Aminosäuren, 18[1]

Darstellung und Reaktionen von 2-Isocyanato-2-alkensäureestern

Franz Effenberger*, Jürgen Kühlwein[2a] und Christian Baumgartner[2b]

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart

Eingegangen am 16. Mai 1994

Key Words: 2-Azidocarboxylates / Rhenium catalyst / 2-Isocyanato-2-alkenoates / Amino acids / Alkenoates / Diels-Alder reactions

Amino Acids, 18[1]. – Preparation and Reactions of 2-Isocyanato-2-alkenoates

2-Isocyanato-2-alkenoates **3** were obtained in good yields by the perrhenate-catalyzed decomposition of 2-azidoalkanoates **1** in the presence of diphosgene (**2a**) or phosgene (**2b**). Methyl 2-azidopropionate (**1h**) reacts to give a mixture of methyl 2-isocyanato-2-propenoate (**3h**) and methyl 2-chloro-2-isocyanatopropionate (**4**). The addition product **4** could easily be converted into **3h** by elimination of HCl with triethylamine at 0°C. With benzyl alcohol (**5a**) and *tert*-butyl alcohol (**5b**) the isocyanates **3** react smoothly to give the corresponding *Z*- or Boc-protected 2,3-didehydroamino acid esters **6** and **7**, respectively. The acrylic acid derivative **3h** reacts as dienophile with various dienes to yield the Diels-Alder adducts **8**–**10**.

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei der durch Rheniumheptasulfid oder durch Perrhenat katalysierten Zersetzung von α-Azidocarbonsäureestern zu *N*-Acetyl-2,3-didehydro-2-aminocarbonsäureestern[3] das Acetanhydrid durch andere Acylierungsmittel ersetzt werden kann[1,4]. Auf diese Weise konnten, durch einfache Variation des Acylierungsagens, eine Vielzahl beliebig *N*-acylierter 2,3-Didehydro-2-aminocarbonsäureester in sehr guten Ausbeuten erhalten werden[4]. Durch Verwendung der entsprechenden Säurechloride von *N*-geschützten α-Aminosäuren und von Dipeptiden als Acylierungsmittel konnten auch Didehydrodipeptide bzw. Didehydrotripeptide racemisierungsfrei in befriedigenden Ausbeuten hergestellt werden[1].

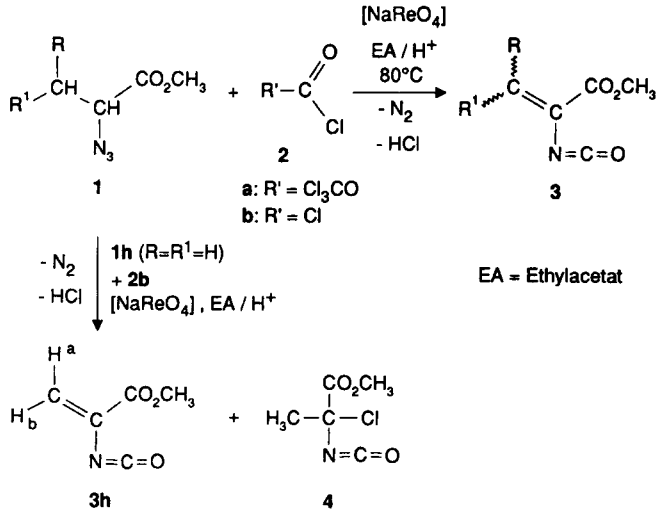
In einer Kurzmitteilung[5a] haben wir erste Ergebnisse der durch Perrhenat katalysierten Zersetzung von α-Azidocarbonsäureestern publiziert, die in Gegenwart von Phosgen oder Diphosgen 2-Isocyanato-2-alkensäureester liefern[5]. In der vorliegenden Arbeit berichten wir ausführlich über diese interessante Darstellungsmethode einer bisher nahezu unbekannten Verbindungsklasse und über einige der vielen möglichen Folgereaktionen.

Darstellung von 2-Isocyanato-2-alkensäureestern

In der Literatur sind nur sehr wenige Angaben über 2-Isocyanato-2-alkensäuren oder deren Ester zu finden. Als Reaktionszwischenstufen konnten sie spektroskopisch oder über Folgereaktionen nachgewiesen werden[6,7]; eine Isolierung und Charakterisierung dieser Verbindungen in reiner Form ist bisher jedoch nicht gelungen.

Die Rhenium-katalysierte Stickstoffabspaltung aus 2-Azido-isovaleriansäure-methylester (**1a**) in Gegenwart von Diphosgen (**2a**), in mit HCl gesättigtem Ethylacetat, führte nach einfacher destillativer Aufarbeitung in guten Ausbeuten (82%) zu 2-Isocyanato-3-methyl-2-butensäure-methylester (**3a**), der als analysenreine stabile Verbindung isoliert werden konnte (Schema 1).

Schema 1



1, 3	a	b	c	d	e	f	g
R	CH_3	H	H	H	H	H	H
R^1	CH_3	CH_3	n-C_3H_7	Ph	SCH_3	n-C_5H_{11}	c-C_5H_9

Um die Anwendungsbreite dieser neuen, einfachen Methode zur Darstellung von 2-Isocyanato-2-alkensäureestern zu untersuchen, haben wir eine Reihe von in 3-Position unterschiedlich substituierten 2-Azido-propionsäure-methylestern **1b**–**g** unter vergleichbaren Bedingungen wie **1a** um-

 © VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, 1994 0170–2041/94/1111–1069 $ 10.00+.25/0

gesetzt und in allen Fällen in guten Ausbeuten die entsprechenden 2-Isocyanato-2-alkensäure-methylester **3b–g** erhalten (Schema 1, Tab. 1).

