

IVAR UGI und RUDOLF MEYR

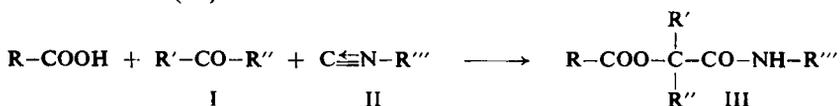
Isonitrile, V¹⁾Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini-Reaktion²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 2. Februar 1961)

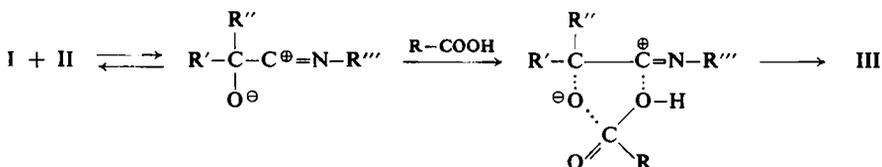
Isonitrile reagieren mit Aldehyden und Ketonen in Gegenwart von Stickstoffwasserstoffsäure oder Aluminiumazid unter Bildung von 1.5-disubstituierten Tetrazolen (VI).

In der Umsetzung von Carbonylverbindungen und Carbonsäuren mit Isonitrilen fand M. PASSERINI³⁾ eine elegante und allgemein anwendbare Synthese für Acyloxy-carbonsäureamide (III).

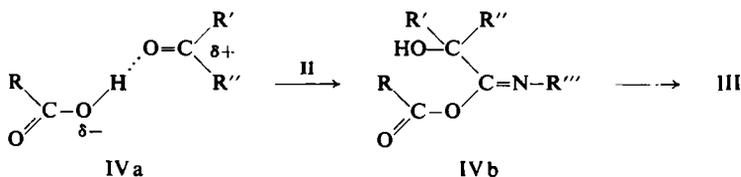


M. PASSERINI³⁾ nahm eine primäre Addition der Carbonsäure an I zu einer halbacetalartigen Zwischenstufe an.

R. H. BAKER und D. STANONIS⁴⁾ gelangten auf Grund kinetischer Untersuchungen zu einem zweistufigen Mechanismus, bei dem die zweite Stufe *RG*-bestimmend ist.



Ein anderer Mechanismus, der den experimentellen Ergebnissen von M. PASSERINI³⁾ sowie von R. H. BAKER und D. STANONIS⁴⁾ gleichermaßen gerecht wird, erscheint uns wahrscheinlicher.



Im Wasserstoffbrückenaddukt⁵⁾ IV a aus Carbonsäure und Carbonylverbindung ist sowohl die elektrophile Reaktivität der Carbonylverbindung als auch der nucleophile Charakter des

1) IV. Mittell.: I. UGI und F. BODESHEIM, Chem. Ber. **94**, 1157 [1961].

2) R. MEYR, Dissertat. Univ. München 1961.

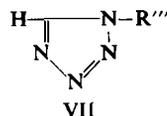
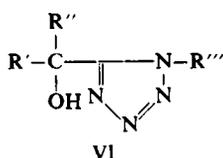
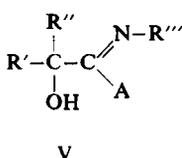
3) M. PASSERINI, Gazz. chim. ital. **61**, 964 [1931], und vorangehende Arbeiten.

4) R. H. BAKER und D. STANONIS, J. Amer. chem. Soc. **73**, 699 [1951].

5) Sammelref.: H. HOYER, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **49**, 97 [1943]; G. BRIEGLEB, ebenda **50**, 35 [1944].

Carboxyls verstärkt. Aus IVa und dem Isonitril entsteht durch α -Addition das Zwischenprodukt IVb. Die durch Zugehörigkeit zu einem Iminoanhydrid-System sehr reaktive Acylgruppe in IVb wird unter Durchlaufen eines fünfgliedrigen Ringes auf das Hydroxyl übertragen.

