

ANGEWANDTE CHEMIE

89. Jahrgang 1977

Heft 6

Seite 351–436

Neuere Anwendungen α -metallierter Isocyanide in der organischen Synthese

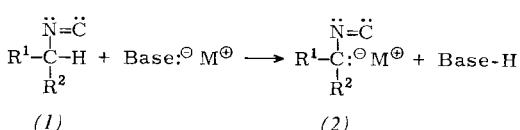
Von Ulrich Schöllkopf [*]

Professor Georg Wittig zum 80. Geburtstag gewidmet

α -Metallierte Isocyanide können sich, weil zugleich nucleophil und elektrophil, an polare Doppelbindungen unter Bildung von Heterocyclen anlagern. Zugleich sind sie Synthons für α -metallierte primäre Amine. Beschrieben werden neuere Beispiele oder verbesserte Verfahren für ihre Anwendung in der organischen Synthese: 1. Bei den Heterocyclen-Synthesen die Darstellung von 2-Oxazolinen, 2-Imidazolinen, 2-Thiazolinen, Oxazolen und Oligooxazolen, Thiazolen, Triazolen, Imidazolinonen, Pyrrolen, 5,6-Dihydro-1,3-oxazinen und -thiazinen und (durch Cycloaddition mit Nitronen) 2-Imidazolidinonen. 2. Auf dem Gebiet der Formylaminomethylenierung unter anderem die Überführung von Östronmethylether und einem Ketozucker in die entsprechenden α -Formylamino-acrylsäureester sowie die Umwandlung von Aldehyden und Ketonen mit (3- und 4-Pyridyl)methylisocyaniden in *N*-(1-Pyridyl-1-alkenyl)formamide und deren Hydrolyse zu 3- und 4-Acylpyridinen. 3. Bei der Verwendung α -metallierter Isocyanide als Synthons für α -metallierte primäre Amine wird gezeigt, wie man sie zweckmäßig für die Darstellung von 1,2- und 1,3-Aminoalkoholen, 1,2-Diaminen, 2,3-Diaminoalkansäuren und zum Aufbau höherer Aminosäuren ausgehend von einfachen Aminosäuren einsetzt.

1. Einleitung

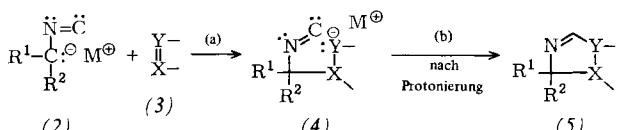
Die aktivierende Wirkung der Cyangruppe auf benachbarte C—H-Bindungen ist schon seit fast 100 Jahren bekannt^[1]. Daß sich auch Alkylisocyanide (*1*) in α -Stellung anionisieren (metallieren) lassen – wenngleich nicht ganz so bereitwillig wie Alkylcyanide – haben Schöllkopf und Gerhart^[2] 1968 gefunden.



Für die Metallierung (Anionisierung) benutzt man – je nach R¹ und/oder R² – die in der Carbanionochemie üblichen Basen wie Butyllithium (mit und ohne Komplexbildner), Kalium-*tert*-butanolat, Natriummethanolat, Natriumhydrid, 1,8-

Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder Triethylamin. Die α -metallierten Isocyanide (2) werden nicht isoliert, sondern unmittelbar im gleichen Reaktionsgefäß weiterverwendet. Metallierbar sind alle Alkylisocyanide (1), deren zugrundeliegende Kohlenwasserstoffe ebenso acid oder acider sind als Methan. *sec*-Alkylisocyanide ohne aktivierende Substituenten sind nicht mehr metallierbar, ausgenommen Cyclopropyl- und Cyclobutylisocyanid.

Die Bedeutung der α -metallierten Isocyanide (2) für die organische Synthese^[3] beruht zum einen auf dem ambivalenten Charakter dieser Reagentien. Sie enthalten ein nucleophiles



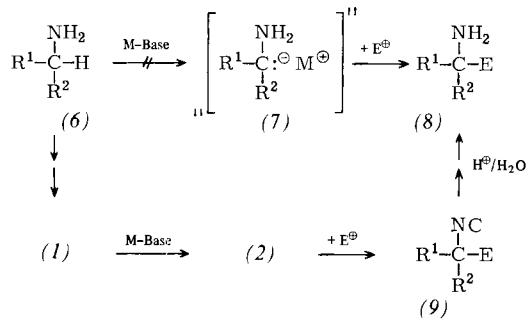
Schema 1. Synthese von Heterocyclen (5) aus α -metallierten Isocyaniden (2) und Verbindungen mit polaren Mehrfachbindungen (3).

Zentrum, das metallierte (anionisierte) Kohlenstoffatom, das sich an polare Mehrfachbindungen (3) [gemäß (a)] anlagern

[*] Prof. Dr. U. Schöllkopf
Organisch-Chemisches Institut der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

kann, und ein elektrophiles Zentrum, das Isocyanidkohlenstoffatom, das die Cyclisierung der Addukte (4) [gemäß (b)] zu Heterocyclen vom Typ (5) ermöglicht (vgl. Schema 1).

Zum anderen sind die α -metallierten Isocyanide (2) Synthons für die (hypothetischen) α -metallierten primären Amine „(7)“ und erlauben die Kettenverlängerung primärer Amine mit Elektrophilen E $^{\oplus}$ [(6) \rightarrow (8)]. Primäre Amine (6) sind für die direkte Metallierung nicht hinreichend CH-acid und/oder werden durch Metallierungsmittel bevorzugt am Stickstoff metalliert. Deshalb benötigt man synthetische Äquivalente (Synthons) für „(7)“, bei denen die Aminogruppe eine Maske trägt, die auf der Stufe des Amins leicht eingeführt werden kann, gegen Basen stabil ist, möglichst acidifizierend wirkt und sich außerdem nach der Kettenverlängerung leicht entfernen lässt^[4]. Eine Maske, die diesen Forderungen weitgehend entspricht, ist das Kohlenstoffatom der Isocyanidgruppe. Amine (6) kann man leicht in Isocyanide (1) überführen, entweder über die N-Formylderivate^[5] oder direkt durch die Mąkosza-Variante der alten Carbylaminreaktion^[6]. Die Isocyanidgruppe ist stabil gegen Basen und entfaltet einen acidifizierenden Effekt. Nach der Umsetzung des metallierten Isocyanids (2) mit E $^{\oplus}$ lässt sich das Addukt (9) durch saure Hydrolyse leicht in das Amin (8) überführen (vgl. Schema 2).



Schema 2. α -Metallierte Isocyanide (2) als Synthons für α -metallierte primäre Amine „(7)“. Kettenverlängerung der Amine (6) zu (8).

Nach einer toxikologischen Studie der Bayer AG^[7] scheinen – von Ausnahmen abgesehen – Isocyanide gegenüber Warmblütern nicht nennenswert toxisch zu sein. Dennoch sollte man alle Operationen in einem gutziehenden Abzug durchführen und die Geräte unmittelbar nach Gebrauch mit Säuren spülen. Beides empfiehlt sich schon wegen des unangenehmen Geruchs der niederen Alkylisocyanide (1). Höhere Alkylisocyanide, Diisocyanide oder solche Isocyanide, die noch eine funktionelle Gruppe enthalten, z. B. eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Phosphonsäureestergruppe, sind oft weitgehend oder völlig geruchlos.

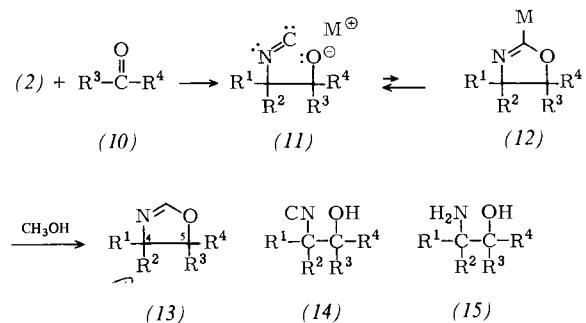
Da 1974 über die Verwendung von α -metallierten Isocyaniden (2) in der organischen Synthese zusammenfassend berichtet wurde^[3], behandelt der vorliegende Aufsatz nur ausgewählte Beispiele und neuere Entwicklungen.

2. Synthesen für Heterocyclen nach Schema 1

2.1. 2-Oxazoline

Mit Aldehyden und Ketonen (10) liefern α -metallierte Isocyanide (2) 2-Oxazoline (13)^[8]. Zwischenstufen sind die Carbonyladdukte (11) und die tautomeren 2-metallierten 2-Ox-

azoline (12), welche nach Zugabe von Wasser oder (besser) Methanol, d.h. bei alkalischer Aufarbeitung, in 2-Oxazoline (13) übergehen. Das mobile Tautomerengleichgewicht (11) \rightleftharpoons (12) liegt nahezu völlig auf der linken Seite. Fügt man unmittelbar nach der Carbonyladdition Eisessig zu, so kann man 2-Isocyanalkohole (14) isolieren^[9]. Im alkalischen Medium ist die Protonierung von (11) reversibel, weshalb man im Endeffekt unter thermodynamisch bestimmter Produktbildung 2-Oxazoline (13) erhält.