Tabelle 1. Phosgenierung von 2-Azidocarbonsäure-methylestern **1** mit Diphosgen (**2a**) oder Phosgen (**2b**) zu 2-Isocyanato-2-alkensäure-methylestern **3** in Gegenwart von Natriumperrhenat (1 mol-% bezogen auf **1**) in Ethylacetat bei 80°C

Ausgangsverbindungen				Reaktions-	Produkte		
1	R	R^1	2	zeit [min]	3	Ausb. [%]	Sdp. [°C/Torr]
a	CH_3	CH_3	a	90	a	82	40-45/0.001
b	H	CH_3	a	150[a]	b	88	35-45/0.001
c	H	n-C_3H_7	a	60	c	80	50-55/0.001
d	H	Ph	a	30	d	53	90-110/0.001
d	H	Ph	b	240	d	68	90/0.07
e	H	SCH_3	a	40	e	83	60-70/0.001
f	H	n-C_5H_{11}	a	150	f	57	105-115/0.08
g	H	c-C_5H_9	a	210	g	67	-

[a] Lösungsmittel mit Trifluormethansulfonsäure (1 mol-% bezogen auf **1b**).

Zur Erzielung guter Ausbeuten an Isocyanaten ist häufig ein Überschuß an Diphosgen erforderlich. Im Falle der Umsetzung des Phenylderivates **1d** zu **3d** erwies sich Phosgen (**2b**) anstelle von Diphosgen (**2a**) als deutlich überlegen. Die im Überschuß zugegebene HCl kann durch katalytische Mengen Trifluormethansulfonsäure ersetzt werden (siehe Tab. 1), was präparativ in manchen Fällen von Vorteil ist. Die Verwendung von Tetrabutylammoniumperrhenat anstelle des Natriumperrhenats als Katalysator ergab keine Vorteile, so daß in der Regel das billigere Natriumsalz eingesetzt wurde.

Der Mechanismus der Bildung von 2-Isocyanatoalkensäureestern **3** aus 2-Azidocarbonsäureestern **1** läßt sich plausibel deuten. Bei der thermischen und lichtinduzierten Zersetzung der Azide **1** wird unter N_2-Abspaltung primär ein Nitren gebildet, das unter 1,2-H-Verschiebung zur Iminoverbindung umlagert[8]. In Gegenwart von Phosgen oder Diphosgen reagiert die basische Iminogruppe unter Bildung eines Carbamidsäurechlorids, das – vergleichbar der Reaktionsweise von Ketiminen[9] – HCl unter Bildung der isolierten Endprodukte **3** abspaltet.

Der Katalysator, Perrhenat, bewirkt eine deutlich herabgesetzte Zersetzungstemperatur der Azide **1**, was zu einer kontrollierten Folgereaktion der Nitrene, nämlich der energetisch bevorzugten 1,2-H-Verschiebung, führt. Die katalytische Wirkung der Rheniumverbindungen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Redoxprozeß zurückzuführen[8c].

Bei der Perrhenat-katalysierten Zersetzung von 2-Azidocarbonsäuren anstelle der Ester **1** in Gegenwart von Phosgen reagieren die gebildeten Isocyanate **3** sofort zu 4-Alkyliden-2,5-oxazolidindionen[10].

Darstellung von 2-Isocyanato-acrylsäure-methylester (3h)

Wegen der zu erwartenden erhöhten Reaktivität der sterisch ungehinderten Kohlenstoff-Doppelbindung in 2-Isocyanatoacrylestern war die Darstellung von **3h**, über die Perrhenat-katalysierte Umsetzung von 2-Azidopropionsäure-methylester (**1h**) mit Phosgen (**2b**), von besonderem Interesse. Bei den bisher in der Literatur beschriebenen Versuchen zur Gewinnung von 2-Isocyanato-acrylsäureestern gelang lediglich eine In-situ-Darstellung durch eine Pyrolysereaktion zwischen 250°C und 450°C, wobei das gebildete Isocyanat spektroskopisch oder über die Umsetzung mit Alkoholen zu den entsprechenden Urethanen nachgewiesen wurde[7].

Während die 2-Isocyanato-2-alkensäureester **3a–g** problemlos erhalten werden können und destillativ leicht zu reinigen sind, entsteht bei der Umsetzung des 2-Azidopropionsäure-methylesters (**1h**) unter vergleichbaren Bedingungen neben dem erwarteten 2-Isocyanatoacrylsäureester **3h** in unterschiedlichen Mengen der destillativ nicht abtrennbare 2-Chlor-2-isocyanatopropionsäure-methylester (**4**) (Schema 1, Tabelle 2).

Da das Gemisch aus **3h** und **4** insgesamt nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden konnte, was vermutlich auf die große Reaktivität von **3h** zurückzuführen ist, haben wir zuerst die Reaktionsbedingungen für die Perrhenat-katalysierte Umsetzung von **1h** optimiert (Tab. 2).

Tabelle 2. Variation der Reaktionsbedingungen bei der Phosgenierung von 2-Azidopropansäure-methylester (**1h**) zu 2-Isocyanatoacrylsäure-methylester (**3h**) und 2-Chlor-2-isocyanatopropansäure-methylester (**4**) in Gegenwart von Natriumperrhenat und Trifluormethansulfonsäure (jeweils 1 mol-% bezogen auf **1h**); EA = Ethylacetat, MeCN = Acetonitril, DCE = 1,2-Dichlorethan, Glyme = Ethylenglycoldimethylether

2	Reaktionsbedingungen				Produktgemisch 3h/4	
mol%	Zeit [h]	Temp. [°C]	Solvens	ml(ml)[a]	Ausb. [%]	3h : 4 [%][b]
a 105	1.75	80	EA	9 (5)	24	-
a 500	3.25	80→50	EA	10 (5)	70	-
b[c]	7.25	80→60→80	EA	5 (5)	82	24 : 58
b[d]	4 - 10	20→80	EA	500	91	1 : 2[e]
b[d]	4.5	0→50	MeCN	5 (5)	38	21 : 17
b[d]	1.75	0→80	DCE	5 (5)	33	5 : 28
b[d]	2.5	20→75	Glyme	5 (5)	72	39 : 33
b[d]	5.25	0→80→70	C_6H_6	10 (10)	37	3 : 34

[a] In Klammern zugegebene Menge an Lösungsmittel. – [b] Verhältnis **3h**:**4** ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt. – [c] Einleiten von Phosgen (**2b**) bei 70–90°C bis zur Sättigung. – [d] Einleiten von **2b** bei Raumtemperatur bis zur Sättigung oder Einkondensieren bei 0°C. – [e] Nach Umsetzung des Gemisches **3h/4** mit Triethylamin wird **3h** mit 69% Ausb. erhalten[5a].