Diese Vorstellungen über den Ablauf der Passerini-Reaktion weisen auf die Möglichkeit hin, außer Carbonsäuren auch andere geeignete Säuren HA mit Carbonylverbindungen und Isonitrilen zur Reaktion zu bringen, wobei instabile Zwischenprodukte des Typus V zu erwarten sind.



Wir wählten Säurekomponenten HA, aus denen Zwischenprodukte (V) entstehen können, die mit einiger Wahrscheinlichkeit durch Acylübertragung, Ringschluß oder Umlagerung zu stabilen Produkten weiterreagieren (Stickstoffwasserstoffsäure, Cyansäure, Rhodanwasserstoffsäure, Thioessigsäure, Monophenyl-phosphorsäure und Pikrinsäure). Nur mit Stickstoffwasserstoffsäure konnten Reaktionen der erwarteten Art erzielt werden. Mit aliphatischen Aldehyden und Isonitrilen reagiert sie glatt unter Bildung von 1.5-disubstituierten Tetrazolen (VI). Aromatische Aldehyde sowie Ketone erweisen sich für solche Synthesen bereits als zu reaktionsträge. Die konkurrierende Bildung monosubstituierter Tetrazole (VII)⁶⁾ aus II allein wird nämlich zur Hauptreaktion (Tab. 1).

Tab. 1. Darstellung von 1.5-disubstituierten Tetrazolen aus Isonitrilen, Carbonylverbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure

Lfd. Nr. des Vers.- Teils	Carbonylverbindung I		Isonitril II R'''	Tetrazol VI	
	R'	R''		Ausb. (% d. Th.)	Schmp.
1	H-	H-	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	36	114—115°
2	CCl ₃ -	H-	C ₆ H ₁₁ -	69	170—171°
3	CCl ₃ -	H-	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	71	171—173°
4	CCl ₃ -	H-	4-(C ₂ H ₅) ₂ N·C ₆ H ₄ -	95	159.5—161°
5	CH(CH ₃) ₂ -	H-	C ₆ H ₁₁ -	85	97—99°
6a	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₆ H ₁₁ -	32	116.5—118°
7a	C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₁₁ -	7	107.5—108.5°

Für die Synthese von VI kann statt Stickstoffwasserstoffsäure Aluminiumazid eingesetzt werden. Als Lewis-Säure ist Aluminiumazid befähigt, mit Carbonylverbindungen Komplexe zu bilden, die sowohl Zentren ausgeprägter elektrophiler als auch nucleophiler Reaktivität enthalten. Da Aluminiumazid mit Isonitrilen in Abwesenheit von Carbonylverbindungen unter den gewählten Bedingungen nicht reagiert, gelingt auf diese Weise auch die Umsetzung reaktionsträger Carbonylverbindungen zu den Tetrazolen VI (Tab. 2).

⁶⁾ E. OLIVERI-MANDALÁ und B. ALAGNA, Gazz. chim. ital. **40**, 442 [1910].

Tab. 2. Darstellung von 1.5 disubstituierten Tetrazolen (VI) aus Isonitrilen, Carbonylverbindungen und Aluminiumazid

Lfd. Nr. des Vers.- Teils	Carbonylverbindung I		Isonitril II R'''	Tetrazol VI	
	R'	R''		Ausb. (% d. Th.)	Schmp.
6b	CH ₃ -	CH ₃ -	C ₆ H ₁₁ -	80	116.5–118°
7b	C ₆ H ₅ -	H-	C ₆ H ₁₁ -	86	107.5–108.5°
8	(CH ₃) ₂ N·CH ₂ ·C(CH ₃) ₂ -	H-	C ₆ H ₅ ·CH ₂ -	82	100.5–101.5°
9	(CH ₃) ₂ N·CH ₂ ·C(CH ₃) ₂ -	H-	2.6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	81	123–124°
10	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	C ₆ H ₁₁ -	68	181–182°

Gemeinsames Merkmal der Infrarotspektren der Tetrazole VI ist eine Hydroxylbande bei ca. 3300/cm und ein Fingerprint-Gebiet (1500–700/cm) mit 20–30 schmalen Banden mittlerer Intensität⁷⁾.

