

Aminosäuren, I

Darstellung von Aminosäuren aus Halogencarbonsäure-alkylestern mit Alkalimetallcyanaten¹⁾

*Franz Effenberger**, *Karlheinz Drauz²⁾*, *Siegfried Förster^{3a)}*
und *Wolfgang Müller^{3b)}*

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 24. April 1980

α - und ω -Halogen- sowie α,ω -Dihalogencarbonsäure-alkylester reagieren mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Alkoholen in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln bei 80 – 120 °C in guten Ausbeuten zu α - und ω -(Alkoxy-carbonylamino)- bzw. α,ω -Bis(alkoxy-carbonylamino)carbonsäure-alkylestern (Mono- bzw. Diurethane). Die hydrolytische Spaltung dieser Verbindungen mit einem wäßrigen Salzsäure/Ameisensäure-Gemisch führt in meist quantitativen Ausbeuten zu den entsprechenden Aminosäure-hydrochloriden.

Amino Acids, I**Syntheses of Amino Acids from Halocarboxylic Alkyl Esters and Alkali Metal Cyanates¹⁾**

α - and ω -halo- as well as α,ω -dihalocarboxylic alkyl esters react with potassium cyanate in the presence of alcohol at 80 – 120 °C in dipolar aprotic solvents to yield α - and ω -(alkoxy-carbonylamino)- and α,ω -bis(alkoxy-carbonylamino)carboxylic alkyl esters, respectively, in good yields. Hydrolytic cleavage of these mono- or diurethanes with an aqueous solution of hydrochloric acid/formic acid leads to the corresponding amino acid hydrochlorides in nearly quantitative yields.

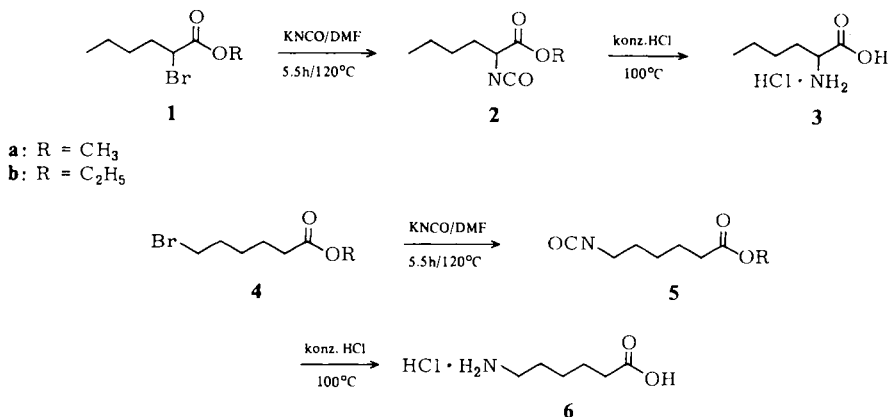
Im Rahmen unserer Untersuchungen über Aminosäuren beschäftigten wir uns u. a. auch mit neuen Lysin-Synthesen¹⁾. Als einfacher Syntheseweg schien uns die Aminierung von 2,6-Dihalogenhexansäuren, zu denen wir durch Halogenierung von ϵ -Caprolacton einen guten Zugang gefunden hatten^{4a,b)}, interessant.

Lysin-Synthesen aus 2,6-Dihalogenhexansäuren sind in der Literatur bereits beschrieben^{5a,b)}. Beim Nacharbeiten dieser Vorschriften erhielten wir jedoch nach Lit.^{5a)} aus 2,6-Dibromhexansäure mit wäßrigem Ammoniak/Ammoniumcarbonat unter Zusatz von Kupfer(I)-chlorid lediglich Gemische, die nur ca. 8% Lysin neben 44% 2-Piperidincarbonsäure enthielten – ein Ergebnis, das auch von einer japanischen Arbeitsgruppe bestätigt wurde, die 81% 2-Piperidincarbonsäure bei der Umsetzung von 2,6-Dibromhexansäure mit wäßrigem Ammoniak in Gegenwart von Kupfer(II)-Salzen erhalten hatte^{5c)}. Auch bei der Reaktion von 2,6-Dichlorhexansäure nach Lit.^{5b)} mit einem Gemisch aus wäßrigem Ammoniak/Urotropin mit und ohne Ammoniumiodid bei ca. pH 9 konnten wir nur 2-Piperidincarbonsäure isolieren.

Die für die Lysin-Darstellung unerwünschte Bildung der 2-Piperidincarbonsäure beim Erhitzen von 2,6-Dihalogenhexansäuren mit wäßrigem Ammoniak müßte über eine primäre Aminierung zu 2-Amino-6-halogen- oder 6-Amino-2-halogenhexansäuren und anschließenden intramolekularen Ringschluß erfolgen. Da möglicherweise das 2- bzw. 6-Halogen-Derivat unterschiedliches Reaktionsverhalten gegenüber Ammoniak einerseits und intramolekularer Alkylierung andererseits zeigen könnte, setzten wir die bekannten 2(6)-Amino-6(2)-chlor- bzw. -bromhexansäuren jeweils mit überschüssigem wäßrigem Ammoniak um. In allen Fällen erhielten wir – selbst mit einem großen Überschuß an Ammoniak – bereits bei Raumtemperatur 2-Piperidincarbonsäure als Hauptprodukt, Lysin entstand – wenn überhaupt – nur in Spuren. Diese intramolekulare Alkylierung der 2- bzw. 6-Aminogruppe ist demnach gegenüber der Reaktion mit Ammoniak bevorzugt, sie erfolgt auch im alkalischen Medium (1 N NaOH) bei Raumtemperatur ohne Zugabe von Ammoniak. Eine Vermeidung des störenden Ringschlusses wäre zwar durch Aminierung der Dihalogenverbindungen mittels Phthalimidkalium möglich, jedoch ist diese Methode (*Gabriel-Synthese*) präparativ aufwendig und erfordert zum Teil energische Reaktionsbedingungen⁶⁾. Wir untersuchten deshalb die Eignung der leicht zugänglichen Alkalimetallcyanate als Aminierungsagentien mit geschützter Aminogruppe für die Herstellung von Aminosäuren aus Halogen-carbonsäuren.

Umsetzungen von Halogenhexansäureestern mit Kaliumcyanat

Die *N*-Alkylierung von Alkalimetallcyanaten ist zwar schon lange bekannt^{7a)}, wurde aber nur wenig angewandt^{7b)}. In neueren Arbeiten wird über die Umsetzung reaktiver Alkylhalogenide – wie z. B. α -Halogenether oder Benzylchlorid – mit Cyanaten in aprotischen Lösungsmitteln berichtet^{8a-c)}. Hierbei kann unter dem katalytischen Einfluß der Cyanat-Ionen eine Di- und Trimerisierung der gebildeten Isocyanate erfolgen^{8d,e)}; dies dürfte ein wesentlicher Grund dafür sein, daß die Isocyanate teilweise nur mit geringen Ausbeuten entstehen und die Reaktion für eine Herstellung von Isocyanaten bzw. der daraus durch Verseifung und Decarboxylierung zu gewinnen den primären Amine nur geringe Anwendung findet. Über Umsetzungen von Halogen-carbonsäurederivaten mit Metallcyanaten gibt es keine Hinweise in der Literatur.