Wie Tabelle 2 zeigt, erhielten wir mit Phosgen (**2b**) anstelle **2a** das Gemisch **3h/4** mit 82% Ausbeute. Als günstig erwiesen sich dabei 80°C als Starttemperatur, die Absenkung auf 60°C im Verlauf der Reaktion und die erneute Erhöhung auf 80°C zur Vervollständigung der Reaktion. In einem präparativen Ansatz konnte unter vergleichbaren Bedingungen die Ausbeute an **3h/4** auf 91% gesteigert werden (Tab. 2). Das in die Lösung eingeleitete Acylierungsmittel **2b** sollte stets im Überschuß vorliegen, da sonst eine heftige Reaktion unter Bildung von Ammoniumchlorid und Polymerisationsprodukten eintritt, wodurch die Ausbeute an **3h/4** stark vermindert wird. Bei einem zu großen Überschuß an **2b** kommt die Reaktion jedoch zum Stillstand. Die Zusammensetzung des Gemisches **3h/4** hängt auch vom verwendeten Lösungsmittel ab: Die Bildung von **3h** wird mit zunehmender Basizität des Lösungsmittels begünstigt,

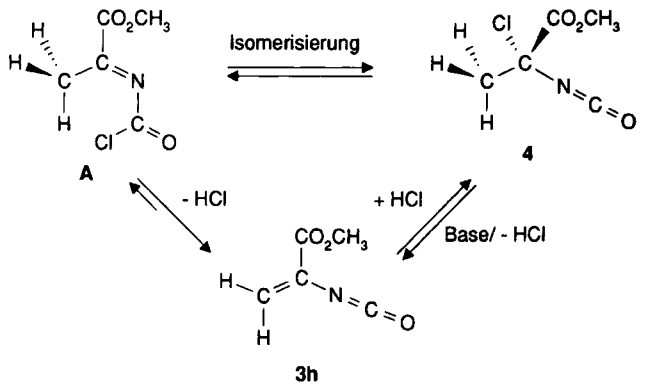
während die Polarität des Lösungsmittels keinen erkennbaren Einfluß ausübt.

Durch Behandlung des Gemisches **3h/4** in etherischer Lösung mit Triethylamin bei 0°C wird aus **4** quantitativ HCl eliminiert, so daß **3h** auf diese Weise in reiner Form erhalten werden kann[5a]. Ein größerer Überschuß an Base muß dabei vermieden werden, da er zu einer Polymerisation von **3h** führt.

Alle Versuche, die Verbindung **4** aus dem Gemisch über ein übliches Trennverfahren analysenrein zu erhalten, schlugen fehl. Da **3h** jedoch schon bei Raumtemperatur langsam polymerisiert, konnte durch einfaches Stehenlassen des Gemisches (neun Tage) **4** ohne Beimengungen von **3h** erhalten und nach Kugelrohrdestillation eindeutig charakterisiert werden.

Die unter allen Bedingungen (siehe Tab. 2) beobachtete parallele Bildung von **3h** und **4**, bei der Thermolyse von **1h** in Gegenwart von Phosgen, ist mechanistisch nur über eine Isomerisierung des primär gebildeten Carbamidsäurechlorids **A** zu **4** zu deuten (Schema 2).

Schema 2



Neben der sonst beobachteten Eliminierung von HCl aus **A** zu **3h** erfolgt in diesem Fall offensichtlich auch eine Isomerisierung von **A** zu **4**. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele für diese Art der Isomerisierung beschrieben[11]. Sie könnte z.B. über einen Vierring-Übergangszustand unter Wanderung von Chlorid erfolgen. Bei der Addition von HCl an **3h**, gelöst in Ether oder Ethylacetat, wird bei tiefer Temperatur ausschließlich **4**, jedoch kein **A** gebildet. Diese experimentellen Befunde sprechen dafür, daß sowohl **3h** als auch **4**, ausgehend von **A**, eher nach einem Synchronmechanismus (Sechsring-Übergangszustand für **3h**, Vierring-Übergangszustand für **4**) gebildet werden, während die gegenseitige Überführung von **3h** und **4** als polare HCl-Addition bzw. Eliminierung zu deuten ist.

Umsetzungen der Isocyanate 3 mit Alkoholen zu *N*-(Alkoxycarbonyl)dehydroaminosäureestern

Urethan-Schutzgruppen finden in der Aminosäure- und Peptidchemie vielseitige Anwendung. Urethan-geschützte Dehydroaminosäureester sind schon auf verschiedenen Wegen dargestellt worden. Häufig geht man dabei von *N*-Urethan-geschützten Cystein- und Serinderivaten aus und führt eine β-Eliminierung durch[12]. Die Kondensation von α-Ketocarbonsäurederivaten mit entsprechenden Urethanen[13] ist eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung dieser Verbindungsklasse. Eine sehr allgemein anwendbare Methode besteht in der Kondensation von Phosphorylglycinestern mit Aldehyden[14].