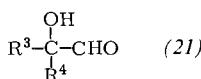
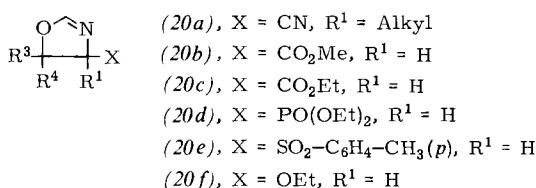
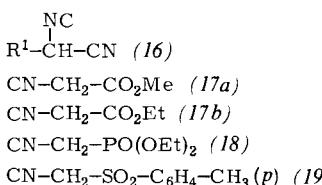


Der Vorteil dieser Oxazolinsynthese besteht darin, daß während der Umsetzung die (C-4)–(C-5)-Bindung geknüpft wird. Die konventionellen Oxazolinsynthesen gehen demgegenüber von 2-Aminoalkoholen (15) aus, welche oft nur sehr umständlich zugänglich sind. Außerdem ist die Umwandlung der 2-Aminoalkohole in 2-unsubstituierte 2-Oxazoline problematisch^[10]. Da sich 2-Oxazoline (13) als Iminoether leicht hydrolysieren lassen, empfiehlt sich unsere Synthese für die Darstellung von 2-Aminoalkoholen (15); diese Stoffklasse beansprucht wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Aktivität Interesse.

Die Hydrolyse von (13) gelingt meistens glatt mit konz. Salzsäure in Methanol bei Raumtemperatur^[8]. Manche Amidoalkohole (15) spalten aber unter diesen Bedingungen Wasser ab oder lagern sich um. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Oxazoline (13) zunächst in neutralem oder basischem Medium in die N-(β -Hydroxyalkyl)formamide überzuführen (Erhitzen in wäßrigem Methanol, eventuell in Gegenwart von Triethylamin) und diese Verbindungen zu entformylieren. Für die milde Entformylierung hat sich Erwärmen mit 2 mol p-Toluolsulfonsäurehydrat in Aceton oder Dichlormethan bewährt, wobei (15) als Ammonium-toluolsulfonat ausfällt, oder mit 2 N Natronlauge.

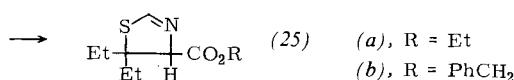
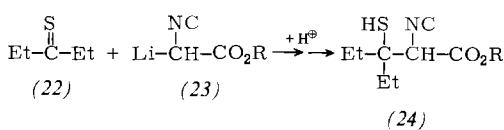
Auf einige neue Spezialbeispiele mit funktionalisierten Isocyaniden sei hingewiesen. Mit 1-Isocyanalkylcyaniden (16) erhält man (in Dichlormethan mit Triethylamin als Base) 2-Oxazolin-4-carbonitrile (20a)^[11], mit den Isocyanessigsäureestern (17a) und (17b) (in Ethanol mit Natriumcyanid als Katalysator) die 2-Oxazolin-4-carbonsäureester (20b) bzw. (20c), die Vorstufen für Serine (15), R²=CO₂H^[12], mit Isocyanmethanphosphonsäurediethylester (18) (unter gleichen Bedingungen) 2-Oxazolin-4-phosphonsäurediethyl-ester (20d)^[13] und mit p-Toluolsulfonylmethylisocyanid (19)^[14] (nach dem „Cyanid-Verfahren“ oder in Methanol mit Kaliumcarbonat als Base) 4-Toluolsulfonyl-2-oxazoline (20e)^[15, 16], die bei R⁴=H unter Eliminierung von Toluolsulfat zu Oxazolen weiterreagieren können^[16]. Mit Thalliumethanolat als Base kann man 4-Ethoxy-2-oxazoline (20f) isolieren – entstanden durch nachgeschalteten nucleophilen Austausch von Toluolsulfat gegen Ethanolat –, die zu den

sonst nur schwer zugänglichen 2-Hydroxyaldehyden (21) hydrolysierbar sind^[17]. Das α -metallierte *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid (19) ist nicht nur ein ambivalentes Reagens, sondern enthält auch eine nucleofuge Abgangsgruppe, wodurch sich sein Anwendungsbereich beträchtlich erweitert (vgl. auch Abschnitt 2.4 und 4.3).



2.2. 2-Thiazoline

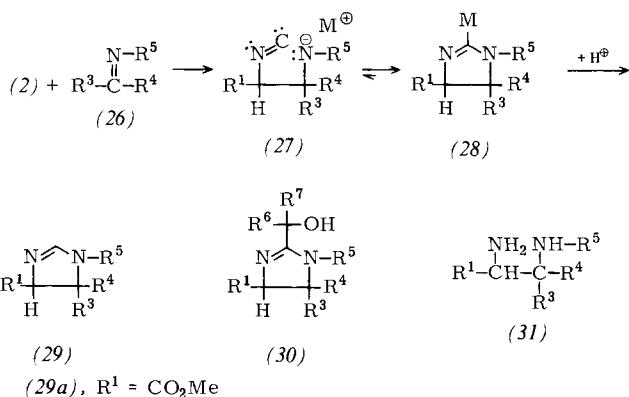
Diethylthioketon (22) reagiert mit Lithioisocyanessigsäureestern (23) (in Tetrahydrofuran bei -60°C) zu den 3-Ethyl-2-isocyan-3-mercaptopentansäureestern (24), die zu den 5,5-Diethyl-2-thiazolin-4-carbonsäureestern (25) cyclisieren^[18]. Die Synthese sollte auf andere Thioketone übertragbar sein, wobei die Schwierigkeit in der Darstellung und Manipulation der (meist) instabilen Thioketone liegen dürfte. 2-Thiazolin-carbonsäureester vom Typ (25) verdienen Interesse als Ausgangsstoffe für die Synthese von Strukturvarianten des Penicillins (vgl. auch Abschnitt 4.2).



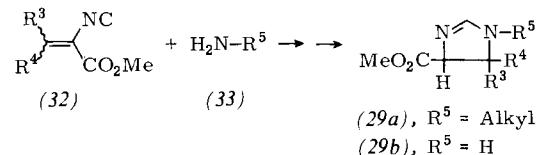
2.3. 2-Imidazoline

α -Metallierte Isocyanide (2) können sich auch an die carbo-nylanaloge Azomethingruppe addieren. So liefern Lithiomethyl- und Lithiobenzylisocyanid (in Tetrahydrofuran bei -60°C) mit Schiff-Basen (26) die 2-Imidazoline (29)^[19]. Iso-cyanessigsäuremethylester (17a) reagiert (in Methanol) bereits bei Raumtemperatur zu den 2-Imidazolin-4-carbonsäuremethylestern (29a), $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, wobei vermutlich das im Azomethin spurenweise enthaltene Amin als anionisierende Base fungiert^[19]. Im Unterschied zu (11) ist die analoge Zwischenstufe (27) hier nicht nachweisbar. Das Tautomerengleichgewicht scheint weitgehend auf der Seite des 2-metallierten Imidazolins (28) zu liegen. Dieses kann man – bei Umsetzungen

im aprotischen Medium – z.B. mit Ketonen in Form der 2-Hydroxymethylderivate (30) abfangen^[19].



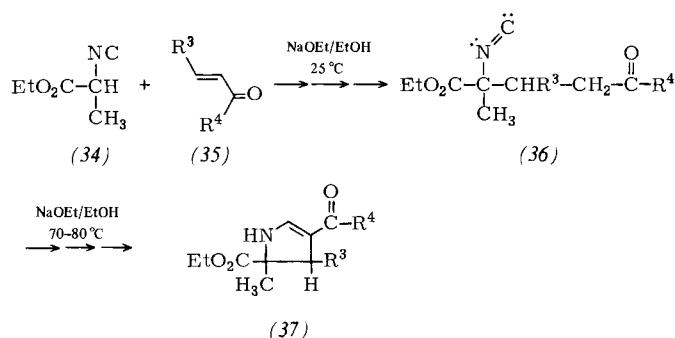
Die 2-Imidazolin-4-carbonsäureester (29a) erhält man alternativ aus 2-Isocyanacrylsäureestern (32) (vgl. Abschnitt 4.2) durch Addition von primären Aminen (33) oder Ammoniak (in Methanol bei Raumtemperatur)^[19]. So sind auch die 1-unsubstituierten 2-Imidazolin-4-carbonsäureester (29b) gut zugänglich.



2-Imidazoline vom Typ (29) verdienen Interesse wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen pharmakologischen Aktivität^[20]. Gewöhnlich erhält man sie durch Ringschluß aus 1,2-Diaminen vom Typ (31), doch sind diese oft nur umständlich darstellbar. Außerdem ist der Ringschluß zu 2-unsubstituierten 2-Imidazolinen schwierig^[20]. Da Imidazoline als cyclische Amidine sauer leicht hydrolysierbar sind, eignet sich die Synthese auch zur Darstellung von 1,2-Diaminen (31) oder 2,3-Diaminoalkansäuren (α,β -Diaminosäuren) (31), $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{H}$ ^[21], denen ebenfalls biologische Wirksamkeit zu kommt oder zukommen könnte.

