

Synthesen mit  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden, XXIX<sup>1)</sup>

## Höhere Aminosäuren durch Alkylieren von $\alpha$ -metallierten $\alpha$ -Isocyan-propionsäure- und -essigsäureestern

Ulrich Schöllkopf\*, Dieter Hoppe und Reinhard Jentsch

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen,  
D-3400 Göttingen, Tammannstr. 2

Eingegangen am 25. Oktober 1974

Aus  $\alpha$ -Isocyanpropionsäure-äthylester (**1a**) erhält man über die  $\alpha$ -metallierten Derivate (**2a**) mit Alkylierungsmitteln (**3**) höhere 1-Isocyan-1-methyl-1-alkancarbonsäure-äthylester (**4**). Mit Isocyanessigsäure-äthylester (**1b**) und **3** dominiert die Bis-Alkylierung zu den 1-Isocyan-1-alkancarbonsäureestern **5**, mit 1,2-Dibromäthan, Bis(2-chloräthyl)-äther und 1,4-Dibrombutan isoliert man die 1-Isocyan-1-cycloalkancarbonsäureester **8**, **9** und **10**. Beim Isocyanessigsäure-*tert*-butylester (**1c**) ist die Mono-Alkylierung zu **6** begünstigt. Die Isocyan-Gruppe der Alkylierungsprodukte läßt sich sauer bereitwillig zur *N*-Formylamino- bzw. Amino-Gruppe hydrolysieren. D. h. die baseninduzierte Alkylierung niederer  $\alpha$ -Isocyan-alkancarbonsäureester, gekoppelt mit der Hydrolyse der Isocyan-Gruppe, stellt ein neues Verfahren dar zum Aufbau höherer Aminosäuren.

Syntheses with  $\alpha$ -Metalated Isocyanides, XXIX<sup>1)</sup>

Higher Amino Acids by Alkylation of  $\alpha$ -Metalated Ethyl  $\alpha$ -Isocyanopropionate and Alkyl Isocynoacetates

Ethyl  $\alpha$ -isocyanopropionate (**1a**) reacts with alkylating agents (**3**) via the  $\alpha$ -metalated derivatives **2a** to give higher ethyl  $\alpha$ -isocyano- $\alpha$ -methylalkanoates (**4**). In the reaction of ethyl isocynoacetate (**1b**) with **3** bis-alkylation dominates to yield **5**. 1,2-Dibromoethane, bis(2-chloroethyl) ether, and 1,4-dibromobutane react with **1b** or **1c** to form the 1-isocyano-1-cycloalkancarboxylic esters **8**, **9**, or **10**. With *tert*-butyl isocynoacetate (**1c**), however, monoalkylation occurs to give **6**. The isocyano group in the alkylated products can be converted by mild acid hydrolysis to the *N*-formylamino or amino group. Thus the base-induced alkylation of lower alkyl  $\alpha$ -isocyanoalkanoates followed by acid hydrolysis represents a novel route to higher amino acids.

Während die aktivierende Wirkung der Cyangruppe schon seit nahezu hundert Jahren bekannt ist<sup>2)</sup>, wurde erst 1968 gefunden, daß auch die Isocyangruppe  $\alpha$ -ständigen Wasserstoff acidifiziert<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> XXVIII. Mitteil.: R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume und I. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1975, im Druck.

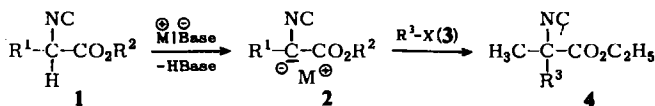
<sup>2)</sup> Vgl. P. Kurtz, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 339, Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

<sup>3)</sup> U. Schöllkopf und F. Gerhart, Angew. Chem. 80, 842 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 805 (1968).

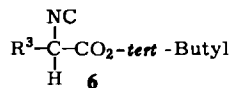
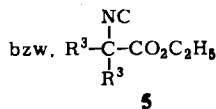
Die  $\alpha$ -metallierten (anionisierten) Isocyanide haben sich inzwischen als wertvolle Reagenzien erwiesen<sup>4)</sup>, obwohl noch nicht alle Anwendungen erprobt worden sind.

Ihre präparative Bedeutung liegt unter anderem darin, daß sie wegen der (im sauren Medium) leichten Hydrolysierbarkeit der Isocyan-Gruppe maskierte  $\alpha$ -metallierte Aminomethyl-Verbindungen darstellen und die nucleophile Einführung der Aminomethyl-Gruppe in z. B. Carbonylverbindungen oder organische Halogenide erlauben.

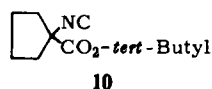
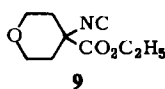
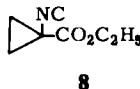
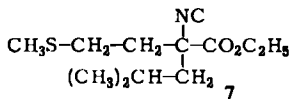
Die vorliegende Mitteilung zeigt dies am Beispiel der Alkylierung von  $\alpha$ -metallierten  $\alpha$ -Isocyanpropionsäure- und Isocyanessigsäureestern (2a bzw. b und c). Die resultierenden höheren 1-Isocyan-1-alkancarbonsäureester (Typen 4–10) liefern bei der sauren Hydrolyse die entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>5)</sup>. D. h. im Endeffekt stellt der Prozeß ein Verfahren dar zum Aufbau höherer Aminosäuren, ausgehend von einfachen, d. h. leicht zugänglichen  $\alpha$ -Isocyanalkancarbonsäureestern.



1,2	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
b	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	H	<i>tert</i> -Butyl
d	CH <sub>3</sub> S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>



R-Schlüssel für **4**, **5** und **6** s. Tab. 1



Diese Reaktion ist eine Alternative zur Synthese höherer Aminosäuren durch Alkylieren von (Acylamino)malonestern<sup>6,7)</sup>. Zum Unterschied von der (Acylamino)malonester-Methode gestattet sie auch den Aufbau solcher Aminosäuren, die in  $\alpha$ -Stellung substituiert sind (vgl. z. B. Vorstufen **4** oder **7**). Bei der Alkylierung von Isocyanessigsäure-äthylester (**1b**) dominiert die Bis-Alkylierung, so daß sich das Verfahren zwar gut zum Aufbau von Isocyanalkanestern des Typs **5** (ausgehend von **1b**) eignet, nicht aber ohne weiteres zur

<sup>4)</sup> Vgl. die Zusammenfassungen bei U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **82**, 795 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **9**, 763 (1970); U. Schöllkopf, in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 86, Thieme Verlag, Stuttgart 1970; D. Hoppe, *Angew. Chem.* **86**, 878 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 789 (1974).

<sup>5)</sup> Kurzmitteil.: U. Schöllkopf, D. Hoppe und R. Jentsch, *Angew. Chem.* **83**, 357 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 331 (1971).

<sup>6)</sup> Vgl. A. C. Cope, H. L. Holmes und H. O. House, *Org. React.* **9**, 107 (1957).

<sup>7)</sup> Th. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkofer, A. Schöberl, A. Wagner und H. Söll in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 11/2, S. 306ff., Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

Synthese von 1-unverzweigten Isocyanalkancarbonsäureestern des Typs 6. Diese erhält man jedoch, wenngleich nicht in sehr guten Ausbeuten, ausgehend von Isocyanessigsäure-*tert*-butylester (1c), weil hier offenbar die Zweit-Alkylierung sterisch erschwert ist. — Mit Isocyanessigsäureestern (Typ 1b oder c) sind Cycloalkylierungen möglich, wie die Synthesen der Verbindungen 8, 9 oder 10 erkennen lassen. So dürfte eine ganze Reihe von 1-Amino-1-cycloalkancarbonsäuren zugänglich sein, die sonst nicht oder nur umständlich darstellbar sind.

