonen, bei 3,1 ppm (N-CH₃) und bei 3,9 ppm (O-CH₃). Schliesslich konnte aus α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) durch Umsatz mit Diazomethan die Dimethylverbindung IX erhalten werden, deren Protonenresonanzspektrum neben den Signalen für 5 Phenylprotonen 2 Signale für je 3 Protonen bei 3,0 ppm (N-CH₃) und 4,0 ppm (O-CH₃) zeigt. Zudem findet man im IR.-Spektrum von IX keinerlei Banden im 3 μ -Gebiet, im Gegensatz zu den Spektren von VII und VIII, bei denen dort je eine NH-Bande sichtbar ist.

Eine Substitution beider aktiver Wasserstoffatome in den Umlagerungsprodukten II liess sich auch durch Umsatz mit Phosgen im Pyridin erreichen. Man erhielt dabei die entsprechenden 4-substituierten 3-Cyano-1,2,4-oxadiazolinone-(5) (X). Es sind dies neuartige, auf andere Weise kaum zugängliche Typen von 1,2,4-Oxadiazolinen.



R = a) Phenyl; b) *p*-Chlorphenyl; c) *p*-Methoxyphenyl; d) Benzyl; e) Methyl; f) Isopropyl.

Mit methanolischem Kaliumhydroxid liess sich X leicht wieder in die Ausgangsmaterialien II zurückverwandeln, wobei gleichzeitig Kaliumcarbonat gebildet wurde. Durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure in wässrigem Eisessig bei Raumtemperatur erhielt man unter Halbverseifung der Nitril-Gruppe die entsprechenden 4-substituierten 1,2,4-Oxadiazolinon-(5)-3-carbonsäureamide (XI), die ihrerseits mit Kaliumhydroxid in Methanol zu N-substituierten α -Isonitroso-aminoacetamiden (III) gespalten werden konnten.

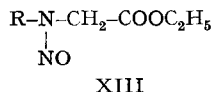
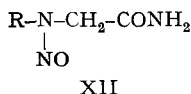
Die leichte und umkehrbare Verwandlung von II in X ist auch insofern von Interesse, als sie für die Isonitroso-Gruppe in II die *syn*-Konfiguration in bezug auf den Substituenten R wahrscheinlich macht.

Die IR.-Spektren von X zeigen keine Banden im 3 μ -Gebiet mehr; die Cyan-Gruppe absorbiert normal bei 4,4 μ , die Carbonylbande ist mit ca. 5,5 μ bemerkenswert tief; in den Spektren von XI ist diese Bande dann um rund 0,1 μ gegen höhere Wellenlängen verschoben, also stark abhängig von der Natur des Substituenten in Stellung 3. Das Protonenresonanzspektrum von X, R = CH₃, zeigt 1 Signal für 3 Protonen bei 3,4 ppm; die Verschiebung dieses Signals nach tieferem Feld im Vergleich zu den Spektren ähnlicher Substanzen (z. B. VIII, R = CH₃ und II, R = CH₃) muss dem Einfluss der Carbonyl-Gruppe zugeschrieben werden. Für die Daten der UV.-Spektren der in bezug auf den heterocyclischen Teil nicht-aromatischen X und XI sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

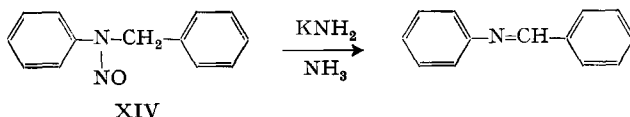
Um die Grenzen und Möglichkeiten dieser neuartigen Basen-katalysierten Umlagerungsreaktion näher kennenzulernen, haben wir sie mit weiteren, ähnlich wie I gebauten Verbindungstypen versucht, allerdings ohne Erfolg.

N-Substituierte N-Nitroso-aminoacetamide (XII) wurden durch Natrium-methylat in Methanol selbst beim Kochen nicht verändert. In der Annahme, dass das durch Ablösung eines Protons aus der Amid-Gruppe gebildete Anion die Bildung eines Carbanions am Methylen-Kohlenstoff (wie wir sehen werden, eine Voraussetzung für die Umlagerung) verhindert, wurden – aber wiederum vergeblich – Bedingungen gewählt, unter denen möglicherweise aus XII ein Dianion gebildet werden könnte, nämlich Kaliumamid in flüssigem Ammoniak[5].

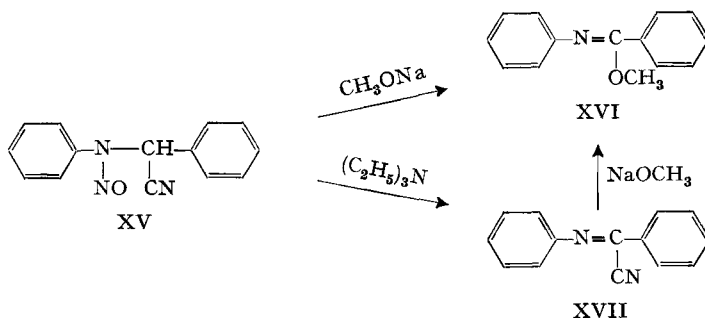
Bessere Aussichten schienen N-substituierte N-Nitroso-glycinester (XIII) zu bieten. Unter verschiedenen Bedingungen erhielten wir mit Basen jedoch lediglich dunkle Harze, aus denen sich in keinem Falle reine Verbindungen gewinnen liessen.



N-Nitroso-N-benzyl-anilin (XIV) ist gegen Natriummethoxid in Methanol beständig. Mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak erfolgt Elimination von untersalpetriger Säure zu Benzalanilin; das erhoffte Umlagerungsprodukt, α -Isonitroso-N-benzylanilin, das als schwache Säure leicht auch in kleinen Mengen isoliert werden könnte, wurde nicht gebildet.



In demselben Sinne, aber noch bedeutend leichter, reagierte α -(N-Nitroso-anilino)-benzylcyanid (XV). Mit methanolischem Kaliumhydroxid erhielt man bei Raumtemperatur neben wenig Benzoesäureanilid in guter Ausbeute das α -Methoxybenzalanilin (XVI)⁶⁾. Dass dabei zuerst untersalpetrige Säure eliminiert und darauf die Cyan-Gruppe durch Methoxid ersetzt wird, konnte durch folgende Versuche wahrscheinlich gemacht werden: Durch Einwirkung von Triäthylamin auf XV in Methanol bei Raumtemperatur erhielt man in guter Ausbeute das bekannte α -Cyano-benzalanilin (XVII)^[6], das sich unter dem Einfluss von Natriummethoxid in Methanol praktisch quantitativ zu XVI umsetzte.