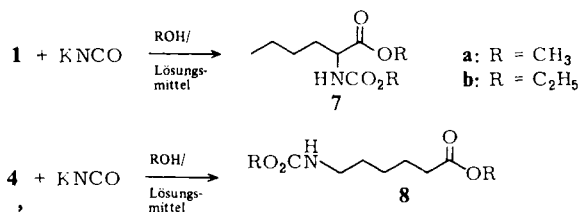
Sowohl α -Bromhexansäureester **1** als auch ω -Bromhexansäureester **4** reagieren mit Kaliumcyanat zu den entsprechenden Isocyanaten **2** bzw. **5**, die sich mit konz. Salzsäure praktisch quantitativ zu den Hydrochloriden der 2-Aminohexansäure (**3**, Norleucin) bzw. der 6-Aminohexansäure (**6**) verseifen und decarboxylieren lassen. So erhielten wir beim Erhitzen von 2-Bromhexansäure-ethylester (**1b**) und von 6-Bromhexansäure-methylester (**4a**) mit der äquimolaren Menge Kaliumcyanat in absol. Dimethylformamid die Isocyanate **2b** bzw. **5a** in ca. 40–50% Ausbeute, konnten sie aber von den Ausgangsverbindungen **1b** bzw. **4a** wegen der eng beieinander liegenden Siedepunkte destillativ nicht vollständig abtrennen.

Bei der Umsetzung von 2,6-Dibromhexansäure-methylester (**9a**) mit 2 Moläquivalenten Kaliumcyanat in Dimethylformamid erhielten wir nicht den gewünschten 2,6-Diisocyanatohexansäure-methylester, sondern lediglich polymere Feststoffe undefinierter Zusammensetzung. Bei Verwendung von nur 1 Moläquivalent Kaliumcyanat pro **9a** in Acetonitril unter Zusatz von 18-Krone-6 entstanden Gemische aus nicht umgesetztem **9a**, 6-Brom-2-isocyanato- und 2,6-Diisocyanatohexansäure-methylester, deren Zusammensetzung gaschromatographisch zu 5:4:0.5 bestimmt wurde. Eine Trennung der Produkte gelang wiederum infolge ihrer nahe beieinander liegenden Siedepunkte – selbst über eine Spaltrohrkolonne – nicht. Sowohl längeres Erhitzen der Reaktionsgemische als auch Zugeben eines weiteren Moläquivalents Kaliumcyanat führten nur zu vollständiger Polymerisation.

Da wir auch durch weitgehende Variation der Reaktionsbedingungen keine Verbesserung der uns im Rahmen von Lysin-Synthesen besonders interessierenden Reaktion zu 2,6-Diisocyanatohexansäureestern erreichen konnten, haben wir die weiteren Umsetzungen von Halogencarbonsäureestern mit Cyanat-Ionen in Gegenwart von Alkohol durchgeführt, um durch Urethanbildung die unerwünschten Folgereaktionen der gebildeten Isocyanate zu verhindern.

Umsetzungen von 2- bzw. 6-Halogenhexansäureestern mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Alkohol

Reaktionen von Alkylhalogeniden mit Metallcyanaten in Gegenwart von Alkoholen unter Bildung von Urethanen wurden erstmals 1954 beschrieben^{9a)} und zehn Jahre später wieder aufgegriffen^{9b)}. Die Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion wurde ausführlich am Beispiel der Umsetzung von Benzylchlorid mit Kaliumcyanat unter Zugabe von Ethanol untersucht¹⁰⁾.



Wir haben uns zunächst mit den Umsetzungen von 2- bzw. 6-Bromhexansäureestern **1** bzw. **4** mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Alkohol zu den entsprechenden Urethanen **7** bzw. **8** in Abhängigkeit von Lösungsmittel, Art und Menge des Alkohols, Reak-

tionszeit und -temperatur beschäftigt. Als Kriterium für die Optimierung der Reaktionsbedingungen diente die Reaktionszeit bis zum Verschwinden der eingesetzten Bromcarbonsäureester in Kombination mit den dabei gaschromatographisch ermittelten Urethanausbeuten (Tab. 1).

Tab. 1. Umsetzungen von Kaliumcyanat mit **1a**, **4a** in Gegenwart von Methanol und mit **1b**, **4b** in Gegenwart von Ethanol zu 2- bzw. 6-(Alkoxy-carbonylamino)hexansäure-alkylestern (Urethane) **7**, **8** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen^{a)}

Lösungs- mittel	mmol Alkohol	Reakt.- Temp. [°C]	Substrat Pro- dukt	1a	4a	1b	4b
				7a	8a	7b	8b
				Reakt.- Zeit [h] Ausb. [%] ^{b)}	Reakt.- Zeit [h] Ausb. [%] ^{b)}	Reakt.- Zeit [h] Ausb. [%] ^{b)}	Reakt.- Zeit [h] Ausb. [%] ^{b)}
Dimethyl- sulfoxid	17	80		0.5 38	1.0 63	0.5 58	1.0 48
Dimethyl- sulfoxid	102	80		1.25 56	2.0 54	1.0 44	0.5 19
Dimethyl- formamid	17	80		3.0 59	2.0 54	2.0 57	2.0 43
Dimethyl- formamid	102	80		3.0 58	5.0 65	6.0 25	8.0 29
Dimethyl- formamid	17	100		0.66 75	0.66 75		
<i>N</i> -Methyl- pyrrolidon	17	80		9.0 61	9.0 61	4.0 63	9.0 61
<i>N</i> -Methyl- pyrrolidon	17	100		9.0 58	9.0 54		
Aceto- nitril	17	80		170 72	194 69	194 56	170 58

a) Jeweils 10 mmol **1a** oder **4a** bzw. **1b** oder **4b** und 15 mmol Kaliumcyanat in 20 ml absol. Lösungsmittel. — b) Gaschromatographisch bestimmt.

Aus den in Tab. 1 angeführten Ergebnissen ergeben sich als optimale Bedingungen für die erwünschte Aminierung die 0.66-h-Umsetzung der 2- bzw. 6-Bromhexansäuremethylester (**1a** bzw. **4a**) mit 1.5fachem Überschuß Kaliumcyanat und 1.7fachem Überschuß Methanol in Dimethylformamid bei 100°C (Ausb. 75% **7a** bzw. **8a**).

Da die beschriebenen Aminierungsreaktionen in allen untersuchten Lösungsmitteln als heterogene Reaktion ablaufen, haben wir den Einfluß von Phasentransfer-Katalysatoren bei der Aminierung der 2- bzw. 6-Bromhexansäureester **1**, **4** mit Kaliumcyanat und Alkohol in Acetonitril untersucht, in dem — wie in Tab. 1 aufgeführt — diese Reaktionen wesentlich langsamer ablaufen als in Dimethylformamid. Dabei erwies sich das vor kurzem dargestellte Hexamethylguanidinium-cyanat¹¹⁾ in Acetonitril als besonders geeigneter Phasentransfer-Katalysator (Tab. 2).