### Alkylierung von $\alpha$ -Isocyanpropionsäure-äthylester (1a) über 2a zu 4

Für die Alkylierung von  $\alpha$ -Isocyanpropionsäure-äthylester (1a), d. h. für die Synthese von 1-Isocyan-1-methyl-1-alkancarbonsäure-äthylestern des Typs 4 (vgl. Tab. 1), erprobten wir zwei Methoden. Methode A: Hierbei metallierte man 1a in Tetrahydrofuran zunächst bei ca.  $-60^{\circ}\text{C}$  mit Kalium-*tert*-butylat und fügte anschließend das Alkylierungsmittel 3 hinzu. Methode B: Bei diesem präparativ etwas bequemeren in-situ-Verfahren setzte man bei Raumtemperatur in Äther/Dimethylsulfoxid das Gemisch von 1a und 3 mit Natriumhydrid um. — Als Alkylierungsmittel 3 eignen sich Alkylhalogenide sowie *p*-toluolsulfonate. Die in der Tabelle aufgeführten Ausbeuten sind nicht optimiert.

Daß dem Verfahren über 1a hinaus ein breiter Anwendungsbereich zukommen dürfte, ergab ein orientierender Versuch mit z. B. 1d, das sich (nach Verfahren B) mit Isobutyljodid bzw. *p*-toluolsulfonat in 2-Isocyan-4-methyl-2-[2-(methylthio)äthyl]valeriansäure-äthylester (7) überführen ließ.

Tab. 1. Durch Alkylieren von 1a–c dargestellte 1-Isocyan-1-alkancarbonsäureester 4–6

R <sup>3</sup>	X	4 (% Ausb.)	5 (% Ausb.)	6 (% Ausb.)
CH <sub>3</sub>	J			a (43)
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	J	b (59 <sup>a)</sup> )	b (50 <sup>a)</sup> )	
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Br		b (71 <sup>b)</sup> )	
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Br	c (62 <sup>a)</sup> )		
CH <sub>2</sub> =CH–CH <sub>2</sub>	Br			d (76, 67 <sup>a)</sup> )
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	J			e (60)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH–CH <sub>2</sub>	J			f (35)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> –CH <sub>2</sub>	Br	g (79 <sup>a)</sup> , 80 <sup>b)</sup> )	g (64 <sup>a)</sup> , 87 <sup>d)</sup> )	g (38)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> –S–CH <sub>2</sub>	Cl	h (70 <sup>a)</sup> )		
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C–CH <sub>2</sub>	Cl	i (31 <sup>a)</sup> )		

<sup>a)</sup> Verfahren A.

<sup>b)</sup> Verfahren B.

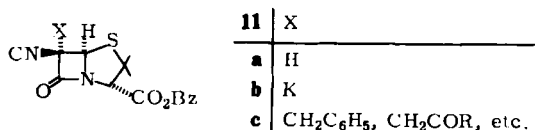
<sup>c)</sup> Nach Makosza<sup>12)</sup>.

<sup>d)</sup> *tert*-Butylester, d. h. mit 1c, nach Makosza<sup>12)</sup>.

Im Rahmen von Syntheseversuchen für optisch aktives  $\alpha$ -Methyl-Dopa wurde kürzlich über die Alkylierung (Natriumhydrid in Tetrahydrofuran bei Raumtemp. analog Verfahren B) von  $\alpha$ -Isocyanpropionsäure-menthylester bzw. -bornylester (R<sup>2</sup> in 1a = opt. aktiver Menthyl- bzw. Bornyl-Rest) mit 3,4-Dimethoxybenzylbromid berichtet<sup>8)</sup>. Während die Produktausbeuten bei 80–85% lagen, betragen die optischen Ausbeuten jedoch nur ca. 10%.

<sup>8)</sup> M. Suzuki, K. Matsumoto, T. Iwasaki und K. Okumura, Chem. Ind. (London) 1972, 687.

Erwartungsgemäß ist die Reaktion auch auf  $\alpha$ -Isocyanancarbonsäureamide zu übertragen. So läßt sich Benzyl-6-isocyanpenicillanat (**11a**) in Dimethylformamid über das Kalium-Derivat **11b**, das bereits mit Kaliumcarbonat erhältlich ist, mit Alkylhalogeniden in die an C-6 alkylierten Verbindungen **11c** überführen, deren Isocyan-Gruppe dann mit *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat in die Amino-Gruppe, mit Ameisensäure (in Chloroform) in die Formylamino-Gruppe umgewandelt werden kann ( $\text{H}_2\text{N}$  bzw.  $\text{OHC}-\text{HN}$  statt  $\text{CN}$  in **11c**)<sup>9)</sup>.

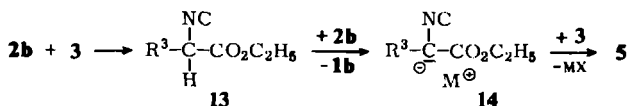
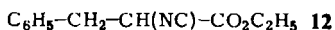


### Bis-Alkylierung von Isocyanessigsäure-äthylester (**1b**) zu **5**

Unter den vorstehend für **1a** beschriebenen Alkylierungs-Bedingungen dominiert bei **1b** die Bis-Alkylierung zu 1-verzweigten Isocyanalkancarbonsäureestern vom Typ **5**.

Selbst als man Kalium-isocyanessigsäure-äthylester (**2b**,  $\text{M} = \text{K}$ ) zu z. B. Benzylbromid tropfte, so daß im Reaktionsgemisch kein überschüssiges Metallierungsmittel ( $\text{M}$ -Base) vorhanden sein sollte, isolierte man [neben 5% des Mono-Adduktes 2-Isocyan-3-phenylpropionsäure-äthylester (**12**)] zu 35% das Bis-Addukt **5g** (vgl. Tab. 1). D. h., ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen dürfte das Verfahren nur für die Bis-Alkylierung von **1b** präparativ ergiebig sein, wobei man zweckmäßig jeweils zwei Äquivalente Alkylierungsmittel und Base verwendet (vgl. Tab. 1).

Wie das Entstehen der Bis-Addukte zeigt, werden die primär aus **2b** und **3** gebildeten Mono-Addukte **13** im Reaktionsmedium rasch metalliert, und zwar wahrscheinlich von noch vorhandenem **2b**. Die metallierten Ester **14** reagieren dann mit weiterem **3** zu **5**. Erstaunlich ist die besonders stark ausgeprägte Tendenz zur Bildung von Bis-Addukten. Ob hier (abweichend vom üblichen Verhalten  $\text{CH}$ -acider Verbindungen) die Mono-Addukte **13** acider sind als **1b**, so daß die Umsetzung **13** + **2b** rasch und nahezu vollständig abläuft, oder ob die Nucleophilie von **14** weitaus höher ist als die von **2b**, sei dahingestellt.



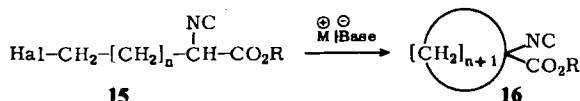
Die ausgeprägte Tendenz zur Zweifachalkylierung sollte sich zur Cycloalkylierung nutzen lassen. Dies ist in der Tat der Fall, wie die wenigen Versuche zeigten, die wir bisher in diese Richtung angestellt haben. Z. B. isolierten wir ausgehend von **1b** mit 1,2-Dibromäthan ((2-Chloräthyl)-*p*-toluolsulfonat) nach Verfahren B zu 58% (30%) 1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäure-äthylester (**8**), mit Bis(2-chloräthyl)-äther zu 20% 4-Isocyan-4-tetrahydropyran-carbonsäure-äthylester (**9**), wobei die geringe Ausbeute hier möglicherweise darauf zurückzuführen ist, daß die Verbindung teilweise wasserlöslich ist und beim Aufarbeiten nicht quantitativ erfaßt wurde.

