

Versuchte Oxydation von  $\Delta^5$ -Pregnenol-(3 $\beta$ )-on-(20) (1b): 722 mg wurden in 40 ccm DMF mit 743 mg CrO<sub>3</sub> und 0.08 ccm H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zur Oxydation angesetzt. Aufarbeitung mit Äther ergab 735 mg leicht gelbliche Kristalle, laut DC<sup>12)</sup> im wesentlichen Ausgangsmaterial, daneben waren sehr geringe Mengen von  $\Delta^5$ -Pregnendion-(3.20),  $\Delta^4$ -Pregnen-trion-(3.6.20) und einer noch polareren Substanz entstanden. Progesteron konnte nicht nachgewiesen werden. Nach Kristallisation aus Nitromethan und Methanol Schmp. 191–193° wie das Ausgangsmaterial. Das aus einem Ansatz von 609 mg Pregnenolon und 609 mg CrO<sub>3</sub> in 36 ccm DMF mit 0.36 ccm H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erhaltene Rohprodukt zeigte im DC 10 Flecke, von denen der des Ausgangsmaterials aber bei weitem der intensivste war.

## IVAR UGI und CORNELIUS STEINBRÜCKNER

### Isonitrile, II<sup>1)</sup>

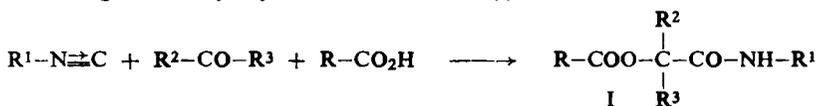
### Reaktion von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen, Aminen und Stickstoffwasserstoffsäure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 7. Oktober 1960)

Setzt man Isonitrile mit einer Carbonylverbindung (Aldehyd oder Keton), einem Amin und Stickstoffwasserstoffsäure um, so werden 1.5-disubstituierte Tetrazole gebildet. Statt Carbonylverbindungen und Aminen können auch deren Kondensationsprodukte, wie Schiffsche Basen und Enamine, eingesetzt werden. — Der Chemismus der Reaktion und ihr Anwendungsbereich werden diskutiert.

Isonitrile reagieren mit Aldehyden und Ketonen in Gegenwart von Carbonsäuren unter Bildung von  $\alpha$ -Acyloxy-carbonsäureamiden (I)<sup>2)</sup>.



Diese von M. PASSERINI<sup>2)</sup> untersuchten Umsetzungen zählen zu den interessantesten Reaktionen der Isonitrile sowohl hinsichtlich des von R. H. BAKER<sup>3)</sup> postulierten Reaktionsmechanismus als auch bezüglich der vielfältigen Variationsmöglichkeiten<sup>4)</sup>.

Wir beobachteten, daß Isonitrile mit Aldehyden und Ketonen auch in Gegenwart von Aminen reagieren. Als Reaktionsprodukte resultieren substituierte  $\alpha$ -Amino-

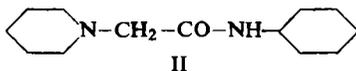
<sup>1)</sup> I. Mitteil.: I. UGI und R. MEYR, Chem. Ber. 93, 239 [1960].

<sup>2)</sup> Gazz. chim. ital. 53, 331, 410 [1923]; 54, 529 [1924]; 56, 826 [1926].

<sup>3)</sup> R. H. BAKER und A. H. SCHLESINGER, J. Amer. chem. Soc. 67, 1499 [1945]; R. H. BAKER und L. E. LINN, ebenda 70, 3721 [1948]; R. H. BAKER und D. STANONIS, ebenda 73, 699 [1951].

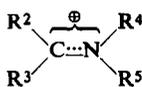
<sup>4)</sup> Über analoge Umsetzungen mit anderen Säurekomponenten als Carbonsäuren werden I. UGI und R. MEYR demnächst in dieser Zeitschrift berichten.

carbonsäureamide. Beispielsweise reagieren Formaldehyd, Piperidin und Cyclohexylisocyanid in Wasser/Methanol bei 0° innerhalb von 5 Min. unter Bildung von Piperidinoessigsäure-cyclohexylamid (II) in einer Ausbeute von 90% d. Th.

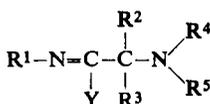


*N,N*-Diäthyl-glycin-[2.6-dimethyl-anilid]<sup>5)</sup>, *N*-Methyl-*N*-phenyl-glycin-cyclohexylamid,  $\alpha$ -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid sowie *n*-Butyliminodiessigsäure-bis-cyclohexylamid werden analog aus den entsprechenden Kondensationskomponenten gebildet.

