

[7] Trimethyl-jodmethyl-ammonium-jodid schmilzt unter Zersetzung zwischen 180 und 190°C, wobei die Schmelze anschließend wieder kristallisiert und sich dann ab 240°C unter Schwarzfärbung zersetzt. Beim intermediären Kristallat handelt es sich um das Salz (2) (IR-Spektrum und chemisches Verhalten).

[8] A. Eschenmoser u. A. Frey, Helv. Chim. Acta 35, 1660 (1952); C. A. Grob u. W. Baumann, ibid. 38, 594 (1955); C. A. Grob u. P. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1 (1967).

[9] M. Shamma, N.C. Dene u. J.F. Remar, Tetrahedron Lett. 1966, 1375.

[10] H. Hellmann u. G. Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956); H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehners u. O.-E. Herboth, Chem. Ber. 90, 2008 (1957).

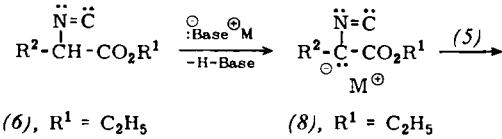
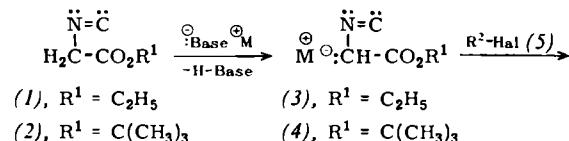
[11] I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, D. Bormann, E. L. Winnacker u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. 79, 863 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 864 (1967).

[12] Das bei -70°C aufgefangene Methyljodid war nach Destillation ($K_p = 42^\circ\text{C}$; 12.8 g = 73%) gaschromatographisch einheitlich.

[13] Die IR-Spektren (KBr) des Produkts vor und nach Sublimation waren identisch. C, H, N-Bestimmungen vor und nach Sublimation ergaben korrekte Werte.

[14] Neben dem Pentadeuterio-DMSO-Signal bei 2.54 ppm schwache Kontaminationssignale um 2.7 und 4.5 ppm (\sum ca. 0.4 H).

Entscheidende Zwischenstufen sind die metallierten Isocyanester (3) [oder (4)] und (8). Die intermedial auftretenden Monoalkylierungsprodukte (6) konnten bisher



Höhere Aminosäuren durch Alkylieren von α -metallierten Isocyan-essig- oder -propionsäureestern^[1]

Von Ulrich Schöllkopf, Dieter Hoppe und Reinhard Jentsch^[*]

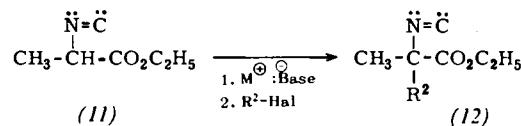
Wie zahlreiche Studien zur Alkylierung von *N*-Acylmalonestern erkennen lassen^[2,3], kommt dem Aufbau höherer Aminosäuren durch Alkylieren einfach zugänglicher maskierter niedriger α -Aminosäuren beträchtliche präparative Bedeutung zu^[3]. Wir haben nun gefunden, daß sich einfache α -Isocyan-alkansäureester über ihre in α -Stellung anionisierten Derivate zu höheren α -Isocyan-alkansäureestern alkylieren lassen, welche zu Aminosäuren hydrolyzierbar sind.

Mit Isocyan-essigsäureäthylester (1) und 2 Äquivalenten Alkylierungsmittel (5) erhält man in Gegenwart von Basen wie Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid (in Tetrahydrofuran oder Äther/DMSO) die dialkylierten Isocyan-essigsäureester (9) (vgl. Tabelle). Als Kuriosität sei erwähnt, daß sowohl 1,2-Dibromäthan als auch 1-Chlor-2-tosyloxyäthan mit (1) unter Ringschluß zu 1-Isocyan-1-äthoxycarbonyl-cyclopropan (10) reagieren.

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dr. D. Hoppe und cand. chem. R. Jentsch
Organisch-chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

noch nicht in präparativ befriedigender Ausbeute gefaßt werden, da sie sehr rasch über (8) zu (9) weiterreagieren. Monoalkylierte Produkte vom Typ (7) erhält man dagegen aus (2) über (4).

Soweit bisher untersucht, gelingt die Kettenverlängerung auch glatt bei α -substituierten Isocyan-essigsäureäthylestern wie etwa beim α -Isocyan-propionsäureäthylester (11), von dem aus α -Methyl- α -isocyan-alkansäureester (12) erhältlich sind (vgl. Tabelle).



Durch Schütteln mit Äther/Salzsäure bei Raumtemperatur sind die α -Isocyan-alkansäureester in *N*-Formyl-aminosäureester überführbar, die ihrerseits durch Erwärmen mit wäßriger Salzsäure in Aminosäuren oder durch Stehenlassen mit Chlorwasserstoff in Äthanol in Aminosäure-ester-hydrochloride umzuwandeln sind. Die letzteren sind auch unmittelbar aus den Isocyanverbindungen zu erhalten. *N*-Formyl-aminosäuren entstehen, wenn man die Isocyan-ester etwa 30 min in äthanolischer Kalilauge erwärmt und ansäuert.