<sup>9)</sup> P. H. Bentley und J. P. Clayton, J. C. S. Chem. Commun. 1974, 278.

Mit sekundären und tertiären 1,2-Dihalogen-Verbindungen gelang uns die Cycloalkylierung nicht. Auf ein alternatives Verfahren zur Darstellung von 1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäureestern sei daher hingewiesen<sup>10)</sup>.

Mit **1c** und 1,4-Dibrombutan entstand zu 68% 1-Isocyan-1-cyclopentancarbonsäure-*tert*-butylester (**10**).

Der Erfolg der Cycloalkylierung dürfte im Einzelfalle entscheidend von den Reaktionsbedingungen abhängen<sup>11)</sup>; gegebenenfalls empfiehlt es sich, die Verdünnungstechnik anzuwenden. Hingewiesen sei noch auf ein Syntheseprinzip, das wir allerdings nicht erprobt haben, nämlich auf die baseninduzierte intramolekulare Cyclisierung von  $\omega$ -Halogen-1-isocyan-1-alkancarbonsäure-ester gemäß **15**  $\rightarrow$  **16**.



### Monoalkylierung von Isocyanessigsäure-*tert*-butylester (**1c**) über **2c** zu **6**

Beim Isocyanessigsäure-*tert*-butylester (**1c**) ist – verglichen mit **1b** – die Zweifachalkylierung aus sterischen Gründen erschwert. Die in Tab. 1 aufgeführten Isocyanester **6** erhielten wir, indem wir das (auf  $-70^\circ\text{C}$  gekühlte) Gemisch von Kalium-isocyanessigsäure-*tert*-butylester (**2c**,  $\text{M} = \text{K}$ ) und dem Alkylierungsmittel **3** in Tetrahydrofuran tropften, das auf  $35\text{--}60^\circ\text{C}$  erwärmt war. Relativ reaktive Alkylierungsmittel (z. B. Allylbromid) reagieren mit **2c** allerdings bereits um  $0^\circ\text{C}$  hinreichend schnell, so daß sich hier das Eintropfen der Mischung in vorgewärmtes Tetrahydrofuran erübrigt.

In orientierenden Versuchen haben wir an **1c** die Alkylierung nach dem Carbanionen-Phasentransfer-Verfahren von *Mąkosza*<sup>12)</sup> geprüft. **1c** erschien uns geeigneter als **1b**, das unter *Mąkosza*-Bedingungen – Umsetzung im Gemisch von Methylenechlorid/50proz. Natronlauge – vermutlich verseift würde. Je nach Alkylierungsmittel erzielten wir unterschiedliche Resultate. Allylbromid z. B. reagierte fast ausschließlich unter Monoalkylierung (zu **6d**, vgl. Tab. 1), Benzylchlorid dagegen überraschenderweise unter Bis-Alkylierung (zu **5g**, vgl. Tab. 1), während mit z. B. Butylchlorid, Isopropylchlorid oder Propylenoxid keine Reaktion beobachtet wurde.

### Hydrolyse der 1-Isocyan-1-alkancarbonsäureester zu $\alpha$ -Aminosäure-Derivaten

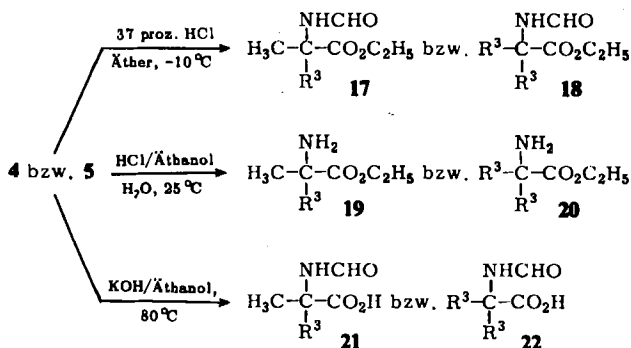
Die Isocyan-Gruppe läßt sich – hier wie sonst – sauer bereitwillig zur Formylamino- und Amino-Gruppe hydrolysieren, ohne daß man kritisch auf die Reaktionsbedingungen achten muß<sup>13)</sup>. Z. B. erhielten wir aus den  $\alpha$ -Isocyan-äthylestern **4** und **5** durch Schütteln mit 37proz. Salzsäure in Äther bei  $-10^\circ\text{C}$  die *N*-Formyl- $\alpha$ -aminosäureester (**17** bzw. **18**) und durch Stehenlassen mit Chlorwasserstoff in feuchtem Äthanol bei Raumtemperatur die  $\alpha$ -Aminosäureester (**19** bzw. **20**). Beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge entstanden die *N*-Formyl- $\alpha$ -aminosäuren (**21** bzw. **22**).

<sup>10)</sup> U. Schöllkopf, R. Harms und D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973, 611.

<sup>11)</sup> Vgl. die Hinweise bei H. F. Ebel und A. Lüttringhaus, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 464ff., Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

<sup>12)</sup> Vgl. E. V. Dehmlow, Angew. Chem. 86, 187 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 13, 170 (1974).

<sup>13)</sup> Vgl. auch I. c.<sup>8)</sup> und <sup>9)</sup>. In aprotischem Medium läßt sich die Isocyan-Gruppe mit Oxalsäure oder Ameisensäure in die Formylamino-Gruppe umwandeln.



Wie sich die  $\alpha$ -Isocyan-*tert*-butylester **6** unter diesen Bedingungen verhalten, wurde nicht geprüft.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der BASF AG, Ludwigshafen, und der Dynamit Nobel AG, Troisdorf, danken wir für die gewährte Unterstützung.

## Experimenteller Teil

Isocyanessigsäure-äthylester (**1b**) und -*tert*-butylester (**1c**) erhielt man aus den *N*-Formylglycinestern nach der Phosgen-Methode gemäß Lit.<sup>14, 15</sup>. Analog wurde aus *N*-Formylalanin-äthylester  $\alpha$ -Isocyanpropionsäure-äthylester (**1a**) dargestellt (Sdp. 64°C/5 Torr).

*N*-Formylglycin-*tert*-butylester erhielt man aus Chloressigsäure-*tert*-butylester und *N*-Natrioformamid nach Lit.<sup>15</sup>. Als man für die Umwandlung des *N*-Formylglycin-*tert*-butylesters in **1c** weniger als die angegebene Menge<sup>15</sup>) Triäthylamin benutzte, isolierte man als Nebenprodukt *N,N*-Diformylglycin-*tert*-butylester<sup>16</sup>) [Sdp. 105°C/0.5 Torr, Schmp. 54°C (aus Petroläther/Benzol); <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 5.84 (s, CH<sub>2</sub>), 1.15 (H-C=O), 8.53 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)].