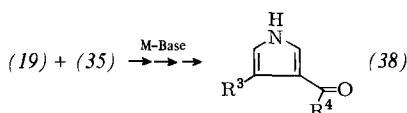
2.4. 2-Pyrroline und Pyrrole

Läßt man z.B. Isocyanpropionsäureester (34) mit α,β -unge-sättigten Carbonylverbindungen (35) reagieren – bei Raumtemperatur unter den für Michael-Additionen typischen Bedingungen –, so entstehen 2-Isocyan-2-methyl-5-oxoalkansäure-ester (36)^[22], die beim Erwärmen auf $70-80^\circ\text{C}$ (nach Abstraktion eines zur Carbonylgruppe α -ständigen Protons) zu den

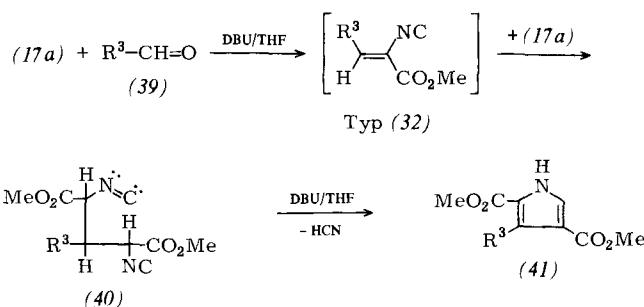


Pyrrolinen (37) cyclisieren^[22]. Analog reagieren andere Michael-Acceptoren, z. B. Acrylnitrile^[23].

Präparativ besonders wertvoll ist eine von *van Leusen* et al.^[24] entwickelte Synthese für 3-Acyl-substituierte Pyrrole vom Typ (38) durch Umsetzung von *p*-Toluolsulfonylmethyl-isocyanid (19) mit aktivierten Olefinen (35) in Glykoldimethylether/Dimethylsulfoxid mit Natriumhydrid als Base^[24, 25]. An Michael-Addition und Cyclisierung schließen sich hier Toluolsulfonat-Eliminierung und Tautomerisierung an. 2-Unsubstituierte 3-Acylpyrrole sind auf konventionellem Wege nicht ohne weiteres zugänglich, weil die Friedel-Crafts-Acylierung bei Pyrrolen vorzugsweise in der 2-Stellung erfolgt.



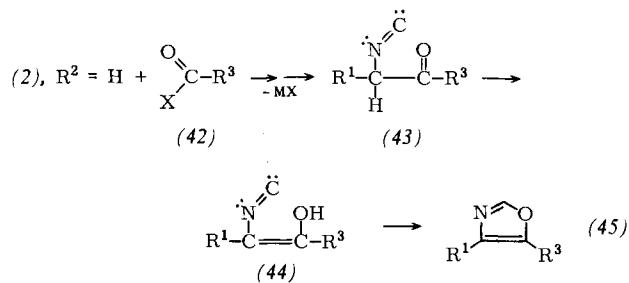
Nach *Matsumoto* et al.^[26] entstehen 2,4-Pyrroldicarbonsäureester (41), wenn man Isocyanessigsäureester (17a) (zwei Äquivalente) mit einem Aldehyd (39) (ein Äquivalent) in Tetrahydrofuran in Gegenwart von DBU umsetzt. Der Verlauf dieser Reaktion, die zuvor von *Schöllkopf* und *Schröder*^[27] beobachtet worden war, ist im einzelnen noch unklar. Intermediär sollen sich α -Isocyanacrylsäureester (32) bilden^[26], die über die Michael-Addukte (40) zu den Pyrroldicarbonsäureestern (41) weiterreagieren. Die postulierten Isocyanacrylester (32) konnten weder spektroskopisch nachgewiesen noch durch Zugabe anderer Nucleophile abgefangen werden; nach aller Erfahrung (vgl. Abschnitt 4.2) würde man sie unter diesen Bedingungen auch nicht als Zwischenstufen erwarten, doch ergab ein Kontrollversuch, daß sie mit Isocyanessigsäureester (17a) in Gegenwart von DBU in der Tat zu den Estern (41) reagieren^[26].



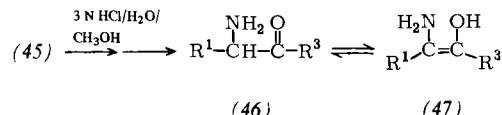
2.5. Oxazole, Imidazole, Thiazole und 2-Imidazolin-5-one

Oxazole (45) entstehen, wenn man α -metallierte Isocyanide (2), R²=H, mit Acylierungsmitteln (42) wie Säurechloriden, Estern, *N,N*-Dialkylamiden oder Imidazoliden umsetzt^[28–30]. Die intermediären α -Isocyaneketone (43) sind nicht faßbar; sie cyclisieren beim Aufarbeiten über die Enole (44) zu den Oxazolen (45).

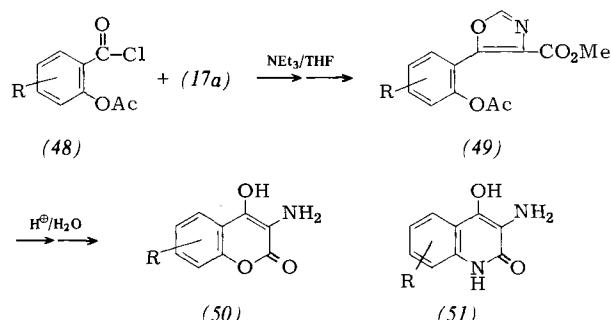
In manchen Fällen – besonders bei Säurechloriden – benötigt man zwei Äquivalente des metallierten Isocyanids (2), weil das kräftig acide Isocyaneketon (43) nicht umgesetztes (2) protoniert. Stimmt man aber Acylierungsmittel, Metallierungsmittel, Solvens und Reaktionsbedingungen optimal aufeinander ab, so lassen sich auch beim 1:1-Verhältnis von (2):(42) gute Ausbeuten an Oxazolen (45) erzielen^[28–30].



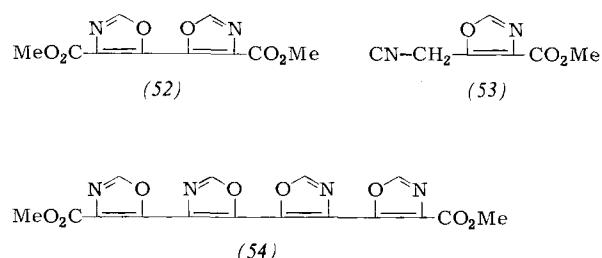
Oxazole sind wertvolle Synthesewischenstufen^[31]. Ihre saure Hydrolyse liefert α -Aminoketone (46), die mit α -Aminoenolen (47) im Gleichgewicht stehen.



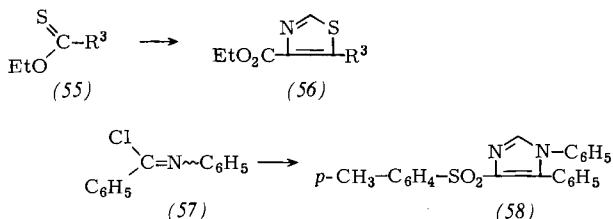
3-Amino-4-hydroxycumarinderivate (50), Schlüsselsubstanzen für die Darstellung antibakteriell wirksamer Verbindungen, synthetisierten *Matsumoto* et al.^[32], indem sie (2-Chlorformylphenyl)acetate (48) mit Isocyanessigsäuremethylester (17a) (in Tetrahydrofuran mit Triethylamin als Base) zu den Oxazolderivaten (49) umsetzten, die in leicht durchschaubarer Reaktion bei der sauren Hydrolyse die Cumarene (50) liefern^[32]. Analog wurden die 3-Amino-4-hydroxy-2(1H)-chinolinone (51) synthetisiert^[33].



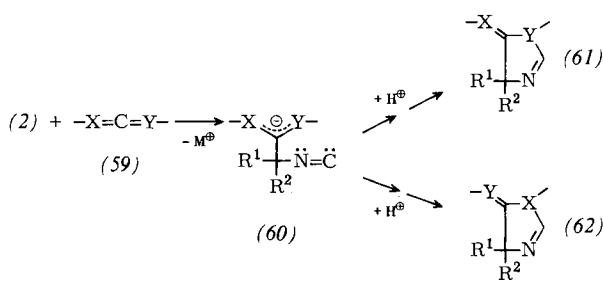
Mit α -metallierten Isocyaniden sind nicht nur monocyclische Heterocyclen, sondern auch Sequenzen von Heterocyclen darstellbar. So erhält man z. B. aus Isocyanessigsäureester (17a) und Oxalsäurediimidazolid – dargestellt aus Oxalsäuredichlorid und Imidazol in situ^[34] – glatt (in Tetrahydrofuran mit Triethylamin als Base) 5,5'-Bioxazol-4,4'-dicarbonsäuredimethylester (52) und aus dem lithiierten 5-Isocyanmethyl-4-oxazolcarbonsäureester (53), dem Selbstkondensationsprodukt des Isocyanessigsäureesters (17a)^[30, 35], mit Oxalsäuredichlorid den 5,4':5,5":4",5'''-Quateroxazol-4,4'''-dicarbonsäureester (54).



