

Isocyanmethyl-polystyrol

Giselher Skorna, Rupert Stemmer und Ivar Ugi*

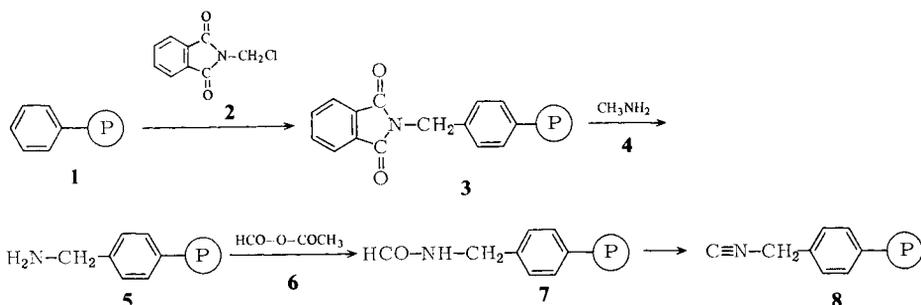
Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München,
Arcisstr. 21, D-8000 München 2

Eingegangen am 18. Juli 1977

Isocyanomethyl-polystyrene Resin

The synthesis of isocyanomethyl-polystyrene resin **8** by the phosgene and diphosgene method, respectively, is described, starting with a polystyrene-2%-divinylbenzene-copolymer.

Aminomethyl-polystyrol **5** ist ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Synthese von Isocyanomethyl-polystyrol **8**, welches ein vielseitig verwendbares Reagens darstellt, vor allem für Peptidsynthesen¹⁾.



In Anlehnung an eine Vorschrift von *Corte* und *Netz*⁴⁾ kann **5** durch Umsetzung von Polystyrol-2%-divinylbenzol (**1**) mit *N*-(Chlormethyl)-phthalimid (**2**) in Dichlormethan in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren dargestellt werden. Das dabei zunächst entstehende Phthalimidomethyl-polystyrol **3** läßt sich durch Behandeln mit Hydrazinhydrat/ NaOH /siedendes Dioxan⁴⁾, Ethanol^{5, 6)} oder DMF⁷⁾ in **5** überführen.

¹⁾ Über die Verankerung von Aminosäure-Derivaten an Isocyanmethyl-polystyrol mittels der *Passerini*-Reaktion²⁾ und einen neuen Typ von Peptidsynthese mittels Vierkomponenten-Kondensation³⁾ werden die Verfasser in Bälde berichten.

²⁾ *H. Eckert*, *Synthesis* **5**, 332 (1977).

³⁾ *I. Ugi* et al., *Peptides* 1974, *Proc. 13th Europ. Pept. Symp.*, Kiryat Anavim, Israel 1974, S. 71, *Y. Wolman* ed., Publ. J. Wiley & Sons, New York, Jerusalem 1975; *I. Ugi* et al., *Peptides* 1976, *Proc. 14th Europ. Pept. Symp.*, Wepion, Belg., S. 159, *A. Loffet* ed., Publ. L'Université de Bruxelles 1976.

⁴⁾ *Farbenfabriken Bayer A.-G.* (Erf. *H. Corte* und *O. Netz*), DAS 1054715 (9. April 1959) [*Chem. Abstr.* **55**, 5809g (1961)].

⁵⁾ *N. M. Weinshenker* und *C. M. Shen*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3281.

⁶⁾ *A. R. Mitchell*, *S. B. H. Kent*, *B. W. Erickson* und *R. B. Merrifield*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3795.

⁷⁾ *H. Ito*, *N. Takamatsu* und *I. Ichikizaki*, *Chem. Lett.* **1975**, 577.