Da die Phosgen-Methode<sup>14</sup>) für die Darstellung kleinerer Mengen **1b** umständlich und auch nicht ungefährlich ist und nur bei genauer Einhaltung der Bedingungen gute Resultate liefert, haben wir folgende Methode zur Umwandlung von *N*-Formylglycin-äthylester in **1b** mit Phosphorylchlorid/Triäthylamin ausgearbeitet<sup>17</sup>): Zur Lösung von 131 g (1 mol) *N*-Formylglycin-äthylester in 250 g Triäthylamin und 1 Liter Methylenchlorid wurden bei 0°C (Eis/Kochsalz-Kühlung) 135 g (1 mol) Phosphorylchlorid getropft und dann noch 1 h bei 0°C nachgerührt. Man fügte die Lösung von 206 g Natriumcarbonat in 800 ml Wasser hinzu (Vorsicht! Temp. darf nicht über +5°C kommen), rührte noch 30 min bei ca. 0°C, wobei weitere Salze ausfielen, saugte ab, trennte die Schichten und trocknete die organische über Kaliumcarbonat. Man engte im Rotationsverdampfer ein und destillierte den Rückstand i. Vak.; Ausb. ca. 70 g (67%) **1b** mit Sdp. 78–80°C/12 Torr.

Kalium-*tert*-butylat wurde entweder von der Fa. Dynamit Nobel AG bezogen und war dann weitgehend rein, oder nach Lit.<sup>18</sup>) dargestellt und war dann ca. 80% rein mit 20% Kristallsolvens. Beide Präparate gaben gleiche Resultate.

<sup>14</sup>) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 4, 472 (1965).

<sup>15</sup>) I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer und K. Offermann, Chem. Ber. 94, 2814 (1961).

<sup>16</sup>) R. Jentsch, Diplomarbeit, Univ. Göttingen 1971.

<sup>17</sup>) Ausgeführt von R. Meyer.

<sup>18</sup>) L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Syntheses, Vol. 1, S. 686, J. Wiley, New York, London 1967.

Alkylierung von **1a** über **2a** zu **4**

## Allgemeine Arbeitsvorschriften

**Verfahren A:** Zu 5.6 g (40 mmol) Kalium-*tert*-butylat (i. allg. 80proz. rein, *tert*-Butylalkohol als Kristallsolvens) in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfte man bei  $-60^{\circ}\text{C}$  unter Rühren die Lösung von 5.1 g (40 mmol) **1a** in 10 ml Tetrahydrofuran. Dann tropfte man bei  $-60$  bis  $-50^{\circ}\text{C}$  die Lösung von 42 mmol des Alkylierungsmittels **3** in 10 ml Tetrahydrofuran zu, entfernte das Kühlbad, ließ auf Raumtemp. kommen und rührte weiter bis mindestens 95% des eingesetzten Alkali verbraucht waren. (Zur Bestimmung des Reaktionsendes titrierte man 1.0 ml des Gemisches in 20 ml Wasser mit 0.1 N HCl gegen Mischindikator; es wurden nicht mehr als 0.3 ml 0.1 N HCl verbraucht.) Man zog das Solvens i. Wasserstrahlvak. im Rotationsverdampfer ab, löste den Rückstand in 50 ml Äther und 25 ml Eiswasser, trennte die Phasen und extrahierte die Wasserphase nochmals mit 25 ml Äther. Der Ätherextrakt wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeignet. Aus dem Rückstand isolierte man **4** durch Destillation [**4** kann einige Procente des entsprechenden *tert*-Butylesters enthalten, entstanden durch Umesterung].

**Verfahren B:** Zum Gemisch von 5.1 g (40 mmol) **1a** und 40 mmol **3** in 20 ml trockenem Dimethylsulfoxid und 50 ml Äther tropfte man unter Rühren bei  $20-25^{\circ}\text{C}$  die Suspension von 1.1 g (45 mmol) Natriumhydrid in 20 ml Äther. Man rührte noch 30 min unter Rückfluß, goß in 100 ml Eiswasser und 100 ml Äther, schüttelte, trennte die Phasen und schüttelte die Ätherschicht noch 3 mal mit ca. 30 ml Wasser aus, um restliches Dimethylsulfoxid zu entfernen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde, wie bei Verfahren A beschrieben, aufgearbeitet.

**1-Isocyan-1-methyl-1-pentancarbonsäure-äthylester (4b):** Nach Verfahren A. Eingesetzt wurden 5.1 g (40 mmol) **1a** und 7.5 g (42 mmol) *n*-Butyljodid. Nachgerührt wurde 10 min (1.0 ml des Gemisches verbrauchten dann 0.2 ml 0.1 N HCl). Die Destillation ergab 4.3 g (59%) **4b** mit Sdp.  $68-69^{\circ}\text{C}/1.5$  Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 8.43$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $8.0-9.2$  (m,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ),  $5.74$  und  $8.7$  (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film):  $2140$  (NC),  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Analysiert wurde die *N*-Formylaminosäure **21**.

**1-Isocyan-1-methyl-1-heptancarbonsäure-äthylester (4c):** Nach Verfahren A. Eingesetzt wurden 5.1 g (40 mmol) **1a** und 6.9 g (42 mmol) 1-Bromhexan. Nachgerührt wurde 30 min (danach verbrauchten 1.0 ml des Gemisches 0.3 ml 0.1 N HCl). Die Destillation ergab 5.2 g (62%) **4c** mit Sdp.  $82-85^{\circ}\text{C}/0.8$  Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 8.5$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $8.0-9.2$  (m,  $\text{C}_6\text{H}_{13}$ ),  $5.75$  bzw.  $8.7$  (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film):  $2140$  (NC),  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Analysiert wurde die *N*-Formylaminosäure **21**.

**2-Benzyl-2-isocyanpropionsäure-äthylester (4g):** Nach Verfahren A. Eingesetzt wurden 5.1 g (40 mmol) **1a** und 7.1 g (42 mmol) Benzylbromid. Nachgerührt wurde 10 min (danach verbrauchten 1.0 ml des Gemisches 0.3 ml 0.1 N HCl). Die Destillation ergab 6.7 g (79%) **4g** mit Sdp.  $100-105^{\circ}\text{C}/0.05$  Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 2.8$  (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $6.85$  und  $7.05$  (AB für  $\text{CH}_2$ ,  $J = 14$  Hz),  $8.4$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $5.9$  bzw.  $8.8$  (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film):  $2130$  (NC),  $1745\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Nach dem NMR-Spektrum waren im Destillat ca. 15% des entsprechenden *tert*-Butylesters enthalten, weswegen das Verfahren B vorteilhafter sein dürfte.

**Nach Verfahren B:** Eingesetzt wurden 5.1 g (40 mmol) **1a** und 7.1 g (42 mmol) Benzylbromid. Man rührte noch 1 h bei Siedetemp. nach. Ausb. 7.0 g (80%) **4g** mit Sdp.  $106-108^{\circ}\text{C}/0.2$  Torr.

Analysiert wurde die *N*-Formylaminosäure **21**.

**2-Isocyan-2-methyl-3-(phenylthio)propionsäure-äthylester (4h):** Nach Verfahren B. Eingesetzt wurden 5.1 g (40 mmol) **1a** und 6.6 g (42 mmol) Chlormethyl-phenyl-sulfid. Die Destillation ergab 7.0 g (70%) **4h** mit Sdp. 135°C/0.2 Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 2.5-2.9$  (m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.4 und 6.48 (AB-Teil,  $J = 14$  Hz, diastereotope Methylenprotonen), 8.38 (s,  $\text{CH}_3$ ), 5.9 bzw. 8.8 (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film): 2140 (NC), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Analysiert wurde die Formylaminosäure **21**.