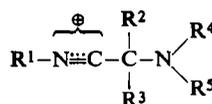
Als sehr fruchtbar und sicherlich auch richtig erwies sich die Arbeitshypothese, daß bei solchen Reaktionen sich aus Carbonylverbindung und Amin ein Immoniumion (III)<sup>5)</sup> bildet, das sich gemeinsam mit einem nucleophilen Teilchen an den „zweiwertigen Kohlenstoff“ des Isonitrils anlagert (Y = Wasser resp. Hydroxylion). Ob eine solche  $\alpha$ -Addition direkt erfolgt oder ob ein Nitriliumion (V) als weitere Zwischenstufe in Betracht zu ziehen ist, bedarf der Klärung durch weitere Untersuchungen.



III



IV



V

Führt man die Kondensation von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Aminen in Gegenwart zugesetzter nucleophiler Reaktionspartner wie Thiosulfat, Selenid Azid, Cyanat, Rhodanid, carbonsauren Salzen und analoger Verbindungen durch, so resultiert eine Vielfalt von Verbindungen, die durch Sekundärreaktionen aus Zwischenstufen des Typus IV entstehen<sup>6)</sup>. Die Art der Sekundärreaktionen wird durch das nucleophile Agens Y bestimmt. Bei Reaktionen mit Cyanat, Rhodanid und Carbonsäuren spielt auch die Natur des Amins eine entscheidende Rolle; Ammoniak und primäre Amine verhalten sich anders als sekundäre Amine.

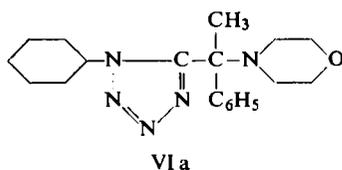
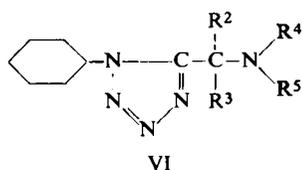
Da solche Kondensations-Reaktionen zwischen insgesamt vier (in Sonderfällen sogar mehr als vier) Komponenten stattfinden, ist die Zahl der Variationsmöglichkeiten sehr hoch. Bereits bei Verwendung von je zehn der vier Kondensations-Komponenten ergeben sich 10<sup>4</sup> Kombinationen. Es erscheint daher zweckmäßig, durch Untersuchungen an einfachen Systemen unter Konstanthaltung möglichst vieler Variabler die Grenzen und Möglichkeiten hinsichtlich der einzelnen Komponenten festzustellen.

Die Bildung von 1-Cyclohexyl-5-aminoalkyl-tetrazolen (VI) aus Cyclohexylisocyanid, Stickstoffwasserstoffsäure und Immoniumionen (III) erschien uns wegen der Stabilität und hohen Kristallisationstendenz der Tetrazolderivate (VI) für Untersuchungen über die Variation von Carbonyl- und Aminkomponenten besonders geeignet.

<sup>5)</sup> N. M. LÖFGREN, Ark. Kem. Mineralog. Geol., Ser. A 22, 18 [1946]; Dissertat. Univ. Stockholm 1948.

<sup>6)</sup> I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Angew. Chem. 72, 267 [1960].

Sehr reaktionsfähige Kombinationen von Aminen und Carbonylverbindungen, d. h. Kombinationen, die sich bei der MANNICH-Kondensation<sup>7)</sup> als reaktiv erweisen, reagieren mit Isonitrilen und Natriumazid bereits in wäßrig-organischen Lösungsmit-

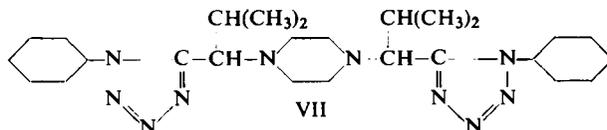


teln glatt unter Bildung von VI. Bei Umsetzungen mit Dialkyl- und Alkyl-arylketonen sowie bei Verwendung reaktionsträger Aminkomponenten<sup>8)</sup> verläuft die Reaktion nur in wasserfreien Medien in befriedigender Ausbeute (vgl. Tab. 1); wahrscheinlich ist dies auf eine günstigere Gleichgewichtslage bei der Bildung von III zurückzuführen.