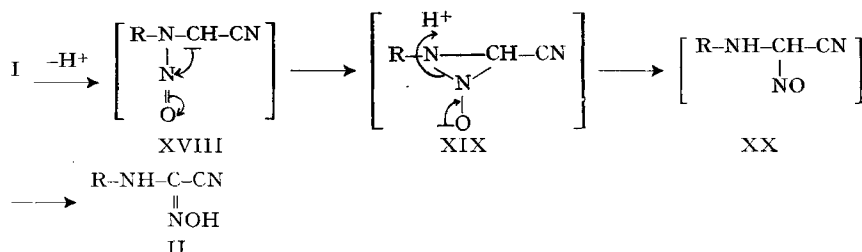


Auf Grund der vorliegenden Resultate lassen sich Vorschläge für die Mechanismen dieser Reaktionen machen. Man darf annehmen, dass die Base in allen Fällen (d.h. mit I, XIV und XV) in einem ersten Schritt ein Proton von der aktivierten Methylen-Gruppe ablöst. Das sich dabei bildende Carbanion XVIII kann auf zwei Arten umgewandelt werden: Erstens, Angriff der negativen Ladung auf die Nitroso-Gruppe unter Bildung des Dreiringes XIX, Öffnung desselben zwischen den beiden Stickstoffatomen unter Anlagerung eines Protons, und Umlagerung der gebildeten Nitroso-

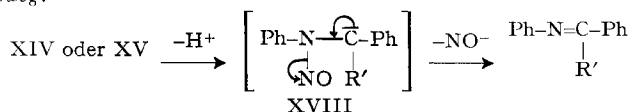
⁶⁾ Der Strukturbeweis für XVI findet sich im experimentellen Teil.

Verbindung XX zu II. Zweitens, Elimination von NO^- unter Ausbildung einer CN-Doppelbindung. Die beiden Wege, durch die sich XVIII weiter umsetzen kann, stehen zweifellos in Konkurrenz zueinander; welcher Weg überwiegt, scheint stark von der Natur des die Methylen-Gruppe aktivierenden Substituenten abzuhängen.

1. Reaktionsweg:



2. Reaktionsweg:



Ph = Phenyl; $\text{R}' = \text{H}$ oder CN.

Die Umlagerung von N-substituierten N-Nitroso-aminoacetonitrilen (I) zu den entsprechenden α -Isonitroso-aminoacetonitrilen (II) demonstriert den 1. Reaktionsweg⁷⁾. Der zweite Reaktionsweg wird durch die Umwandlung von XIV in Benzal-anilin und von XV in XVII illustriert⁸⁾; die Bildung von XVI aus XVII erfolgt durch Ersatz der Cyan-Gruppe durch Methoxid.

Die weitere Möglichkeit der intermediären Bildung von Methylnitrit und N-substituierten Aminoacetonitrilen aus I und der anschliessenden Umsetzung dieser beiden Fragmente zu II scheint uns aus folgenden Gründen unwahrscheinlich: Erstens sollte man dann beim Umsatz von XII mit Basen nicht Ausgangsmaterial, sondern zum mindesten ein Entnitrosierungsprodukt von XII, d. h. ein N-substituiertes Aminoacetamid erhalten. Zweitens konnten wir bei der Behandlung von Anilinoacetonitril mit Amylnitrit und Natriummethoxid in Methanol lediglich Ausgangsmaterial und keine Spur von IIa isolieren.

Zum Schluss möchten wir die eingangs stehende Bemerkung, dass die vorliegenden Untersuchungen im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Sydnonimine ausgeführt wurden, spezifizieren.

N-Acyl-3-phenyl-sydnonimin wird durch Natriummethoxid in Methanol bei Raumtemperatur in 1-Phenyl-4-hydroxy-1,2,3-triazol übergeführt[8]. Wir haben damals bemerkt, dass die Triazol-Bildung mit keinem der möglichen Verseifungsprodukte von N-Acyl-3-phenyl-sydnonimin (3-Phenylsydnonimin, N-Phenyl-N-

⁷⁾ Die Bildung von II aus I ist auch über die intermediäre Bildung eines Imens (= Nitren) formulierbar, ähnlich wie bei dem für die NEBER-Umlagerung bewiesenen Mechanismus (siehe [7]). Die vorliegenden Daten gestatten es nicht, diesen oder unseren «1. Reaktionsweg» zu bevorzugen. – Ich danke Herrn PD Dr. E. F. JENNY für den freundlichen Hinweis auf diese Möglichkeit.

⁸⁾ Es ist unwahrscheinlich, dass diese SCHIFF'sche Base Zwischenprodukt zur Bildung von II ist, denn, wenn schon, würde eine Addition an die Doppelbindung wohl eher durch das in grossem Überschuss vorhandene Methoxid und nicht durch NO^- zustande kommen, wie dies übrigens die Umsetzung von XV zu XVI zeigt.

nitroso-aminoacetonitril und N-Phenyl-N-nitroso-aminoacetamid) stattfindet. Durch die vorliegende Arbeit wird dies experimentell bestätigt.

Bei der Behandlung von N-Acetyl-3-*n*-butyl-sydnonimin mit Basen wurde unter anderem ein damals nicht näher identifiziertes Abbauprodukt der Bruttoformel $C_6H_{11}ON_3$ erhalten⁹⁾. Wir konnten nun feststellen, dass es sich dabei um N-*n*-Butyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (IIg) handelt, das zweifellos durch Verseifung der Acetyl-Gruppe unter Bildung von 3-*n*-Butyl-sydnonimin und Umlagerung des daraus entstehenden N-*n*-Butyl-N-nitroso-aminoacetonitrils entstanden ist.