**$\alpha$ -Isocyan- $\alpha$ -methylbernsteinsäure-diäthylester (4i):** Abweichend von der allgemeinen Vorschrift verfuhr man folgendermaßen: Zu 50 mmol Kalium-*tert*-butylat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfte man bei  $-5^\circ\text{C}$  unter Rühren 6.35 g (50 mmol) **1a**, kühlte auf  $-70^\circ\text{C}$  und fügte tropfenweise 6.10 g (50 mmol) Chloressigsäure-äthylester hinzu. Diese Suspension tropfte man unter Rühren aus einem mit Methanol/Trockeneis gekühltem Tropftrichter zu 50 ml Tetrahydrofuran, das auf  $50^\circ\text{C}$  erwärmt war. Man ließ bei dieser Temp. noch ca. 30 min rühren, bis eine in Wasser gelöste Probe nicht mehr oder nur noch schwach alkalisch reagierte, dampfte bei Badtemp.  $40^\circ\text{C}$  ein, schüttelte den Rückstand mit 20 ml Eiswasser und 200 ml Äther, trennte die wäßrige Phase ab und extrahierte sie nochmals mit 50 ml Äther. Die Ätherextrakte trocknete man über Magnesiumsulfat. Man erhielt bei der üblichen Aufarbeitung 3.3 g (31%) **4i** mit Sdp. 72–74°C/0.1 Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 8.34$  (s,  $\text{CH}_3$ ), 7.07 (AB für  $\text{CH}_2$ ), 5.75 bzw. 8.71 (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ), 5.86 bzw. 8.75 (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film): 2130 (NC), 1730–1760 (br)  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

**4i** war nicht analysenrein, doch folgte die Struktur aus den Spektren.

**2-Isocyan-4-methyl-2-[2-(methylthio)äthyl]valeriansäure-äthylester (7):** Nach Verfahren B. Eingesetzt wurden 7.2 g (40 mmol) 2-Isocyan-4-(methylthio)buttersäure-äthylester (**1d**) (aus dem entsprechenden Formamid durch Wasserabspaltung nach der Phosgen-Methode<sup>14</sup>) hergestellt und 10.0 g (42 mmol) Isobutyljodid. Nachgerührt wurde ca. 1 h bei  $30^\circ\text{C}$ . Man erhielt 6.1 g (63%) **7** mit Sdp. 110–112°C/0.1 Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 7.2-8.5$  (m,  $\text{CH}_2$ ), 7.4 (m, CH), 9.02 und 9.14 (je d,  $\text{CH}_3$ ), 7.96 (s,  $\text{SCH}_3$ ), 5.8 und 8.75 (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film): 2140 (NC), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Analysiert wurde die Formylaminosäure.

Ein Versuch mit Isobutyl-*p*-toluolsulfonat statt Isobutyljodid lieferte das gleiche Resultat.

### Bis-Alkylierung von **1b** über **2b** zu **3**

**Allgemeine Arbeitsvorschrift:** Wie bei Verfahren A (vgl. oben), jedoch unter Verwendung von jeweils 2.26 g (20 mmol) **1b**.

**2-Butyl-2-isocyanhexansäure-äthylester (5b):** Eingesetzt wurden 2.26 g (20 mmol) **1b** und 7.6 g (42 mmol) *n*-Butyljodid. Nachgerührt wurde 30 min (danach verbrauchten 1.0 ml des Gemisches 0.3 ml 0.1 N HCl). Die Destillation lieferte 2.2 g (50%) **5b** mit Sdp. 80–82°C/0.1 Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 8.0-9.2$  (m,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 5.75 bzw. 8.7 (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (Film): 2130 (NC), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

Ein mit 4.52 g (40 mmol) **1b** und 11.3 g (84 mmol) *n*-Butylbromid nach Verfahren B [mit 2.2 g (90 mmol) Natriumhydrid und der doppelten Menge Solvens] ausgeführter Versuch lieferte 6.4 g (71%) **5b**.

Analysiert wurde die *N*-Formylaminosäure **22**.

**2-Benzyl-2-isocyan-3-phenylpropionsäure-äthylester (5g):** Eingesetzt wurden 2.26 g (20 mmol) **1b** und 7.6 g (42 mmol) Benzylbromid. Nachgerührt wurde 10 min (danach verbrauchten 1.0 ml des Gemisches 0.3 ml 0.1 N HCl). Die Destillation lieferte 3.7 g (64%) **5g** mit Sdp. 150–153°C/0.05 Torr.



<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 2.8 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.8 und 7.05 (jeweils d, J<sub>AB</sub> = 14 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.05 bzw. 9.05 (q bzw. t, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). – IR (Film): 2140 (NC), 1750 und 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Analysiert wurde die *N*-Formylaminosäure **22**.

#### Cycloalkylierungen

*1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäure-äthylester* (**8**): Man verfuhr nach Verfahren B (vgl. oben). Eingesetzt wurden 4.5 g (40 mmol) **1b** und 7.9 g (42 mmol) 1,2-Dibromäthan und 2.2 g (90 mmol) Natriumhydrid. Nach Ende der H<sub>2</sub>-Entwicklung (ca. 1 h) erhitze man noch 30 min zum Sieden, ließ abkühlen und trug in 100 ml Eis/Wasser ein. Man trennte die Phasen, extrahierte die wäßrige noch 3 mal mit je 50 ml Äther, entfernte gelöstes Dimethylsulfoxid durch 2maliges Waschen der Ätherlösungen mit je 20 ml Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Destillation ergab 3.3 g (58%) **8** vom Sdp. 90–93°C/15 Torr. – In einem analogen Versuch mit 9.2 g (42 mmol) (2-Chlor-äthyl)-*p*-toluolsulfonat erhielt man 1.7 g (30%) **8**.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 8.45 (br s, Cyclopropan-H), 5.75 (q) und 8.75 (t, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). – IR (Film): 2140 (N=C), 1735 (ROC=O) und 3120 cm<sup>-1</sup> (Cyclopropan-H).

Analysiert wurde die 1-Formylamino-1-cyclopropancarbonsäure (vgl. unten).

*4-Isocyan-4-tetrahydropyran-carbonsäure-äthylester* (**9**): Man verfuhr nach Verfahren B (vgl. oben). Eingesetzt wurden 4.5 g (40 mmol) **1b** und 5.8 g (42 mmol) Bis(2-chloräthyl)-äther. Nach Beendigung der Gasentwicklung rührte man noch 1 h zum Sieden. Die Destillation ergab 1.5 g (20%) **9** mit Sdp. 105–110°C/3 Torr.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 6.1 (m, O–CH<sub>2</sub>–), 8.0 (m, –CH<sub>2</sub>–), 5.75 bzw. 8.6 (q bzw. t, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). – IR (Film): 2140 (NC), 1740 (C=O), 1140 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>–O–CH<sub>2</sub>).

**9** war nicht analysenrein, doch folgte die Struktur eindeutig aus den Spektren.

*1-Isocyan-1-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester* (**10**): Zu 0.1 mol Kalium-*tert*-butylat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfte man bei –5°C unter Rühren 50 mmol **1c**, kühlte auf –70°C und fügte tropfenweise 50 mmol 1,4-Dibrombutan zu. Die Suspension überführte man in einen mit Methanol/Trockeneis gekühlten Tropftrichter und tropfte sie zu 50 ml Tetrahydrofuran, das auf 50°C erwärmt war. Man rührte weiter, bis eine in Wasser gelöste Probe nur noch schwach oder gar nicht alkalisch reagierte (ca. 30 min) und dampfte i. Vak. ein. Den Rückstand schüttelte man mit 20 ml Eiswasser und 200 ml Äther, trennte die wäßrige Phase ab und extrahierte sie nochmals mit 50 ml Äther. Die Ätherextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die übliche Aufarbeitung lieferte 6.6 g (68%) **10** mit Sdp. 52°C/0.2 Torr.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 7.8–8.2 (m, CH<sub>2</sub>), 8.50 (s, CH<sub>3</sub>). – IR (Film): 2125 (NC), 1730 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**10** war nicht analysenrein, doch folgte die Struktur eindeutig aus den Spektren.