Aluminiumcyanat, Zinkrhodanid⁸⁾ und Siliciumrhodanid⁹⁾ lassen sich nicht analog dem Aluminiumazid mit Carbonylverbindungen und Isonitrilen umsetzen.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Förderung der Untersuchungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Isonitrile*¹⁰⁾; *Stickstoffwasserstoffsäure* in Benzol oder Chloroform¹¹⁾; Aluminiumazid^{12,13)}; die von uns verwendete 0.33 m Lösung wurde bei 30–35° aufbewahrt, da bei niedrigeren Temperaturen ein Teil des Aluminiumazids auskristallisiert. Analog läßt sich aus Kaliumcyanat und Aluminiumchlorid eine ca. 0.3 m Aluminiumcyanat-Lösung erhalten.

Umsetzungen von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure

1. *1-[2.6-Dimethyl-phenyl]-5-hydroxymethyl-tetrazol*: 40 ccm (68 mMol) einer 7.3-proz. *Stickstoffwasserstoffsäure* in Chloroform werden mit 4 ccm 40-proz. *Formalin* versetzt. Nach Zugabe von 30 ccm Tetrahydrofuran resultiert eine homogene Lösung, die mit 6.56 g (50 mMol) *2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid* versetzt und 8 Wochen stehengelassen wird. Nach Einengen bei ca. 20° bleiben 10.21 g eines gelben, von Kristallen durchsetzten Harzes zurück, aus dem durch Anreiben mit Äther und Umkristallisieren aus Benzol 3.72 g (36% d. Th.) farbll. Kristalle vom Schmp. 114–115° erhalten werden.

C₁₀H₁₂N₄O (204.2) Ber. C 58.81 H 5.92 N 27.43 Gef. C 58.96 H 5.65 N 27.81

2. *1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2.2.2-trichlor-äthyl]-tetrazol*: 40 ccm (68 mMol) 7.3-proz. *Stickstoffwasserstoffsäure* in Chloroform werden mit 7.37 g (50 mMol) wasserfreiem *Chloral* versetzt. Unter Eiskühlung läßt man 5.45 g (50 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* rasch zutropfen und engt nach 1 Stde. ein. Rohausb. 13.67 g (91% d. Th.) mit Roh-Schmp. 129–151°. Schmp. nach Umlösen aus Benzol 170–171° (10.27 g, 69% d. Th.).

C₉H₁₃Cl₃N₄O (299.6) Ber. C 36.08 H 4.37 N 18.70 Gef. C 35.83 H 4.08 N 18.72

7) I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. **94**, 734 [1961].

8) G. SPACU und P. VOICHESCU, Z. anorg. allg. Chem. **227**, 129 [1936].

9) J. E. REYNOLDS, J. chem. Soc. [London] **87**, 397 [1906].

10) I. UGI und R. MEYER, Chem. Ber. **93**, 239 [1960].

11) H. WOLFF, Org. Reactions **3**, 327 [1946], J. Wiley & Sons, Inc. New York.

12) E. WIBERG und H. MICHAUD, Z. Naturforsch. **9b**, 495 [1954].

13) R. HUISGEN und I. UGI, Chem. Ber. **90**, 2914 [1957].

3. *1-[2.6-Dimethyl-phenyl]-5-[1-hydroxy-2.2.2-trichlor-äthyl]-tetrazol*: 40 ccm (78 mMol) 8.4-proz. benzolische *Stickstoffwasserstoffsäure*, 7.37 g (50 mMol) wasserfreies *Chloral* und 6.56 g (50 mMol) *2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid* werden unter Eiskühlung zusammengegeben. Nach 6 Tagen wird das auskristallisierte Reaktionsprodukt abgesaugt: 11.48 g (71% d. Th.) mit Roh-Schmp. 168–172°. Nach Umlösen aus Benzol Schmp. 171–173° (10.42 g, 65% d. Th.).