Die Perrhenat-katalysierte Umsetzung von 2-Azidocarbonsäureestern **1** in Gegenwart von Chlorameisensäureestern sollte einen einfachen Zugang zu Urethan-geschützten 2-Amino-2,3-didehydrocarbonsäureestern ermöglichen. Dies ist auch in der Tat der Fall, wie wir am Beispiel der Verwendung von Benzyloxycarbonylchlorid als Acylierungsagens zeigen konnten[4]. Bei dieser Reaktion konnten jedoch einmal nur mäßige Ausbeuten erzielt werden und zum zweiten war es nicht möglich, auf diese Weise das wichtige Dehydroalaninderivat zu erhalten. Unter den dafür erforderlichen Reaktionsbedingungen reagierte der Azidopropionsäureester **1h** ausschließlich zu einem 1,2-Dihydropyridinderivat[4]. Die Addition entsprechender Alkohole an die leicht zugänglichen Isocyanate **3** sollte deshalb eine interessante Alternative zu den bisherigen Darstellungsmethoden Urethan-geschützter Dehydroaminosäuren sein.

Durch Umsetzung der 2-Isocyanato-2-alkensäureester **3a**, **c–e** und **3h** mit Benzylalkohol (**5a**) oder *tert*-Butylalkohol (**5b**) konnten wir jetzt neben den Z- bzw. Boc-geschützten Dehydroaminosäureestern **6a**, **c–e** bzw. **7a**, **c–e** auch die Urethan-geschützten Dehydroalaninderivate **6h** und **7h** in hervorragenden Ausbeuten darstellen (Schema 3, Tab. 3).

Schema 3

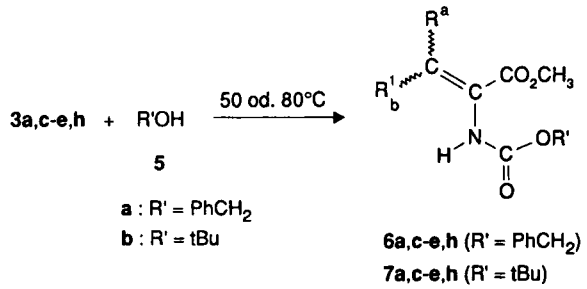


Tabelle 3. Addition der Alkohole **5a**, **b** an 2-Isocyanato-2-alkensäuremethylester **3a**, **c–e** und **3h** zu den *N*-(Alkoxycarbonyl)didehydroaminosäure-methylestern **6** und **7a**, **c–e**, **h**

Ausgangsverbindungen				Reaktions-	Produkte		
3	R	R^1	5	temp. [°C]	6,7	Ausb. [%]	Schmp. [°C]
a	CH_3	CH_3	a	50	6a	84	79
c	H	C_3H_7	a	50	6c	93	38.5
d	H	Ph	a	50	6d	96	54.5
e	H	CH_3S	a	50	6e	93	94.5-95
h	H	H	a	50	6h	90	37 (36-38)[a]
a	CH_3	CH_3	b	80	7a	91	72 (75-77)[b]
c	H	C_3H_7	b	80	7c	92	-
d	H	Ph	b	80	7d	92	82.5 (77-79)[b]
e	H	CH_3S	b	80	7e	94	81.5
h	H	H	b	60	7h	52	-[c]

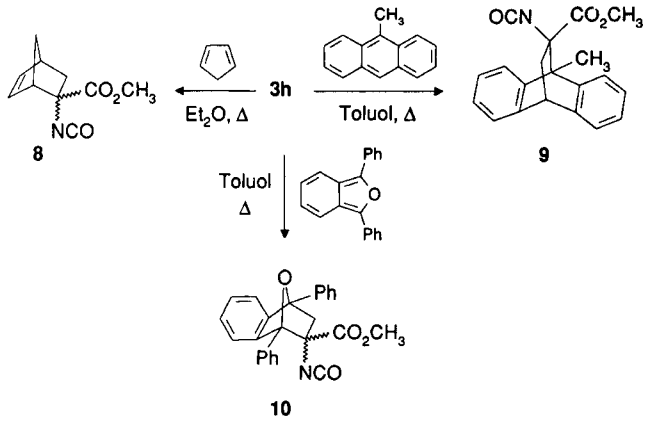
[a] Lit.[12a]. – [b] Lit.[15]. – [c] Das Produkt wird analog Lit.[13a] als Öl isoliert.

Cycloadditionen mit 2-Isocyanato-acrylsäure-methylester (3h)

Das Acrylsäurederivat **3h** besitzt, bezogen auf die Molmasse, eine außergewöhnlich hohe „Konzentration" an funktionellen Gruppen. Es sollte deshalb als Ausgangsverbindung für eine Vielzahl von Folgereaktionen interessant sein, was auch der Fall ist. Auf die Möglichkeiten der gezielten Polymerisation und Copolymerisation[2b], die wir untersucht haben, soll im Rahmen dieser Publikation nicht eingegangen werden. Im wesentlichen wird über Untersuchungen berichtet, bei denen **3h** als Dienophil in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt wurde.

Alkenylisocyanate sind als Diene bei Diels-Alder-Reaktionen schon vielfältig eingesetzt worden[16], als Dienophile sind sie wegen ihres zu geringen Akzeptorpotentials offensichtlich nicht geeignet[17]. Da Acrylester gute Dienophile sind[18] und die Isocyanatogruppe ein vergleichbar hohes Akzeptorpotential wie die Estergruppe besitzt[19], war zu erwarten, daß der 2-Isocyanato-acrylsäureester **3h** sehr gut als Dienophil reagiert.

Schema 4



Mit Cyclopentadien reagiert **3h** selbst in siedendem Diethylether mit sehr guten Ausbeuten (85%) zum Diels-Alder-Produkt **8**. Von den untersuchten Anthracenen wurde nur bei der Umsetzung von 9-Methylanthracen mit **3h** in siedendem Toluol ein Cycloaddukt, **9**, erhalten, während Anthracen selbst nicht ausreichend reaktiv ist und 9-Methoxyanthracen überraschenderweise mit **3h** keine Diels-Alder-Reaktion eingeht. Ein unerwartetes Verhalten von 9-Methoxyanthracen bei Diels-Alder-Reaktionen wurde auch schon von anderen Autoren festgestellt[20]. Mit Furan reagiert **3h** auch bei Zugabe von ZnI_2 als Katalysator[21] nicht. Dagegen konnte mit 1,3-Diphenyl-isobenzofuran, in siedendem Toluol bei langen Reaktionszeiten, das Cycloaddukt **10** mit 40% Ausbeute erhalten werden.