#### Versuche zur Monoalkylierung von **1b** mit Benzylbromid

##### *2-Isocyan-3-phenylpropionsäure-äthylester* (**12**)

a) 4.52 g (40 mmol) **1b** wurden mit 7.2 g (40 mmol) Benzylbromid nach Verfahren A (vgl. oben) bei –60°C umgesetzt. Die Destillation des Rückstandes lieferte drei Fraktionen: 1. 1.5 g **1b** mit Sdp. 55–60°C/0.4 Torr; 2. 0.5 g Gemisch von **12** und **5g** mit Sdp. 105–150°C/0.4 Torr; 3. 4.4 g (76%) Bis-Alkylierungsprodukt **5g** mit Sdp. 150–165°C/0.1 Torr.

b) Eine Suspension von 40 mmol **2b** (M = K) (hergestellt aus Kalium-*tert*-butylat und **1b** bei –60°C) in 40 ml Tetrahydrofuran tropfte man aus einem gekühlten Tropftrichter bei 20°C unter Rühren in die Lösung von 7.2 g (40 mmol) Benzylbromid in Tetrahydrofuran. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand fraktioniert. 1. 2.0 g mit Sdp. 50–60°C/0.4 Torr, Gemisch aus **1b** und Benzyl-*tert*-butyl-äther; 2. 0.7 g mit Sdp. 110–150°C/0.05 Torr, 60% **12** und 40% **5g**; 3. 3.9 g **5g** mit Sdp. 150–153°C/0.05 Torr.

**Monoalkylierung von 1c über 2c zu 6**

**Allgemeine Arbeitsvorschrift:** Zu 4.6 g (41 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 50 ml Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren bei  $-50^{\circ}\text{C}$  (unter Stickstoff) die Lösung von 5.7 g (40 mmol) 1c in 20 ml Tetrahydrofuran. Man kühlte auf  $-70^{\circ}\text{C}$  und fügte 40 mmol des auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gekühlten Alkylierungsmittels 3 in 50 ml Tetrahydrofuran zu. Da i. allg. bei dieser Temp. noch keine Reaktion eintrat (Ausnahmen z. B. Allylbromid oder Methyljodid), überführte man die Lösung in einen auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gekühlten Tropftrichter und tropfte sie in ca. 30 min unter starkem Rühren in 50 ml Tetrahydrofuran, das auf  $30-65^{\circ}\text{C}$  erwärmt war. Nach kurzer Zeit fiel Kaliumhalogenid aus; man rührte noch 5–15 min weiter, bis eine Probe neutral oder nahezu neutral reagierte (zu langes Rühren verringerte die Ausbeute). Man dampfte bei Wasserstrahlvak. im Rotationsverdampfer ein, nahm den Rückstand mit 200 ml Äther auf und schüttelte mit 50 ml Eiswasser. Die wäßrige Lösung wurde noch 2mal mit je 50 ml Äther geschüttelt. Man trocknete die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat, arbeitete wie üblich auf und isolierte die Verbindungen 6 durch Destillation.

**2-Isocyanpropionsäure-*tert*-butylester (6a):** Eingesetzt wurden 5.7 g (40 mmol) Methyljodid. Das vorgelegte Tetrahydrofuran war auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Man erhielt 2.8 g (43%) 6a mit Sdp.  $73-75^{\circ}\text{C}/10$  Torr.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 5.75$  (q, CH), 8.48 (d,  $\text{CH}_3$ ), 8.50 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). – IR (Film): 2140 (NC),  $1745\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

6a war nicht analysenrein, doch folgte die Struktur aus den Spektren und durch Vergleich mit einem authent. Präparat. Dieses erhielt man aus 2-Chlorpropionsäure-*tert*-butylester durch Umsetzung mit *N*-Natrioformamid (80 h bei  $90^{\circ}\text{C}$ ) und Dehydratisierung nach Lit.<sup>15)</sup> des zu 40–50% erhaltenen 2-(Formylamino)propionsäure-*tert*-butylesters (Sdp.  $73^{\circ}\text{C}/0.05$  Torr). 6a Sdp. 87 bis  $89^{\circ}\text{C}/15$  Torr (Spektren vgl. oben).



Weil Methyljodid relativ reaktiv ist, konnte auch anders verfahren werden: Zur Lösung von 40 mmol 2c (hergestellt wie in der allg. Arbeitsvorschrift beschrieben) gab man unter Rühren bei  $20^{\circ}\text{C}$  40 mmol Methyljodid, rührte 15 min nach und arbeitete auf, als die Lösung nahezu neutral reagierte. Man erhielt ebenfalls ca. 45% 6a.

**1-Isocyan-3-buten-1-carbonsäure-*tert*-butylester (6d):** Eingesetzt wurden 4.9 g (40 mmol) Allylbromid. Das vorgelegte Tetrahydrofuran war auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Man erhielt 5.5 g (76%) 6d mit Sdp.  $105-110^{\circ}\text{C}/10$  Torr. 6d war nicht analysenrein, doch folgte die Struktur eindeutig aus den Spektren.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 5.85$  (t, CH), 7.45 (q,  $\text{CH}_2$ ), 4.2–4.8 (m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 8.5 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). – IR (Film): 3100 ( $\text{H}-\text{C}=\text{CH}_2$ ), 2150 (NC), 1740 (C=O),  $1645\text{ cm}^{-1}$  (C=C).

Weil Allylbromid relativ reaktiv ist, konnte auch anders verfahren werden: Zur Lösung von 40 mmol 2c in Tetrahydrofuran, dargestellt wie oben beschrieben, tropfte man bei  $5^{\circ}\text{C}$  die Lösung von 4.9 g (40 mmol) Allylbromid in 50 ml Tetrahydrofuran und rührte bis die Lösung nahezu neutral reagierte. Ausb. an 6d ca. 73%.

**6d nach der Phasentransfer-Methode von Mąkosza<sup>12)</sup>:** Zu 20 ml 50proz. Natronlauge und 50 ml Methylenchlorid, in dem 5.64 g (40 mmol) 1c und 0.2 g Triäthylbenzylammoniumchlorid gelöst waren, tropfte man bei Raumtemp. unter kräftigem Rühren 4.9 g (40 mmol) Allylbromid, ließ 24 h nachrühren, gab 50 ml Eiswasser zu, trennte die Schichten und schüttelte die wäßrige Phase noch 2 mal mit ca. 30 ml Methylenchlorid aus. Dieser Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. im Rotationsverdampfer eingeengt. Aus dem Rückstand erhielt man 4.8 g (67%) 6d mit Sdp.  $100^{\circ}\text{C}/10$  Torr, verunreinigt durch ca. 10% des Bis-Alkylierungsproduktes (NMR-spektroskopisch erkannt).