Tab. 1. Darstellung von Tetrazolderivaten (VI) aus Cyclohexyl-isocyanid, Carbonylverbindungen, Aminen und Stickstoffwasserstoffsäure in Benzol/Methanol

Lfd. Nr. des Vers.-Teils	Carbonylverbindung	Amin	Tetrazolderivat Ausb. (% d. Th.)	Schmp. °C
7	$n\text{-C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CHO}$		90	107–109
9a)	$i\text{-C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CHO}$		71	147–148
10	$i\text{-C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CHO}$		87	282–285 (Zers.)
11b)	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHO}$		90	127–128
13	$\text{H}_3\text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$		93	128–129
14	$\text{H}_3\text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$		90	130–132
17a)	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$		50	213–215
18a)	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$		69	189–191

Mit Piperazin als bifunktionaler Aminkomponente und Isobutyraldehyd erfolgt durch doppelseitige Reaktion die Bildung von VII.



<sup>7)</sup> Vgl. E. R. ALEXANDER und E. J. UNDERHILL, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 4014 [1949]; S. V. LIEBERMANN und E. L. WAGNER, *J. org. Chemistry* **14**, 1001 [1949]; T. F. CUMMINGS und I. R. SHELTON, ebenda **25**, 419 [1960]. – S. a. Sammelref.: F. F. Blicke, *Org. Reactions*, Bd. I, S. 303, J. WILEY & Sons, Inc. New York 1942; H. HELLMANN und G. OPITZ, *Angew. Chem.* **68**, 265 [1956].

<sup>8)</sup> Über die Verwendung von Hydrazinderivaten als Aminkomponente werden I. UGI und F. BODESHEIM demnächst berichten.

Bei Verwendung reaktionsträger Kombinationen von Carbonyl- und Aminkomponenten dürfte wohl deren Kondensation für die Gesamtreaktion *RG*-bestimmend sein. Hierfür spricht die Beobachtung, daß Acetophenon, Morpholin, Cyclohexylisocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (je ca. 1 Mol/l in Benzol/Methanol; das Isonitril in ca. 5 Mol-% Unterschub, damit am Verschwinden des Geruchs das Ende der Reaktion zu erkennen ist) bei 20–25° im Laufe von drei Wochen unter Bildung von VIa reagieren (68 % d. Th. Rohausbeute), während das gleiche Produkt aus 1-Morpholino-1-phenyl-äthylen, Stickstoffwasserstoffsäure und Cyclohexylisocyanid bei 0–10° unter sonst gleichen Bedingungen in 10–15 Min. in 94-proz. Rohausbeute entsteht.

Tab. 2 erläutert die Umsetzung von Cyclohexylisocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure mit diversen Kondensationsprodukten VIII aus Carbonylverbindungen und Aminen.

Tab. 2. Darstellung von Tetrazolderivaten (VI) aus Cyclohexylisocyanid, Stickstoffwasserstoffsäure und Kondensationsprodukten VIII aus Carbonylverbindungen und Aminen

Lfd. Nr. des Vers.-Teils	VIII	Tetrazolderivat Ausb. *) (% d. Th.)	Schmp. °C
6 b)		92	115–116
8 a, b)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}\cdot\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	73 (53)	55–57
9 b)	$(\text{CH}_3)_2\text{C}\cdot\text{CH}\cdot\text{N}$	95	147–148
12 a, b)	$(\text{CH}_3)_2\text{C}\cdot\text{N}\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	82 (44)	62–63
15 a, b)		92 (68)	107–109
16		76	148–150
17 b)	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{N}$	86	213–215
18 b)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{C}-\text{N}$	87	189–191

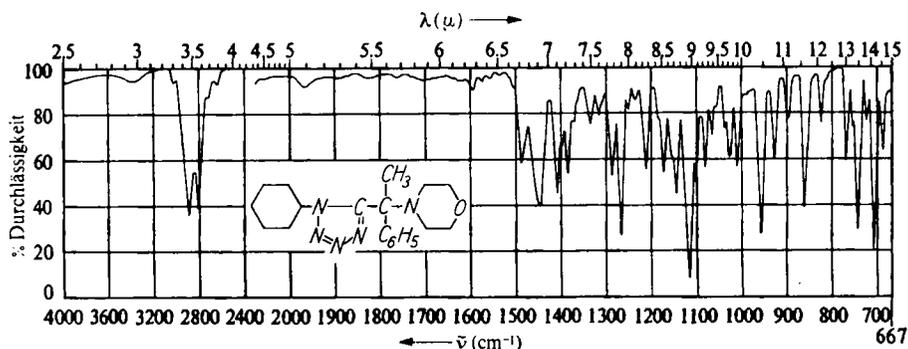
\*) Die in Klammern angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf Umsetzungen der Verbindungen VIII mit Cyclohexylisocyanid und Natriumazid bei  $p_{\text{H}}$  6–7 in Wasser/Aceton.