Über die Hydrolyse der Isocyanatogruppe in den Verbindungen **8**–**10** sind interessante cyclische α-Aminosäuren zugänglich. Deren Darstellung über Diels-Alder-Reaktionen, ausgehend von *N*-Acyl-dehydroalaninestern, ist in der Literatur beschrieben, wobei jedoch in allen Fällen Lewis-Säuren als Katalysatoren eingesetzt wurden[21]. Wir haben, vergleichend zur Reaktion von Cyclopentadien mit **3h**, Cyclopentadien mit *N*-Acetyl-dehydroalanin-methylester ohne Lewis-Säure umgesetzt und dabei keinerlei Reaktion festgestellt.

Nach ^{1}H-NMR-Untersuchungen entsteht das Cycloaddukt **8** als *exo/endo*-Gemisch. Aus einem Vergleich mit Literaturangaben[21a] werden, bezogen auf die Estergruppe, 66% *exo*- und 34% *endo*-Produkt erhalten. Bei Verbindung **10** ist ^{1}H-NMR-spektroskopisch nur ein Isomer nachweisbar. Eine Strukturzuordnung wurde in diesem Fall nicht getroffen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der Fa. *Degussa*, insbesondere Herrn Prof. *K. Drauz*, für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn *J. Hudelmayer* danken wir für die Optimierung einiger Umsetzungen.

Experimenteller Teil

^{1}H-NMR: Varian T 60 sowie Bruker WP 80 und CXP 300. – IR: Perkin-Elmer-Photometer 457 und 700 E. – GC: Hewlett-Pakkard 5700 A und 5710 A mit FID, Spectra Physics Minigrator; Trägergas Reinstickstoff; Glassäulen 2.3 m × 2 mm, Phasen OV 17, 101, 225 und Carbowax 20 M auf Chromosorb W. – Präparative Säulenchromatographie: Glassäulen verschiedener Größe mit Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm (Merck) oder Kieselgel S, Korngröße 0.040–0.063 mm (Riedel-de Haen). – Alle Lösungsmittel wurden gereinigt und getrocknet eingesetzt.

2-Azidocarbonsäureester **1**: Dargestellt nach Lit.[3].

Diphosgen (**2a**): Dargestellt nach Lit.[22].

2-Isocyanato-2-alkensäure-methylester **3a–g**. – *Allgemeines:* Man tropft unter kräftigem Rühren bei 80°C zu einer Suspension von Natriumperrhenat (1 mol-% bezogen auf **1**), Hydrochinon und Diphosgen (**2a**) in mit HCl-ges. Ethylacetat [mit Trifluormethansulfonsäure (1 mol-% bezogen auf **1**) bei **1b**] in einem ausgeheizten und mit N_2-gespülten Kolben langsam eine Lösung von **1** in Ethylacetat, wobei ein Überschuß an **1** vermieden werden muß. Nach Beendigung der Reaktion (IR-spektroskopisch verfolgt) wird das Reaktionsgemisch über eine Vakuumfritte abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Die Rohprodukte destilliert man i. Hochvak. im Kugelrohr.

2-Isocyanato-3-phenylpropensäure-methylester (**3d**): In eine Lösung von Ammoniumperrhenat (1 mol-% bezogen auf **1d**) in 10 ml mit HCl-ges. Ethylacetat leitet man bei 80°C Phosgen (**2b**) bis zur Sättigung ein. Dann tropft man innerhalb 2 h eine Lösung von 4.1 g (20.0 mmol) **1d** und 50 mg Hydrochinon in 10 ml Ethylacetat zu, wobei das Reaktionsgemisch auf 65°C abgekühlt wird. Anschließend wird so lange **2b** eingeleitet, bis die Reaktion beendet ist (IR-spektroskopisch verfolgt). Man filtriert das Reaktionsgemisch bei Raumtemp., engt das Filtrat i. Vak. ein und destilliert den Rückstand i. Vak.; Ausb. 2.77 g (68%). – Daten s. Tab. 4.

Variation der Reaktionsbedingungen bei der Darstellung des Gemisches von 2-Isocyanatopropensäure-methylester/2-Chlor-2-isocyanatopropansäure-methylester (**3h/4**): a) Dargestellt wie für **3a–g** beschrieben unter Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (1 mol-% bezogen auf **1h**) mit unterschiedlichen Mengen an **2a**. – Ansätze s. Tab. 5.

b) *Methode A:* In eine Lösung von Natriumperrhenat und Trifluormethansulfonsäure (jeweils 1 mol-% bezogen auf **1h**) in der angegebenen Menge Ethylacetat (Tab. 2) in einem ausgeheizten Kolben leitet man bei 70–90°C **2b** bis zur Sättigung ein, spritzt dann unter weiterem Einleiten von **2b** die Lösung von **1h** und Hydrochinon in der angegebenen Menge Ethylacetat (Tab. 2) so zu, daß **2b** im

Tabelle 4. 2-Isocyanato-2-alkensäure-methylester **3** sowie physikalische und NMR-Daten ($CDCl_3$, TMS als interner Standard, δ-Werte)

	Ausgangsverb. 1 g (mmol)	2a g (mmol)	$NaReO_4$ mg (mmol)	Hydroch. mg	EA ml (ml)[a]		Produkte 3 Ausb. g
a	1.57 (10.0)	1.04 (5.3)	27.3 (0.1)	10	10 (5)	a	1.27
b	1.46 (10.2)	2.08 (10.5)	27.3 (0.1)	10	5 (2)[b]	b	1.26
c	1.71 (10.0)	1.04 (5.3)	27.3 (0.1)	5	5 (1)	c	1.35
d	2.05 (10.0)	1.04 (5.3)	27.3 (0.1)	5	5 (1)	d	1.08
e	1.75 (10.0)	1.04 (5.3)	27.3 (0.1)	10	20 (5)	e	1.43
f	4.95 (24.8)	2.60 (13.1)	72.0 (0.2)[c]	-	10 (5)	f	2.80
g	1.80 (9.13)	2.00 (10.0)	27.3 (0.1)	-	2 (2)	g	1.20