Die Darstellung von Isocyanaten in dem Zweiphasensystem fest/flüssig unter Zugabe von Phasentransfer-Katalysatoren (Kronenether, quartäre Ammonium-, Phosphonium- und Arsoniumsalze sowie Kupferkomplexe) ist schon beschrieben worden^{12).}

Tab. 2. Umsetzung von 2- bzw. 6-Bromhexansäureestern **1**, **4** mit Kaliumcyanat und Alkohol zu Urethanen **7**, **8** in Acetonitril bei 80 °C unter Zugabe von Phasentransfer-Katalysatoren^{a)}

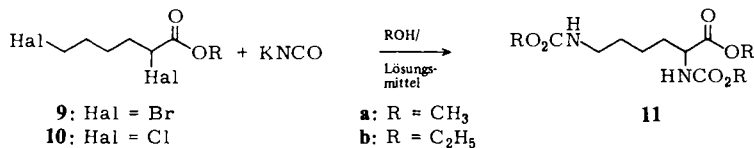
2- bzw. 6-Brom- hexansäure- ester	Alkohol	Phasentransfer- Katalysator	Reakt.- Zeit [h]	Ausb. ^{b)} [%]	Urethan
1a	Methanol	Hexamethylguanidi- niumcyanat (C-OCN)	17.0	74	7a
1b	Ethanol	C-OCN	97.5	69	7b
		Tetraethylammo- niumcyanat	24.0	48	
		Tetrabutylphospho- nium-cyanat	29.0	33	
		18-Krone-6 ^{c)}	142.0	60	
		Dibenzo-18-krone-6 ^{d)}	120.0	61	
4a	Methanol	C-OCN	27.0	70	8a
4b	Ethanol	C-OCN	17.0	74	8b
1b (in DMF)	Ethanol	C-OCN	1.33	59	7b

a) Jeweils 10 mmol **1** oder **4**, 15 mmol Kaliumcyanat, 17 mmol Alkohol und 5–10 Mol.-% Katalysator pro Halogenatom in 20 ml absol. Lösungsmittel. – b) Gaschromatographisch bestimmt. – c) 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan. – d) 6,7,9,10,17,18,20,21-Octahydrodibenzo[*b,k*]-[1,4,7,10,13,16]hexaoxacyclooctadecan.

Aus den in Tab. 2 aufgeführten Ergebnissen ist eine deutliche Begünstigung der Aminierungsreaktion durch Phasentransfer-Katalysatoren in Acetonitril ersichtlich, während in Dimethylformamid die Umsetzung von **1b** mit und ohne Hexamethylguanidinium-cyanat als Phasentransfer-Katalysator keine wesentlichen Unterschiede zeigt (Tab. 1, 2).

Umsetzungen von 2,6-Dihalogenhexansäureestern **9**, **10** mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Alkohol

Da – wie schon oben erwähnt – bei den Reaktionen der Dihalogenverbindungen mit Kaliumcyanat keine Diisocyanate erhalten werden konnten, war hier die Optimierung der Umsetzungsbedingungen besonders wichtig.



Wir setzten daher die 2,6-Dibromhexansäureester **9a**, **b** sowie 2,6-Dichlorhexansäure-methylester (**10a**) analog den Umsetzungen von **1a** bzw. **4a** mit jeweils 1.5 Moläquivalenten Kaliumcyanat und verschiedenen Mengen Methanol oder Ethanol in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder *N*-Methylpyrrolidon bei verschiedenen Tempe-

raturen um. Dabei erhielten wir optimale Ausbeuten an **11a** (69%) aus **9a** mit 3.4 Moläquivalenten Methanol nach 1 h Reaktionsdauer bei 120°C in *N*-Methylpyrrolidon, während die optimale Ausbeute an **11b** aus **9b** mit 6.8 Moläquivalenten Ethanol nach 2 h bei 100°C in Dimethylformamid mit nur 38% erzielt wurde; dies kann auf die erschwerte Addition des Ethanols an die Isocyanato-Gruppe zurückgeführt werden. Auch die Umsetzung von **10a** ergab nur eine optimale Ausbeute von 31% an **11a** (in Dimethylsulfoxid oder *N*-Methylpyrrolidon mit 5 Moläquivalenten Methanol nach 30 h Reaktionsdauer bei 100°C), was sich mit verstärkten Nebenreaktionen aufgrund der wesentlich längeren Reaktionszeiten – bedingt durch die schlechtere Substituierbarkeit des Chlors gegenüber Brom – erklären läßt.

Die Verwendung anderer Alkalicyanate, die sich besser (Lithiumcyanat = 123.8 mmol/l) oder schlechter (Natriumcyanat = 2.2 mmol/l) als Kaliumcyanat (19.8 mmol/l) in Dimethylformamid bei 80°C lösen, ergab keine besseren Ausbeuten, im Gegenteil mit Natrium- bzw. Lithiumcyanat wurde keine Diurethan-Bildung mehr erreicht.

Präparative Darstellung von Mono- und Bis(alkoxycarbonylamino)carbonsäureestern (Mono- und Diurethane) aus Mono- und Dihalogen-carbonsäureestern mit Kaliumcyanat und Alkohol sowie deren Hydrolyse zu Aminosäurehydrochloriden

Die für die Umsetzung der 2- bzw. 6-Brom- und 2,6-Dihalogenhexansäureester mit Kaliumcyanat und Alkoholen ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen haben wir nun auf eine Reihe verschiedener Halogen- und Dihalogen-carbonsäureester zur präparativen Darstellung von Mono- und Bis(alkoxycarbonylamino)carbonsäureestern (Mono- und Diurethane) als Vorstufen von Aminosäuren übertragen (Tab. 3 und 4). Um Umesterungen zu vermeiden, wurden die Halogen-carbonsäure-methylester mit Methanol und die -ethylester mit Ethanol umgesetzt.

Die dabei erhaltenen Monourethane (Tab. 3) können in der Regel durch fraktionierende Destillation gereinigt werden, während die Diurethane (Tab. 4) aufgrund der hohen Siedepunkte mittels Mitteldruck-Flüssigkeits-Chromatographie²⁰⁾ mit Essigester als Laufmittel am besten zu isolieren und zu reinigen sind. Der Konstitutionsbeweis der dargestellten Substanzen wurde ¹H-NMR-spektroskopisch und in manchen Fällen zusätzlich noch durch gaschromatographische Vergleiche mit Verbindungen erbracht, die durch Phosgenierung der zugrundeliegenden Aminosäureester-hydrochloride und anschließende Umsetzung der erhaltenen Isocyanatoester mit Alkohol hergestellt wurden (s. exp. Teil).

Methyl- und Ethylurethane niedrigmolekularer Aminosäuren lassen sich hydrolytisch oft nur schwierig und in schlechten Ausbeuten durch Erhitzen mit konz. Salzsäure im Bombenrohr oder längeres Kochen unter Rückfluß spalten²¹⁾. Wir fanden jetzt, daß mit konz. Salzsäure/100proz. Ameisensäure/Wasser (1:1:1 Vol.) alle von uns dargestellten Mono- und Diurethane in Ausbeuten zwischen 76% und 98% zu den entsprechenden Aminosäure-hydrochloriden gespalten werden können (Tab. 3 und 4). Der Ersatz von Ameisensäure durch Essigsäure oder von Salzsäure durch Bromwasserstoffsäure führte in keinem Fall zu einer Ausbeuteverbesserung.