Herrn Dr. J. DRUEY, unter dessen Leitung diese Arbeit ausgeführt wurde, danken wir für sein stetes Interesse.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa). – a) Aus N-Nitroso-anilinoacetonitril (Ia) mit Natrium-methylat in Methanol: Zur Lösung von 40 g Natrium in 1 l Methanol gab man bei 25° 100 g Ia [1] und liess die erhaltene dunkle Lösung 5 Std. stehen. Darauf wurde sie im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Rückstand löste man mit 500 ml Wasser, wusch 2mal mit je 200 ml Chloroform¹¹⁾, das seinerseits 1mal mit 100 ml Wasser gewaschen wurde. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden darauf mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach einigem Stehen bei 0° wurden die ausgefallenen Kristalle abgenutscht, mit etwas Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die erhaltenen 74,7 g rotbraunen Kristalle vom Smp. 132–135° wurden in 400 ml heissem Chloroform gelöst. Man entfärbte die dunkle Lösung mit Norit und erhielt nach Abkühlen auf –10°, Abnutschen und Trocknen 48,8 g farblose Nadeln vom Smp. 141–144° (Zers.)³⁾. Durch weiteres Umlösen aus Chloroform oder Wasser (50fache Menge) wurde der Smp. nicht mehr verändert. Das IR.-Spektrum in Nujol zeigte Banden bei 2,89 μ (OH); 3,04 μ (NH); 4,43 μ (C $\equiv$ N) und 6,13 μ (C=N). Das UV.-Spektrum in Feinsprit wies ein Maximum bei 273 m μ (ϵ = 11900) auf. In 80-proz. Methylcellosolve zeigte die Verbindung einen pK_s -Wert von 11,1. $MG_{ber.}$ = 161,17; $MG_{gef.}$ = 164,5.

$C_8H_7O_3N$ Ber. C 59,61 H 4,38 N 26,08% Gef. C 59,35 H 4,37 N 25,96%

b) Aus N-Nitroso-anilinoacetonitril (Ia) mit Kaliumhydroxid in Methanol: Zur Lösung von 80 g Kaliumhydroxid in 800 ml Methanol gab man 80 g Ia [1]. Nach 5stdg. Stehen bei 25° wurde die klare rote Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand wie bei a) zwischen Chloroform (Teil A) und Wasser (Teil B) verteilt.

Teil A: Nach Trocknen und Eindampfen erhielt man 10 g ölige Kristalle, aus denen sich durch 5maliges Umlösen aus Isopropanol eine kleine Menge farbloser Kristalle vom Smp. 148–150° gewinnen liess, die mit authentischem N-Nitroso-anilinoacetamid¹²⁾ identisch waren.

Teil B: Die wässrigen Schichten wurden mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach einigem Stehen bei 0° nutschte man ab und erhielt nach dem Trocknen 57 g etwas schmierige dunkle Kristalle vom Smp. ca. 130°. Man kochte sie mit 120 ml Chloroform auf und nutschte den bei 0° unlöslichen Teil ab: 34 g rötliche Kristalle, Smp. 140°. Durch Lösen in 1 l Wasser, Entfärben mit Norit und Stehenlassen bei 0° erhielt man nach Abnutschen und Trocknen 24,7 g farblose Kristalle, identisch mit dem nach a) erhaltenen α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa).

⁹⁾ Siehe l. c. [8], S. 2448 (Tabelle 4, 1. Spalte und Fussnote 21) und S. 2456.

¹⁰⁾ Wir danken Herrn P. SALADIN für seine initiative und fleissige Mithilfe. – Alle Smp. sind unkorrigiert. Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. PADOWETZ durchgeführt. Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-Kernresonanzspektrographen A-60 aufgenommen, mit einer Benzolkapillare als Standard (Benzol = 6,42 ppm; Tetramethylsilan = 0 ppm); die Diskussion der Spektren verdanken wir Herrn Dr. R. ZÜRCHER.

¹¹⁾ Die getrocknete Chloroformschicht ergab nach Eindampfen einen dunklen harzigen Rückstand, aus dem sich keine reine Verbindung gewinnen liess.

¹²⁾ Vgl. Lit. in [8] (S. 2457, Fussnote 31).

c) Aus 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid: Zur Lösung von 100 g Kaliumhydroxid in 1 l Methanol gab man 100 g 3-Phenylsydnonimin-hydrochlorid [1] und rührte die erhaltene Suspension 5 Std. bei 25°. Man verdampfte darauf zur Trockne und arbeitete gemäss a) auf. Es wurden 47 g rohes α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) erhalten, aus denen sich durch Umlösen aus 700 ml Chloroform 25,5 g der reinen Verbindung gewinnen liessen.

α -Isonitroso-p-chloranilino-acetonitril (IIb): Man verfuhr wie bei der Herstellung von α -Isonitroso-anilinoacetonitril unter a) und erhielt aus 23 g N-Nitroso-p-chloranilino-acetonitril (Ib) [1] 15,2 g rohes IIb vom Smp. 136–142°, das durch mehrmaliges Umlösen aus Chloroform/Petroläther 6 g reine Verbindung vom Smp. 151–153° (Zers.) ergab. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,92 μ (OH); 3,12 μ (NH); 4,43 μ (C $\equiv$ N); 6,07 μ (C=N).

$C_8H_6ON_3Cl$ Ber. C 49,12 H 3,09% Gef. C 49,58 H 3,10%

α -Isonitroso-p-methoxyanilino-acetonitril (IIc): Herstellung wie für α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) gemäss a). Aus 60,8 g N-Nitroso-p-methoxyanilino-acetonitril (Ic) [1] erhielt man 32,8 g rohes IIc als braune Kristalle vom Smp. 154–157°, aus denen sich durch 3maliges Umlösen aus Isopropanol 21,2 g der reinen, farblosen Verbindung vom Smp. 157–158° (Zers.) ergaben. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,89 μ (OH); 3,06 μ (NH); 4,44 μ (C $\equiv$ N); 6,14 μ (C=N).

$C_9H_9O_2N_3$ Ber. C 56,54 H 4,75% Gef. C 56,45 H 4,81%

α -Isonitroso-N-benzyl-aminoacetonitril (II d): Zur Lösung von 56 g Natrium in 2 l Methanol gab man 216,8 g N-Nitroso-N-benzyl-aminoacetonitril (Id) [1]. Nach 5stdg. Stehen bei Raumtemperatur verdampfte man die klare Lösung zur Trockne und verteilte den Rückstand zwischen Wasser und Chloroform. Durch Ansäuern der wässrigen Schicht fiel ein Öl an, das rasch kristallisierte. Man kühlte auf 0°, nutschte ab und wusch mit etwas Wasser nach. Nach dem Trocknen ergaben sich 100,5 g schwach braune Kristalle, Smp. = 90–93°. Durch Umlösen aus Äther (300 ml) Petroläther (500 ml) erhielt man 81,0 g II d als fast farblose Kristalle vom Smp. 93–95°. Aus der 70fachen Menge heissem Wasser kristallisierte die Verbindung in farblosen Blättchen vom gleichen Smp. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,76 μ (OH); 2,89 μ (NH); 4,42 μ (C $\equiv$ N); 6,11 μ (C=N). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 255 m μ (ϵ = 8900).

