DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 253 027 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 209/76

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 294 800 0 (22) 30.09.86 (44) 06.01.88

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD

(72) Henklein, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klose, Annerose; Kühne, Ronald, Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.; Teubner, Herbert, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Tietze, Helmut, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid

(57) Zur Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid, einem wichtigen Zwischenprodukt zur Herstellung unsymmetrischer Carbonate und aktivierter polymerer Träger, wird N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid oder dessen Alkalisalz mit Chlorameinsensäuretrichlormethylester umgesetzt. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die pharmazeutische und die chemische Industrie.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid, **dadurch gekennzeichnet,** daß N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid oder dessen Alkalisalz mit Chlorameisensäuretrichlormethylester umgesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid. Diese Verbindung stellt ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung unsymmetrischer Carbonate und aktivierter polymerer Träger dar. Die Erfindung ist zur Anwendung in der pharmazeutischen und in der chemischen Industrie geeignet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

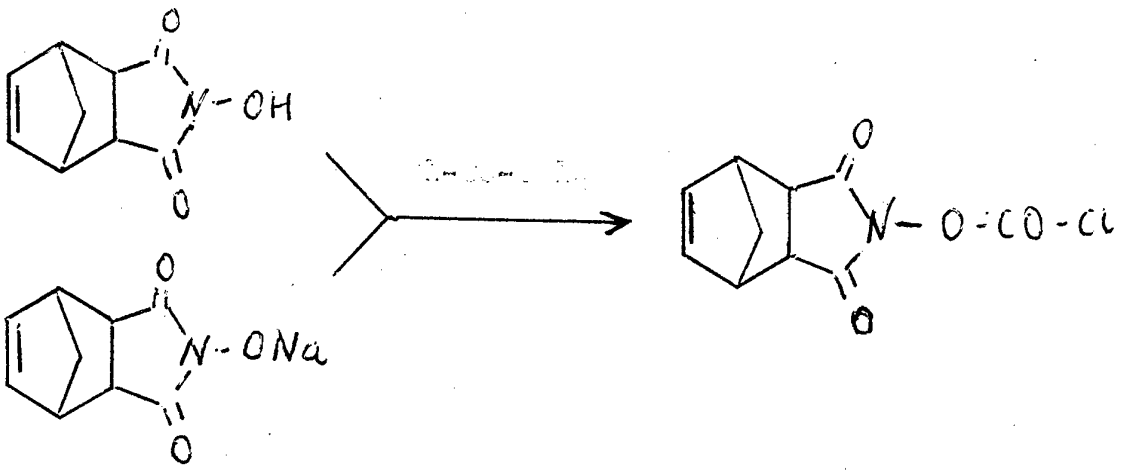
Chlorameisensäureester sind als Verbindungen mit großer präparativer Bedeutung bekannt. Für die Herstellung als Phosgen und den Hydroxylverbindungen werden drei Verfahren verwendet. Im wichtigsten Verfahren wird Phosgen direkt mit den Alkoholen umgesetzt (B. Röge, Liebigs Ann. Chem. **205,** 227 [1880]). Dazu wird entweder flüssiges Phosgen oder eine Phosgenlösung in einem indifferenten organischen Lösungsmittel (Toluen) vorgelegt und der Alkohol zugetropft (W. Hentschel, Chem. Berichte **18,** 1177 [1885]) oder umgekehrt Phosgen durch den gekühlten Alkohol geleitet (C. Hamilton, C. Sly, J. Am. Chem. Soc. **47,** 436 [1925]).
Nach anderen Vorschriften arbeitet man mit tertiären Basen, die den bei der Reaktion entstehenden Chlorwasserstoff abfangen sollen.
Als tertiäre Basen werden z. B. Dimethylanilin oder Pyridin verwendet. Dieses Verfahren eignet sich vor allem zur Herstellung aromatischer Chlorameisensäureester. Nach anderen Vorschriften zur Herstellung von aromatischen Chlorameisensäureestern werden die Alkaliphenolate zur Chlorwasserstoffbindung bei der Umsetzung mit Phosgen eingesetzt. Dabei wird in indifferenten Lösungsmitteln (K. v. Anwers, W. Scheich, Chem. Ber. **54,** 1969 [1921]) oder auch in wäßrig-organischen Lösungsmittelsystemen gearbeitet (E. Barrat, A. Morel, Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances d L'Academie des Sciences **128,** 1578 [1899]).
Succinimidoxycarbonylchlorid entsteht durch Umsetzung des Kaliumsalzes von N-Hydroxysuccinimid in Phosgen als unbeständiges Öl. Auf diese Weise konnten noch andere Verbindungen, wie 8-Chlorcarbonyl-oxychinolin und Piperidinoxycarbonylchlorid, synthetisiert werden (B. Bilk, Dissertation 1968; H. Groß u. L. Bilk, Liebigs Ann. Chem. **725,** 212 [1969]).
Bedeutung haben die Chlorameisensäureester des 9-Fluorenylmethanols, des Pentachlorphenols, des Benzotriazols und des N-Hydroxysuccinimids als Vorprodukte für Schutzgruppen in der Peptidsynthese (A. Paquet, Can. J. Chem. **60,** 976 [1982]). Die erhaltenen Chlorameisensäureester sind aber, bedingt durch ihre geringe Hydrolysestabilität oder zu geringe Aminolysegeschwindigkeit, nicht vorteilhaft anwendbar.
In der DE-OS 3016831 wird ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-Bis-(5-norbornen-2,3-dicarboximidyl)-carbonat beschrieben. Danach wird das symmetrische Carbonat durch Silylierung von N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid und anschließende Umsetzung mit überschüssigem Phosgen gewonnen oder durch Umsetzung von HONB mit Chlorameisensäuretrichlormethylester in Xylen erhalten. Die in dieser Patentschrift beschriebenen Reaktionsbedingungen schließen die Gewinnung von N-(Chlorcarboxyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid aus. Chlorameisensäuretrichlormethylester läßt sich nach K. Kurita, Organic Synthesis 59, 195 (1980) durch Photochlorierung von Chlorameisensäuremethylester in guten Ausbeuten erhalten.
Die Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid aus N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid (HONB) oder dessen Natriumsalz bzw. silyliertem HONB und Phosgen wird in den DD-WP 219481 bzw. 234418 beschrieben.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid zur Verfügung zu stellen, das zur Herstellung unsymmetrischer Carbonate und aktivierter polymerer Träger dient und das sich durch eine hohe Reaktionsfähigkeit auszeichnet. Seine Herstellung soll durch einen geringen technischen Aufwand sowie durch eine gute Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte gekennzeichnet sein. Eine direkte Umsetzung mit Phosgen soll dabei vermieden werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-(chlorcarbonyloxy)5-norbornen-2,3-dicarboximid (Cl-CO-ONB) zu entwickeln und den direkten Einsatz von Phosgen zu umgehen.
Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß anstelle von Phosgen der weniger flüchtige oder besser handhabbare Chlorameisensäuretrichlormethylester – „Diphosgen" – eingesetzt wurde. Die Reaktion kann bei 5 bis 10°C so durchgeführt werden, daß der Chlorameisensäuretrichlormethylester in ein inertes Lösungsmittel, das ca. 1 Vol.-% Pyridin oder Dimethylaminopyridin enthält, gegeben und zu der entstandenen Lösung portionsweise das N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximids (HONB) oder dessen Alkalisalz gegeben wird.