Tab. 3. (Monoalkoxycarbonylamino)carbonsäure-alkylester (Monourethane) aus Monohalogen-carbonsäure-alkylestern, Kaliumcyanat und Alkohol in absol. Dimethylformamid bei 100°C und deren Verseifung zu Aminosäure-hydrochloriden

Versuch Nr.	Monohalogen-carbonsäure-alkylester	Monourethan ...-carbonyl-amino-...	Ausb. [%]	Aminosäure-hydrochlorid	Ausb. [%]
1	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ Br	(Methoxy...)essig-säure-methylester ¹³⁾	64	Glycin-	98
2	$\text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-propionsäure-methylester	59	Alanin-	92
3	$\text{CH}_3\text{CHCO}_2\text{Et}$ Br	2-(Ethoxy...)-propionsäure-ethylester ¹⁴⁾	57	Alanin-	89
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-3-phenylpropion-säure-methylester	2.4	Phenyl-alanin-	97
5	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-buttersäure-methylester ¹⁵⁾	64	2-Amino-butter-säure-	93
6	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ Cl		67		
7	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$ Br		55	2-Amino-butter-säure-	92
8	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-valeriansäure-methylester	68	Norvalin-	96
9	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-isovaleriansäure-methylester	20	Valin-	99
10	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CHCO}_2\text{Me}$ (1a) Br	2-(Methoxy...)-hexansäure-methylester ¹³⁾	75	Norleucin-	97
11	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CHCO}_2\text{Me}$ Cl		67		
12	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{CHCO}_2\text{Et}$ (1b) Br		63	Norleucin-	94
13	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-4-methylpentan-säure-methylester	66	Leucin-	91
14	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{H}_3\text{C})\text{CHCO}_2\text{Me}$ Br	2-(Methoxy...)-3-methylpentan-säure-methylester	18	Isoleucin-	96
15	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ Br	3-(Methoxy...)-propionsäure-methylester	ca. 3 ^{a)}		
16	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CO}_2\text{Me}$ Br	4-(Methoxy...)-buttersäure-methylester ¹⁶⁾	67	4-Amino-butter-säure-	98
17	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CO}_2\text{Me}$ Cl		63		
18	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CO}_2\text{Me}$ Br	5-(Methoxy...)-valeriansäure-methylester ¹⁷⁾	65	5-Amino-valerian-säure-	96
19	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_4\text{CO}_2\text{Me}$ Br (4a)	6-(Methoxy...)-hexansäure-methylester (8a) ¹⁷⁾	77	6-Amino-hexan-säure-	94
20	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_4\text{CO}_2\text{Me}$ Cl		69		
21	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_4\text{CO}_2\text{Et}$ Br (4b)	6-(Ethoxy...)-hexansäure-ethylester (8b) ¹⁸⁾	61	6-Amino-hexan-säure-	97

^{a)} Gaschromatographisch bestimmt.

Tab. 4. (Alkoxycarbonylamino)carbonsäure-alkylester aus Dihalogencarbonsäure-alkylestern, Kaliumcyanat und Alkohol in verschiedenen Lösungsmitteln und ihre Verseifung zu Aminosäurehydrochloriden

Versuch Nr.	Dihalogencarbonsäure-alkylester	Urethan ...-carbonyl- amino-...	Ausb. [%]	Aminosäure- hydrochlorid	Ausb. [%]
22	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Me}$ Br	2,4-Bis(methoxy...)- buttersäure- methylester	47	2,4-Diamino- buttersäure- dihydrochlorid	98
23	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Me}$ Br	2,5-Bis(methoxy...)- valeriansäure- methylester + <i>N</i> -(Methoxycarbonyl)- prolin-methyl- ester	12 11	Ornithin- dihydro- chlorid Prolin- hydro- chlorid	78 94
24	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Me}$ Cl	6-Chlor-2-(meth- oxy...)hexan- säure-methylester	61	2-Amino- 6-chlor- hexansäure- hydrochlorid	90
25	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Me}$ Br	2-Chlor-6-(meth- oxy...)hexan- säure-methylester im Gemisch mit u. a. 2,6-Bis(methoxy...)- hexansäure-methyl- ester	33 ^{a)} 33 ^{a)}	6-Amino- 2-chlor- hexansäure- hydrochlorid	76
26	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Me}$ Br (9a)	2,6-Bis(methoxy...)- hexansäure-methyl- ester ¹⁹⁾ (11a)	61	Lysin- dihydro- chlorid	92
27	$\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{Et}$ Br (9b)	2,6-Bis(ethoxy...)- hexansäure-ethyl- ester (11b)	42 ^{a)}	Lysin- dihydro- chlorid	83

a) Gaschromatographisch bestimmt.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie dem *Bundesministerium für Forschung und Technologie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian T-60 und EM 360, Bruker HX 90, TMS als interner Standard. – Gaschromatographie: 5700 A und 5710 A der Fa. Hewlett-Packard mit Flammenionisationsdetektor (FID). Integrator: Varian Aerograph 477 und Spectra-Physics-Minigrator. Trägergas: 30 ml N₂/min. Glassäule: Länge 2.30 m, Ø 2 mm. Stationäre Phase: OV 101/5% auf Gaschrom Q. Temperaturprogramm: 8 °C/min, 100 – 300 °C. Quantitativ erfaßte Substanzen wurden gegenüber 2,6-Dichlorhexansäure-methylester als Standardverbindung gemessen.

Umsetzung von 2,6-Dibromhexansäure nach Lit.^{5a)}: Aus 2.74 g (10 mmol) 2,6-Dibromhexansäure, 11 ml (170 mmol) konz. wäßrigem Ammoniak, 4.8 g (50 mmol) Ammoniumcarbonat und 0.1 g Kupfer(I)-chlorid werden nach 24 h Erhitzen auf 125 °C im Bombenrohr und nach Aufarbei-

ten 860 mg in absol. Ethanol unlösliche anorganische Salze sowie 2.21 g violette Kristalle eines Gemisches aus 8% Lysin und 44% 2-Piperidincarbonsäure erhalten (gaschromatographisch bestimmt).

Umsetzung von 2,6-Dichlorhexansäure nach Lit.^{5b)} a) Nach 3stdg. Erhitzen von 9.3 g 2,6-Dichlorhexansäure, 0.5 g Ammoniumiodid, 42.0 g Urotropin und 52.0 g Wasser auf 70–80 °C unter Eingasen von Ammoniak (pH ca. 9.5) kann dünnsschichtchromatographisch nur 2-Piperidincarbonsäure und kein Lysin nachgewiesen werden.

b) Nach 4.5 stdg. Erhitzen von 13.95 g 2,6-Dichlorhexansäure, 5.7 g konz. wäßrigem Ammoniak, 21.0 g Urotropin in 30 ml Wasser auf ca. 90 °C unter Eingasen von Ammoniak (pH ca. 9) kann dünnsschichtchromatographisch nur 2-Piperidincarbonsäure und kein Lysin nachgewiesen werden.

Umsetzungen der 2(6)-Amino-6(2)-halogenhexansäure-hydrohalogenide: Aus 5 mmol = 1.455 g 2-Amino-6-bromhexansäure-hydrobromid²²⁾, 1.01 g 2-Amino-6-chlorhexansäure-hydrochlorid²³⁾, 1.455 g 6-Amino-2-bromhexansäure-hydrobromid²⁴⁾ bzw. 1.01 g 6-Amino-2-chlorhexansäure-hydrochlorid²⁴⁾ erhält man mit jeweils 20 ml konz. wäßrigem Ammoniak nach 74 h bei Raumtemp., Einrotieren zur Trockne und Silylieren von jeweils ca. 10 mg der getrockneten Rückstände 47%, 58%, 34% bzw. 63% 2-Piperidincarbonsäure (bzw. nach 12 h Erhitzen auf 100 °C und Aufarbeiten wie vorstehend 93% 2-Piperidincarbonsäure) (Ausb. jeweils gaschromatographisch bestimmt).

Umsetzung von 2-Amino-6-bromhexansäure- bzw. 6-Amino-2-bromhexansäure-hydrobromid mit 1 N NaOH: Jeweils 0.5 g der Hydrobromide wurden 24 h bei Raumtemp. jeweils in 10 ml 1 N NaOH stehengelassen und anschließend dünnsschichtchromatographisch untersucht. Hierbei konnten nur 2-Piperidincarbonsäure nachgewiesen werden.