$C_9H_9ON_3$ Ber. C 61,70 H 5,18% Gef. C 61,98 H 5,44%

α -Isonitroso-N-methyl-aminoacetonitril (IIe): Zur Lösung von 70 g Natrium in 2 l Methanol gab man 168,9 g N-Nitroso-N-methyl-aminoacetonitril (Ie) [1]. Nach 5stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde die klare Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den öligen Rückstand löste man mit 500 ml Wasser und wusch 2mal mit je 200 ml Chloroform. Die wässrigen Auszüge wurden mit konz. Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kochte man 5mal mit je 500 ml Chloroform aus und verdampfte diese Auszüge zur Trockne: 52,7 g braune Kristalle, Smp. 152–154° (Zers.). Durch nochmaliges Umlösen aus Wasser erhielt man 20 g IIe als farblose Nadeln vom Smp. 155–157° (Zers.). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,93 μ (OH); 3,12 μ (NH); 4,42 μ (C $\equiv$ N); 6,01 μ (C=N). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 255 m μ (ϵ = 8300). NMR.-Spektrum in D₂O: 1 Signal für 3 Protonen bei 2,85 ppm (N-CH₃); 1 Signal bei 4,65 ppm für H₂O/NH/OH/DHO.

$C_8H_5ON_3$ Ber. C 36,36 H 5,09% Gef. C 36,27 H 5,30%

α -Isonitroso-N-isopropyl-aminoacetonitril (II f): Zur Lösung von 30 g Natrium in 650 ml Methanol gab man 75 g N-Nitroso-N-isopropyl-aminoacetonitril (If) [1]. Nach 3stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde die klare Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löste man in 300 ml Wasser, wusch 3mal mit je 200 ml Chloroform und wusch dieses mit 200 ml Wasser nach. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden angesäuert und 3mal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Diese Extrakte wusch man 1mal mit Wasser, trocknete und verdampfte zur Trockne. Der Rückstand (44,4 g gelbe Kristalle) wurde in 600 ml heissem Wasser gelöst. Man entfärbte mit Aktivkohle und kühlte auf 0° ab: 34,2 g II f in farblosen Kristallen vom Smp. 117–119°. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,82 μ (OH); 2,96 μ (NH); 4,42 μ (C $\equiv$ N); 6,14 μ (C=N). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 255 m μ (ϵ = 8300).

$C_9H_9ON_3$ Ber. C 47,23 H 7,13% Gef. C 47,42 H 7,19%

α -Isonitroso-N-n-butyl-aminoacetonitril (II g): Zur klaren Lösung von 15 g Kaliumhydroxid in 150 ml Methanol gab man 15 g N-Nitroso-N-n-butyl-aminoacetonitril (Ig) [1] und liess die ent-

standene rote Lösung 5 Std. bei Raumtemperatur stehen. Darauf verdampfte man im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand verteilte man zwischen Chloroform (Teil A) und Wasser. Die wässrige Schicht wurde stark angesäuert, wobei ein Öl ausfiel. Durch Aufnehmen in Chloroform, Trocknen und Eindampfen erhielt man 6,2 g ölige Kristalle. Diese wurden zwischen Chloroform (Teil B) und 10% wäss. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (Teil C) verteilt.

Teil A: Durch Trocknen und Eindampfen erhielt man 7,3 g ölige Kristalle, die mit 50 ml Äther vermischt und bei 0° stehengelassen wurden. Die Kristalle wurden abgenutscht (2 g) und 3mal aus Isopropanol umgelöst. Man erhielt farblose Kristalle vom Smp. 81–83°, die sich als identisch mit authentischem *N-Nitroso-N-n-butyl-aminoacetamid* [8] erwiesen.

Teil B: Durch Trocknen und Eindampfen erhielt man 2,5 g ölige Kristalle, die 3mal aus Wasser umgelöst wurden; es ergab sich IIg als farblose Kristalle vom Smp. 77–78°, in jeder Beziehung identisch mit einem früher aus *N-Acetyl-3-n-butyl-sydnominin* mit Basen erhaltenen Abbauprodukt⁹⁾. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,81 μ (OH); 2,93 μ (NH); 4,45 μ (C $\equiv$ N); 6,11 μ (C=N). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 256 m μ (ϵ = 8500). pK_s Bestimmung in 80-proz. Methylcellosolve: pK_s = 11,88.

$C_8H_{11}ON_3$ Ber. C 51,04 H 7,85% Gef. C 51,11 H 7,96%

Teil C: Man stellte sauer und extrahierte mit Chloroform. Nach Trocknen und Eindampfen erhielt man 1 g Kristalle, die 3mal aus Äther-Petroläther umgelöst wurden. Es ergab sich *N-Nitroso-N-n-butyl-glycin* vom Smp. 57–58°, identisch mit einem authentischen Vergleichspräparat [9].

α -Isonitroso-anilinoacetamid (IIIa): Man liess 4,8 g α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) mit 50 ml 30-proz. Bromwasserstoffsäure in Eisessig und 1 ml Wasser bei Raumtemperatur stehen. Innert einer Std. ergab sich eine klare Lösung, darauf erfolgte Kristallabscheidung. Nach 2 Std. kühlte man stark ab, nutschte ab und erhielt 4 g Kristalle (rohes Hydrobromid von IIIa). Ihre wässrige Lösung (pH = 1) wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach längerem Stehen bei 0° erhielt man schwach gelbliche Kristalle, Smp. 173–175°; 3maliges Umlösen aus Isopropanol ergab 1 g IIIa als farblose Kristalle von Smp. 187–188° (Zers.) [4]. IR.-Spektrum in Nujol: Amid-CO bei 5,98 μ ; (C=N) bei 6,11 μ .

$C_8H_9O_2N_3$ Ber. C 53,62 H 5,06 N 23,45% Gef. C 53,45 H 5,04 N 23,53%

α -Isonitroso-N-benzyl-aminoacetamid (IIId): Ein Gemisch von 35 g α -Isonitroso-N-benzyl-aminoacetonitril (IIc) und 350 ml 30-proz. Bromwasserstoffsäure in wenig Wasser enthaltendem Eisessig rührte man bei Raumtemperatur, wobei sich innerhalb 30 Min. eine klare Lösung bildete, die anschliessend langsam in eine dichte Kristallsuspension überging. Man liess über Nacht stehen, nutschte ab und löste die Kristalle aus Isopropanol (250 ml)/Äther (600 ml) um: 29,6 g α -Isonitroso-N-benzyl-aminoacetamid-hydrobromid in farblosen Kristallen vom Smp. 159–160° (Zers.).