Die Tatsache, daß bei analogen Kondensationen mit dem besonders reaktionsträgen 2,6-Dimethyl-phenylisocyanid vergleichbare Ausbeuten erhalten werden, weist auf die Möglichkeit hin, die Ergebnisse mit Cyclohexylisocyanid auch auf andere Isonitrile zu übertragen.

Die IR-Spektren der Tetrazole VI zeigen keine für diese Gruppe von Verbindungen charakteristische Absorptionsbande, jedoch ist ihnen allen ein Fingerprintgebiet (700 bis 1400/cm) mit 20–35 scharfen Banden mittlerer Intensität gemeinsam, aus dem eine Gruppe von 3–5 intensiveren Banden bei 1075–1175/cm herausragt (s. Abbild.).

Neben einem bequemen Syntheseweg für 1-Alkyl-(bzw. Aryl-)5-aminoalkyltetrazole geht aus vorliegenden Untersuchungen die Kenntnis hervor, daß auch solche Kombinationen von Carbonylverbindungen und Aminen mit Isonitrilen und

nucleophilen Agenzien noch glatt reagieren, die bei der MANNICH-Kondensation<sup>7)</sup> und der STRECKER-Synthese<sup>9)</sup> versagen.



IR-Absorptionsspektrum von 1-Cyclohexyl-5-[1-morpholino-1-phenyl-äthyl]-tetrazol (VIa), KBr-Preßling

Herrn Prof. Dr. R. HUISGEN danken wir für hilfreiche Diskussionen. Dem FONDS DER CHEMIE und der DECHEMA schulden wir Dank für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen. Die A. B. ASTRA, die FARBENFABRIKEN BAYER AG und die SHELL DEVELOPMENT CORP. stellten dankenswerterweise einen Teil der Ausgangsmaterialien zur Verfügung.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Ausgangsmaterialien

Die verwendeten Isonitrile wurden durch Wasserabspaltung aus den entsprechenden Formamiden bereitet<sup>1)</sup>; Dipiperidinomethan<sup>10)</sup>, Formaldehyd-tert.-butylimid<sup>11)</sup>, Acetonisopropylimid<sup>12)</sup>, Isobutyraldehyd-n-propylimid<sup>13)</sup>, Cyclohexanon-n-butylimid<sup>12)</sup>, 1-Piperidino-2-methyl-propen-(1)<sup>14)</sup>, 1-Piperidino-cyclohexen-(1)<sup>14,15)</sup>, 1-Morpholino-1-phenyl-äthyl-<sup>15)</sup> und 2-Morpholino-1-phenyl-propen-(1)<sup>15)</sup> wurden nach (bzw. analog) Literaturvorschriften dargestellt.

### $\alpha$ -Amino-carbonsäureamide

1. Piperidinoessigsäure-cyclohexylamid (II): 2.55 g (30 mMol) Piperidin, 3.00 ccm 10 n HCl, 3.00 ccm 10 m Formaldehyd-Lösung und 5.00 ccm Methanol werden zusammengegeben und unter Eiskühlung im Laufe von 5 Min. mit 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Nach Ansäuern mit 20 ccm 2 n HCl werden Neutralstoffe durch dreimaliges Ausschütteln mit je 15 ccm Benzol entfernt. Die wäßr. Lösung wird mit 10 ccm 40-proz. Natronlauge

<sup>9)</sup> A. STRECKER, Liebigs Ann. Chem. **75**, 27 [1850]; **91**, 349 [1854]; Sammelref.: P. KURTZ, Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. **8**, S. 279, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952; T. WIELAND, R. MÜLLER, E. NIEMANN, L. BIRKOFER, A. SCHÖBERL, A. WAGNER und H. SÖLL, ebenda, Bd. **11/3**, S. 269 [1958].

<sup>10)</sup> E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 2586 [1898].

<sup>11)</sup> M. D. HURWITZ, Amer. Pat. 2 582 128 [1950]; C. A. **46**, 8146f [1952].

<sup>12)</sup> D. G. NORTON, V. E. HAURY, F. C. DAVIS, L. I. MITCHELL und S. A. BALLARD, J. org. Chemistry **19**, 1054 [1954].

<sup>13)</sup> K. N. CAMPBELL, A. H. SOMMERS und B. K. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc. **66**, 82 [1944].

<sup>14)</sup> C. MANNICH und H. DAVIDSEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2106 [1936].

<sup>15)</sup> S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. **90**, 2833 [1957].

versetzt und dreimal mit je 15 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit wasserfreiem Kaliumcarbonat engt man die vereinigten Methylenchloridlösungen ein. Der farblose Rückstand von 5.33 g (94% d. Th.) schmilzt bei 65–71°. Ausb. nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1:5) 5.05 g (89% d. Th.). Schmp. 73–74°.