Unter diesen Bedingungen konnte überraschenderweise gefunden werden, daß nicht – wie in der DE-OS 30 16 831 beschrieben, – das symmetrische Carbonat, sondern N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid in Ausbeuten von 85 bis 95 % d. Th. anfällt.
Die Erfindung soll anhand von Beispielen näher erläutert werden:

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:
Na-Salz des HONB
Zu einer im Becherglas kräftig gerührten Lösung von 40 g NaOH (1 Mol) in 1 l Methanol (nicht getrocknet werden innerhalb von 30 Minuten bei 20 bis 30 °C 179 g HONB (1 Mol) gleichmäßig (ca. 6 g/Min) gegeben. Nach Zugabe von etwa der Hälfte des HONB beginnt das Na-Salz auszufallen. Nach beendeter Zugabe wird 1 Std. nachgerührt und danach der feinkristalline Niederschlag scharf abgesaugt. Der erhaltene Niederschlag wird im Trockenschrank bei 70 bis 80 °C innerhalb von etwa 30 Minuten zur Gewichtskonstanz gebracht und im Exsikkator über P_4O_{10} gelagert.
Ausbeute: 121 g reinweißes, kristallines Pulver
Die verbliebene Mutterlauge wird i. V. auf 50 ml eingeengt und der erhaltene Kristallbrei wie beschrieben aufgearbeitet.
Ausbeute: 67 g weißes, kristallines Pulver
Gesamtausbeute: 188 g (entspr. 93,5 % d. Th.)
Weiteres schwach verunreinigtes NaONB kann aus der verbliebenen Mutterlauge gewonnen werden.
$C_9H_8O_3NNa$ /201,16/ IR: 9-CO 1610 cm^{-1}

Beispiel 2:
Zu 50 ml Methylenchlorid werden nach Zugabe von 0,5 ml Pyridin 2 ml Chlorameisensäuretrichlormethylester innerhalb von 10 Minuten bei 5 bis 10 °C getropft. Nach 10 Minuten werden unter kräftigem Rühren 2 g Natriumsalz des HONB NaOHB in mehreren Portionen so zugegeben, daß die Temperatur 15 °C nicht überschreitet. Es wird noch 8 h gerührt und das im Verlauf der Reaktion entstehende NaCl abgesaugt. Das Lösungsmittel wird i. V. entfernt und der Rückstand erneut in abs. Methylenchlorid aufgenommen. Etwaige Rückstände werden abfiltriert. Das Methylenchlorid wird entfernt und der ölige Rückstand mit Ether verrieben. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte des Volumens eingeengt und mit dem gleichen Volumen n-Hexan versetzt.
Gesamtausbeute: 92 % d. Th.
IR-Spektrum: –CO = 1740 cm^{-1}, 1815 cm^{-1}

Beispiel 3:
Wie Beispiel 2, nur, daß anstelle von NaONB das HONB umgesetzt wird.
Ausbeute: 86 °C