$C_9H_{12}ON_3Br$ Ber. Br 30,96% Gef. Br 29,00%

Diese Kristalle wurden mit 100 ml Wasser versetzt, wobei sofortige Lösung eintrat (pH = 1), anschliessend sich jedoch rasch Kristalle abschieden. Man neutralisierte mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, kühlte ab und nutschte darauf ab. Die Kristalle wurden aus 150 ml Isopropanol umgelöst, und man erhielt 18 g IIId als farblose Nadeln vom Smp. 159–160°. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,91/3,0/3,09 μ (NH, OH); 5,95 μ (C=O); 6,07 μ (C=N).

$C_9H_{11}O_2N_3$ Ber. C 55,95 H 5,74 N 21,75% Gef. C 55,90 H 6,51 N 21,77%

Hydrogenolytischer Abbau von α -Isonitroso-N-benzyl-aminoacetamid (IIId). – a) In neutralem Milieu: 2 g IIId wurden in 50 ml Feinsprit unter Zusatz von 0,5 g Palladiumkohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol-Äq. Wasserstoff (4 Std.) wurde die Lösung filtriert und eingedampft: 1,2 g farblose Kristalle vom Smp. 160–162°. Durch mehrmaliges Umlösen aus Wasser erhielt man α -Isonitroso-aminoacetamid (IV) in farblosen Kristallen vom Smp. 166–168° (Zers.). IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,85/2,89/2,94/2,97/3,16 μ (OH, NH); 6,01 μ (C=O); 6,03 μ (C=N). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 254 m μ (ϵ = 4250); NMR.-Spektrum in D₂O: da alle H gegen D austauschbar sind, ergibt sich ein Spektrum, das aussieht wie dasjenige von D₂O + HDO.

$C_2H_5O_2N_3$ Ber. C 23,30 H 4,89 N 40,77% Gef. C 23,38 H 5,11 N 40,34%

Die Verbindung ist sehr gut löslich in Wasser (pH = 7) und lässt bei der pK-Bestimmung in 80-proz. Methylcellosolve kein Puffergebiet erkennen. Mit Ferrichlorid-Lösung erhält man eine starke, tief rotbraune Färbung.

O-Acetyl-Derivat von IV: Mit Pyridin/Acetanhydrid erhielt man bei Raumtemperatur nach üblichen Methoden das farblose *O*-Monoacetyl-Derivat von IV, das nach Umlösen aus Isopropanol bei 155–157° schmolz. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,87/2,96/3,04 μ (NH; OH); 5,70 μ (Acetyl-CO); 5,82 μ (Amid-CO); 6,07 μ (C=N). NMR.-Spektrum in D₂O: 1 Signal entsprechend 3 Protonen bei 2,13 ppm. Zu 2% löslich in Wasser, pH = 7.

C₄H₇O₃N₃ Ber. C 33,10 H 4,86 O-Acetyl 10,36% Gef. C 32,93 H 5,01 O-Acetyl 11,05%

b) *Unter sauren Bedingungen*: 10 g IIId wurden in 150 ml Methanol und 55 ml 1N Salzsäure gelöst und nach Zusatz von 1 g Palladiumkohle unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 0,836 Mol-Äq. Wasserstoff stand die Hydrierung still (4 Std.). Die filtrierte Lösung hinterliess nach dem Eindampfen farblose Kristalle, die in 50 ml heissem Methanol gelöst wurden. Der bei 0° auskristallisierte Teil (Teil A) wurde abgenutscht. Das Filtrat verdampfte man zur Trockne und trennte den kristallinen Rückstand in Wasserunlösliches (Teil B) und Wasserlösliches (Teil C) auf.

Teil A: 1,2 g schwach graue Kristalle, die, aus 150 ml Isopropanol umgelöst, α -Imino-amino-acetamid-hydrochlorid (V) in farblosen Kristallen ergaben, die ab 160° sublimierten, sich ab 190° langsam zersetzen und ohne Schmelzen bei 250° vollständig sublimiert waren; sehr gut wasserlöslich, pH = 2–3.

C₂H₆ON₃Cl Ber. C 19,44 H 4,90 N 34,01 Cl 28,70%
Gef. „ 19,92 „ 4,84 „ 33,50 „ 28,53%

Eine wässrige Lösung dieser Substanz wurde durch eine Säule eines schwach basischen Ionenaustauschers filtriert. Das Eluat verdampfte man zur Trockne und löste den kristallinen Rückstand aus Wasser um. Man erhielt Oxamid als farblose Kristalle, bis 300° nicht geschmolzen, aber vollständig sublimiert, gemäss IR.-Spektrum identisch mit einer authentischen Probe.

C₂H₄ON₂ Ber. C 27,27 H 4,58% Gef. C 27,22 H 4,52%

Teil B: Wenig farblose Kristalle; durch Umlösen aus Wasser erhielt man VI vom Smp. 217–218° (sublimiert), gemäss Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit authentischem *N*-Benzyl-oxamid.

C₉H₁₀O₂N₂ Ber. C 60,66 H 5,66% Gef. C 61,09 H 5,73%

Teil C: 1,2 g Kristalle; durch 2maliges Umlösen aus 10 ml Wasser erhielt man α -Isonitroso-aminoacetamid (IV), identisch mit der gemäss a) erhaltenen Verbindung.

O-Acetyl-*N*-isopropyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (VII, R = Isopropyl; R' = CH₃): 2,5 g *N*-Isopropyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (II f) wurden in einem Gemisch von 10 ml abs. Pyridin und 25 ml Acetanhydrid bei Raumtemperatur gelöst. Nach 1 Tag wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Der kristalline Rückstand wurde 2mal aus Äther umgelöst: 1,5 g VII (R = *i*-Pr, R' = CH₃), Smp. 88–90°. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,90 μ (NH); 4,44 μ (C $\equiv$ N); 5,61 μ (CO); 6,17 μ (C=N) und 8,39 μ (δ (OAc)).

C₇H₁₁O₂N₃ Ber. C 49,69 H 6,55% Gef. C 49,70 H 6,70%

O-Acetyl-*N*-benzyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (VII, R = Benzyl, R' = CH₃): 12 g *N*-Benzyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (II d) wurden in 50 ml abs. Pyridin und 100 ml Acetanhydrid gelöst. Nach 1 Tag wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand 2mal aus 100 ml Isopropanol umgelöst: 9,8 g VII (R = Benzyl, R' = CH₃) in farblosen Kristallen vom Smp. 108–109°. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,92 μ (NH); 4,44 μ (C $\equiv$ N); 5,57 μ (CO); 6,14 μ (C=N); 8,45 μ (δ (OAc)).

