

[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 Kristallisat 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. Deno u. J. F. Remar, *Tetrahedron Lett.* 1966, 1375.

[10] H. Hellmann u. G. Opitz, *Angew. Chem.* 68, 265 (1956); H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert 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 ( $\Sigma$  ca. 0.4 H).

## Höhere Aminosäuren durch Alkylieren von $\alpha$ -metallierten Isocyan-essig- oder -propionsäureestern<sup>[1]</sup>

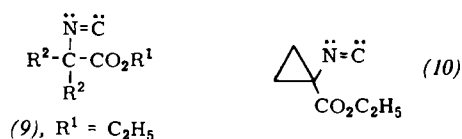
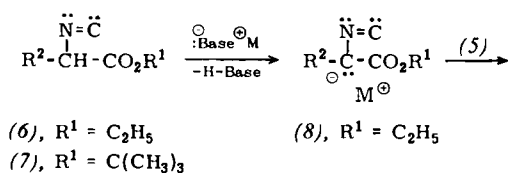
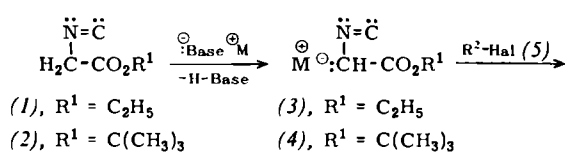
Von Ulrich Schöllkopf, Dieter Hoppe und Reinhard Jentsch<sup>[\*]</sup>

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

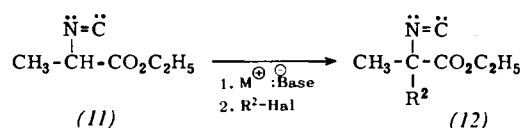
[\*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dr. D. Hoppe und cand. chem. R. Jentsch Organisch-chemisches Institut der Universität 34 Göttingen, Windausweg 2

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



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  $\alpha$ -substituierten Isocyan-essigsäureäthylestern wie etwa beim  $\alpha$ -Isocyan-propionsäureäthylester (11), von dem aus  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -isocyan-alkansäureester (12) erhältlich sind (vgl. Tabelle).



Durch Schütteln mit Äther/Salzsäure bei Raumtemperatur sind die  $\alpha$ -Isocyan-alkansäureester in *N*-Formyl-aminosäureester überführbar, die ihrerseits durch Erwärmen mit wäßriger Salzsäure in Aminosäuren oder durch Stehenlassen mit Chlorwasserstoff in Äthanol in Aminosäureester-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  $\alpha$ -Isocyan-alkansäureester vom Typ (7), (9), (10) und (12).

Ester	Ausgangsstoffe und Bedingungen		Produkt			
	$\text{R}^2-\text{Hal} (5)$	Bed. [a]	Typ	$\text{R}^2$	Ausb. (%)	$K_p$ ( $^\circ\text{C}/\text{Torr}$ )
(1)	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{J}$	A	(9)	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	50	84–86/0.6
(1)	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{Br}$	B	(9)	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	71	84–86/0.6
(1)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(9)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	64	150–153/0.05
(2)	$\text{CH}_3\text{J}$	A	(7)	$\text{CH}_3$	43	73–75/10
(2)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(7)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	76	105–110/10
(2)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{J}$	A	(7)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	35	108–110/12
(2)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{J}$	A	(7)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2$	60	55–58/0.1
(2)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(7)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	30	110–112/0.1
(1)	$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$	B	(10)		58	90–93/15
(1)	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTos}$	B	(10)		30	90–93/15
(11)	$\text{n-C}_4\text{H}_9-\text{J}$	A	(12)	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	59	68–69/1.5
(11)	$\text{n-C}_6\text{H}_{13}-\text{Br}$	A	(12)	$\text{n-C}_6\text{H}_{13}$	62	82–85/0.8
(11)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{Br}$	A	(12)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	79	100–105/0.05
(11)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2-\text{Cl}$	B	(12)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2$	70	135/0.02