3	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N	S
a	$C_7H_9NO_3$		54.19	5.85	9.03	
	(155.2)		54.48	5.94	8.87	
b	$C_6H_7NO_3$		51.06	5.00	9.92	
	(141.1)		50.78	5.07	10.21	
c	$C_8H_{11}NO_3$		56.80	6.55	8.28	
	(169.2)		56.62	6.52	8.38	
d	$C_{11}H_9NO_3$		65.02	4.46	6.89	
	(203.2)		64.81	4.39	6.71	
e	$C_6H_7NO_3S$		41.61	4.07	8.09	18.51
	(173.2)		41.86	4.34	8.20	18.38

3a 2.01 und 2.18 (je s, 6 H, CH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3)
3b 1.85 (d, J=7.2 Hz, 3 H, CH_3), 6.41 (q, 1 H, CH), 3.85 (s, 3 H, OCH_3)
3c 0.95 [t, 3 H, $CH_3(CH_2)_2$], 1.14-1.81 (m, 2 H, $CH_3CH_2CH_2$), 2.28 (q, 2 H, $CH_3CH_2CH_2$), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 6.39 (t, 1 H, CH)
3d 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 7.10 (s, 1 H, CH), 7.22-7.95 (m, 5 H, Ph)
3e 2.46 (s, 3 H, SCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 7.07 (s, 1 H, CH)
3f 0.65-1.80 [m, 9 H, $CH_3(CH_2)_3$], 2.25 [dt, 2 H, $CH_3(CH_2)_3CH_2$], 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 6.35 (t, 1 H, CH)
3g 0.90-3.20 (m, 9 H, c-C_5H_9), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.25 (d, 1 H, CH)

[a] In Klammern vorgelegtes Lösungsmittel mit HCl gesättigt. – [b] Mit Trifluormethansulfonsäure (1 mol-% bezogen auf **1b**). – [c] $KReO_4$ als Katalysator.

Überschuß vorliegt. Die auftretende mehr oder minder starke Inhibition hängt von der Konzentration an **2b** und der Zutropfgeschwindigkeit ab. Nach Beendigung der Reaktion (IR-spektroskopisch verfolgt) wird Ethylacetat i. Vak. entfernt und der Rückstand bei 75–85°C/12 Torr im Kugelrohr destilliert. – Ansätze s. Tab. 5.

Methode B: Phosgen (**2b**) wird in eine Lösung von Natriumperrhenat und Trifluormethansulfonsäure in der angegebenen Menge Lösungsmittel (Tab. 2) entweder bei 0°C einkondensiert oder bei Raumtemp. bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wird die Lösung von **1h** und Hydrochinon in der angegebenen Menge Lösungsmittel (Tab. 2) schnell zugegeben und erneut **2b** einkondensiert oder eingeleitet, wobei man auf 70–80°C erwärmt. Dann entfernt man durch Ab- und Anschalten der Kühlung so lange überschüssiges **2b** aus dem Reaktionsgemisch, bis die Reaktion einsetzt, und leitet dann erneut **2b** ein. Nach Reaktionsbeendigung wird wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Tabelle 5. Variation der Reaktionsbedingungen bei der Phosgenierung von 2-Azidopropansäure-methylester (**1h**) zu 2-Isocyanatopropensäure-methylester (**3h**)

1h g (mmol)		2 g (mmol)	$NaReO_4$ mg (mmol)	Hydrochinon (mg)	Methode	Produkt 3h/4 Ausb. g
1.29 (10.0)	a	2.08 (10.5)	27.3 (0.1)	20.0	-	0.37
1.29 (10.0)	a	9.90 (50.0)	27.3 (0.1)	20.0	-	1.07
1.29 (10.0)	b	-	27.3 (0.1)	20.0	A	1.25
1.29 (10.0)	b	-	27.3 (0.1)	20.0	B	0.55
1.29 (10.0)	b	-	27.3 (0.1)	20.0	B	0.52
1.29 (10.0)	b	-	27.3 (0.1)	20.0	B	1.04
2.58 (20.0)	b	-	84.6 (0.3)	-	B	0.60

2-Isocyanatopropensäure-methylester (**3h**): Dargestellt nach Lit.[5a].

2-Chlor-2-isocyanatopropansäure-methylester (**4**): 5.0 g (ca. 22 mmol **4** bei einem Verhältnis **3h**:**4** = 1:2) Gemisch **3h/4** werden bei Raumtemp. in einem geschlossenen Gefäß so lange gerührt, bis **3h** mittels GC nicht mehr nachweisbar ist (ca. 9 Tage). Dann wird das durch ausfallendes Polymer von **3h** getrübte Gemisch bei 110°C/40 Torr im Kugelrohr destilliert; Ausb. 0.53 g (15%) **4**. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.99 (s, 3H, CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3). – $C_5H_6ClNO_3$ (163.6): ber. C 36.72 H 3.70 N 8.56 Cl 21.68; gef. C 36.61 H 3.89 N 8.40 Cl 21.49.

Umsetzung von **3a**, **c–e**, **h** *mit den Alkoholen* **5a**, **b**. – *Allgemeines:* Eine Lösung von **3** und dem entsprechenden Alkohol **5** wird bei der angegebenen Temperatur (Tab. 3) in einem mit einem Septum verschlossenen Kolben 14 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (IR-spektroskopisch verfolgt) destilliert man den überschüssigen Alkohol ab und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat. – Ansätze und Daten s. Tab. 6. Die Daten der Verbindungen **6a**, **c–e** sind identisch mit denen in Lit.[4].