C₁₁H₁₁O₂N₃ Ber. C 60,82 H 5,10% Gef. C 60,05 H 5,10%

O-Benzoyl- α -isonitroso-anilinoacetonitril (VII, R = R' = Phenyl): Zur Lösung von 8 g α -Isonitroso-anilinoacetonitril (II a) in 60 ml 1N Natronlauge tropfte man bei 0–5° 8,5 g Benzoylchlorid und rührte die erhaltene Suspension anschliessend 1 Std. bei 5°. Darauf wurde abgenutscht, mit kaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet: 13,4 g Kristalle, Smp. 161–163°. Durch zweimaliges Umlösen aus je 100 ml Alkohol erhielt man 9,3 g reines VII (R = R' = C₆H₅) in farblosen Kristallen vom Smp. 167–168°. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,91 μ (NH); 4,42 μ (C $\equiv$ N); 5,67 μ (CO); 6,18 μ (C=N).

C₁₅H₁₁O₂N₃ Ber. C 67,91 H 4,18% Gef. C 67,82 H 4,39%

O-Acetyl-*N*-benzyl- α -isonitroso-aminoacetamid: 2 g *N*-Benzyl- α -isonitroso-aminoacetamid (III d) wurden mit 5 ml abs. Pyridin und 20 ml Acetanhydrid 5 Min. auf 70° erwärmt und darauf stark

abgekühlt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgenutscht und zweimal aus 25 ml Isopropanol umgelöst: 2 g farblose Blättchen, Smp. 146–149°. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,91/2,97/3,03 μ (NH, NH₂); 5,71 μ (Acetyl-CO); 5,84 μ (Amid-CO); 6,08 μ (C=N).

$C_{11}H_{13}O_3N_3$ Ber. C 56,16 H 5,57 N 17,86% Gef. C 56,24 H 5,56 N 17,91%

O-Methyl- α -isonitroso-anilinoacetonitril (VIII, R = Phenyl): Zur Lösung von 0,5 g Natrium in 50 ml abs. Alkohol gab man 3,2 g α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) und anschließend 2,6 g Dimethylsulfat, kochte 2 Std. unter Rückfluss und verdampfte zur Trockne. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, zweimal mit verd. Natronlauge und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen verblieben 1,8 g Kristalle, die dreimal aus Isopropanol umgelöst wurden: 0,6 g VIII (R = Phenyl) in schwach gelblichen Nadeln, Smp. 99–101°. Unlöslich in verd. Natronlauge. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,91 μ (NH); 4,43 μ (C $\equiv$ N); 6,22 μ (C=N). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 276 m μ (ϵ = 11850). NMR.-Spektrum in CDCl₃: 1 Signal für 3 Protonen bei 4,0 ppm (O-CH₃), 5 arom. Protonen um 7,2 ppm.

$C_9H_9ON_3$ Ber. C 61,70 H 5,18% Gef. C 61,54 H 5,23%

O,N-Dimethyl- α -isonitroso-anilinoacetonitril (IX): Man versetzte 8 g α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung und dampfte die klare Lösung nach 4stdg. Stehen bei Raumtemperatur ab. Der Rückstand kristallisierte aus 50 ml Äther und gab 2 g gelbliche Kristalle vom Smp. 55–75°. Durch dreimaliges Umlösen aus Äther erhielt man reines IX vom Smp. 93–94°. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: 3 μ -Region leer; Banden bei 4,50 μ (C $\equiv$ N) und 6,23 μ (C=N). NMR.-Spektrum in CDCl₃: 1 Signal für 3 Protonen bei 3,3 ppm (N-CH₃), 1 Signal für 3 Protonen bei 4,0 ppm (O-CH₃), 5 Phenylprotonen um 7,2 ppm.

$C_{10}H_{11}ON_3$ Ber. C 63,47 H 5,86 N 22,21% Gef. C 63,42 H 5,91 N 22,26%

N,O-Dimethyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (VIII, R = CH₃): Zur Lösung von 0,5 g Natrium in 50 ml abs. Alkohol gab man 2 g N-Methyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (IIe) und 2,6 g Dimethylsulfat und kochte 2 Std. unter Rückfluss. Nach dem Eindampfen im Vakuum löste man den Rückstand mit Chloroform, wusch mit Wasser und verdampfte nach dem Trocknen zur Trockne. Man erhielt 2 g Kristalle VIII (R = CH₃), die dreimal aus Äther umgelöst wurden: gelbliche Nadeln vom Smp. 140–141°. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: Banden bei 2,95 μ (NH); 4,46 μ (C $\equiv$ N) und 6,20 μ (C=N). NMR.-Spektrum in CDCl₃: 1 Signal für 3 Protonen bei 3,1 ppm und 1 Signal für 3 Protonen bei 3,9 ppm.

$C_8H_7ON_3$ Ber. C 42,47 H 6,24% Gef. C 42,47 H 6,51%

3-Cyano-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on (Xa): Zur Lösung von 3,2 g α -Isonitroso-anilinoacetonitril (IIa) in 20 ml abs. Pyridin tropfte man bei 0° unter Rühren 12 g einer 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol, rührte 1 Std. bei Raumtemperatur und 2½ Std. bei 60–70°, kühlte ab, versetzte mit 150 ml Chloroform und 100 ml Wasser und nutschte von wenig Ungelöstem ab. Die Schichten des 2phasigen Filtrats wurden getrennt und je einmal mit Chloroform, bzw. Wasser nachgewaschen. Die Chloroformauszüge wurden getrocknet, zur Trockne eingedampft und bei 50° im Vakuum von Pyridin befreit. Es ergaben sich 4 g krist. Rückstand vom Smp. 135–137°. Durch zweimaliges Umlösen aus Isopropanol erhielt man 3,2 g reines Xa vom Smp. 137–138° in schwach gelblichen Kristallen. IR.-Spektrum in Methylenchlorid: 3 μ -Region leer; Banden bei 4,41 μ (C $\equiv$ N); 5,52 μ (CO). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 245 m μ (ϵ = 4200).

$C_9H_5O_2N_3$ Ber. C 57,76 H 2,69% Gef. C 57,88 H 3,09%

Verbindungen Xb bis Xf: siehe Tabelle S. 44.

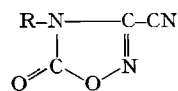
4-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on-3-carbonsäureamid (XIa): 2 g 3-Cyano-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on (Xa) wurden mit 20 ml 4N Bromwasserstoff in wässrigem Eisessig gelöst und über Nacht bei 25° stengelassen. Dann verdampfte man im Vakuum zur Trockne und löste den kristallinen Rückstand zweimal aus Isopropanol um: 1,5 g XIa in gelblichen Kristallen vom Smp. 163–164°. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,95 und 3,16 μ (NH₂); 5,61 μ (Ring-CO); 5,82 μ (Amid-CO).