$C_{11}H_{11}Cl_3N_4O$ (321.6) Ber. C 41.08 H 3.45 N 17.42 Gef. C 41.19 H 3.61 N 17.43

4. *1-[4-Diäthylamino-phenyl]-5-[1-hydroxy-2.2.2-trichlor-äthyl]-tetrazol*: Unter Eiskühlung werden 40 ccm (68 mMol) 7.3-proz. *Stickstoffwasserstoffsäure* in Chloroform, 7.37 g (50 mMol) wasserfreies *Chloral* und 8.71 g (50 mMol) *p-Diäthylamino-phenyl-isocyanid* vereinigt. Roh-Ausb. 17.27 g (95% d. Th.) mit Roh-Schmp. 158–160°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Alkohol Schmp. 159.5–161°.

$C_{13}H_{16}Cl_3N_5O$ (364.7) Ber. C 42.82 H 4.28 N 19.21 Gef. C 43.08 H 4.38 N 19.46

5. *1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-2-methyl-propyl]-tetrazol*: Man versetzt 40 ccm (68 mMol) 7.3-proz. *Stickstoffwasserstoffsäure* in Chloroform mit 4.33 g (60 mMol) frisch destilliertem *Isobutyraldehyd* und läßt unter Eiskühlung und Umschütteln rasch 5.45 g (50 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* zutropfen. Nach dreitägigem Aufbewahren bei 20° erhält man durch Einengen 10.80 g (97% d. Th.) farbl. Nadeln vom Schmp. 83–94°. Nach Umkristallisieren aus Cyclohexan Schmp. 97–99° (9.54 g, 85% d. Th.).

$C_{11}H_{20}N_4O$ (224.3) Ber. C 58.90 H 8.99 N 24.98 Gef. C 58.88 H 8.85 N 25.16

Die Versuche 6a und 7a (Tab. 1.) werden analog 5 durchgeführt.

Umsetzungen von Isonitrilen mit Carbonylverbindungen und Aluminiumazid

6b. *1-Cyclohexyl-5-[α -hydroxy-isopropyl]-tetrazol*: 80 ccm (27 mMol) 0.33 *m Aluminiumazid* in Tetrahydrofuran werden mit 10 ccm trockenem *Aceton* und 5.45 g (50 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* versetzt. Nach viertägigem Aufbewahren bei 20° wird das Reaktionsgemisch in 60 ccm 15-proz. Natronlauge gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man 10.15 g (96% d. Th.) farblose Nadeln vom Roh-Schmp. 110.5–116°, die nach Umkristallisieren aus Benzol (8.41 g, 80% d. Th.) bei 116.5–118° schmelzen.

$C_{10}H_{18}N_4O$ (210.3) Ber. C 57.12 H 8.63 N 26.65 Gef. C 57.04 H 8.76 N 26.71

7b. *1-Cyclohexyl-5-[α -hydroxy-benzyl]-tetrazol*: 80 ccm (27 mMol) 0.33 *m Aluminiumazid* in Tetrahydrofuran werden mit 6.36 g (60 mMol) frisch dest. *Benzaldehyd*, 5.45 g (50 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* und drei Tropfen Borfluorid-ätherat versetzt. Nach 3 Tagen wird wie bei 6b. aufgearbeitet: 12.14 g (94% d. Th.) vom Roh-Schmp. 101–104°, die nach Umlösen aus Benzol/Cyclohexan bei 107.5–108.5° schmelzen (11.14 g, 86% d. Th.).