Tabelle 6. Umsetzung der 2-Isocyanato-2-alkensäure-methylester **3a**, **c–e**, **h** zu den *N*-(Alkoxycarbonyl)dehydroaminosäure-methylestern **6** und **7a**, **c–e**, **h** sowie physikalische und NMR-Daten ($CDCl_3$, TMS als interner Standard, δ-Werte); PE = Petrolether, EA = Ethylacetat

	Ausgangsverbindungen 3 mg (mmol)		5 g (mmol)		Produkte 6, 7 Ausb. (mg)	Chromatogr. PE / EA
a	465.5 (3.0)	a	3.25 (30.0)		**6a**	662.7	4 : 1
c	507.5 (3.0)	a	3.25 (30.0)		**6c**	772.1	3 : 1
d	406.5 (2.0)	a	2.16 (20.0)		**6d**	599.6	3 : 1[a]
e	346.4 (2.0)	a	2.16 (20.0)		**6e**	525.0	7 : 3
h	640.0 (5.0)	a	0.54 (5.0)[b]		**6h**	1060.0	5 : 1
a	465.5 (3.0)	b	4.45 (60.0)		**7a**	627.3	3 : 1
c	507.5 (3.0)	b	4.45 (60.0)		**7c**	671.5	3 : 1
d	406.5 (2.0)	b	2.97 (40.0)		**7d**	511.4	4 : 1
e	346.4 (2.0)	b	2.97 (40.0)		**7e**	466.4	7 : 3
h	640.0 (5.0)	b	3.71 (50.1)[c]		**7h**	520.0	3 : 1[d]

6, 7	Summenformel (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N	S
6h	$C_{12}H_{13}NO_4$		61.27	5.57	5.95	
	(235.2)		61.43	5.61	5.97	
7a	$C_{11}H_{19}NO_4$		57.63	8.35	6.11	
	(229.3)		57.55	8.39	5.96	
7c	$C_{12}H_{21}NO_4$		59.24	8.70	5.76	
	(243.3)		59.05	8.53	5.82	
7d	$C_{15}H_{19}NO_4$		64.97	6.91	5.05	
	(277.3)		64.91	7.04	5.15	
7e	$C_{10}H_{17}NO_4S$		48.57	6.93	5.66	12.96
	(247.3)		48.35	6.96	5.60	13.20
7h	$C_9H_{15}NO_4$		53.72	7.51	6.96	
	(201.2)		53.58	7.62	6.84	

6h 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 5.18 (s, 2 H, OCH_2), 5.80 (d, J=1.2 Hz, 1 H, b-H), 6.25 (s, 1 H, a-H), 7.39 (s, 5 H, Ph)
7a 1.48 [s, 9 H, $OC(CH_3)_3$], 1.90 (s, 3 H, b-CH_3), 2.12 (s, 3 H, a-CH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 5.87-6.27 (bs, 1 H, NH)
7c 0.95 (t, 3 H, $CH_3CH_2CH_2$), 1.13-1.68 (m, 2 H, $CH_3CH_2CH_2$), 1.45 [s, 9 H, $OC(CH_3)_3$], 2.21 (q, 2 H, $CH_3CH_2CH_2$), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 5.93-6.20 (bs, 1 H, NH), 6.55 (t, 1 H, CH)
7d 1.38 [s, 9 H, $OC(CH_3)_3$], 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 6.30 (s, 1 H, NH), 7.24-7.60 (m, 6 H, Ph, CH)
7e 1.47 [s, 9 H, $OC(CH_3)_3$], 2.42 (s, 3 H, SCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 6.08 (s, 1 H, NH), 7.30 (s, 1 H, CH)
7h 1.50 [s, 9 H, $OC(CH_3)_3$], 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 5.77 (s, 1 H, b-H), 6.20 (s, 1 H, a-H)

[a] Anschließend umkristallisieren aus Cyclohexan. – [b] Reaktionszeit 46 h. – [c] Reaktionszeit 19.5 h, Zugabe von 0.02 ml Pyridin. – [d] Aufnehmen in Dichlormethan, filtrieren, chromatographieren und anschließend im Kugelrohr i. Hochvak. bis 100°C destillieren.

2-Isocyanato-8,9,10-trinor-5-bornen-2-carbonsäure-methylester (**8**): In einem ausgeheizten und mit N_2 begasten Kolben wird eine Lösung von 0.26 g (2.0 mmol) **3h** und 0.40 g (6.1 mmol) Cyclopentadien in 5 ml Diethylether 65 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) destilliert man im Kugelrohr i. Hochvak. bis 90°C; Ausb. 0.33 g (85%) farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit eines Gemisches aus *exo*/*endo*-Produkt (*exo*:*endo* = 66%:34%, ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20–3.30 (m, 6H, Norb.-CH_2), 3.76 (s, 3H, *endo*-OCH_3), 3.84 (s, 3H, *exo*-OCH_3), 5.83–6.58 (m, 2H, Norb.-CH). – $C_{10}H_{11}NO_3$ (193.2): ber. C 62.17 H 5.74 N 7.25; gef. C 62.29 H 5.85 N 7.22.

9,10-Dihydro-11-isocyanato-10-methyl-9,10-ethanoanthracen-11-carbonsäure-methylester (**9**): Unter Rühren wird eine Lösung von 0.48 g (3.8 mmol) **3h** und 0.48 g (2.5 mmol) 9-Methylanthracen in 2.5 ml Toluol 20 h auf 115°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 7 h bei 80°C und anschließend 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Petrolether (5:1) chromatographiert; Ausb. 0.39 g (49%), Schmp. 136–138°C. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.92 (s, 3H, CH_3), 2.05 (dd, J = 3.1 Hz, 1H, CH_2), 2.65 (dd, J_1 = 2.6, J_2 = 13.0 Hz, 1H, CH_2), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 4.35 (t, J = 2.7 Hz, 1H, CH), 7.12–7.36 (m, 8H, Aromat-H). – $C_{20}H_{17}NO_3$ (319.4): ber. C 75.22 H 5.37 N 4.39; gef. C 75.09 H 5.41 N 4.37.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-isocyanato-1,4-diphenyl-1,4-epoxynaphthalin-2-carbonsäure-methylester (**10**): Zu einer Lösung von 1.35 g (5.0 mmol) 1,3-Diphenyl-isobenzofuran in 5 ml Toluol werden 0.64 g (5.0 mmol) **3h** gegeben, und das Reaktionsgemisch wird 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird das Gemisch 70 h bei Raumtemp. stehengelassen, wobei das Produkt auskristallisiert; Ausb. 0.79 g (40%) weiße bis leicht gelbe Kristalle, Schmp. 163–165°C. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.35 (d, 1H, CH_2), 3.31 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 6.98–7.74 (m, 14H, Aromat-H). – $C_{25}H_{19}NO_4$ (397.4): ber. C 75.55 H 4.82 N 3.52; gef. C 75.49 H 4.93 N 3.53.