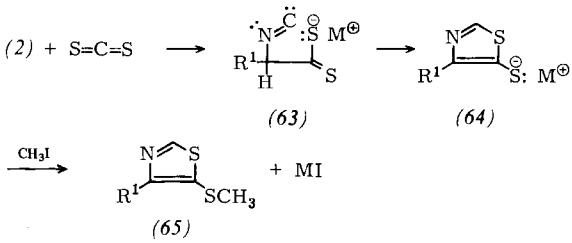
α -Metallierte Isocyanide (2) setzen sich auch mit heteroanologen Acylierungsmitteln um. Hartman et al.^[36] erhielten aus Thionestern (55) mit Isocyanessigsäureethylester (17b) die 4-Thiazolcarbonsäureethylester (56) (in Methanol mit Kaliumcyanid als Katalysator) und van Leusen et al.^[37] aus α -metalliertem *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid (19) und dem Imidsäurechlorid (57) das 1,5-Diphenyl-4-(*p*-toluolsulfonyl)imidazol (58).



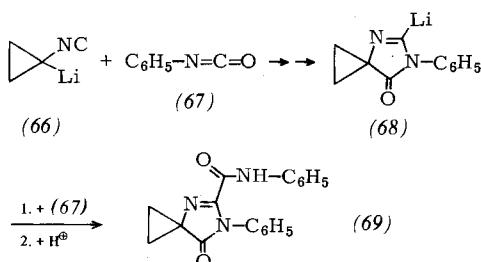
Umsetzungen α -metallierter Isocyanide (2) mit Heteroallen (59) sind noch nicht systematisch studiert worden. Bei X ≠ Y können die Zwischenstufen (60) zu den Heterocyclen (61) oder (62) cyclisieren.



Mit Schwefelkohlenstoff reagieren α -metallierte Isocyanide (2), R₂ = H – über die Zwischenstufen (63) – zu 5-Thiazolthiolaten (64), die mit Methyliodid 5-(Methylthio)thiazole (65) liefern^[38]. Analog sollten andere 5-(Alkylothio)thiazole zugänglich sein.

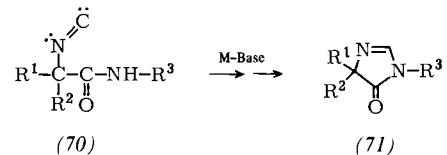


Setzt man 1-Lithiocyclopropylisocyanid (66) (in Tetrahydrofuran bei -65°C) mit Phenylisocyanat (67) um, so erhält man hauptsächlich das Bisaddukt (69)^[39], weil die Zwischen-

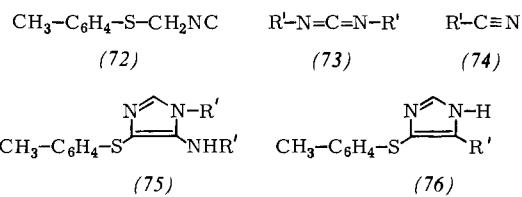


stufe (68) rasch mit noch vorhandenem Isocyanat (67) weiterreagiert.

2-Unsubstituierte 5-Imidazolinone vom Typ (71) entstehen jedoch, wenn 2-Isocyanalkanamide (70) – dargestellt aus 2-Isocyanalkansäuremethylester und Aminen mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator^[40] – baseninduziert cyclisiert werden^[40].

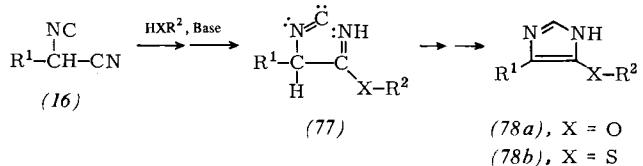


Aus α -metalliertem (4-Methylphenylthio)methylisocyanid (72) erhält man mit Carbodiimiden (73) die 5-Amino-4-(4-methylphenylthio)imidazole (75) und mit Nitrilen (74) die 4(5)-(4-Methylphenylthio)imidazole (76)^[41].



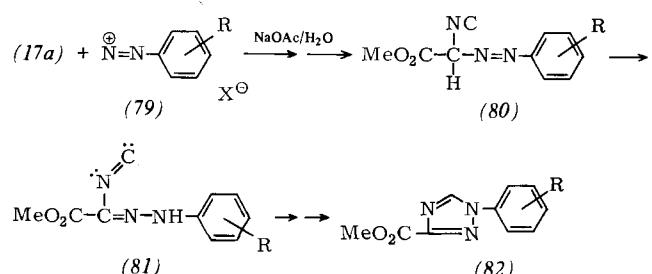
3. Sonstige Synthesen für Heterocyclen

Zur Heterocyclisierung gemäß Schema 1 (b) befähigte Alkylisocyanide vom Typ (4), die eine nucleophile Gruppe Y enthalten, sind nicht nur nach Schema 1 (a) zugänglich. Daß man dabei nicht unbedingt auf die Verwendung α -metallierter Isocyanide (2) angewiesen ist, versteht sich von selbst. Beispiele hierfür sind die Synthese von Imidazolinonen (71) durch Ringschluß der Isocyanocarbonsäureamide (70) oder die Cyclisierung der 2-Iminoalkylisocyanide (77), die durch Addition von Alkoholen oder Thiolen (in Gegenwart basischer Katalysatoren) an die Isocyannitrile (16) entstehen, zu den neuartigen 5(4)-Alkoxy- bzw. 5(4)-(Alkylthio)imidazolen (78)^[42].



3.1. Triazole

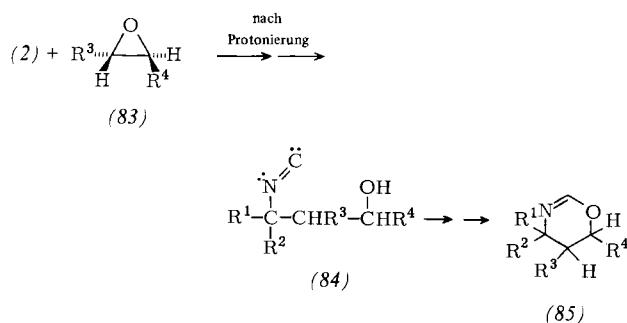
Wie Cyanessigsäuremethylester läßt sich auch α -Isocyanessigsäuremethylester (17a) mit Arendiazonium-Ionen (79) kuppeln (in wäßrigem Methanol mit Natriumacetat als Base).



Die primär entstehenden Azoverbindungen (80) cyclisieren über die Hydrzone (81) zu 1-Aryl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonsäuremethylestern (82)^[4,3].

3.2. 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazine und -thiazine

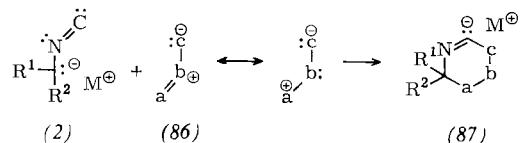
Erwartungsgemäß addieren sich α -metallierte Isocyanide (2) an Epoxide (83), wobei 3-Hydroxyalkylisocyanide (84) entstehen, die – etwa durch Erwärmen mit Kupfer(I)-oxid^[44] in Benzol – zu 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen (85) cyclisiert werden können^[44]. Die Additionen (2) + (83) → (84) vollziehen sich nach dem für nucleophile Epoxid-Öffnungen gültigen Muster; d.h. es wird das sterisch weniger gehinderte Kohlenstoffatom mit Inversion der Konfiguration substituiert^[44].



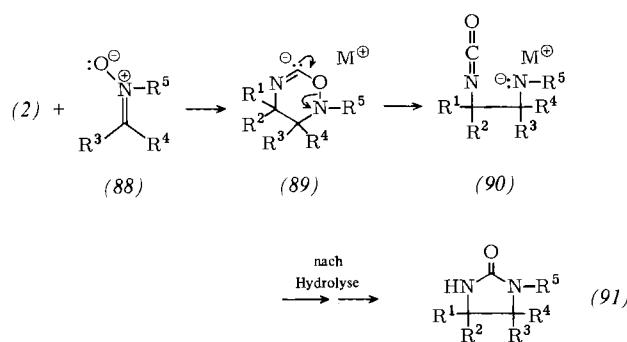
Analog sind auch Dihydrothiazine [S statt O in (85)] zugänglich^[45], wenngleich – für den Organometallchemiker nicht unerwartet – manche Episulfide [S statt O in (83)] von den α -metallierten Isocyaniden (2) am Schwefel angegriffen werden^[45].