$C_{14}H_{18}N_4O$ (258.3) Ber. C 65.09 H 7.02 N 21.69 Gef. C 65.29 H 7.03 N 22.02

8. *1-Benzyl-5-[1-hydroxy-2.2-dimethyl-3-dimethylamino-propyl]-tetrazol*: 8.28 g (50 mMol) *Dimethylamino-pivalinaldehyd-hydrochlorid* werden in 30 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit 80 ccm (27 mMol) 0.33 *m Aluminiumazid* in Tetrahydrofuran und 5.86 g (50 mMol) *Benzyl-isocyanid* versetzt. Die Aufarbeitung nach 2 Tagen ergibt 14.06 g Rohprodukt. Ausb. 11.88 g (82% d. Th.) vom Schmp. 100.5–101.5° (aus Benzol/Cyclohexan).

$C_{15}H_{23}N_5O$ (289.4) Ber. C 62.26 H 8.01 N 24.20 Gef. C 62.60 H 8.28 N 24.02

9. *1-[2.6-Dimethyl-phenyl]-5-[1-hydroxy-2.2-dimethyl-3-dimethylamino-propyl]-tetrazol*: 8.28 g (50 mMol) *Dimethylamino-pivalinaldehyd-hydrochlorid* werden in 30 ccm trockenem

Chloroform mit 80 ccm 0.33 *m* Aluminiumazid (27 mMol) in Tetrahydrofuran und 6.56 g (50 mMol) 2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid umgesetzt. Nach 10 Tagen wird aufgearbeitet. 14.56 g (96% d. Th.) mit Roh-Schmp. 109–118° werden aus Benzol/Cyclohexan umgelöst: 12.28 g vom Schmp. 123–124° (81% d. Th.).

$C_{16}H_{25}N_5O$ (303.4) Ber. C 63.33 H 8.25 N 23.08 Gef. C 63.25 H 8.25 N 23.30

10. 1-Cyclohexyl-5-[1-hydroxy-1-phenyl-äthyl]-tetrazol: 80 ccm (27 mMol) 0.33 *m* Aluminiumazid in Tetrahydrofuran werden mit 6.61 g (55 mMol) Acetophenon, 5.45 g (50 mMol) Cyclohexyl-isocyanid und drei Tropfen Borfluorid-ätherat versetzt. Nach 2 Wochen wird analog 6b. aufgearbeitet und aus Benzol umkristallisiert: 9.26 g (68% d. Th.) vom Schmp. 181–182°.

$C_{15}H_{20}N_4O$ (272.4) Ber. C 66.15 H 7.42 N 20.57 Gef. C 66.31 H 7.62 N 20.89

IVAR UGI und KARL ROSENDAHL

Isonitrile, VI¹⁾

Umsetzungen von Isonitrilen mit Ketenen

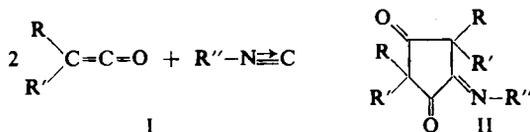
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 2. Februar 1961)

Isonitrile reagieren mit 2 Moll. eines Ketens unter Bildung von Derivaten des Cyclopentantrions-(1.2.4); in Gegenwart von Carbonsäuren bilden sich α,γ -Diketo-carbonsäureamide.

Ketene sind befähigt vielfältige Reaktionen einzugehen, bei denen sie meist die Rolle eines elektrophilen Reaktionsteilnehmers spielen. In Anbetracht der überwiegend nucleophilen Eigenschaften von Isonitrilen ist zu erwarten, daß sie mit Ketenen reagieren.

Diphenylketen setzt sich mit Isonitrilen bereits bei -20° unmeßbar rasch im Verhältnis 2:1 um; u. a. wurden so die Verbindungen II, a–e (Tab. 1), erhalten.



Da aus Carbonsäurechloriden mit H am α -Kohlenstoff durch Einwirkung tertiärer Amine Ketene entstehen²⁾, setzten wir einige Carbonsäurechloride mit Isonitrilen und Triäthylamin um. Aus Phenyl-acetylchlorid und einigen seiner Kernsubstitutions-

¹⁾ V. Mittel.: I. UGI und R. MEYER, Chem. Ber. **94**, 2229 [1961]. vorstehend.

²⁾ H. STAUDINGER, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 1148 [1907].