$C_{10}H_7O_3N_3$ Ber. C 52,68 H 3,44% Gef. C 52,80 H 3,54%

4-Isopropyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on-3-carbonsäureamid (XI f): Hergestellt aus Xf in derselben Weise wie XIa; umgelöst aus Wasser. Smp. 113–115°; Ausbeute 67%. IR.-Spektrum in Nujol:

Weitere 4-substituierte 3-Cyano-1,2,4-oxadiazolin-5-one (X)

Hergestellt aus den entsprechenden N-R- α -isonitroso-aminoacetonitrilen (II) in derselben Weise, wie für 3-Cyano-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on (Xa) beschrieben.



Nr.	R	umgelöst aus	Rein- ausbeute %	Smp. °	Formel	Analyse			
						berechnet	gefunden		
						% C	% H	% C	% H
Xb	<i>p</i> -Chlorphenyl	Äther	42	73–74	C ₈ H ₄ O ₂ N ₃ Cl	48,78	1,82	48,57	1,68
Xc	<i>p</i> -Anisyl	EtOH	73	114–115	C ₁₀ H ₇ O ₃ N ₃	55,30	3,25	55,39	3,19
Xd	Benzyl	<i>i</i> -PrOH	65	111–112	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₃	59,70	3,51	59,91	3,51
Xe	CH ₃	(Öl)	52	Sdp. 65°/ 0,2 Torr	C ₄ H ₃ O ₂ N ₃	38,40	2,42	38,78	2,77
Xf	Isopropyl	<i>i</i> -PrOH	57	63–64	C ₆ H ₇ O ₂ N ₃	47,05	4,61	46,82	4,66

Im UV. zeigen die 4-alkylsubstituierten 3-Cyano-1,2,4-oxadiazolin-5-one ein Absorptionsmaximum bei 237–238 m μ , ϵ = 3000–3700.

Das NMR.-Spektrum von 4-Methyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazolin-5-on (Xe) in CDCl₃ zeigt nur 1 Signal für 3 Protonen bei 3,4 ppm.

Banden bei 2,91 und 3,05 μ (NH₂); 5,62 μ (Ring-CO); 5,83 μ (Amid-CO). UV.-Spektrum in Feinsprit: Maximum bei 214 m μ (ϵ = 5500).

C₆H₉O₃N₃ Ber. C 42,10 H 5,30% Gef. C 42,36 H 5,48%

4-Benzyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on-3-carbonsäureamid (XI d): Hergestellt aus Xd in derselben Weise wie XIa, umgelöst aus Isopropanol. Smp. 101–103°; Ausbeute 66%. IR.-Spektrum in Nujol: Banden bei 2,92/3,01/3,11 μ (NH₂); 5,68 μ (Ring-CO); 5,83 μ (Amid-CO).

C₁₀H₉O₃N₃ Ber. C 54,79 H 4,14% Gef. C 55,07 H 4,25%

Basische Spaltung der 1,2,4-Oxadiazolin-5-one. – a) Man erhitzte die klare Lösung von 1,55 g 3-Cyano-4-isopropyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on (Xf) in 25 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge zum Sieden. Nach 5 Min. begann sich ein kristalliner Niederschlag (K₂CO₃) zu bilden, der nach 30 Min. abgenutscht wurde. Das Filtrat verdampfte man zur Trockne, löste den Rückstand in wenig Wasser und säuerte stark an. Nach Abkühlen auf 0° bildeten sich farblose Kristalle, die abgenutscht und aus 10 ml Wasser umgelöst wurden. Man erhielt *N*-Isopropyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (II f), nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit authentischem Material.

b) In derselben Weise erhielt man aus 2 g 3-Cyano-4-benzyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on (Xd) neben K₂CO₃ 1,3 g *N*-Benzyl- α -isonitroso-aminoacetonitril (II d), nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit authentischem Material.

c) Man kochte eine Lösung von 2 g 4-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-5-on-3-carbonsäureamid (XIa) in 25 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge 1 Std. unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf 0° wurde von auskristallisiertem Kaliumcarbonat abgenutscht. Das Filtrat verdampfte man zur Trockne, löste den krist. Rückstand in 25 ml Wasser, stellte mit 2N Salzsäure schwach sauer und setzte 50 ml Chloroform zu. Beim Durchmischen und Abkühlen erfolgte Kristallisation. Die abgenutschten Kristalle löste man zweimal aus Isopropanol um und erhielt reines α -Isonitroso-anilinoacetamid (IIIa), gemäss Smp. (188–189°), Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit aus IIa erhaltenem IIIa.

Benzalanilin aus *N*-Nitroso-*N*-benzylanilin (XIV): Zur Lösung von Kaliumamid in 200 ml flüssigem Ammoniak (hergestellt durch Zusatz von 2 g Kalium) gab man portionenweise 10,5 g XIV und rührte während 3 Std. unter starkem Kühlen. Dann liess man das Ammoniak verdampfen. Den braunen Rückstand verteilte man zwischen 2N Natronlauge und Chloroform. Die Natronlauge gab nach Ansäuern und Abkühlen nur 1,3 g dunkles Harz, aus dem sich kein definiertes Produkt gewinnen liess. Die getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen 7,9 g Öl, das im Hochvakuum destilliert wurde. Der bei 109–111°/0,1 Torr über-

gehende Teil (4,7 g) kristallisierte und gab nach dem Umlösen aus Methanol reines Benzalanilin, gemäss Smp. (48–50°), Misch-Smp. und IR.-Spektrum identisch mit einem authentischen Präparat.

Abbau von N-Nitroso- α -anilino-benzylcyanid (XV) durch Basen. – a) *Mit methanolischer Kalilauge:* Zu 600 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge gab man vorsichtig 55 g XV [1], wobei eine stark exotherme Reaktion eintrat. Nach 20 Std. wurde die erhaltene orange Lösung zur Trockne verdampft. Den Rückstand verteilte man zwischen Wasser und Chloroform. Aus den wässrigen Schichten erhielt man durch Ansäuern lediglich 3,6 g dunkles Öl, aus dem sich kein reines Produkt gewinnen liess. Die Chloroformauszüge wurden nach dem Trocknen eingedampft, und man erhielt 45 g Öl/Kristalle, die in einen in 100 ml Äther bei 0° unlöslichen Teil A und einen darin löslichen Teil B aufgetrennt wurden.