$C_{13}H_{24}N_2O$  (224.4) Ber. C 69.60 H 10.79 N 12.49 Gef. C 69.48 H 10.82 N 12.26

2. *N,N*-Diäthyl-glycin-[2.6-dimethyl-anilid]<sup>5)</sup> wird aus 2.19 g (30 mMol) Diäthylamin, 3.00 ccm 10 *m* Formaldehyd-Lösung und 3.28 g (25 mMol) 2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid in 3.00 ccm 10 *n* HCl, 5 ccm Wasser und 10 ccm Aceton durch 100stdg. Stehenlassen bei 20–25° in 4.69 g (80% d. Th.) Ausb. erhalten. Schmp. 66–68°.

3. *N*-Methyl-*N*-phenyl-glycin-cyclohexylamid: Analog aus *N*-Methyl-aniltn, Formaldehyd und Cyclohexyl-isocyanid in 5 Stdn. bei 20°. Ausb. 41% d. Th. Schmp. 200–202°.

$C_{15}H_{22}N_2O$  (246.4) Ber. C 73.13 H 9.00 N 11.37 Gef. C 73.34 H 8.89 N 11.03

4.  $\alpha$ -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid: Analog aus Piperidin, Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid in 2 Tagen bei 20°. Ausb. 60% d. Th. Schmp. 170–172°.

$C_{16}H_{30}N_2O$  (266.4) Ber. C 72.13 H 11.35 N 10.51 Gef. C 71.94 H 11.45 N 10.42

5. *n*-Butyliminodiessigsäure-bis-cyclohexylamid: Analog aus *n*-Butylamin, Formaldehyd und Cyclohexyl-isocyanid in 24 Stdn. bei 20°. Ausb. 50% d. Th. Schmp. 120–121°.

$C_{20}H_{37}N_3O_2$  (351.5) Ber. C 68.34 H 10.60 N 11.95 Gef. C 68.66 H 10.49 N 11.75

### 5-Substituierte 1-Cyclohexyl-tetrazole

#### 6. 1-Cyclohexyl-5-piperidinomethyl-tetrazol

a) 2.55 g (30 mMol) Piperidin werden in 30 ccm Aceton gelöst und unter Eiskühlung und Rühren mit 3.0 ccm (30 mMol) 10 *m* wäbr. Formaldehyd-Lösung, 6.0 ccm (30 mMol) 5 *n* HCl, 1.95 g (30 mMol) Natriumazid in 15 ccm Wasser und zuletzt 2.73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Verlauf von 3 Min. auf 20° gebracht. Nach 30 Min. wird mit Kaliumcarbonat gesättigt. Dabei bilden sich 2 Schichten. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige noch dreimal mit je 15 ccm Aceton ausgeschüttelt. Die vereinigten Acetonlösungen werden mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt; der Rückstand wird auf dem Wasserbad bei 0.1 Torr von flüchtigen Verunreinigungen befreit. Rohausb. 5.83 g (94% d. Th.); Rohschmp. 111–114°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1:1) Schmp. 115–116°. Ausb. 5.62 g (91% d. Th.) farblose Nadeln.

$C_{13}H_{23}N_5$  (247.4) Ber. C 62.62 H 9.30 N 28.09 Gef. C 62.53 H 9.54 N 27.70

b) 4.26 g (25 mMol) Di-piperidino-methan und 2.18 g (20 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 5.0 ccm Methanol werden unter Eiskühlung mit 27.9 ccm (50 mMol) 7.7-proz. benzolischer Stickstoffwasserstoffsäure versetzt. Nach 10 Min. riecht das Reaktionsgemisch nicht mehr nach Isonitril. Es wird mit konz. Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt, die mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknete organische Phase eingeeengt und der Rückstand bei 0.01 Torr auf dem Wasserbad von flüchtigen Verunreinigungen befreit. Rohausb. 4.85 g (98% d. Th.), Rohschmp. 103–108°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1:2) Ausb. 4.53 g (92% d. Th.).

7. 1-Cyclohexyl-5-[1-[3-chlor-anilino]-butyl]-tetrazol: Aus 4.32 g (60 mMol) *n*-Butyraldehyd, 7.65 g (60 mMol) 3-Chlor-anilin, 10 ccm Methanol, 35.2 ccm (60 mMol) 7.3-proz. benzol. Stickstoffwasserstoffsäure und 5.99 g (55 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 1 Stde. bei 20°. Ausb. 16.52 g (90% d. Th.), Schmp. 107–109° (aus Benzol/Petroläther (1:1)).