2-Isocyanatohexansäure-ethylester (2b): 12.27 g (55.0 mmol) 2-Bromhexansäure-ethylester (**1b**) werden mit 4.05 g (50.0 mmol) Kaliumcyanat in 25 ml absol. Dimethylformamid 5.5 h unter Rühren auf 120 °C erhitzt. Nach Abfiltrieren der ausgefallenen Salze wird aus dem Filtrat das Lösungsmittel abrotiert, der ölige Rückstand in Aceton aufgenommen und nach Abdestillieren des Acetons i. Hochvak. fraktionierend destilliert. Ausb. 5.48 g **2b** (verunreinigt mit **1b**) \triangleq 4.15 g (41%) gaschromatographisch bestimmte Reinausb. an **2b**, Sdp. 100–103 °C/11 Torr (Lit.²⁵⁾ **2b**: Sdp. 104 °C/14 Torr).

6-Isocyanatohexansäure-methylester (5a): Wie vorstehend aus 10.46 g (50.0 mmol) 6-Bromhexansäure-methylester (**4a**), 4.05 g (50 mmol) Kaliumcyanat und 25 ml absol. Dimethylformamid. Ausb. 4.30 g **5a** (verunreinigt mit **4a**) \triangleq 4.09 g (48%) gaschromatographisch bestimmte Reinausb. an **5a**, Sdp. 82 °C/0.01 Torr (Lit.²⁶⁾ **5a**: Sdp. 118 °C/14 Torr).

Hydrolyse von 2b bzw. 5a: Man läßt 4.0 g (21.6 mmol) **2b** in 50 ml auf 80 °C erwärmte konz. Salzsäure tropfen (heftige CO₂-Entwicklung), rührt 24 h bei 100 °C, rotiert die Lösung ein, versetzt den Rückstand zweimal mit je 20 ml Aceton und einmal mit 20 ml Ether und rotiert jeweils wieder ein (zur Entfernung von Säurespuren). Die farblosen Kristalle werden mit 10 ml Aceton gewaschen, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Ausb. 3.6 g (99%) Norleucin-hydrochlorid (**3**), dünnsschichtchromatographisch rein.

Aus 3.90 g (22.8 mmol) **5a** und 50 ml konz. Salzsäure erhält man wie vorstehend 3.75 g (98%) 6-Aminohexansäure-hydrochlorid (**6**).

Versuche zur Umsetzung von 2,6-Dibromhexansäure-methylester (9a) mit Kaliumcyanat

a) *Mit 2 mol Kaliumcyanat in Dimethylformamid:* 8.64 g (30.0 mmol) **9a** und 4.87 g (60.0 mmol) Kaliumcyanat werden in 60 ml absol. Dimethylformamid 2 h bei 85 °C gerührt. Nach Abfiltrieren der ausgefallenen Salze wird aus dem Filtrat das Lösungsmittel abrotiert, der ölige

Rückstand in 80 ml Chloroform gelöst und langsam zu 500 ml Diethylether getropft. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Ether gewaschen und i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 1.7 g gelbe Kristalle, Schmp. $> 120^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

b) *In Acetonitril und 18-Krone-6*: 2.88 g (10.0 mmol) **9a** und 0.81 g (10.0 mmol) Kaliumcyanat werden in 20 ml Acetonitril und 0.2 g 18-Krone-6 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Die gaschromatographische Untersuchung der Reaktionslösung ergibt ein Gemisch aus Ausgangsprodukt, 6-Brom-2-isocyanato- und 2,6-Diisocyanatohexansäure-methylester im Verhältnis 5:4:0.5. Nach Zugabe von weiteren 0.81 g (10.0 mmol) Kaliumcyanat und 20 h Erhitzen unter Rückfluß können keine gaschromatographisch gängigen Produkte mehr identifiziert werden, nach Aufarbeiten wie vorstehend erhält man 1.52 g gelbe Kristalle vom Schmp. $> 165^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

Umsetzungen von 2- bzw. 6-Bromhexansäureestern 1, 4 mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Alkohol (zu Tab. 1 und 2)

Allgemeines: Jeweils 10 mmol (= 2.09 g) 2- bzw. 6-Bromhexansäure-methylester (**1a** bzw. **4a**) oder (= 2.23 g) 2- bzw. 6-Bromhexansäure-ethylester (**1b** bzw. **4b**) werden in jeweils 20 ml wasserfreiem Lösungsmittel mit 1.22 g (15 mmol) Kaliumcyanat (in einer Kugelmühle staubfein gemahlen und anschließend 2 d bei 100°C i. Hochvak. über P_2O_5 getrocknet) und der angegebenen Menge Alkohol (Methanol: 17 mmol = 0.545 g und 102 mmol = 3.27 g, Ethanol: 17 mmol = 0.783 g und 102 mmol = 4.70 g) die angegebene Zeit auf die angegebene Temperatur erhitzt. Bei katalysierten Umsetzungen werden noch 5–10 mol-% Phasentransfer-Katalysator je Halogenatom zugegeben. Die Ausbb. (Tab. 1 und 2) wurden anschließend unter Zusatz von 2,6-Dichlorhexansäure-methylester als innerem Standard gaschromatographisch bestimmt.

Tetrabutylphosphonium-cyanat: Aus Tetrabutylphosphonium-bromid nach Lit.²⁷⁾ über *Tetrabutylphosphonium-tetrafluoroborat*, Schmp. 80°C .

$[\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{P}]\text{BF}_4$ (346.2) Ber. C 55.50 H 10.48 P 8.94 Gef. C 55.42 H 10.68 P 9.00

Tetrabutylphosphonium-cyanat: IR (flüss. Kap.): 2130 cm^{-1} NCO. – ^{31}P -NMR (85proz. H_3PO_4 , ext.): $\delta = 31.5$.

$[\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{P}]\text{OCN}$ (301.5) Ber. C 67.73 H 12.04 N 4.65 P 10.27

Gef. C 67.11 H 11.72 N 4.72 P 10.15

Hydrat: Große, durchsichtige hexagonale Kristalle von Schmp. um 3°C , die nach Wasserentzug in ein hochviskoses, äußerst hygroskopisches Öl übergehen.

Umsetzungen von 2,6-Dihalogenhexansäureestern 9, 10 mit Kaliumcyanat in Gegenwart von Alkohol

Allgemeines: Wie unter Allgemeines zu Tab. 1 und 2 beschrieben, wurden jeweils 10 mmol (= 2.88 g) 2,6-Dibromhexansäure-methylester (**9a**), (= 3.02 g) 2,6-Dibromhexansäure-ethylester (**9b**) oder (= 1.99 g) 2,6-Dichlorhexansäure-methylester (**10a**) in jeweils 20 ml wasserfreiem Lösungsmittel mit 2.44 g (30 mmol) Kaliumcyanat und Alkohol (Methanol: 34 mmol = 1.08 g, 68 mmol = 2.16 g, 102 mmol = 3.24 g, Ethanol: 68 mmol = 3.132 g) umgesetzt und die Ausbeute an **11a** bzw. **11b** nach Verschwinden des eingesetzten Dihalogenesters gaschromatographisch bestimmt, die hierfür erforderlichen Reaktionszeiten lagen zwischen 0.5 und 3 h.