3.3. 2-Imidazolidinone

α -Metallierte Isocyanide (2) sind ambivalente Reagentien. Infolgedessen sollten sie mit den ebenfalls ambivalenten 1,3-Dipolen (86)^[46] zu metallierten sechsgliedrigen Heterocyclen vom Typ (87) „zusammenfallen“.



Von den zahlreichen 1,3-Dipolen^[46] haben wir bislang nur Nitrone (88) erprobt und damit 1-substituierte 2-Imidazolidinone (91) erhalten^[47]. Demnach schließt sich an die zu (89) führende Cycloaddition [gemäß (2)+(86)→(87)] die Ringöffnung zu den metallierten 2-Isocyanatoaminen (90).

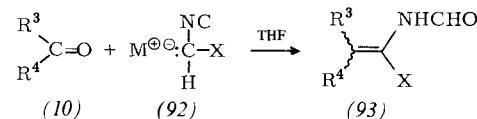


an, die in leicht durchschaubarer Reaktion spontan zu den Imidazolidinonen (91) weiterreagieren.

4. Formylaminomethylenierung von Carbonylverbindungen

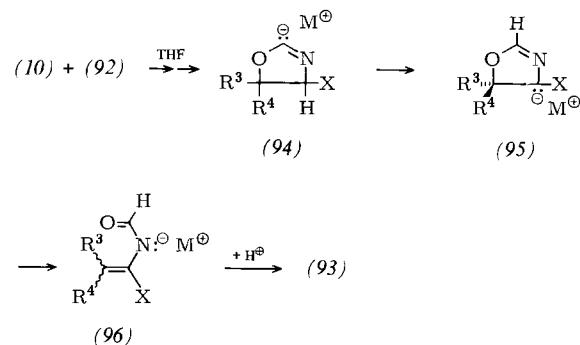
4.1. Allgemeines

Läßt man α -metallierte Isocyanide des Typs (92), die am Isocyan-tragenden Kohlenstoffatom noch einen relativ kräftig acidifizierenden Substituenten X tragen, im *aprotonischen* Medium mit Carbonylverbindungen (10) reagieren, so entstehen *N*-(1-Alkenyl)formamide des Typs (93) mit der Gruppe X in α -Stellung (Schema 3). Formal wird hierbei ein Oxo-Sauerstoffatom durch die Formylaminomethylen-Gruppe ersetzt^[27].



Schema 3. Formylaminomethylenierung von Carbonylverbindungen. X: Substituent mit ($-M$)-Effekt.

Die Formylaminomethylenierung beginnt (vgl. auch Abschnitt 2.1) mit der nucleophilen Carbonyladdition und der Bildung des 2-metallierten Oxazolins (94). Dieses isomerisiert durch eine – wahrscheinlich intermolekulare – Protonenwanderung von C-4 nach C-2 zum Oxazolinyl-Anion (95), bei dem der Substituent X die negative Ladung an C-4 stabilisiert. Durch eine schnelle elektrocyclische Ringöffnung geht (95) schon bei -70 bis 0°C in das „Heteropentadienyl-Anion“ (96) über, das nach Protonierung in Form des *N*-Alkenylformamids (93) isoliert werden kann.

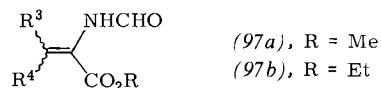


Die im folgenden behandelten Beispiele mit drei Typen α -metallierter Isocyanide (92) – nämlich mit metallierten Isocyanessigsäureestern [(17), d.h. $X = CO_2R$], metalliertem *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid [(19), d.h. $X = SO_2-C_6H_4-CH_3$] und mit metallierten 3- und 4-Pyridylmethylisocyaniden [$X = 3$ -oder 4-Pyridyl] – sollen eine Vorstellung von Anwendungsbereich und Anwendungsmöglichkeiten der Formylaminomethylenierung geben.

4.2. α -Formylamino-acrylsäureester

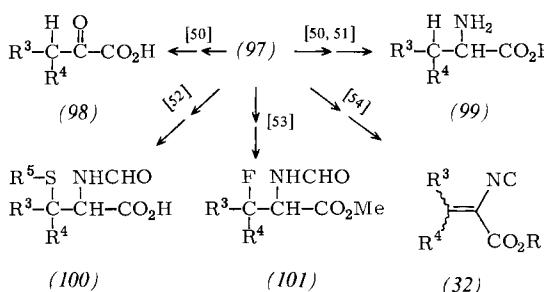
α -Formylamino-acrylsäureester (97) erhält man durch Formylaminomethylenierung von Aldehyden und Ketonen (10) mit Isocyanessigsäureestern (17). Zwei Verfahren haben sich

besonders bewährt. Beim ersten wird der Ester (17) mit Kalium-*tert*-butanolat in Tetrahydrofuran bei -70°C metalliert; man setzt die Carbonylverbindung (10) zu und arbeitet unter Erwärmen auf Raumtemperatur wie üblich auf^[27]. Die sterisch gehinderte Carbonylgruppe in 3-Methoxyöstron ließ sich allerdings nur durch Rückflußkochen in THF in guten Ausbeuten formylaminomethylenieren^[48]. Beim zweiten Verfahren erzeugt man (in Tetrahydrofuran) mit Natriumhydrid als Base Natrioisocyanessigsäureester [Typ (92), X=CO₂R] *in situ*. Dazu werden (17) und die Carbonylverbindung (10) bei 20°C gleichzeitig zugetropft^[27, 49].



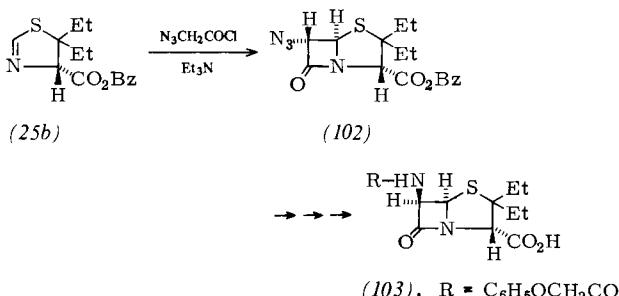
Die Formylaminomethylenierung hat einige Vorteile gegenüber dem klassischen Azlacton-Verfahren von *Erlenmeyer*^[50], das α -Acylaminoacrylsäuren liefert. Auch reaktionstragere Carbonylverbindungen lassen sich meist unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten formylaminomethylenieren. Zudem werden nicht die Säuren, sondern die für weitere Umsetzungen wertvolleren Ester erhalten, und die Formylgruppe kann leicht und selektiv abgespalten werden.

Einige der vielfältigen Abwandlungsmöglichkeiten für die Formylamino-acrylester (97) sind im Schema 4 zusammenge stellt.



Schema 4. Einige Abwandlungsmöglichkeiten für α -Formylamino-acrylester (97). R = Me oder Et.

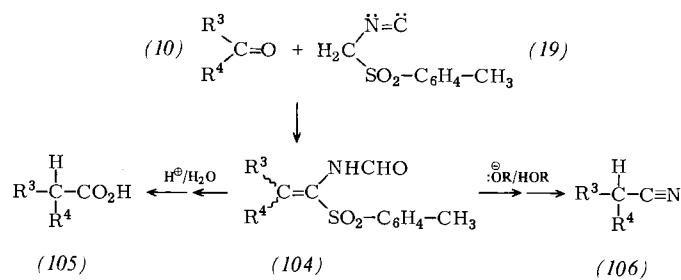
Die α -Isocyanacrylester (32) nehmen an ihrer Doppelbindung besonders bereitwillig Nucleophile auf^[54]. Die Additionsprodukte können zu Heterocyclen mit Estergruppen cyclisieren. So erhält man (vgl. Abschnitt 2.3) mit Ammoniak 2-Imidazolin-4-carbonsäureester vom Typ (29b)^[19], mit Schwefelwasserstoff die 5-substituierten 2-Thiazolin-4-carbonsäureester vom Typ (25)^[55a] (vgl. auch Abschnitt 2.2), die als Ausgangsverbindungen für die Synthese modifizierter Penicilline Interesse beanspruchen. Beispielsweise synthetisierten *Claes* und *Van derhaeghe*^[55b] ausgehend von 5,5-Diethyl-2-thiazolin-4-carbonsäurebenzylester (25b) über den 6-Azido-2,2-diethylpe-



namsäureester (102) die (\pm)-2,2-Diethyl-6 β -phenoxyacetamido-penam-3 α -carbonsäure (103), eine Strukturvariante des Penicillins V.