$C_{17}H_{24}ClN_5$  (333.9) Ber. C 61.16 H 7.25 N 20.98 Gef. C 61.16 H 7.34 N 21.05

8. *1-Cyclohexyl-5-[1-n-propylamino-2-methyl-propyl]-tetrazol*

a) Aus 3.40 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd-n-propylimid*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 1.95 g (30 mMol) *Natriumazid* in 15 ccm Wasser, 40 ccm Aceton und 3.0 ccm (30 mMol) 10 *n* HCl in 18 Stdn. bei 20°. Ausb. 3.51 g (53% d. Th.) Schmp. 55–57° (aus Petroläther (30–40°)).

$C_{14}H_{27}N_5$  (265.4) Ber. C 63.36 H 10.26 N 26.39 Gef. C 63.34 H 10.33 N 26.36

b) Aus 3.40 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd-n-propylimid*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 20 ccm Methanol und 23.4 ccm (30 mMol) 5.5-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 30 Min. bei 20°. Rohausb. 6.49 g (98% d. Th.); Ausb. 4.86 g (73% d. Th.) nach Umkristallisieren aus Petroläther.

9. *1-Cyclohexyl-5-[1-piperidino-2-methyl-propyl]-tetrazol*

a) Aus 2.16 g (30 mMol) *Isobutyraldehyd*, 2.55 g (30 mMol) *Piperidin*, 1.95 g (30 mMol) *Natriumazid* in 15 ccm Wasser, 3.0 ccm (30 mMol) 10 *n* HCl, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 30 ccm Aceton in 30 Min. bei 20°. Rohausb. 5.79 g (79% d. Th.); Rohschmp. 144–147°; Schmp. 147–148° (aus Benzol/Cyclohexan (1:1)). Ausb. 5.23 g (71% d. Th.).

$C_{16}H_{29}N_5$  (291.5) Ber. C 65.94 H 10.03 N 24.03 Gef. C 65.63 H 10.19 N 23.94

b) Aus 3.48 g (25 mMol) *1-Piperidino-2-methyl-propen-(1)*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 5 ccm Methanol, 19.5 ccm (25 mMol) 5.5-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 15 Min. bei 0°. Ausb. 6.91 g (95% d. Th.).

10. *Piperazinderivat VII*: Die Umsetzung von *Piperazin* mit je 2 Moll. *Isobutyraldehyd*, *Stickstoffwasserstoffsäure* und *Cyclohexyl-isocyanid* zu *VII* in Chloroform/Methanol (10 Min., 0°) liefert eine Rohausbeute von 97% d. Th. (Rohschmp. 275–285°). Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Cyclohexan Schmp. 281–285° (Zers.). Ausb. 87% d. Th.

$C_{26}H_{46}N_{10}$  (498.7) Ber. C 62.61 H 9.29 N 28.09 Gef. C 62.58 H 9.11 N 28.25

11. *1-Cyclohexyl-5-[ $\alpha$ -piperidino-benzyl]-tetrazol*

a) Aus 3.18 g (30 mMol) *Benzaldehyd*, 2.55 g (30 mMol) *Piperidin*, 40 ccm Aceton, 1.95 g (30 mMol) *Natriumazid*, 20 ccm Wasser, 3.0 ccm (30 mMol) 10 *n* HCl und 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 20 Stdn. bei 20°. Ausb. 3.67 g (40% d. Th.) des *Hydrochlorids*. Schmp. 225–227° (Zers.) (aus Methanol). Schmp. der freien Base 127–128° (aus Petroläther (80 bis 110°)).

$C_{19}H_{27}N_5 \cdot HCl$  (361.9) Ber. C 63.06 H 7.80 N 19.35 Gef. C 62.99 H 7.69 N 19.00

b) Aus 3.18 g (30 mMol) *Benzaldehyd*, 2.55 g (30 mMol) *Piperidin*, 10 ccm Methanol, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 23.4 ccm (30 mMol) 5.5-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 3 Stdn. bei 20°. Ausb. 7.41 g (90% d. Th.). Schmp. 127–128°.

12. *1-Cyclohexyl-5-[ $\alpha$ -isopropylamino-isopropyl]-tetrazol*

a) Aus 2.97 g (30 mMol) *Aceton-isopropylimid*, 1.95 g (30 mMol) *Natriumazid*, 20 ccm Wasser, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 30 ccm Aceton und 3.0 ccm (30 mMol) 10 *n* HCl in 70 Stdn. bei 20°. Ausb. 2.76 g (44% d. Th.). Schmp. 62–62.5° (aus Petroläther (30–40°)). Schmp. des *Hydrochlorids* 171–172° (Zers.).