Umsetzung von 2,6-Dibromhexansäure-methylester (9a) mit Natrium- bzw. Lithiumcyanat und Methanol: Wie vorstehend beschrieben, aus 2.88 g (10 mmol) **9a**, 30 mmol (= 1.95 g) Natriumcyanat oder (= 1.47 g) Lithiumcyanat und 2.16 g (68 mmol) Methanol in jeweils 20 ml wasserfreiem Lösungsmittel. Ausb. bei den Umsetzungen mit Natriumcyanat nach 1 h bei 100°C : In Dimethylformamid 4% und in *N*-Methylpyrrolidon 5% Diurethan **11a** (gaschromatographisch bestimmt). Bei den Umsetzungen mit Lithiumcyanat konnte nach 40 min bei 100°C sowohl in Dimethylformamid, *N*-Methylpyrrolidon als auch Dimethylsulfoxid kein Diurethan nachgewiesen werden.

Tab. 5. (Monoalkoxycarbonylamino)carbonsäure-alkylester (Monourethane) aus jeweils 70 mmol Monohalogencarbonsäure-alkylester, 8.25 g (105 mmol) Kaliumcyanat und 245 mmol Alkohol (= 7.85 g Methanol oder 11.29 g Ethanol) in 70 ml Dimethylformamid bei 100 °C und deren Verseifung^{a)} zu Aminosäure-hydrochloriden

Versuch Nr.	Monohalogen-carbonsäure-alkylester [g]	Reakt.-Zeit [h]	Ausb. [g]	Monourethan	Sdp. [°C/Torr] (Lit.)	zur Verseifung eingesetzte Menge [g] (mmol)	Aminosäure-hydrochlorid [g]
1	10.71	0.75	6.62		67–68/0.001 (127/12) ¹³⁾	2.94 (20)	2.19
2	11.69	0.75	6.66 ^{b)}		65–67/0.001	3.22 (20)	2.31
3	12.67	0.75	7.54		80–81/0.05 (140.5–142/27) ¹⁴⁾	4.92 (26)	2.91
4	17.02	1.0	0.4 ^{e)}		110–115/0.0005	2.37 (10)	1.96
5	12.67	0.75	7.84		72/0.03 (75–76/0.1) ¹⁵⁾	3.50 (20)	2.60
6	9.56	30	8.20		79–80/0.02		
7	13.65	0.75	7.84		78–80/0.03 (144–146/22) ¹⁴⁾	2.03 (10)	1.29
8	13.65	0.75	8.95		65/0.01	3.78 (20)	2.94
9	27.3 ^{d)}	7.0	5.42 ^{e)}		70–75/0.001 Schmp. 43–44 °C	1.0 (5.28)	0.8
10	14.63	0.75	10.75		78/0.005 (118–119/4–5) ¹³⁾	4.07 (20)	3.26
11	11.52	0.75	9.53				

Tab. 5 (Fortsetzung)

Versuch Nr.	Monohalogen-carbonsäure-alkylester [g]	Reakt.-Zeit [h]	Ausb. [g]	Monourethan	Sdp. [°C/Torr] (Lit.)	zur Verseifung eingesetzte Menge [g] (mmol)	Aminosäurehydrochlorid [g]
12	15.6	30	10.19	76–87/0.005		3.0 (13)	2.04
13	14.64	1.0	9.39 ^{b)}	100/0.001		2.09 (10.28)	1.57
14	25.0 ^{b)}	19	4.28	80–82/0.001		4.07 (20)	3.23
15	11.69	0.75	ca. 3 g ^{b)}				
16	12.67	0.75	8.24	100–102/0.005 (107/1) ¹⁶⁾ } Schmp. 17°C ¹⁶⁾		3.50 (20)	2.71
17	9.56	30	7.75				
18	13.65	0.75	8.57	120/0.001 (145/3) ¹⁷⁾		3.78 (20)	2.95
19	10.45 ^{b)}	0.75	7.82	104/0.001 } (156/3) ¹⁷⁾		4.07 (20)	3.14
20	11.52	30	9.89				
21	15.6	0.75	9.83	110/0.01 (131/0.4) ¹⁸⁾		2.31 (10)	1.62

a) Verseifungsbedingungen s. nachstehend. – b) C₆H₁₁NO₄ (161.2) Ber. C 44.72 H 6.88 N 8.69 Gef. C 44.58 H 6.84 N 8.79. – c) C₁₂H₁₅NO₄ (237.3) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90 Gef. C 60.56 H 6.30 N 5.90. – d) Doppelter Ansatz in 140 ml absol. Dimethylformamid. – e) C₈H₁₅NO₄ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.40 Gef. C 50.53 H 8.08 N 7.23. – f) C₉H₁₇NO₄ (203.2) Ber. C 53.19 H 8.43 N 6.89 Gef. C 53.04 H 8.54 N 6.84. – g) = 119.6 mmol und 5.76 g Methanol in 120 ml absol. Dimethylformamid. – h) Gaschromatographisch bestimmt. – i) = 50 mmol, 10.16 g (125 mmol) Kaliumcyanat und 5.50 g (175 mmol) Methanol in 50 ml absol. Dimethylformamid.

Tab. 6. Monourethane aus Aminosäureester-hydrohalogeniden durch Phosgenierung zu den Isocyanaten und deren Umsetzung mit Alkohol

Aminosäure- ester- hydrochlorid- -hexansäure-	Isocyanat -Isocyanato- hexansäure-	Sdp. [°C/Torr] (Lit.)	Urethan -carboxylamino)- hexansäure-	Sdp. [°C/Torr] (Lit.)
2-Amino-...- methylester-	2-...- methylester	98/12	2-(Methoxy-... methylester (7a)	88/0.04 (118-119/4-5) ¹³⁾
2-Amino-...- ethylester-	2-...- ethylester	115/21 (104/14) ²⁵⁾	2-(Ethoxy-... ethylester (7b)	97-97.5/0.01 s. nachstehend
6-Amino-...- methylester-	6-...- methylester	112/11 (118/14) ²⁶⁾	6-(Methoxy-... methylester (8a)	110-111/0.02 (156/3) ¹⁷⁾
6-Amino-...- ethylester-	6-...- ethylester	120/10 (96-98/2) ²⁹⁾	6-(Ethoxy-... ethylester (8b)	120-121/0.001 (131/0.4) ¹⁸⁾

Tab. 7. (Alkoxy-carboxylamino)carbonsäure-alkylester aus Dihalogencarbonsäure-alkylestern, Kaliumcyanat und Alkohol in verschiedenen Lösungsmitteln und ihre Verseifung^{a)} zu Aminosäure-hydrochloriden

Versuch Nr.	Dihalogencarbonsäure-alkylester [g] (mmol)	Alkohol [g] (mmol)	Kaliumcyanat [g] (mmol)	Lösungsmittel (ml)	Reaktionszeit [h]	Temp. [°C]	Ausb. [g]	Urethan Sdp. [°C/Torr] (Lit.)	zur Verseifung eingesetzte Menge [g] (mmol)	Aminosäure-hydrochlorid [g]
22	5.20 (20)	MeOH 4.49 (140)	4.87 (60)	Dimethylformamid (40)	1	100	2.32 ^{b)}	Öl	0.9 (3.63)	0.68
23	5.48 (20)	MeOH 4.49 (140)	4.87 (60)	Dimethylformamid (40)	7	100	0.61 ^{c)}	Schmp. 102-103 °C	0.147 (0.562)	0.091
							+	87/0.4	0.233 (1.24)	0.178

Tab. 7 (Fortsetzung)