Tabelle. Dargestellte α -Isocyan-alkansäureester vom Typ (7), (9), (10) und (12).

Ester	Ausgangsstoffe und Bedingungen $\text{R}^2\text{-Hal (5)}$	Bed. [a]	Typ	R^2	Produkt	Ausb. (%)	Kp (°C/Torr)
(1)	n-C ₄ H ₉ -J	A	(9)	n-C ₄ H ₉	50	84-86/0.6	
(1)	n-C ₄ H ₉ -Br	B	(9)	n-C ₄ H ₉	71	84-86/0.6	
(1)	C ₆ H ₅ CH ₂ -Br	A	(9)	C ₆ H ₅ CH ₂	64	150-153/0.05	
(2)	CH ₃ J	A	(7)	CH ₃	43	73-75/10	
(2)	CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	A	(7)	CH ₂ =CH-CH ₂	76	105-110/10	
(2)	(CH ₃) ₂ CH-J	A	(7)	(CH ₃) ₂ CH	35	108-110/12	
(2)	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -J	A	(7)	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂	60	55-58/0.1	
(2)	C ₆ H ₅ CH ₂ -Br	A	(7)	C ₆ H ₅ CH ₂	30	110-112/0.1	
(1)	Br-CH ₂ -CH ₂ -Br	B	(10)		58	90-93/15	
(1)	Cl-CH ₂ -CH ₂ -OTos	B	(10)		30	90-93/15	
(11)	n-C ₄ H ₉ -J	A	(12)	n-C ₄ H ₉	59	68-69/1.5	
(11)	n-C ₆ H ₁₃ -Br	A	(12)	n-C ₆ H ₁₃	62	82-85/0.8	
(11)	C ₆ H ₅ CH ₂ -Br	A	(12)	C ₆ H ₅ CH ₂	79	100-105/0.05	
(11)	C ₆ H ₅ SCH ₂ -Cl	B	(12)	C ₆ H ₅ SCH ₂	70	135/0.02	

[a] Bedingungen: A: Kalium-tert.-butanolat in THF; B: NaH in Äther/DMSO.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Dialkylierung von (1) mit Kalium-tert.-butanolat in Tetrahydrofuran: Zu 0.04 mol Kalium-tert.-butanolat in 25 ml trockenem THF tropft man unter Rühren bei -60°C die Lösung von 0.02 mol (1) in 10 ml THF. Dann fügt man bei -60 bis -50°C eine Lösung von 0.042 mol des Alkylhalogenids in 10 ml THF hinzu, entfernt das Kühlbad und lässt unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Man röhrt, bis mindestens 95% des eingesetzten Kaliumbutanolats verbraucht sind (ca. 30 min), destilliert das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab (Badtemp. 40°C), schüttelt den Rückstand mit 50 ml Äther und 25 ml Wasser, trennt die Phasen, äthert die Wasserlösung noch einmal aus, trocknet die Ätherlösungen über Natriumsulfat und destilliert.

Dialkylierung von (1) mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid/Äther: Zu 0.04 mol (1) und 0.084 mol Alkylhalogenid (oder 0.042 mol 1,2-Dibromäthan) in 40 ml trockenem DMSO und 100 ml trockenem Äther (unter N_2) tropft man bei kräftigem Rühren bei 20 – 25°C 0.09 mol NaH (als Suspension in 30 ml Äther). Nach beendeter Gasentwicklung erhitzt man das Gemisch noch 30 min zum Sieden, gießt in 100 ml Eiswasser und arbeitet wie oben auf, äthert jedoch dreimal mit 50 ml aus und entfernt gelöstes DMSO durch Waschen mit 50 ml Wasser. Zur Monoalkylierung vom (1) halbiert man die Mengen an Alkylhalogenid, NaH und Lösungsmitteln.

Monoalkylierung von (2): Zu 0.04 mol Kalium-tert.-butanolat in 50 ml trockenem THF tropft man bei maximal -5°C unter Rühren 0.04 mol (2). Man kühlt auf -70°C und fügt 0.04 mol vorgekühltes Alkylhalogenid tropfenweise hinzu. Diese Suspension tropft man aus einem mit Methanol/Trockeneis gekühlten Tropftrichter bei 50°C unter Rühren zu 50 ml THF. Man erhitzt, bis eine in Wasser gelöste Probe nur noch schwach alkalisch reagiert (ca. 30 min), und arbeitet wie oben auf.

Umwandlung in *N*-Formyl-aminoäuren: 10 mmol des α -Isocyan-alkansäureäthylesters werden mit 0.6 g KOH in 20 ml 90-proz. Äthanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab, löst den Rückstand in 15 ml Wasser (evtl. unter schwachem Erwärmen) und säuert in 1 ml konz. Salzsäure ($\text{pH}=1$ –2) an. Die meist ölig ausfallende *N*-Formyl-aminoäure wird im Eisbad zur Kristallisation gebracht, filtriert und evtl. aus Äthanol oder Äthanol/Wasser umkristallisiert.