$C_{13}H_{25}N_5$  (251.4) Ber. C 62.11 H 10.02 N 27.86 Gef. C 62.16 H 9.85 N 28.41

b) Aus 2.97 g (30 mMol) *Aceton-isopropylimid*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 10 ccm Methanol und 17.6 ccm (30 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 15 Stdn. bei 20°. Rohausb. 5.81 g (93% d. Th.); Rohschmp. 53–57°. Schmp. 61–62° (aus Petroläther (40–60°)). Ausb. 5.18 g (82% d. Th.).

13. *1-Cyclohexyl-5-[ $\alpha$ -piperidino-isopropyl]-tetrazol*: Aus 2.55 g (30 mMol) *Piperidin*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 30 ccm *Aceton*, 10 ccm *Methanol* und 23.4 ccm (30 mMol) 5.5-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 120 Stdn. bei 20°. Rohausb. 6.91 g (99% d. Th.); Rohschmp. 125–128°. Schmp. 127–128° (aus Benzol/Petroläther (1:3)). Ausb. 6.46 g (93% d. Th.).

$C_{15}H_{27}N_5$  (277.4) Ber. C 64.95 H 9.81 N 25.25 Gef. C 65.23 H 9.58 N 25.03

14. *1-Cyclohexyl-5-[ $\alpha$ -(4-methoxy-anilino)-isopropyl]-tetrazol*: 2.77 g (22.5 mMol) *p-Anisidin*, 20 ccm *Aceton*, 17.6 ccm (30 mMol) 7.3-proz. benzolische *Stickstoffwasserstoffsäure*, 2.45 g (22.5 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 5 ccm *Methanol* läßt man 12 Tage bei 20° stehen. Rohausb. 7.10 g (100% d. Th.); Rohschmp. 124–128°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (2:1) Schmp. 130–132°. Ausb. 6.39 g (90% d. Th.).

$C_{17}H_{25}N_5O$  (315.4) Ber. C 64.73 H 7.99 N 22.20 Gef. C 64.92 H 8.34 N 22.05

15. *1-Cyclohexyl-5-[1-n-butylamino-cyclohexyl-(1)]-tetrazol*

a) Aus 4.60 g (30 mMol) *Cyclohexanon-n-butylimid*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 1.95 g (30 mMol) *Natriumazid* in 15 ccm *Wasser*, 30 ccm *Aceton* und 3.0 ccm (30 mMol) 10 n *HCl* in 12 Stdn. bei 20°. Rohausb. 5.98 g (78% d. Th.); Rohschmp. 89–96°. Schmp. 107–109° (aus Petroläther). Ausb. 5.21 g (68% d. Th.).

$C_{17}H_{31}N_5$  (305.5) Ber. C 66.62 H 10.20 N 22.85 Gef. C 66.93 H 10.42 N 22.81

b) Aus 4.60 g (30 mMol) *Cyclohexanon-n-butylimid*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 20 ccm *Methanol* und 23.4 ccm (30 mMol) 5.5-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 10 Min. bei 20°. Rohausb. 7.56 g (99% d. Th.); Rohschmp. 102–105°. Schmp. 107–109° (aus Petroläther). Ausb. 7.01 g (92% d. Th.).

16. *1-Cyclohexyl-5-[1-piperidino-cyclohexyl-(1)]-tetrazol*: Aus 4.96 g (30 mMol) *1-Piperidino-cyclohexen-(1)*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 10 ccm *Methanol* und 23.4 ccm (30 mMol) 5.5-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 10 Min. bei 0°. Rohausb. 7.70 g (97% d. Th.), glasig. Schmp. 149–150° (aus Petroläther). Ausb. 6.06 g (76% d. Th.).

$C_{18}H_{31}N_5$  (317.5) Ber. C 68.10 H 9.48 N 22.06 Gef. C 68.36 H 10.01 N 21.76

17. *1-Cyclohexyl-5-[1-morpholino-1-phenyl-äthyl]-tetrazol*

a) Aus 7.20 g (60 mMol) *Acetophenon*, 5.22 g (60 mMol) *Morpholin*, 5.99 g (55 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 45 ccm *Methanol* und 35.2 ccm (60 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure*. Im Verlauf von 3 Wochen (20–25°) scheiden sich große, rautenförmige Kristalle ab. Rohausb. 12.98 g (69% d. Th.). Schmp. 213–215° (aus Benzol). Ausb. 9.89 g (50% d. Th.).