Versuch Nr.	Dihalogen-carbon-säure-alkylester [g] (mmol)	Alkohol [g] (mmol)	Kalium-cyanat [g] (mmol)	Lösungs-mittel (ml)	Reaktions-Zeit [h]	Reaktions-Temp. [°C]	Ausb. [g]	Urethan Sdp. [°C/Torr] (Lit.)	zur Verseifung eingesetzte Menge [g] (mmol)	Aminosäure-hydrochlorid [g]
24	12.87 (50)	MeOH 2.72 (85)	6.08 (75)	Acetonitril (70) + Hexamethyl-guanidini-umcyanat (0.25 g)	25	80	7.21 ^{e)}	113/0.002	3.0 (12.6)	2.29
25	12.87 (50)	MeOH 2.72 (85)	6.08 (75)	Dimethyl-formamid (70)	10	60–80	η	122/0.001 ^{h)}	2.37 ^{h)} (10)	1.54
26	2.88 (10)	MeOH 1.09 (34)	2.44 (30)	N-Methyl-pyrrolidon (20)	1	120	1.70	175–185/0.001 (210–215/5) ¹⁹⁾ Schmp. 61–62°C	3.0 (10.86)	2.19
27	3.02 (10.0)	EtOH 3.1 (68)	2.44 (30)	Acetonitril (10) + Tetraethyl-ammonium-cyanat (5 mol-%)	80	80	42% ⁸⁾	Öl	0.70 (2.2)	0.40

a) Verseifungsbedingungen s. nachstehend. – b) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (248.2) Ber. C 43.55 H 6.50 N 11.29 Gef. C 43.42 H 6.24 N 11.72. – c) $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (262.3) Ber. C 45.80 H 6.92 N 10.68 Gef. C 45.79 H 6.86 N 10.62. – d) $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (187.2) Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48 Gef. C 51.24 H 7.01 N 7.72. – e) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ (237.7) Ber. C 45.48 H 6.79 Cl 14.92 N 5.89 Gef. C 44.88 H 6.40 Cl 14.87 N 5.54. – f) Gemisch s. Tab. 4. (Zur Hydrolyse wurde 2-Chlor-6-(methoxycarbonylamino)hexansäure-methylester eingesetzt.) – g) Gaschromatographisch bestimmt.

Präparative Darstellung von Mono- und Bis(alkoxycarbonylamino)carbonsäure-alkylestern (Mono- und Diurethane) aus Mono- und Dihalogencarbonsäureestern mit Kaliumcyanat und Alkohol (zu Tab. 3 und 5)

Allgemeines zu Tab. 5: Man gibt zu dem Monohalogencarbonsäure-methyl- oder -ethylester in wasserfreiem Dimethylformamid das Kaliumcyanat (s. unter Allgemeines zu Tab. 1 und 2) sowie den entsprechenden Alkohol (Methanol zu den Methylestern, Ethanol zu den Ethylestern), erhitzt unter kräftigem Rühren die angegebene Zeit auf 100°C, filtriert nach dem Abkühlen die ausgefallenen Salze ab, destilliert das Dimethylformamid i. Vak. ab, versetzt den viskosen Rückstand mit 50 ml Aceton, filtriert die hierbei ausgefallenen Salze ab und fraktioniert nach Abdestillieren des Acetons den Rückstand i. Hochvak.

Darstellung von Monourethanen zur Identifizierung einiger in Tab. 5 aufgeführten Verbindungen
Allgemeines: Es werden die Monoaminosäureester-hydrochloride nach Lit.²⁵⁾ phosgeniert, die erhaltenen Isocyanate zu einem ca. 50fachen Überschuß des entsprechenden Alkohols unter Rühren auf einmal zugegeben und 15 – 60 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abrotieren des Alkohols werden die erhaltenen Monourethane wie vorstehend beschrieben gereinigt.

2-(Ethoxycarbonylamino)hexansäure-ethylester (7b): Aus 2.2 g (11.88 mmol) 2-Isocyanato-hexansäure-ethylester (**2b**) und 40 ml Ethanol. Ausb. 2.33 g (85%).

$C_{11}H_{21}NO_4$ (231.3) Ber. C 57.12 H 9.15 N 6.06 Gef. C 56.93 H 9.29 N 6.31

2-(Methoxycarbonylamino)valeriansäure-methylester: Aus 56.0 g (0.36 mmol) 2-Isocyanato-valeriansäure-methylester²⁵⁾ und 200 ml absol. Methanol. Ausb. 63.9 g (95%), Sdp. 62 – 67°C/0.01 Torr, Schmp. 39.5 – 40°C.

$C_8H_{15}NO_4$ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.40 Gef. C 51.05 H 7.70 N 7.60

2-(Methoxycarbonylamino)-3-methylpentansäure-methylester: Aus 50.7 g (0.299 mol) 2-Isocyanato-3-methylpentansäure-methylester²⁵⁾ und 200 ml absol. Methanol. Ausb. 40.3 g (68%), Sdp. 80 – 82°C/0.001 Torr.

$C_9H_{17}NO_4$ (203.2) Ber. C 53.19 H 8.43 N 6.89 Gef. C 53.06 H 8.41 N 7.06

Allgemeines zu Tab. 7: Man gibt zu dem Dihalogencarbonsäure-methyl- oder -ethylester in dem wasserfreien Lösungsmittel das Kaliumcyanat (s. unter Allgemeines zu Tab. 5) sowie den entsprechenden Alkohol, erhitzt unter kräftigem Rühren die angegebene Zeit auf die angegebene Temperatur und arbeitet, wie unter Allgemeines zu Tab. 5 angegeben, auf. Anschließend werden die Verbindungen mittels Mitteldruck-Flüssigkeits-Chromatographie²⁰⁾ mit Essigester als Laufmittel gereinigt.

Darstellung von Urethanen zur Identifizierung einiger in Tab. 7 aufgeführten Verbindungen

2-Chlor-6-(methoxycarbonylamino)hexansäure-methylester: 14.0 g (74.2 mmol) 6-Amino-2-chlorhexansäure-hydrochlorid werden in 125 ml Dioxan nach Lit.¹⁸⁾ mit trockenem Phosgen und Chlorwasserstoffgas phosgeniert. Rohausb. 3.2 g 2-Chlor-6-isocyanatohexansäure-chlorid, Sdp. 80°C/0.01 Torr.

10.0 g (47.6 mmol) des vorstehenden Säurechlorids werden mit 20 ml Methanol 10 min bei 60°C gerührt. Nach Abdestillieren des Methanols wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 7.2 g (64%) 2-Chlor-6-(methoxycarbonylamino)hexansäure-methylester, Sdp. 122°C/0.001 Torr.

$C_9H_{16}ClNO_4$ (237.7) Ber. C 45.48 H 6.79 Cl 14.92 N 5.89
Gef. C 45.36 H 6.76 Cl 14.85 N 5.65

2,6-Bis(ethoxycarbonylamino)hexansäure-ethylester (11b): Aus 3.1 g (13.7 mmol) 2,6-Diisocyanatohexansäure-ethylester²⁸⁾ und 30 ml Ethanol nach 60 min Erhitzen unter Rückfluß, Abrotieren des Ethanols und Trocknen des Rückstandes i. Hochvak. über P_2O_5 erhält man ein Öl, das

auch nach zweimonatigem Stehenlassen unter Lichtausschluß bei Raumtemp. nicht kristallisiert. Ausb. 4.0 g (92%).