Teil A: 3 g farblose Kristalle, Smp. 147–154°. Durch dreimaliges Umlösen aus Isopropanol erhielt man *Benzoessäureanilid* in farblosen Blättchen vom Smp. 161°, in jeder Beziehung identisch mit einem authentischen Vergleichspräparat.

Der Teil B (42 g Öl) lieferte bei der Destillation 37,5 g α -Methoxy-benzalanilin (XVI) als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 83–85°/0,1 Torr¹³⁾. – IR.-Spektrum in Methylenchlorid: leere 3 μ -Region; starke Bande bei 5,99 μ (C=N). NMR.-Spektrum in CDCl₃: 10 aromatische Protonen um 7,3 ppm; 1 Signal für 3 Protonen bei 4,1 ppm (O-CH₃).

C ₁₄ H ₁₃ ON	Ber. C 79,59	H 6,20	N 6,63	OCH ₃ 7,12%
	Gef. „ 79,71	„ 6,38	„ 6,74	„ 6,86%

b) *Mit Triäthylamin:* Zur Suspension von 15 g XV [1] in 150 ml Methanol gab man bei Raumtemperatur 19 g Triäthylamin. Es erfolgte rasche Lösung unter tiefroter Färbung, die aber rasch in Hellgelb umschlug. Nach 20 Std. wurde im Vakuum zur Trockne verdampft; der kristalline Rückstand, aus Methanol umgelöst, ergab 5,4 g α -Cyano-benzalanilin (XVII) vom Smp. 72°, identisch mit einem gemäss Literatur [6] hergestellten Präparat.

5,2 g dieser Verbindung wurden zur Lösung von 3 g Natrium in 70 ml Methanol gegeben. Die innert 1 Std. gebildete klare, gelbe Lösung wurde nach 5 Std. im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand verteilte man zwischen Chloroform und Wasser. Die Chloroformauszüge gaben nach Trocknen und Eindampfen 5,3 g gelbliches Öl, das durch Hochvakuumdestillation 4,2 g α -Methoxy-benzalanilin (XVI) als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 90°/0,1 Torr ergab; gemäss IR.-Spektrum identisch mit der nach a) erhaltenen Verbindung.

SUMMARY

By treatment with bases in methanolic solution N-substituted N-nitroso-aminoacetonitriles (I) undergo an internal rearrangement of the nitroso group to yield α -isonitroso-aminoacetonitriles (II). The structures of the rearrangement products are proved by their physico-chemical properties, by chemical degradation to known products, and by transformation into a number of derivatives. Similar compounds in which the nitrile group of I is replaced by other activating groups do not rearrange to compounds analogous to II, but lead in part to SCHIFF bases. Mechanisms for all these reactions are proposed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, *Helv.* **45**, 2426 (1962).
- [2] W. STEINKOPF & B. JÜRGENS, *J. prakt. Chem.* [2] **83**, 466 (1911).
- [3] W. H. HARTUNG & F. CROSSLEY, *Org. Synth.* **16**, 46 (1936).

¹³⁾ Die Struktur dieser schon bekannten Verbindung [10] wurde durch Abbau bewiesen: Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion ergibt N-Benzylanilin; durch saure Hydrolyse (Wasser-Eisessigkonz. Salzsäure 1:1:1) erhält man Benzoessäure und Anilin.

- [4] W. STEINKOPF, J. prakt. Chem. [2] 81, 219 (1910); die richtige Struktur wurde erst später erkannt: W. STEINKOPF & B. JÜRGENS, J. prakt. Chem. [2] 83, 455 (1911).
- [5] C. R. HAUSER & T. M. HARRIS, J. Amer. chem. Soc. 80, 6360 (1958).
- [6] F. KRÖHNKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2583 (1938).
- [7] D. J. CRAM *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 75, 33, 38 (1953).
- [8] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Helv. 45, 2441 (1962).
- [9] J. FUGGER, J. M. TIEN & I. M. HUNSBERGER, J. Amer. chem. Soc. 77, 1843 (1955).
- [10] W. WISLICENUS & M. GOLDSCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 1471 (1900)

7. Über das Problem der Ähnlichkeit in der Chemie Dünnschichtchromatographie mit spezifisch adsorbierenden Silikagelen I

von H. Erlenmeyer und H. Bartels

(25. X. 63)

Im folgenden soll einleitend versucht werden, von dem vielfach erörterten Problem der Beziehungen zwischen Struktur und biologischer Wirkung chemischer Verbindungen anhand einiger Beispiele einen besonderen Aspekt herauszuheben. Auf eine einfache experimentelle Möglichkeit, Einblicke in die dabei formulierte Ähnlichkeitsbeziehung zu gewinnen, wird anschliessend hingewiesen.

Untersuchungen über den Aufbau höherer Strukturen haben wahrscheinlich gemacht, dass bei der biochemischen Peptidsynthese[1]¹⁾ die Information für den Aufbau der Aminosäure-Sequenz im Peptid in einer colinearen Ordnung der Triplet-Basen-Gruppen – der Codone – in den Nucleinsäure-Molekeln als Matrix chiffriert vorliegt[2]. Chemisch-stofflich haben demnach die Matrix und das entstehende Peptid nichts miteinander zu tun. Die Kräfte, die bei solchen Abbildungsreaktionen die erste Zuordnung zwischen der fertigen, die Information tragenden Matrix und den Bausteinen der neu zu bildenden Molekel bewirken, wurden am Beispiel der zum Aufbau einer komplementären Nukleotidkette durch die als Matrix wirkende Kette untersucht und für diesen Fall als Wasserstoffbrücken, die zwischen den verschiedenartigen Bausteinen in spezifischer Strukturierung ausgebildet werden können, erkannt.

Analysiert man diesen zu einer Ordnung der Partikeln führenden Typus von Wechselwirkungen und die Bedeutung der dadurch gegebenen Strukturvoraussetzungen für eine zu einem geordneten Umsetzungsprodukt führende Folgereaktion, so stösst man auf die Frage, in welchem Umfang derartige Wechselwirkungen für die spezifische Wirkungsweise anderer, besonders auch biochemisch aktiver Stoffe von Bedeutung sind, und welche Strukturfaktoren für die Ausbildung von Ordnungen in solchen Fällen entscheidend sind.

Es erscheint angemessen – wie dies bereits für die Deutung der oben skizzierten Spezifität bei den Peptidsynthesen und besonders auch für die Verdoppelung von DNS-Spiralen geschehen ist –, auch auf eine allgemeinere Fassung des Problems der Spezifität die Vorstellungen der Informationstheorie anzuwenden, wobei zwei für

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 50.