$C_{19}H_{27}N_5O$  (341.5) Ber. C 66.84 H 7.97 N 20.50 Gef. C 67.22 H 7.95 N 20.63

b) Aus 3.31 g (17.5 mMol) *1-Morpholino-1-phenyl-äthylen* (Sdp.<sub>1</sub> 110–112°), 1.63 g (15 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 5 ccm *Methanol* und 10.3 ccm (17.5 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 15 Min. bei 0–10°. Rohausb. 4.82 g (94% d. Th.). Rohschmp. 195–205°. Nach Umkristallisieren aus Benzol Ausb. 4.43 g (86% d. Th.).

18. *1-Cyclohexyl-5-[ $\alpha$ -morpholino- $\beta$ -phenyl-isopropyl]-tetrazol*

a) Aus 4.02 g (30 mMol) *Methylbenzylketon*, 2.61 g (30 mMol) *Morpholin*, 20 ccm *Methanol*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und 17.6 ccm (30 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 72 Stdn. bei 20–25°. Rohausb. 8.57 g (97% d. Th.). Rohschmp. 150–178°. Schmp. 189–191° (aus Benzol/Petroläther (3:1)). Ausb. 6.11 g (69% d. Th.).

$C_{20}H_{29}N_5O$  (355.5) Ber. C 67.58 H 8.22 N 19.70 Gef. C 67.73 H 8.26 N 19.68

b) Aus 6.09 g (30 mMol) *2-Morpholino-1-phenyl-propen-(1)*, 2.73 g (25 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid*, 5 ccm Methanol und 17.6 ccm (30 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 5 Stdn. bei 10–20°. Rohausb. 8.39 g (95% d. Th.). Rohschmp. 185–189°. Schmp. 189–191° Ausb. 7.74 g (87% d. Th.).

#### *5-Substituierte 1-[2.6-Dimethyl-phenyl]-tetrazole*

19. *1-[2.6-Dimethyl-phenyl]-5-[tert.-butylaminomethyl]-tetrazol*: Aus 5.10 g (60 mMol) *Formaldehyd-tert.-butylimid*, 7.21 g (55 mMol) *2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid*, 30 ccm Methanol und 35.2 ccm (60 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 15 Stdn. bei 20°. Rohausb. 12.69 g (98% d. Th.). Rohschmp. 71–79°. Schmp. 79–81° (aus Benzol/Petroläther (1:5)). Ausb. 9.50 g (67% d. Th.).

$C_{14}H_{21}N_5$  (259.4) Ber. C 64.84 H 8.16 N 27.00 Gef. C 64.93 H 8.32 N 26.67

20. *1-[2.6-Dimethyl-phenyl]-5-[1-piperidino-2-methyl-propyl]-tetrazol*: Aus 4.32 g (60 mMol) *Isobutyraldehyd*, 5.10 g (60 mMol) *Piperidin*, 40 ccm Methanol, 6.56 g (50 mMol) *2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid* und 35.2 ccm (60 mMol) 7.3-proz. benzolischer *Stickstoffwasserstoffsäure* in 5 Stdn. bei 20°. Rohausb. 15.41 g (98% d. Th.). Rohschmp. 123–126°. Schmp. 126–127° (aus Benzol/Petroläther (1:2)). Ausb. 14.86 g (95% d. Th.).

$C_{18}H_{27}N_5$  (313.5) Ber. C 68.98 H 8.68 N 22.34 Gef. C 69.08 H 8.48 N 22.15

## RICHARD KUHN und URSULA BREYER

### Fluoren-dicarbonensäure-(1.9)

#### Ein Beitrag zur Theorie der Cyanhydrinsynthese

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg

(Eingegangen am 10. Oktober 1960)

Im Gegensatz zu Fluorenon addiert Fluorenon-carbonsäure-(1) spielend HCN. Das Cyanhydrin liefert nach saurer Verseifung die Hydroxydicarbonensäure, die sich mit Jod und rotem Phosphor in Eisessig zu Fluoren-dicarbonensäure-(1.9) (78% d. Th.) reduzieren läßt.

Die 1.9-Dicarbonensäure des Fluorens, die für das Studium der „Einebnung“ von 9-substituierten Fluorenen<sup>1)</sup> dienen sollte, ist bisher nur in geringer Ausbeute von R. KUHN und HANS FISCHER<sup>2)</sup> auf folgendem Weg erhalten worden: Fluorenon-carbonsäure-(1) → 9-Hydroxy- → 9-Brom- → 9-Cyan-fluoren-carbonsäure-(1) und saure Verseifung.

<sup>1)</sup> Vgl. dazu R. KUHN und U. BREYER, Chem. Ber. 94, 745 [1961], nachstehend.

<sup>2)</sup> Unveröffentlicht.