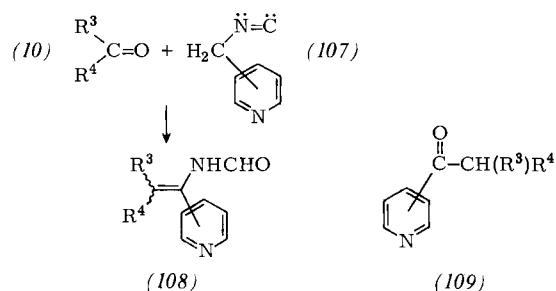
4.3. N-(1-Toluolsulfonyl-1-alkenyl)formamide; Kettenverlängerung von Ketonen

Die Formylaminomethylenierung von Ketonen (10) mit *p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid (19) liefert *N*-(1-Toluolsulfonyl-1-alkenyl)formamide (104)^[15]. Diese lassen sich mit wäßrigen Säuren in die Carbonsäuren (105) überführen^[15] und mit Alkoholat in die Nitrile (106)^[56, 57]. Das heißt: Die Formylaminomethylenierung mit (19) löst ein wichtiges Problem der präparativen organischen Chemie, nämlich die einfache und ergiebige Umwandlung eines Ketons (10) in die nächsthöhere Carbonsäure (105) oder das nächsthöhere Nitril (106). Hingewiesen sei auf ein von *van Leusen* et al.^[156] entwickeltes, besonders bequemes Eintopf-Verfahren für die Umwandlung (10) \rightarrow (106).



4.4. N-(1-Pyridyl-1-alkenyl)formamide

Da der Pyridinring einen verhältnismäßig kräftigen elektronenziehenden Effekt entfaltet – und daher als X in (92) fungieren kann –, lassen sich Aldehyde und Ketone (10) mit (3- oder 4-Pyridyl)methylisocyaniden (107) zu den *N*-(1-Pyridyl-1-alkenyl)formamiden vom Typ (108) formylaminomethylenieren^[58]. Für die Metallierung verwendet man auch hier zweckmäßig (überschüssiges) Kalium-*tert*-butanolat (in THF als Solvens). Die Umsetzungen mit (107) lassen sich auch so führen, daß 4-(3- und 4-(Pyridyl)-2-oxazoline vom Typ (13) zu isolieren sind^[81]. Bei der sauren Hydrolyse liefern die *N*-Alkenylformamide (108) 3- und 4-Acylpyridine (109)^[58]. Das Verfahren dürfte einen Zugang auch zu solchen Pyridylketonen bieten, die auf konventionellem Wege nicht oder nur schwer zugänglich sind.

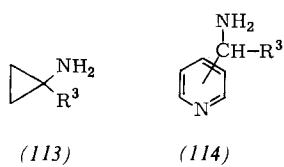
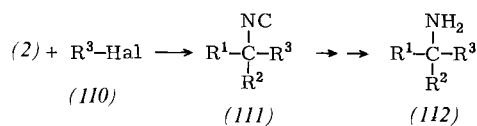


Andere Heteroanaloga des Benzylisocyanids als (107) sollten sich gleichartig umsetzen lassen.

5. Kettenverlängerung primärer Amine nach Schema 2

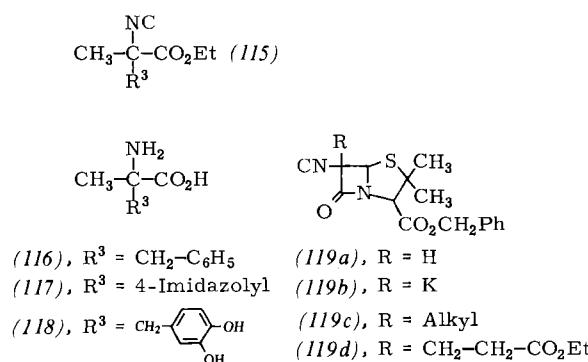
5.1. Kettenverlängerung mit Alkylierungsmitteln; Aminosäuresynthese

Die – an einer Reihe von Beispielen erprobte^[59] – Kettenverlängerung gewöhnlicher primärer Amine (6) mit Alkylhalogeniden (110) als E[⊖] zu den höheren Aminen (112) gelingt nach Schema 2 auf dem Weg über die metallierten Isocyanide (2). Auf diese Weise lassen sich auch Amine gewinnen, die sonst nicht oder nur schwierig darstellbar wären. Zum Beispiel sind über Cyclopropylisocyanid (66), H statt Li, die tertiären Cyclopropylamine (113) oder über die (Pyridyl)methylisocyanide (107) die 1-(Pyridyl)alkylamine (114)^[59] zugänglich.



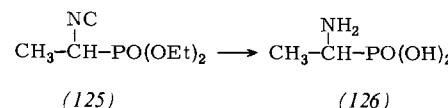
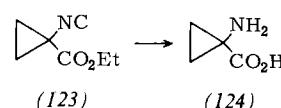
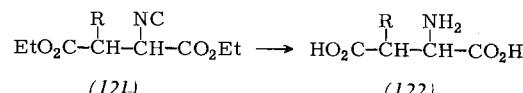
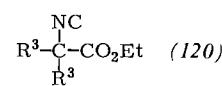
Aus α-metalliertem 2-Isocyanpropionsäureester, dargestellt aus dem Ester (34) und Kalium-*tert*-butanolat oder Natriumhydrid in THF oder THF/DMSO^[60, 61], erhält man mit Alkylhalogeniden die höheren 2-Isocyan-2-methylalkansäureester (115) und daraus durch Hydrolyse Aminosäuren^[60, 61]. Beispiele sind die Synthesen von α-Methylphenylalanin (116)^[60] oder α-Methylhistidin (117)^[61b]. Bei Syntheseversuchen für optisch aktives α-Methyldopa (118) wurde die Alkylierung von optisch aktivem α-Isocyanpropionsäure-menthylester und -bornylester mit 3,4-Dimethoxybenzylbromid erprobt. Während die Produktausbeuten bei 80–85% lagen, betrugen die optischen Ausbeuten nur ca. 10%^[61c].

Erwartungsgemäß ist die Reaktion auch auf α-Isocyanacarbonsäureamide zu übertragen. So lässt sich Benzyl-6-isocyanopenicillanat (119a) in Dimethylformamid über das Kaliumderivat (119b), das bereits mit Kaliumcarbonat erhältlich ist, mit Alkylhalogeniden in die an C-6 alkylierten Verbindungen (119c) überführen^[62], deren Isocyanogruppe dann mit *p*-Tolulsulfonsäurehydrat in die Aminogruppe umgewandelt werden kann^[62].



Bei der Alkylierung des Isocyanessigsäureethylesters (17b) mit „kleinen“ und/oder besonders reaktiven Alkylhalogeniden

(110) dominiert die Bisalkylierung zu (120)^[60], doch erhält man z. B. mit α-Halogencarbonsäureestern in befriedigenden Ausbeuten (in Dimethylsulfoxid mit Natriumhydrid als Base) die Isocyanbernsteinsäureester vom Typ (121)^[63], deren Hydrolyse die Asparaginsäuren (122) liefert^[63]. Die Tendenz zur Zweifachalkylierung lässt sich zur Cycloalkylierung nutzen, z. B. mit 1,2-Dibrommethan zur Darstellung von 1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäureethylester (123)^[60], der Vorstufe von 1-Amino-1-cyclopropancarbonsäure (124).



Die Aminosäuresynthese durch Alkylierung von 2-Isocyanalkansäureestern ist mit der (Acylamino)malonester-Methode^[64] vergleichbar und dieser mitunter überlegen^[63]. Das Isocyanester-Verfahren gestattet auch den Aufbau α-substituierter Aminosäuren.

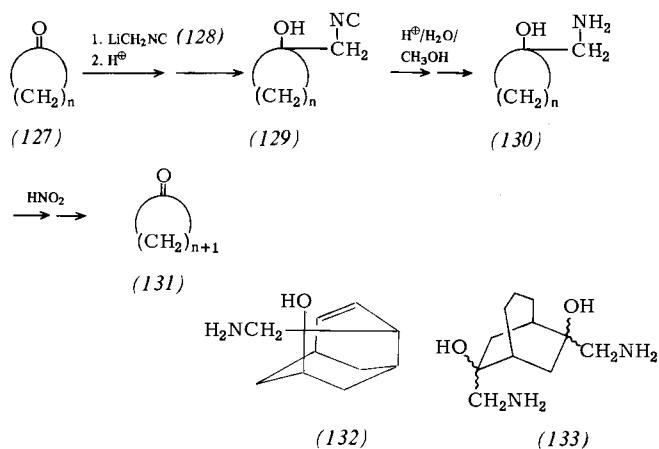
Ausgehend von Isocyanmethanphosphonsäureester (18)^[13] erhält man über dessen Lithiumderivat mit Methyljodid (in Tetrahydrofuran bei –70°C) 1-Isocyanethanphosphonsäureester (125)^[65], dessen Hydrolyse 1-Aminoethanphosphonsäure (126) liefern sollte. Hier zeichnet sich eine einfache Synthese für α-Aminophosphonsäuren ab – die Phosphonsäureanaloga der Aminosäuren –, für die biologische Aktivität nachgewiesen worden ist^[71].