[1] 17. Mitteilung: F. Effenberger, J. Kühlwein, M. Hopf, U. Stelzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1303–1311.

[2] [2a] J. Kühlwein, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart, **1986**. – [2b] C. Baumgartner, Teil der Dissertation, Univ. Stuttgart, **1988**.

[3] [3a] F. Effenberger, T. Beißwenger, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 203. – [3b] F. Effenberger, T. Beißwenger, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1497–1512.

[4] F. Effenberger, J. Kühlwein, K. Drauz, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1295–1301.

[5] [5a] F. Effenberger, C. Baumgartner, J. Kühlwein, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1059–1061; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1053–1055. – [5b] F. Effenberger, J. Kühlwein, K. Drauz (Degussa AG), Ger. DE 3,508,563, **1986**; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 114612 t.

[6] [6a] P. Casara, B. W. Metcalf, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1581–1584. – [6b] B. W. Metcalf, P. Casara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 119–120. – [6c] T. J. Nitz, E. M. Holt, B. Rubin, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2667–2671. – [6d] C. Herdeis, U. Nagel, *Heterocycles* **1983**, *20*, 2163–2167. – [6e] C. Herdeis, A. Dimmerling, *Arch. Pharm.* (*Weinheim, Ger.*) **1984**, *317*, 86–89.

[7] [7a] R. D. Miller, W. Theis, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2447–2450. – [7b] J. F. Engel, T. J. Byerley, H. W. Christie (Midwest Research Institute, U. S.), US 4,704,466, **1987**; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 56770 s.

[8] [8a] S. Patai, *The Chemistry of the Azido Group*, Interscience, London, **1971**. – [8b] E. F. V. Scriven, *Azides and Nitrenes*, Academic Press, Orlando, **1984**. – [8c] R. Az, Dissertation, Univ. Stuttgart, **1988**.

[9] [9a] L. I. Samaraj, O. W. Wischnewskij, G. I. Derkatsch, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 620–621; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 621–622. – [9b] L. I. Samaraj, O. W. Wischnewskij, G. I. Derkatsch, *Zh. Org. Khim.* **1970**, *6*, 468–472.

[10] F. Effenberger, C.-P. Niesert, J. Kühlwein, T. Ziegler, *Synthesis* **1988**, 218–219.

[11] V. I. Gorbatenko, L. I. Samarai, *Synthesis* **1980**, 85–110.

[12] [12a] R. Andruszkiewicz, A. Czerwinski, *Synthesis* **1982**, 968–969. – [12b] M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3131–3132. – [12c] T. Kunieda, T. Higuchi, Y. Abe, M. Hirobe, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3253–3260. – [12d] I. Photaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1123–1126. – [12e] J. A. Bajgrowicz, A. El Hallaoui, R. Jacquier, C. Pigiere, P. Viallefont, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1833–1843.

[13] [13a] R. Labia, C. Morin, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 249–251. – [13b] C. G. Shin, Y. Yonezawa, E. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 85–88. – [13c] C. G. Shin, N. Takahashi, Y. Yonezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2020–2023.

[14] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159–172 (dort weitere Literaturhinweise).

[15] H. Poisel, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 948–953.

[16] [16a] R. Fuks, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2161–2166. – [16b] A. Dondoni, L. Kniezo, A. Medici, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3994–3998. – [16c] M. Giffard, J. Cousseau, *J. Chem. Res. Synop.* **1985**, 300–301. – [16d] K. Takaki, A. Okamura, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 402–405. – [16e] J. H. Rigby, N. Balasubramanian, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4569–4571. – [16f] J. H. Rigby, D. D. Holsworth, K. James, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4019–4020.

[17] [17a] R. C. Schulz, H. Hartmann, *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 303–309. – [17b] Y. Iwakura, N. Nakabayashi, M. H. Lee, *Makromol. Chem.* **1964**, *78*, 157–167. – [17c] G. Welzel, G. Greber, *Makromol. Chem.* **1959**, *31*, 230–232.

[18] A. Wassermann, *Diels-Alder Reactions*, Elsevier, Amsterdam, **1965**.

[19] [19a] D. E. Giles in *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives* (Hrsg.: S. Patai), Teil 1, Wiley, New York, **1977**, S. 436. – [19b] O. Exner in *Correlation Analysis in Chemistry – Recent Advances* (Hrsg.: N. B. Chapman, J. Shorter), Plenum Press, New York, **1978**, S. 439–540.

[20] A. Mielert, C. Braig, J. Sauer, J. Martelli, R. Sustmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 954–970.

[21] [21a] H. Horikawa, T. Nishitani, T. Iwasaki, Y. Mushika, I. Inoue, M. Miyoshi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4101–4104. – [21b] M. P. Bueno, C. Cativiela, C. Finol, J. A. Mayoral, C. Jaime, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2182–2186. – [21c] C. Cativiela, P. Lopez, J. A. Mayoral, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 61–64. – [21d] M. T. Reetz, F. Kayser, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3453–3456.

[22] K. Kurita, Y. Iwakura, *Org. Synth.* **1980**, *59*, 195–200.

[84/94]