Wir fanden, daß die Dephthaloylierung von Phthalimidomethyl-polystyrol **3** zu **5** mit 27proz. wäßriger Methylamin-Lösung (**4**) in Dichlormethan bei 20°C innerhalb von 48 Stunden präparativ günstiger ist als die Hydrazinolyse⁴⁻⁷. Die Aminolyse mit Methylamin, die von *Wolfe* und *Hasan*⁸ zur Abspaltung der Phthaloyl-Schutzgruppe von *N*-geschützten Aminosäuren eingeführt wurde, verläuft auch hier quantitativ und ergibt **5**.

Die Formylierung⁹ von **5** durch Ameisensäure-essigsäure-anhydrid (**6**) in Dichlormethan bei 20°C und 72 Stunden führt in praktisch quantitativer Ausbeute zu **7**; es verbleiben keine freien Aminogruppen¹⁰ im Harz.

Das Formylaminomethyl-polystyrol **7** wird durch Phosgenierung in Gegenwart von Triethylamin¹¹⁻¹³ in Isocyanmethyl-polystyrol **8** übergeführt (vgl. Tab. 1). Andere wasserentziehende Mittel (POCl₃¹¹, Thionylchlorid¹¹) oder *p*-Toluolsulfonylchlorid¹¹) führten zu keinem Ergebnis.

Da Derivate von **1** allgemein in Dichlormethan die besten Quellungseigenschaften¹⁴) besitzen, wurde vorzugsweise dieses Lösungsmittel verwendet. Daneben wurde aber auch Benzol und Chloroform eingesetzt (vgl. Tab. 1).

Als Variante der Phosgenmethode wurde auch die zur Synthese niedermolekularer Isocyanide bewährte Phosgenierung in Gegenwart von Wasser im Zweiphasensystem¹⁶) durchgeführt. Überraschenderweise erhält man dabei **8** in höheren Ausbeuten als bei der Phosgenierung in trockenen organischen Lösungsmitteln (vgl. Tab. 2).

Kürzlich wurde über die Darstellung von Isocyaniden aus Formylaminen mittels Diphosgen¹⁷) (Trichlormethyl-chlorformat) berichtet. Setzt man Formylaminomethyl-polystyrol **7** mit äquimolaren Mengen Diphosgen um, so findet praktisch keine Umsetzung statt. Erst bei größerem Überschuß an Diphosgen bildet sich das Isocyanid **8**, allerdings als dunkelbraun gefärbtes Produkt mit weniger als 12% d. Th. an Isocyangruppen.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer Infracord.

Aminomethyl-polystyrol 5: 1.0 g Phthalimidomethyl-polystyrol **3**⁴) werden entsprechend ihrem Beladungsgrad in Dichlormethan mit überschüssiger wäßriger Methylaminlösung (10facher Überschuß) bei 20°C 48 h geschüttelt. Das Produkt wird anschließend mit Wasser methylaminfrei gewaschen und sukzessive in 10 Stufen mit Wasser, Methanol/Wasser über Methanol und Methanol/Dichlormethan behandelt und schließlich in Dichlormethan gequollen. Ausb. nach Trocknen i. Hochvak. 0.51 g (100%).

IR: Keine C=O-Banden der Phthaloylgruppe.

