



(12) Wirtschaftspatent

Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz

(19) **DD** (11) **219 481 B1**

4(51) C 07 D 209/76

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 C / 254 196 1	(22)	25.08.83	(45)	17.06.87
				(44)	06.03.85

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD
(72) Henklein, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Forner, Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Dölling, Rudolf, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Gräul, Karl-Heinz, Dipl.-Chem.; Halatsch, Wolf-Rainer, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

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

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 Natriumsalz mit Phosgen umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung des N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximids mit Phosgen in Gegenwart tertiärer Amine vorgenommen wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid I. Diese Verbindung ist neu. Sie 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 aus 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 [1880]) oder umgekehrt Phosgen durch den gekühlten Alkohol geleitet (C. Hamilton, C. Sly, J. Am. chem. Soc. **47**, 436 [1925]).

In 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. In 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 de l'Académie des Sciences **128**, 1578 [1899]).

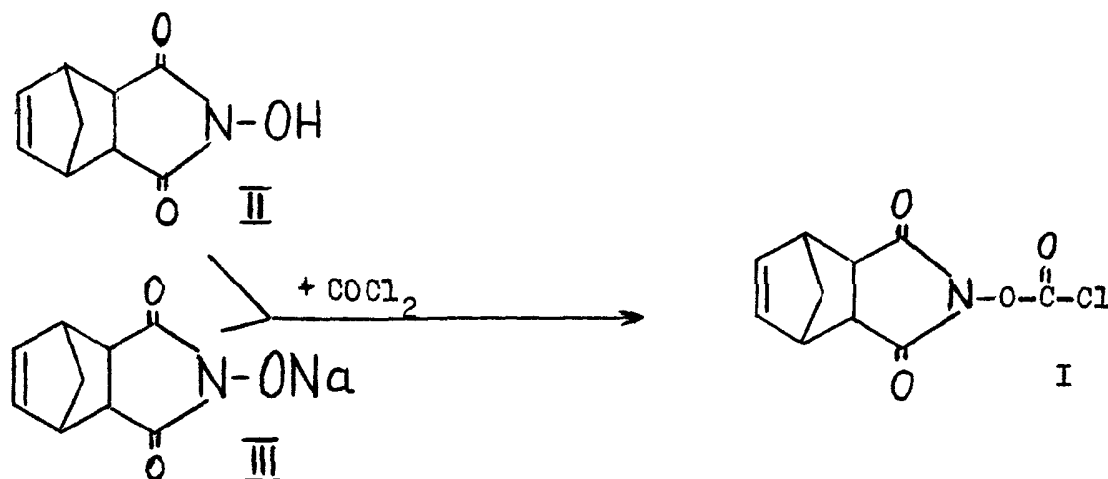
Bedeutung haben die Chlorameisensäureester des 9-Fluorenylmethanols, des Pentachlorphenols, des Benzotriazols und des N-Hydroxysuccinimids als Vorprodukte für Schutzgruppen in der Peptidsynthese (A. Paquet, Can. J. Chem. **60**, 976 [1982]). Die erhaltenen Chlorameisensäureester sind aber, bedingt durch ihre geringe Hydrolysestabilität oder zu geringe Aminolysegeschwindigkeit, nicht vorteilhaft anwendbar.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, ein neues, stabiles Ausgangsprodukt zur Herstellung unsymmetrischer Carbonate und aktivierter polymerer Träger zur Verfügung zu stellen, das sich durch eine hohe Reaktionsfähigkeit auszeichnet und dessen Herstellung durch einen geringen technischen Aufwand sowie durch gute Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte gekennzeichnet ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid zu entwickeln. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Phosgen mit N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid (HONB) II in Gegenwart von tertiären Aminen oder mit dem Natriumsalz der N-Hydroxy-Verbindung (NaONB) III umgesetzt wird:



Das erfindungsgemäß hergestellte N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid I (Cl-CO-ONB) zeigt im Vergleich zu gegenwärtig verwendeten Chlorameisensäureestern eine Reihe von Vorteilen: So ist z. B. der von Groß und Bilk (angew. Chem., intern. Ed., 6 [1967], 570) hergestellte Succinimidester bei Raumtemperatur nicht stabil, während sich I unter Feuchtigkeitsausschluß über Monate ohne Zersetzung lagern läßt. Chlorameisensäurearylestern und substituierten Chlorameisensäurearylestern ist die neue Verbindung I durch die überraschend einfache Möglichkeit der Abtrennung des bei der Umsetzung entstehenden HONB II überlegen, denn HONB II ist wasserlöslich und läßt sich leicht auswaschen. Ein weiterer Vorteil ist die vernachlässigbare Toxizität des zur Herstellung des Cl-CO-ONB I eingesetzten und bei der Umsetzung rückgewinnbaren HONB II. Des weiteren ist die Reaktionsgeschwindigkeit an der ONB-Gruppierung des neuen Cl-CO-ONB I gegenüber arylgruppentragenden Chlorameisensäureestern stark erhöht (vgl. W. König und R. Geiger, Chem. Ber. 106 [1973], 3635).

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Zu einer Lösung von Phosgen (9,9g; 0,1 Mol) wird tropfenweise eine Lösung, bestehend aus 17,9g HONB, 12g N,N-Dimethylanilin in THF/Benzen (etwa 200 ml) bei 0°C bis 5°C addiert. Anschließend wird eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, über Nacht stehengelassen, das Hydrochlorid abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand wird in 50 ml THF aufgenommen, auf –20°C abgekühlt, filtriert und erneut im Vakuum eingeeengt.

F. = 98–100°C (Zers.)

Ausbeute: 95%

Molpeak bei 241

IR (1740 cm⁻¹ Cl-C; 1800 cm⁻¹; 1820 cm⁻¹ Imidcarbonyl)



Beispiel 2

9,9g (55 mMol) HONB werden mit 55 ml methanolischer 1 N NaOH versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt das Na-Salz auszufallen. Die Fällung des Na-Salzes wird durch Zugabe von 100 ml Diethylether vervollständigt. Das Salz wird abgesaugt und über P₄O₁₀ getrocknet. Ausbeute: 9,85g.

9,85g des getrockneten Na-Salzes werden portionsweise unter Rühren zu einer Lösung von 55 mMol Phosgen in 200 ml Toluol bei Raumtemperatur addiert. Es wird über Nacht weitergerührt und anschließend vom ausgefallenen NaCl abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der verbleibende Feststoff in wenig THF (50 ml) aufgenommen. Das Lösungsmittel wird erneut im Vakuum abgetrennt. Der verbleibende Feststoff ist mit dem unter Beispiel 1 gewonnenen Produkt identisch.