5.2. α- und β-Hydroxyalkylierung primärer Amine; Ringerweiterung cyclischer Ketone

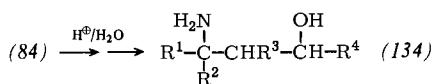
Auf eine Version der α-Hydroxyalkylierung primärer Amine (6) mit Carbonylverbindungen (10) unter Bildung der 2-Aminoalkohole (15) wurde im Zusammenhang mit den 2-Oxazolin-Synthesen bereits hingewiesen (vgl. Abschnitt 2.1)^[81]. Die primären Amine (6) müssen dabei zunächst in α-metallierte Isocyanide umgewandelt werden (vgl. Schema 2). Eine andere Ausführungsform besteht darin, die aus (2) und (10) erhaltenen Addukte vom Typ (11) durch Zugabe von Eisessig als 2-Isocyanalkohole (14) abzufangen^[9] und diese z. B. mit Salzsäure in Methanol in die Aminoalkohole (15) zu überführen. Im Einzelfall wird man zu prüfen haben, welche der beiden Methoden günstiger ist.

Beim Isocyanmethylolithium-Verfahren zur Ringerweiterung cyclischer Ketone setzt man das cyclische Keton (127) mit Isocyanmethylolithium (128) zum 1-(Isocyanmethyl)-1-cyclo-

alkanol (129) um, hydrolysiert zur Aminomethyl-Verbindung (130) und unterwirft diese einer Tiffeneau-Demjanow-Umlagerung zum ringerweiterten Keton (131)^[6b]. Neuere Anwendungsbeispiele für dieses Verfahren sind die Synthesen (und Tiffeneau-Demjanow-Umlagerungen) des tricyclischen 2-Aminoalkohols (132)^[6c] und der Bis(aminomethyl)-Verbindung (133)^[6d], die aus dem Diketon auf konventionellen Wegen nicht erhältlich ist.

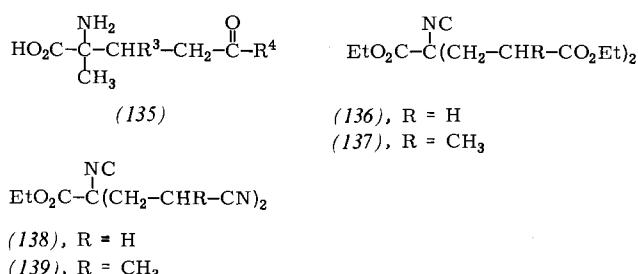


Bei der β -Hydroxyalkylierung primärer Amine (6) setzt man die α -metallierten Isocyanide (2) mit Epoxiden (83) um (vgl. Abschnitt 3.2) und hydrolysiert die 3-Hydroxyalkyl-isocyanide (84) zu den 3-Aminoalkoholen (134)^[44].



5.3. Kettenverlängerung durch Michael-Addition oder Cyanethylierung

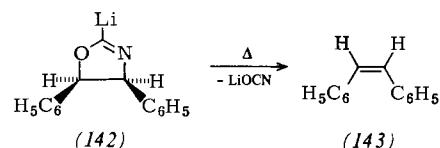
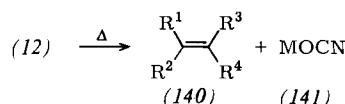
In Abschnitt 2.4 wurde bereits auf die Michael-Addition des 2-Isocyanopropionsäureesters (34) an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen (35) zu den Addukten (36) hingewiesen. Die Hydrolyse von (36) sollte die Aminosäuren (135) liefern^[22]. Isocyanessigsäureethylester (17b) kann man mit sterisch ungehinderten Michael-Acceptoren zu Bisaddukten umsetzen, z. B. mit Acrylsäureester zu (136), mit Methacrylsäureester zu (137)^[22], mit Acrylnitril zu (138) oder mit Methacrylnitril zu (139)^[23]. Benzyl-6-isocyanopenicillanat (119a) ergibt mit Acrylsäureester das Michael-Addukt (119d)^[62].



6. Carbynylolefinierung mit α -metallierten Isocyaniden

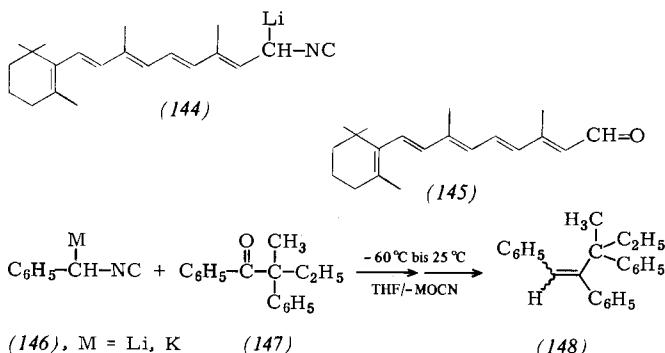
Manche der aus α -metallierten Isocyaniden (2) und Carbonylverbindungen (10) entstehenden 2-metallierten Oxazoline

(12) zerfallen beim Erwärmen (in Tetrahydrofuran) zu Olefinen (140) und Metallcyanat (141)^[21].



Da die Cyanatabspaltung stereospezifisch verläuft – wie am Beispiel (142) \rightarrow (143) erkannt^[68] –, formulieren wir sie als 1,3-dipolare Cycloreversion. Ein solcher Prozeß wird zum Unterschied von der 1,3-dipolaren Cycloaddition^[46] nur selten beobachtet. Präparativ gesehen handelt es sich bei der Umsetzung (2) + (10) \rightarrow (140) + (141) um eine Carbynylolefinierung. Sie ist jedoch – verglichen mit der Wittig-Reaktion – praktisch nahezu bedeutungslos, weil die Cyanatabspaltung, wenn überhaupt, nur gelingt, wenn hochkonjugierte oder phenylsubstituierte Olefine entstehen. Beispielsweise liefert all-trans- α -Lithioretinylisocyanid (144) mit all-trans-Retinal (145) isomerenfreies (all-trans)- β -Carotin^[69], Lithio- oder Kalilobenzylisocyanid (146) mit dem (sterisch stark gehinderten und daher reaktionsträgen) 2-Methyl-1,2-diphenyl-1-butanon (147) glatt 3-Methyl-1,2,3-triphenyl-1-penten (148)^[70].

Die Olefinierung (147) \rightarrow (148) dürfte mit dem verhältnismäßig reaktionsträgen Benzylidentriphenylphosphoran nicht mehr gelingen. Das heißt: Die Carbynylolefinierung mit metallierten Isocyaniden (2) kann vielleicht in Einzelfällen die Wittig-Reaktion ergänzen.



Dank und Anerkennung für begeisterte Mitarbeit gebührt F. Gerhart, D. Hoppe, R. Schröder, I. Hoppe, R. Harms, R. Meyer, D. Stafforst, R. Jentsch, K. Madawinata, H.-H. Hausberg, K.-W. Henneke, K.-H. Scheunemann, E. Eilers, K. Hantke, E. Blume, P.-H. Porsch und P. Böhme. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG, Ludwigshafen, danken wir für die Förderung dieser Arbeiten.

Ein eingegangen am 7. März 1977 [A 162]

- [1] Vgl. P. Kurtz in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1952, 4. Aufl., Bd. 8, S. 349.
- [2] U. Schöllkopf, F. Gerhart, Angew. Chem. 80, 842 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 805 (1968).
- [3] D. Hoppe, Angew. Chem. 86, 878 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 789 (1974); frühere Zusammenfassungen: U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 795 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 763 (1970); U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1970, 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 234.