**2-Isocyan-3-methylbuttersäure-tert-butylester (6e):** Eingesetzt wurden 6.8 g (40 mmol) Isopropyljodid. Das vorgelegte Tetrahydrofuran war auf 60°C erwärmt. Man erhielt 4.4 g (60%) **6e** mit Sdp. 108–110°C/12 Torr. **6e** war nicht ganz analysenrein, doch folgte die Struktur eindeutig aus den Spektren.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 6.3 (d, CH–CO–), 7.9 (m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.9 und 9.0 (je d, diastereotope CH<sub>3</sub>-Gruppen), 8.53 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). – IR (Film): 2140 (NC), 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**2-Isocyan-4-methylvaleriansäure-tert-butylester (6f):** Eingesetzt wurden 7.4 g (40 mmol) Isobutyljodid. Das vorgelegte Tetrahydrofuran war auf 50°C erwärmt. Man erhielt 2.7 g (35%) **6f** mit Sdp. 55–58°C/0.1 Torr. **6f** war nicht ganz analysenrein, doch folgte die Struktur eindeutig aus den Spektren.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 5.9 (t, CH–CO–), 8.3 (t, CH<sub>2</sub>), 7.9 (m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.0 und 9.05 (je d, diastereotope CH<sub>3</sub>-Gruppen), 8.5 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). – IR (Film): 2140 (NC), 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**2-Isocyan-3-phenylpropionsäure-tert-butylester (6g):** Abweichend von der allg. Methode wurde wie folgt verfahren: Die Lösung von 40 mmol **2c** tropfte man aus einem auf –70°C gekühlten Tropftrichter in die Lösung von 6.8 g (40 mmol) Benzylbromid in ca. 50 ml siedendem Tetrahydrofuran. Aufgearbeitet wurde wie üblich. Man erhielt 3.5 g (38%) **6g** mit Sdp. 110–112°C/0.1 Torr. Bei ca. 135°C und 160°C destillierten Nebenprodukte über, deren Struktur nicht geklärt wurde, bei denen es sich aber nicht um Bis-Alkylierungsprodukte handelte.

**6g** war nicht ganz analysenrein, doch folgte die Struktur eindeutig aus den Spektren.

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): τ = 5.75 (t, CH–CO–), 6.9 (d, CH<sub>2</sub>), 2.75 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.6 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). – IR (Film): 2140 (NC), 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**2-Benzyl-2-isocyan-3-phenylpropionsäure-tert-butylester (5g, jedoch CO<sub>2</sub>tert-Butyl statt CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) nach der Phasentransfer-Methode von Makosza<sup>12)</sup>:** Man verfuhr wie bei dem entsprechenden Versuch **6d** beschrieben, jedoch unter Verwendung von 2.82 g (20 mmol) **1c** und 5.1 g (40.5 mmol) Benzylchlorid. Man erhielt 5.6 g (87%) des Bis-Benzylierungsproduktes mit Schmp. 83.5°C (Cyclohexan/Chloroform).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 2.7 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.85 (AB-Spektrum der diastereotopen CH<sub>2</sub>-Protonen), 8.80 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). – IR (KBr): 2150 (NC), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (321.2) Ber. C 78.48 H 7.23 Gef. C 78.40 H 7.26

## Hydrolyse der Isocyanester 4 bzw. 5

### Hydrolyse von 4 bzw. 5 zu N-Formyl-α-aminosäure-äthylestern 17 und 18

**Allgemeine Arbeitsvorschrift:** Zu 0.7 g 37proz. Salzsäure in 30 ml Äther fügte man bei –10°C 20 mmol **4** bzw. **5**, vermischte die Phasen durch vorsichtiges Umschwenken (Erwärmung!) und schüttelte 5 min. Man neutralisierte mit N NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (ca. 12 ml), trennte die äther. Schicht ab, ätherte die Wasserphase nochmals aus und trocknete den Ätherextrakt über Natriumsulfat. Man arbeitete wie üblich auf.

**1-Formylamino-1-methyl-1-pentancarbonsäure-äthylester (17, R<sup>3</sup> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>):** Eingesetzt wurden 1.83 g (10 mmol) **4b**. Ausb. 1.70 g (88%) mit Sdp. 85°C/0.1 Torr.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): τ = 0.7; 0.9 und 2.1 (NH–CHO), 8.40 (s, CH<sub>3</sub>), 8.6–9.2 (m, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 5.75 bzw. 8.70 (q bzw. t, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). – IR (Film): 3300 (NHCHO), 1730 (C=O), 1670 und 1520 cm<sup>-1</sup> (CH=O).

**2-Butyl-2-(formylamino)hexansäure-äthylester (18, R<sup>3</sup> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>):** Eingesetzt wurden 4.0 g (17.8 mmol) **5b**. Ausb. 3.6 g (83%) mit Sdp. 105°C/0.15 Torr. Nach mehrmonatigem Aufbewahren kristallisierte die Verbindung, Schmp. 50–51°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 1.90$  und  $3.18$  ( $\text{NHCHO}$ ),  $7.3-7.7$  bzw.  $8.1-8.4$  bzw.  $8.5-9.0$  und  $9.1$  (m bzw. m bzw. m und t,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ),  $5.77$  bzw.  $8.68$  (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (KBr):  $3280$  (NH),  $1740$  ( $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ),  $1670\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

*Hydrolyse von 4 bzw. 5 zu Aminosäure-äthylestern 19 bzw. 20*

*Allgemeine Arbeitsvorschrift:* Zu  $10\text{ ml}$  einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in trockenem Äthanol und  $0.25\text{ g}$  Wasser fügte man bei  $-10^\circ\text{C}$  tropfenweise  $10\text{ mmol}$  **4** bzw. **5** in  $3\text{ ml}$  Äthanol. Man ließ  $20\text{ h}$  bei Raumtemp. stehen und dampfte i. Wasserstrahlvak. unter Feuchtigkeitsausschluß ein. Zurück blieb in nahezu quantitat. Ausbeute das Aminosäureester-hydrochlorid (**19** · HCl bzw. **20** · HCl).

*$\alpha$ -Methylphenylalanin-äthylester-hydrochlorid (19,  $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ):* Eingesetzt wurden  $2.17\text{ g}$  ( $10\text{ mmol}$ ) **4g**. Ausb.  $1.80\text{ g}$  ( $74\%$ ), Schmp.  $134^\circ\text{C}$  (aus Petroläther/Äther, 1 : 2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 1.2$  (br s,  $\text{NH}_3^{\oplus}$ ),  $2.70$  (s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $6.63$  und  $6.73$  (AB-Teil,  $J = 14\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ),  $8.18$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $5.90$  bzw.  $8.83$  (q bzw. t,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ). – IR (KBr):  $3300-2500$  ( $\text{NH}_3^{\oplus}$ ) und  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

*1-Amino-1-cyclopropancarbonsäure-äthylester-hydrochlorid (Typ 20):* Zu  $10\text{ ml}$  einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol und  $0.25\text{ ml}$  Wasser fügte man bei  $-10^\circ\text{C}$  tropfenweise  $1.39\text{ g}$  ( $10\text{ mmol}$ ) **8**. Man ließ  $20\text{ h}$  bei Raumtemp. stehen, dampfte i. Wasserstrahlvak. unter Feuchtigkeitsausschluß ein, rührte den Rückstand mit  $20\text{ ml}$  trockenem Äther, kühlte auf  $0^\circ\text{C}$ , saugte ab und erhielt  $1.5\text{ g}$  ( $90\%$ ) des Hydrochlorids mit Schmp.  $98^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 8.2$  und  $8.4$  (m; Cyclopropan-H),  $5.7$  (q) und  $8.7$  (t; Äthyl-H),  $0.9$  (Ammonium-H). – IR (KBr):  $3500$  und  $2600$  ( $\text{NH}_3^{\oplus}$ ),  $1735$  ( $\text{C}=\text{O}$ ) und  $1210\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{O}$ ).

*Hydrolyse von 4 bzw. 5 zu N-Formyl-aminosäuren 21 bzw. 22*

*Allgemeine Arbeitsvorschrift:*  $10\text{ mmol}$  **4** bzw. **5** wurden in einer Lösung von  $0.6\text{ g}$  ( $11\text{ mmol}$ ) Kaliumhydroxid in  $20\text{ ml}$   $90\text{proz.}$  Äthanol  $30\text{ min}$  unter Rückfluß gekocht. Man zog das Solvens i. Vak. ab, löste den Rückstand (evtl. unter gelindem Erwärmen) in  $15\text{ ml}$  Wasser und brachte die (kalte) Lösung mit  $1.0\text{ ml}$   $36\text{proz.}$  Salzsäure auf pH  $2-3$  (Kontrolle!). Die zunächst ölig ausfallenden N-Formylaminosäuren kristallisierten im Eisbad. Man filtrierte, wusch mit Wasser und trocknete **21** bzw. **22** i. Vak. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man aus Äthanol, Wasser oder Äthanol/Wasser um.