Analyse: Ber. N 10.35 Gef. N 10.10

-
- ⁸) *S. Wolfe* und *S. K. Hasan*, *Can. J. Chem.* **48**, 3572 (1970).
⁹) *I. Muramatsu*, *M. Murakami*, *T. Yoneda* und *A. Hagitani*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **38**, 244 (1965).
¹⁰) *P. B. Hawk*, *B. L. Oser* und *W. H. Summerson*, *Practical Physiological Chemistry*, 13th ed., S. 955, Blakiston Co., Garden City, N. Y. 1954.
¹¹) Sammelref.: *I. Ugi*, *U. Fetzer*, *U. Eholzer*, *H. Knupfer* und *K. Offermann*, *Angew. Chem.* **77**, 492 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 472 (1965).
¹²) *I. Ugi*, *W. Betz*, *U. Fetzer* und *K. Offermann*, *Chem. Ber.* **94**, 2814 (1961).
¹³) *P. Hoffmann*, *G. Gokel*, *D. Marquarding* und *I. Ugi*, *Isonitrile Chemistry*, S. 9, Herausg.: *I. Ugi*, Acad. Press, New York 1971.
¹⁴) *T. Wieland*, *C. Birr* und *F. Flor*, *Liebigs Ann. Chem.* **727**, 130 (1969).
¹⁵) *A. S. Aurora*, *E. v. Hinrichs* und *I. Ugi*, *J. Anal. Chem.* **269**, 124 (1974).
¹⁶) *Farbenfabriken Bayer A.-G.* (Erf. *D. Arlt*, *H. Hagemann*, *P. Hoffmann* und *I. Ugi*), DAS 1668 100 (24. Feb. 1968), *Franz. Pat.* 2002568 (17. Okt. 1969) [*Chem. Abstr.* **72**, 89826f (1970)].
¹⁷) *G. Skorna* und *I. Ugi*, *Angew. Chem.* **89**, 267 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 259 (1977).

Tab. 1. Darstellung von Isocyanmethyl-polystyrol **8** mittels Phosgen

Formylamino- methyl-P. mVal Formamid/g Harz	Base	Lösungsmittel	Isocyanmethyl- Isocyanmethyl-P.		N≡C-Bande im IR	Umsatz in %
			P. mVal N≡C/ g Harz Theor.	mVal N≡C/g Harz N≡C- Tit. ¹⁵⁾		
6.10	Triethylamin	CH ₂ Cl ₂ (T = -30°C)	6.86	0.62	schwach	10
6.10	Triethylamin	CH ₂ Cl ₂ (T = 0°C)	6.86	0.81	schwach	12
6.10	Triethylamin	CH ₂ Cl ₂ (T = 20°C)	6.86	0.90	schwach	14
6.10	Pyridin	CH ₂ Cl ₂ (T = 0°C)	6.86	0.44	schwach	8
6.10	N-Methylmorpholin	CH ₂ Cl ₂ (T = 0°C)	6.86	0.52	schwach	9
6.10	Triethylamin	Benzol (T = 0°C)	6.86	0.00	—	—
6.10	Triethylamin	CHCl ₃ (T = 0°C)	6.86	0.80	schwach	12
6.10	Triethylamin	CH ₂ Cl ₂ (T = 20°C)	3.96	0.45	schwach	13
2.56	Triethylamin	CH ₂ Cl ₂ (T = 20°C)	2.68	0.35	schwach	13
1.38	Triethylamin	CH ₂ Cl ₂ (T = 20°C)	1.42	0.17	schwach	14

Tab. 2. Darstellung von Isocyanmethyl-polystyrol **8** mittels wäßriger Zweiphasenphosgenierung

Formylamino- methyl-P- mVal Formamid/g Harz	Base	Katalysator ¹⁶⁾	Isocyanmethyl- P. mVal N≡C/ g Harz	Isocyanmethyl- P. mVal N≡C/ g Harz N≡C/ Titr. ¹⁵⁾	N≡C-Bande im IR	Umsatz in %
6.10	Triethylamin	—	6.86	2.58	mittel	41
6.10	Triethylamin	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -toluidin	6.86	2.70	mittel	43
6.10	NaHCO ₃	—	6.86	1.38	schwach	22
6.10	gesätt. KCl	—	6.86	—	—	—
6.10	Na ₂ CO ₃	—	6.86	1.10	schwach	15
6.10	Mg(OH) ₂	—	6.86	0.12	—	2
6.10	10 N NaOH	—	6.86	—	—	—
6.10	1 N NaOH	—	6.86	0.76	schwach	12
6.10	0.1 N NaOH	—	6.86	2.22	mittel	35
6.10	0.1 N NaOH	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -toluidin	6.86	3.16	stark	49
6.10	0.25 N NaOH	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -toluidin	6.86	3.36	stark	54
6.10	<i>N</i> -Methylmorpholin	—	6.86	2.60	mittel	41
3.70	0.25 N NaOH	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -toluidin	3.96	2.00	stark	52
2.56	0.25 N NaOH	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -toluidin	2.68	1.33	stark	52
1.38	0.25 N NaOH	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>p</i> -toluidin	1.42	0.80	stark	55