- [4] Zu diesem Problem und zu früheren Versuchen seiner Lösung vgl. D. Seebach, D. Enders, Angew. Chem. 87, 1 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 1 (1975).
- [5] a) Mit Phosgen: I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Oeffermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 472 (1965); b) mit Phosphoroxidchlorid: H. Böhme, G. Fuchs, Chem. Ber. 103, 2775 (1970); I. Ugi, R. Meyr, Angew. Chem. 70, 702 (1958); I. Ugi, R. Meyr, M. Lipinski, F. Bodesheim, F. Rosendahl, Org. Synth. 41, 13 (1961); F. Lautenschläger, G. F. Wright, Can. J. Chem. 41, 863 (1963); K. Pilgram, F. Korte, Tetrahedron Lett. 1966, 881; c) mit Toluolsulfonylchlorid: R. E. Schuster, J. E. Scott, J. Casanova, Jr., Org. Synth. 46, 75 (1966); I. Hagedorn, H. Tonjes, Pharmazie 11, 409 (1956); 12, 567 (1957); W. R. Hertler, E. J. Corey, J. Org. Chem. 23, 1221 (1958); M. Lipp, F. Dallacker, T. Meier zu Köcker, Monatsh. Chem. 90, 41 (1959); I. Hagedorn, U. Eholzer, A. Lüttringhaus, Chem. Ber. 93, 1584 (1960); d) mit Thionylchlorid/Dimethylformamid: H. M. Walborsky, G. E. Niznik, J. Org. Chem. 37, 187 (1972); G. E. Niznik, W. H. Morrison III, H. M. Walborsky, Org. Synth. 51, 31 (1971); e) mit Triphenylphosphoran/Tetrachlormethan: R. Appel, R. Kleinstück, K.-D. Ziehn, Angew. Chem. 83, 143 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 132 (1971); N-Alkylformamide erhält man entweder aus den Aminen durch Formylieren oder (bei Allylverbindungen) aus den Halogeniden mit N-Natrioformamid in Acetonitril; zahlreiche Anwendungsbeispiele sind in [8, 59] zu finden.
- [6] W. P. Weber, G. W. Gokel, Tetrahedron Lett. 1972, 1637; W. P. Weber, G. W. Gokel, I. K. Ugi, Angew. Chem. 84, 587 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 530 (1972).
- [7] Vgl. [5a], dort Fußnote [67].
- [8] U. Schöllkopf, F. Gerhart, I. Hoppe, R. Harms, K. Hantke, K.-H. Scheunemann, E. Eilers, E. Blume, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 183.
- [9] a) W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach, U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 482 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 458 (1970); b) U. Schöllkopf, P. Böhme, Angew. Chem. 83, 490 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 491 (1971).
- [10] Vgl. Y. Ito, I. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, Synth. Comm. 4, 97 (1974).
- [11] K. Hantke, U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 1531.
- [12] a) D. Hoppe, U. Schöllkopf, Justus Liebigs Ann. Chem. 763, 1 (1972); b) mit Chloral zu Trichlorthreonin; vgl. K. Matsumoto, Y. Urabe, Y. Ozaki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, Agric. Biol. Chem. 39, 1869 (1975), dort frühere Lit. dieser Gruppe.
- [13] U. Schöllkopf, R. Schröder, D. Stafforst, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 44.
- [14] van Leusen et al. schlugen für (19) die Kurzbezeichnung „Tosmic“ vor.
- [15] U. Schöllkopf, R. Schröder, E. Blume, Justus Liebigs Ann. Chem. 766, 130 (1972).
- [16] A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius, Tetrahedron Lett. 1972, 2369.
- [17] O. H. Oldenziel, A. M. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1974, 163.
- [18] K. Madawinata, Dissertation, Universität Göttingen 1977.
- [19] U. Schöllkopf, R. Meyer, P. Böhme, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, im Druck.
- [20] R. J. Ferm, J. L. Riebsomer, Chem. Rev. 54, 593 (1954); K. Hofmann in A. Weissberger: The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Imidazole and its Derivatives. Interscience, New York 1953, Bd. VI, 1, S. 213ff.
- [21] Vgl. J. P. Greenstein, M. Winitz: Chemistry of the Amino Acids. Wiley, New York 1961, Bd. 3, S. 2463; E. Atherton, J. Meienhofer, J. Am. Chem. Soc. 94, 4759 (1972).
- [22] U. Schöllkopf, K. Hantke, Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 1571.
- [23] U. Schöllkopf, P.-H. Porsch, Chem. Ber. 106, 3382 (1973).
- [24] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1972, 5337.
- [25] Zur Synthese des Verrucarins E vgl. A. Gossauer, K. Suhl, Helv. Chim. Acta 59, 1698 (1976).
- [26] M. Suzuki, M. Miyoshi, K. Matsumoto, J. Org. Chem. 39, 1980 (1974).
- [27] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder, D. Hoppe, Justus Liebigs Ann. Chem. 766, 116 (1972).
- [28] R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, Justus Liebigs Ann. Chem. 1975, 533.
- [29] M. Suzuki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, K. Okumura, K. Matsumoto, J. Org. Chem. 38, 3571 (1973); M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto, K. Okumura, Synth. Commun. 2, 237 (1972).
- [30] Zur Acylimidazolid-Methode siehe K.-W. Henneke, Dissertation, Universität Göttingen 1977.
- [31] Zusammenfassungen: I. J. Turchi, M. J. S. Dewar, Chem. Rev. 75, 389 (1975); R. Lakan, B. Ternai, Adv. Heterocycl. Chem. 17, 99 (1974).
- [32] K. Matsumoto, M. Suzuki, M. Miyoshi, K. Okumura, Synthesis 1974, 500.
- [33] K. Matsumoto, M. Suzuki, N. Yoneda, M. Miyoshi, Synthesis 1976, 805.
- [34] H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407 (1962); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 (1962); H. A. Staab, W. Rohr in W. Foerst: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. Verlag Chemie, Weinheim 1967, Bd. 5, S. 53ff.
- [35] Erhältlich durch Umsetzung von (17a) in Tetrahydrofuran bei -55°C mit 0,5 Äquivalenten Butyllithium. Vgl. R. Jentsch, Dissertation, Universität Göttingen 1973.
- [36] G. D. Hartman, L. M. Weinstock, Synthesis 1976, 681.
- [37] A. M. van Leusen, O. H. Oldenziel, Tetrahedron Lett. 1972, 2373.
- [38] U. Schöllkopf, P.-H. Porsch, E. Blume, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 2122.
- [39] R. Harms, Dissertation, Universität Göttingen 1975.
- [40] H.-H. Hausberg, Dissertation, Universität Göttingen 1976; U. Reiter, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1976, Dissertation, Universität Göttingen, voraussichtlich 1978.
- [41] A. M. van Leusen, J. Schut, Tetrahedron Lett. 1976, 285.
- [42] Vgl. [11]; K. Hantke, Dissertation, Universität Göttingen 1973.
- [43] K. Matsumoto, M. Suzuki, M. Tomie, N. Yoneda, M. Miyoshi, Synthesis 1975, 609.
- [44] U. Schöllkopf, R. Jentsch, K. Madawinata, R. Harms, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 2105.
- [45] K. Madawinata, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1974.
- [46] R. Huisgen, J. Org. Chem. 41, 403 (1976); dort frühere Lit.
- [47] U. Schöllkopf, E. Blume, unveröffentlicht; H.-H. Lau, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1977.
- [48] U. Schöllkopf, K. Hantke, Chem. Ber. 109, 3964 (1976).
- [49] A. J. Brink, A. Jordaan, Carbohydr. Res. 34, 1 (1974).
- [50] Übersicht: H. E. Carter, Org. React. 3, 198 (1946).
- [51] H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.-R. Kula, Chem. Ber. 108, 3079 (1975).
- [52] U. Schöllkopf, D. Hoppe, Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 799.
- [53] K. Bischofberger, A. J. Brink, A. Jordaan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 2457.
- [54] a) U. Schöllkopf, R. Harms, D. Hoppe, Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 611; b) U. Schöllkopf, R. Meyer, ibid. 1977, im Druck; dort ist die Addition von Grignard-Verbindungen an (32) zu tert-Alkyl-substituierten Glycinen beschrieben.
- [55] a) U. Schöllkopf, D. Hoppe, Angew. Chem. 85, 1102 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 1006 (1973); b) P. J. Claes, R. Vanderhaeghe, Eur. J. Med. Chem. 11, 359 (1976).
- [56] O. H. Oldenziel, A. M. van Leusen, Synth. Commun. 2, 281 (1972).
- [57] U. Schöllkopf, R. Schröder, Angew. Chem. 85, 402 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 407 (1973).
- [58] U. Schöllkopf, E. Eilers, K. Hantke, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 969.
- [59] U. Schöllkopf, K.-W. Henneke, K. Madawinata, R. Harms, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 40.
- [60] U. Schöllkopf, D. Hoppe, R. Jentsch, Chem. Ber. 108, 1580 (1975).
- [61] a) K. Matsumoto, T. Miyahara, M. Suzuki, M. Miyoshi, Agric. Biol. Chem. 38, 1097 (1974); b) M. Suzuki, T. Miyahara, R. Yoshioka, M. Miyoshi, K. Matsumoto, ibid. 38, 1709 (1974); c) M. Suzuki, K. Matsumoto, T. Iwasaki, K. Okumura, Chem. Ind. (London) 1972, 687.
- [62] P. H. Bentley, J. P. Clayton, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 278.
- [63] M. Bocheńska, J. F. Biernat, Roczn. Chem. 50, 1195 (1976).
- [64] Vgl. A. C. Cope, H. L. Holmes, H. O. House, Org. React. 9, 107 (1957); Th. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkhäuser, A. Schöberl, A. Wagner, H. Söll in Houben-Weyl-Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1958, 4. Aufl., Bd. 11/2, S. 306ff.
- [65] U. Schöllkopf, I. Hoppe, unveröffentlicht.
- [66] H. Tobler, R. O. Klaus, C. Ganter, Helv. Chim. Acta 58, 1455 (1975).
- [67] R. Greenhouse, T. Ravindranathan, W. T. Borden, J. Am. Chem. Soc. 98, 6738 (1976).
- [68] K.-H. Scheunemann, Dissertation, Universität Göttingen 1977.
- [69] F. Kienzle, Helv. Chim. Acta 56, 1671 (1973).
- [70] K. Czempik, Dissertation, Universität Göttingen 1976.
- [71] α -Aminophosphonsäuren: W. F. Gilmore, H. A. McBride, J. Am. Chem. Soc. 94, 4361 (1972); S. Asano, T. Kitahara, T. Ogawa, M. Matsui, Agric. Biol. Chem. 37, 1193 (1973); K. Prajer, J. Rachof, Z. Chem. 15, 209 (1975); W. J. Stec, K. Lesiak, J. Org. Chem. 41, 3757 (1976).