Umwandlung in *N*-Formyl-aminoäureäthylester: Zu 0.7 g 37-proz. Salzsäure in 30 ml Äther fügt man bei -10°C 20 mmol α -Isocyan-alkansäureäthylester, vermischt die Phasen durch vorsichtiges Umschwenken (Erwärmung!) und schüttelt noch 5 min. Dann neutralisiert man mit 12 ml 1 N NaHCO_3 -Lösung, trennt die organische Phase ab, äthert sie noch einmal mit 15 ml aus und trocknet sie über Natriumsulfat. Durch Destillation oder Umkristallisation gewinnt man den *N*-Formyl-aminoäureester in 80- bis 100-proz. Ausbeute.

Umwandlung in Aminoäureäthylester-hydrochloride: Zu 10 ml einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Äthanol und 0.25 g Wasser fügt man bei -10°C tropfenweise 10 mmol Isocyan-alkansäureäthylester in 3 ml Äthanol. Man lässt die Mischung 20 Std. bei Raumtemperatur stehen und destilliert dann das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum unter Feuchtigkeitsauschluß ab. Man erhält in quantitativer Ausbeute das Aminoäureester-hydrochlorid, das beim Abkühlen kristallisiert und durch Umkristallisieren aus trockenem Äthanol, Äther oder

Petroläther gereinigt werden kann. Analog erhält man Aminosäureester-hydrochloride aus *N*-Formyl-aminoäureäthylestern, jedoch erübrigen sich Wasserzusatz und Kühlung.

Eingegangen am 17. Februar 1971 [Z 371 a]

[1] Synthesen mit α -metallierten Isocyaniden, 9. Mitteilung. – 8. Mitteilung: U. Schöllkopf u. K. Hantke, Angew. Chem. 82, 932 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 896 (1970).

[2] Vgl. A. C. Cope, H. L. Holmes u. H. O. House, Org. Reactions 9, 107 (1957).

[3] Vgl. Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie, Band XI/2. Thieme-Verlag, Stuttgart 1958, S. 306 ff.

2-Unsubstituierte Oxazole aus α -metallierten Isocyaniden und Acylierungsmitteln^[1]

Von Ulrich Schöllkopf und Rolf Schröder^[a]

Oxazole (6), die an C-2 Wasserstoff tragen, scheinen nach den üblichen Synthesen nur schwierig zugänglich zu sein^[2]. Wie wir gefunden haben, erhält man sie bequem, indem man α -metallierte Alkylisocyanide (2), dargestellt aus Isocyaniden (1) und z.B. Kalium-tert.-butanolat oder Butyllithium, mit Acylierungsmitteln (3) umsetzt. Zwischenstufen der Synthese sind β -Oxo-isocyanide (4), die (in situ oder beim Aufarbeiten) über ihre Enol-Formen (5) cyclisieren^[3].

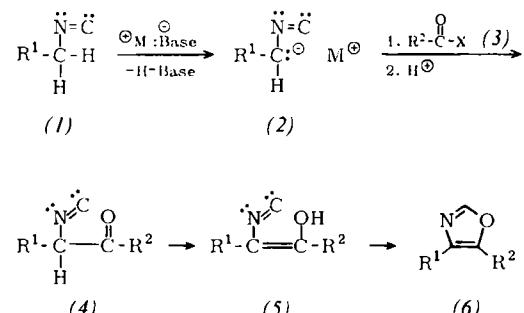


Tabelle. Dargestellte Oxazole (6).

(6)	R ¹	R ²	X in (3)	Kp (°C/Torr)	Ausb. (%)
(a)	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	CH_3	Cl	60/0.1	66 [a]
(b)	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	C_2H_5	Cl	67/0.1	61 [a]
(c)	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Cl	73/0.1	83 [a]
(d)	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	OC_2H_5	Cl	91/0.1	65 [a]
(e)	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Cl	135/0.1	69 [a]
(f)	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	C_6H_5	Cl	132/0.1	78 [a]
(g)	C_6H_5	H	OCH_3	83/0.2	76 [b]
(h)	C_6H_5	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	66/0.01	44 [b]
(i)	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	60/0.05	41 [b]
(k)	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	72/70	55 [b]
(l)	H	C_2H_5	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	70/100	48 [b]

[a] Acylchlorid: Isocyanid: Base = 1:2:2. 50% des Isocyanids werden zurückgewonnen. Abtrennen durch Destillation oder durch Hydrolyse des Isocyanids (kurzes Schütteln mit 5 ml 2 N Salzsäure). M[⊖]: Base = K-tert.-butanolat.

[b] M[⊖]: Base = Butyllithium.

5-Äthoxy-4-äthoxycarbonyl-oxazol (6d)

Zur Suspension von 4.5 g (0.04 mol) K-tert.-butanolat in 30 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C unter Rühren

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf und Dipl.-Chem. R. Schröder
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2