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

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  $-60^{\circ}\text{C}$  die Lösung von 0.02 mol (1) in 10 ml THF. Dann fügt man bei  $-60$  bis  $-50^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 0.042 mol des Alkylhalogenids in 10 ml THF hinzu, entfernt das Kühlbad und läßt unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Man rührt, bis mindestens 95% des eingesetzten Kaliumbutanolats verbraucht sind (ca. 30 min), destilliert das Solvens im Wasserstrahlvakuum ab (Badtemp.  $40^{\circ}\text{C}$ ), 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  $\text{N}_2$ ) tropft man bei kräftigem Rühren bei  $20$ – $25^{\circ}\text{C}$  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 (11) 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  $-5^{\circ}\text{C}$  unter Rühren 0.04 mol (2). Man kühlt auf  $-70^{\circ}\text{C}$  und fügt 0.04 mol vorgekühltes Alkylhalogenid tropfenweise hinzu. Diese Suspension tropft man aus einem mit Methanol/Trockeneis gekühlten Tropftrichter bei  $50^{\circ}\text{C}$  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-aminosäuren: 10 mmol des  $\alpha$ -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-aminosäure wird im Eisbad zur Kristallisation gebracht, filtriert und evtl. aus Äthanol oder Äthanol/Wasser umkristallisiert.

Umwandlung in *N*-Formyl-aminosäureäthylester: Zu 0.7 g 37-proz. Salzsäure in 30 ml Äther fügt man bei  $-10^{\circ}\text{C}$  20 mmol  $\alpha$ -Isocyan-alkansäureäthylester, vermischt die Phasen durch vorsichtiges Umschwenken (Erwärmung!) und schüttelt noch 5 min. Dann neutralisiert man mit 12 ml 1 *N*  $\text{NaHCO}_3$ -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-aminosäureester in 80- bis 100-proz. Ausbeute.

Umwandlung in Aminosäureäthylester-hydrochloride: Zu 10 ml einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Äthanol und 0.25 g Wasser fügt man bei  $-10^{\circ}\text{C}$  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 Feuchtigkeitsausschluß ab. Man erhält in quantitativer Ausbeute das Aminosäureester-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-aminosäureäthylestern, jedoch erübrigen sich Wasserzusatz und Kühlung.

Eingegangen am 17. Februar 1971 [Z 371a]

[1] Synthesen mit  $\alpha$ -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 $\alpha$ -metallierten Isocyaniden und Acylierungsmitteln<sup>[1]</sup>

Von Ulrich Schöllkopf und Rolf Schröder<sup>[\*]</sup>

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

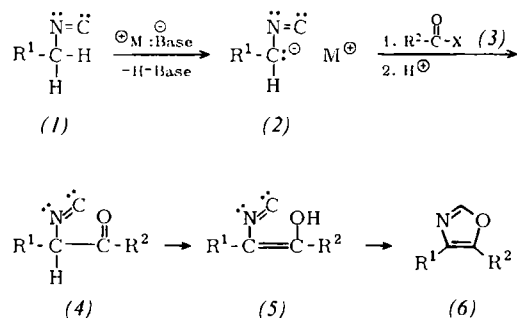


Tabelle. Dargestellte Oxazole (6).

(6)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X in (3)	Kp (°C/Torr)	Ausb. (%)
(a)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	60/0.1	66 [a]
(b)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	67/0.1	61 [a]
(c)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	73/0.1	83 [a]
(d)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	91/0.1	65 [a]
(e)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	135/0.1	69 [a]
(f)	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	132/0.1	78 [a]
(g)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	83/0.2	76 [b]
(h)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	66/0.01	44 [b]
(i)	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60/0.05	41 [b]
(k)	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	72/70	55 [b]
(l)	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	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<sup>⊖</sup>: Base = K-tert.-butanolat.

[b] M<sup>⊖</sup>: 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  $0^{\circ}\text{C}$  unter Rühren

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