*1-Formylamino-1-methyl-1-pentancarbonsäure (21,  $\text{R}^3 = \text{C}_4\text{H}_9$ ):* Eingesetzt wurden  $1.84\text{ g}$  ( $10\text{ mmol}$ ) **4b**. Ausb.  $1.5\text{ g}$  ( $87\%$ ), roh Schmp.  $157^\circ\text{C}$ , aus Äthanol/Wasser (1 : 2): Schmp.  $162^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\tau = 2.0$  und  $2.1$  ( $\text{NHCHO}$ ),  $8.6$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $8.0-9.2$  (m,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ). – IR (KBr):  $3380$  (OH und NH),  $2500$  (br) und  $1700$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ),  $1630\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (173.2) Ber. C 55.48 H 8.73 Gef. C 55.40 H 8.90

*1-Formylamino-1-methyl-1-heptancarbonsäure (21,  $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_{13}$ ):* Eingesetzt wurden  $2.14\text{ g}$  ( $10\text{ mmol}$ ) **4c**. Ausb.  $1.6\text{ g}$  ( $80\%$ ), roh Schmp.  $145^\circ\text{C}$ , aus Äthanol/Wasser (1 : 1): Schmp.  $151^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\tau = 1.9$  und  $2.05$  ( $\text{NHCHO}$ ),  $8.6$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $8.2-9.2$  (m,  $\text{C}_6\text{H}_{13}$ ). – IR (KBr):  $3380$  (OH und NH),  $2500$  (br) und  $1700$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ),  $1630\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (201.3) Ber. C 59.58 H 9.52 Gef. C 59.58 H 9.48

*2-Benzyl-2-(formylamino)propionsäure (N-Formyl- $\alpha$ -methylphenylalanin) (21,  $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ):* Eingesetzt wurden  $2.06\text{ g}$  ( $10\text{ mmol}$ ) **4g**. Ausb.  $1.7\text{ g}$  ( $87\%$ ), roh Schmp.  $128^\circ\text{C}$ , aus Äthanol/Wasser (1 : 1): Schmp.  $142^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\tau = 2.7$  (br s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ),  $5.7$  (br s,  $\text{CH}_2$ ),  $8.6$  (s,  $\text{CH}_3$ ),  $1.9$  ( $\text{NHCHO}$ ). – IR (KBr):  $3400$  und  $3370$  (NH und OH),  $2500$  (br) und  $1700$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ),  $1630\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}=\text{O}$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (207.3) Ber. C 63.74 H 6.33 Gef. C 63.43 H 6.52

*2-Formylamino-2-methyl-3-(phenylthio)propionsäure* (**21**,  $R^3 = C_6H_5-S-CH_2$ ): Eingesetzt wurden 2.49 g (10 mmol) **4h**. Ausb. 1.95 g (80%), Schmp. 182°C (aus Äthanol).

$^1H$ -NMR ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\tau = 1.5, 1.65$  und  $2.1$  (NHCHO),  $2.5-2.9$  (m,  $C_6H_5$ ),  $6.33$  und  $6.43$  (AB für  $CH_2$ ,  $J = 13$  Hz),  $8.5$  (s,  $CH_3$ ). – IR (KBr):  $3370$  (NC), ca.  $2500$  (br),  $1700$  ( $CO_2H$ ) und  $1630$   $cm^{-1}$  ( $C=O$ ).

$C_{11}H_{13}NO_3S$  (239.3) Ber. C 55.22 H 5.48 Gef. C 55.08 H 5.51

*2-Butyl-2-(formylamino)hexansäure* (**22**,  $R^3 = C_4H_9$ ): Eingesetzt wurden 2.25 g (10 mmol) **5b**. Ausb. 1.9 g (89%), roh Schmp. 189°C, aus Äthanol/Wasser (1 : 1): Schmp. 198°C.

$^1H$ -NMR ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\tau = 1.95$  und  $2.2$  (NHCHO),  $7.6-9.45$  (m,  $C_4H_9$ ). – IR (KBr):  $3410$  (OH und NH),  $2500$  (br) und  $1700$  ( $CO_2H$ ),  $1635$   $cm^{-1}$  ( $CH=O$ ).

$C_{11}H_{21}NO_3$  (215.3) Ber. C 61.37 H 9.84 Gef. C 61.64 H 9.66

*2-Benzyl-2-formylamino-3-phenylpropionsäure* (**22**,  $R^3 = C_6H_5CH_2$ ): Eingesetzt wurden 0.68 g (2.3 mmol) **5g**, die mit 0.15 g Kaliumhydroxid in 10 ml 90proz. Äthanol 3 h unter Rückfluß gekocht wurden. Die übliche Aufarbeitung ergab 0.6 g (92%), roh Schmp. 235°C, aus Äthanol: Schmp. 241°C.

$^1H$ -NMR ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\tau = 1.9$  und  $2.5$  (NHCHO),  $2.75$  ( $C_6H_5$ ),  $6.15$  und  $6.80$  (je d,  $CH_2$ ,  $J_{AB} = 14$  Hz). – IR (KBr):  $3380$  (OH und NH),  $2500$  (br) und  $1720$  ( $CO_2H$ ),  $1630$   $cm^{-1}$  ( $CH=O$ ).

$C_{17}H_{17}NO_3$  (283.3) Ber. C 72.07 H 6.05 Gef. C 72.11 H 6.16

*1-Formylamino-1-cyclopropan-carbonsäure* (NHCHO statt NC und  $CO_2H$  statt  $CO_2C_2H_5$  in **8**): Eingesetzt wurden 2.78 g (20 mmol) **8**. Bei der Aufarbeitung setzte man anstatt 30 ml Wasser nur 10 ml zu. Ausb. 1.80 g (70%), Schmp. 180–182°C (aus 70proz. Äthanol).

$^1H$ -NMR ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\tau = 8.65$  und  $8.95$  (m,  $CH_2$ ),  $0.55$ ;  $0.9$  und  $1.05$  (NHCHO).

$C_5H_7NO_3$  (192.2) Ber. C 46.51 H 5.47 Gef. C 46.63 H 5.54

*2-Formylamino-4-methyl-2-[2-(methylthio)äthyl]valeriansäure* (NHCHO statt NC und  $CO_2H$  statt  $CO_2C_2H_5$  in **7**): Eingesetzt wurden 2.43 g (10 mmol) **7**. Ausb. 2.2 g (94%), roh Schmp. 150–155°C, aus Äthanol/Wasser (1 : 1): Schmp. 160–161°C.

$^1H$ -NMR ( $(CD_3)_2SO$ ):  $\tau = 2.0$  und  $2.1$  (NHCHO),  $7.5, 7.6-8.0$  und  $8.4$  (jeweils m, jeweils  $CH_2$ ),  $8.0$  (s,  $SCH_3$ ),  $9.15$  und  $9.20$  (jeweils d,  $J = 7$  Hz, diastereotope  $CH_3$ ). – IR (KBr):  $3350$  ( $CO_2H$  und NH),  $2500$  (br),  $1700$  ( $C=O$ ),  $1640$  und  $1510$   $cm^{-1}$  ( $N-CH=O$ ).

$C_{10}H_{19}NO_3S$  (233.3) Ber. C 51.48 H 8.21 Gef. C 51.56 H 8.18

[439/74]