$C_{14}H_{26}N_2O_6$ (318.4) Ber. C 52.82 H 8.23 N 8.80 Gef. C 52.28 H 8.25 N 8.74

Hydrolytische Spaltung der Mono- und Diurethane zu Aminosäure-hydrochloriden (zu Tabb. 3, 4, 5 und 7): Die Urethane werden mit einem mindestens 100fachen Überschuß einer Lösung aus gleichen Teilen konz. Salzsäure, Ameisensäure (100proz.) und Wasser 24 h bei 125 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach dünn-schichtchromatographischer Überprüfung auf Vollständigkeit der Hydrolyse wird das Gemisch im Rotationsverdampfer eingeengt, der ölige Rückstand 2–3mal mit 20 ml Aceton aufgenommen und jeweils wieder einrotiert. Der nun i. allg. feste Rückstand wird nochmals mit 10 ml Aceton verrührt und abgesaugt. Die fein kristallinen Aminosäure-hydrochloride sind nach 24stdg. Trocknen über P_2O_5 bei 60 °C dünn-schichtchromatographisch rein. Entstehen keine kristallinen Produkte, setzt man dem Aceton geringe Mengen absol. Ethanol oder Diäthylether zu.

- 1) Vorläufige Mittel.: F. Effenberger und K. Drauz, Angew. Chem. **91**, 504 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 474 (1979).
- 2) Teil der Dissertation K. Drauz, Univ. Stuttgart 1978.
- 3) 3a) S. Förster, Forschungspraktikum Univ. Stuttgart 1978. — 3b) W. Müller, Forschungspraktikum Univ. Stuttgart 1978.
- 4) 4a) Degussa (Erf. F. Effenberger, G. Clar, H. Haschke, W. Leuchtenberger, G. Schreyer und W. Schwarze), DOS 2440212 (1976) [Chem. Abstr. **85**, 20621 m (1976)]; — 4b) G. Clar, Teil der Diplomarbeit, Univ. Stuttgart 1974.
- 5) 5a) D. C. Sayles und E. F. Degering, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3161 (1949). — 5b) Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG. (Erf. K. H. König und H. Pommer), DAS 1296642 (1969). — 5c) Ube Industries, Ltd. (Erf. T. Yamazaki, M. Nakai und T. Nishi), Jap. Pat. 7441363 (18.4.1974) [Chem. Abstr. **81**, 105290 v (1974)].
- 6) M. S. Gibson und R. W. Bradshaw, Angew. Chem. **80**, 986 (1968), dort weitere Lit.; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 919 (1968).
- 7) 7a) A. Wurtz, Liebigs Ann. Chem. **71**, 326 (1849). — 7b) K. H. Slotta und L. Lorenz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **58B**, 1320 (1925).
- 8) 8a) Farbenfabriken Bayer AG. (Erf. K. F. Zenner, G. Oertel und H. Holtschmidt), DOS 1205087 (18.11.1965) [Chem. Abstr. **64**, 19413 g (1966)]. — 8b) Marathon Oil Co. (Erf. P. A. Argabright, V. J. Sinkey und B. L. Phillips), US-Pat. 3584028 (8.6.1971) [Chem. Abstr. **75**, 35475 j (1971)]. — 8c) W. Gerhardt, J. Prakt. Chem. **38**, 77 (1968). — 8d) P. A. Argabright und B. L. Phillips, J. Org. Chem. **35**, 2253 (1970). — 8e) R. E. Buckles und L. A. McGrew, J. Am. Chem. Soc. **88**, 3582 (1966).
- 9) 9a) American Cyanamid Co. (Erf. D. W. Kaiser), US-Pat. 2647916 (4.8.1953) [Chem. Abstr. **48**, 1433 g (1954)]; US-Pat. 2697720 (21.12.1954) [Chem. Abstr. **4**, 8331 i (1955)]. — 9b) A. Nagasawa, H. Kitano und K. Fukui, Bull. Jap. Petrol. Inst. **6**, 72 (1964) [Chem. Abstr. **62**, 6487 (1964)].
- 10) 10a) P. A. Argabright, H. D. Rider und R. Sieck, J. Org. Chem. **30**, 3317 (1965). — 10b) Marathon Oil Co. (Erf. P. A. Argabright), US-Pat. 3526655 (1.9.1970) [Chem. Abstr. **73**, 98584 y (1970)].
- 11) J. J. Kapasakalidis, Dissertation, Univ. Stuttgart 1977.
- 12) 12a) F. Jeanne und A. Trichet, Final Report, D.G.R.S.T. 73.7.1525 (1975). — 12b) Asahi Denka Kogyo K. K. (Erf. Y. Nadachi und M. Kokura), Jap. Pat. 7584528 (8.7.1975) [Chem. Abstr. **84**, 30649 v (1976)]. — 12c) C. M. Starks, J. Am. Chem. Soc. **93**, 195 (1971)].
- 13) E. M. Petri und A. J. Stavermann, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **71**, 385 (1952).
- 14) Mead Johnson & Co., Brit. Pat. 873303 (19.7.1961) [Chem. Abstr. **57**, 16566 b (1962)].
- 15) V. Grakauskag und K. Baum, J. Org. Chem. **34**, 2844 (1969).
- 16) S. Hauptmann, F. Brandes, E. Bauer und W. Gabler, J. Prakt. Chem. **25**, 61 (1964).
- 17) W. Treibs und S. Hauptmann, Chem. Ber. **89**, 117 (1956).
- 18) Y. Iwakura, K. Uni und S. Kang, J. Org. Chem. **31**, 142 (1966).
- 19) E. Katchalski, C. Berliner-Klibanski und A. Berger, J. Am. Chem. Soc. **73**, 1829 (1951).

- ²⁰⁾ G. Helmchen und B. Glatz, Ein apparativ einfaches System und Säulen höchster Trennleistung zur präparativen Mitteldruck-Flüssigkeits-Chromatographie, Univ. Stuttgart 1978; siehe auch Tetrahedron Lett. **1980**, 1140.
- ²¹⁾ ^{21a)} Th. Curtius, J. Prakt. Chem. **125**, 211 (1930). – ^{21b)} A. Darapsky, ebenda **146**, 250 (1936). – ^{21c)} P. E. Gagnon, R. Gaudry und F. E. Kling, J. Chem. Soc. **1944**, 13.
- ²²⁾ J. Shapira, R. Shapira und K. Dittmer, J. Am. Chem. Soc. **75**, 3655 (1953).
- ²³⁾ ^{23a)} Shiraishi Pharm. Co. Ltd. und Takeda Chem. Industries Ltd. (Erf. T. Takematsu, K. Daigo und N. Takagi), Jap. Pat. 6902690 (1969) [Chem. Abstr. **70**, 115559b (1969)]. – ^{23b)} L'Air Liquide (Erf. G. Claude), Brit. Pat. 758895 (1965) [Chem. Abstr. **51**, 9679c (1957)].
- ²⁴⁾ R. J. Winemann, E.-P. T. Hsu und C. E. Anagnostopoulos, J. Am. Chem. Soc. **80**, 6233 (1958).
- ²⁵⁾ S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. **575**, 217 (1952).
- ²⁶⁾ W. Siefken, Liebigs Ann. Chem. **562**, 75 (1949).
- ²⁷⁾ G. Simchen und H. Kobler, Univ. Stuttgart, unveröffentlichte Mitteilung.
- ²⁸⁾ Merck & Co. (Erf. J. D. Garber, R. A. Gasser und D. Wassermann), Franz. Pat. 1 351 368 (7.2.1946) [Chem. Abstr. **60**, 15740d (1964)]; US-Pat. 3 281 378 (25.10.1966) [Chem. Abstr. **66**, 19167u (1967)].
- ²⁹⁾ B. Taub und J. B. Hino, J. Chem. Eng. Data **9**, 106 (1964).

[135/80]