Formylaminomethyl-polystyrol 7: 1.0 g Aminomethyl-polystyrol **5** werden entsprechend ihrem Beladungsgrad in Dichlormethan bei 20°C 72 h mit 2 Äquivv. Ameisensäure-essigsäure-anhydrid geschüttelt. Nach Abfiltrieren und mehrmaligem Waschen des Harzes mit Dichlormethan und Trocknen i. Hochvak. erhält man 1.21 g (100%) gelbes Formylaminomethyl-polystyrol **7**.

IR: Formamidbande bei 1670 cm^{-1} .

Analyse: Ber. C 74.76 H 6.89 N 8.58 Gef. C 75.29 H 7.17 N 7.98

Isocyanmethyl-polystyrol 8

a) *Mit Phosgen*: 1.0 g Formylaminomethyl-polystyrol **7** werden entsprechend ihrem Beladungsgrad (s. Tab. 1) unter bei -30°C gehaltenem Rückflußkühler mit 2 Äquivv. trockener Base und 20 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei -30°C bzw. 20°C leitet man unter starkem Rühren 1.5 Äquivv. Phosgen, vorkondensiert in einer Kühlfalle, über ein Gaseinleitungsrohr ein. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch noch 1 h weitergerührt. Die Reinigung des Isocyanmethyl-polystyrols erfolgt durch Waschen mit den entsprechenden Lösungsmitteln in Analogie zum Aminomethyl-polystyrol. Unter diesen Bedingungen erhält man braun bis schwarzbraun gefärbte Produkte mit einer Isocyanid-Ausbeute von 5–15%.

IR: Isocyanbande bei 2160 cm^{-1} .

b) *Mit wäßriger Zweiphasenphosgenierung*: 1.0 g **7** mit der entsprechenden Beladung (s. Tab. 2) wird in Dichlormethan und der wäßrigen Phase vorgelegt und unter kräftigem Rühren Phosgen zugegeben und gleichzeitig die Mischung durch Zudosieren von anorganischen Salzen, Basen oder basisch reagierenden Salzen auf einem pH-Wert von 4–10 gehalten. Nach Zugabe des Phosgens wird 1 h weitergerührt und das Isocyanmethyl-polystyrol mit den entsprechenden Lösungsmitteln in Analogie zum Aminomethyl-polystyrol gereinigt. Man erhält ein gelbliches Isocyanmethyl-polystyrol mit einem Isocyanid-Gehalt von maximal 3.36 mVal $\text{N}\equiv\text{C}/\text{g}$ Harz; das entspricht einem Umsatz von 54%.

IR: Isocyanbande bei 2160 cm^{-1} .

c) *Mit Diphosgen*: Wie unter a) werden 1.0 g **7** entsprechend ihrem Beladungsgrad mit 2 Äquivv. trockenem Triethylamin und 20 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C tropft man unter Rühren $\frac{1}{2}$ bzw. 1 Äquivv. Diphosgen in 20 ml trockenem Dichlormethan innerhalb 1 h zu. Danach wird das Reaktionsgemisch 1 h weitergerührt. Man läßt die Temp. auf 20°C ansteigen und wäscht mit den entsprechenden Lösungsmitteln in Analogie zum Aminomethyl-polystyrol. Man erhält braunes Isocyanmethyl-polystyrol mit einer Isocyanid-Ausbeute von 0–12%.

IR: Isocyanbande bei 2160 cm^{-1} .

[243/77]