

IVAR UGI und UWE FETZER

Isonitrile, VII¹⁾Die Reaktion von Cyclohexyl-isocyanid mit Phenylmagnesiumbromid²⁾

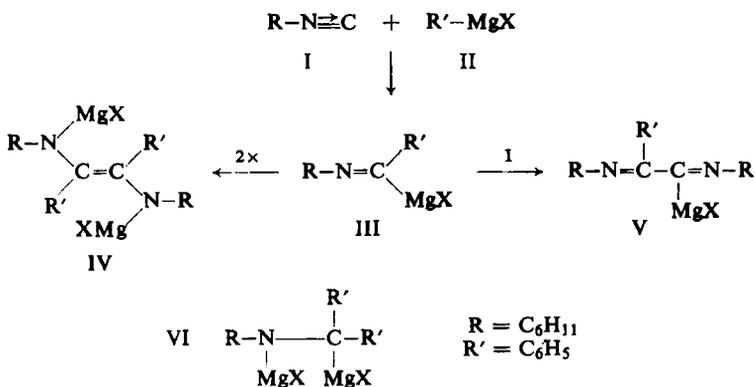
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 10. Februar 1961)

Aus Cyclohexyl-isocyanid und Phenylmagnesiumbromid bildet sich durch nucleophile α -Addition zunächst α -Cyclohexylimino-benzylmagnesiumbromid (III), das zum größten Teil unter Dimerisierung (zu IV) weiterreagiert. Durch nachfolgende Redoxreaktionen und Hydrolyse entstehen daraus die isolierten Hauptprodukte Benzil-bis-cyclohexylimid, 1,2-Diphenyl-2-cyclohexylamino-äthanon-(1)-cyclohexylimid, 1,2-Diphenyl-1,2-bis-cyclohexylamino-äthan und Bisbenzyl.

Isonitrile reagieren mit Grignard-Verbindungen unter Bildung dunkler Harze, aus denen bisher nur geringe Mengen definierter Produkte isoliert werden konnten.

Durch saure Hydrolyse von Harzen aus der Umsetzung von Methylisocyanid mit Phenylmagnesiumbromid erhielten F. SACHS und H. LOEVY³⁾ Benzaldehyd. Bei der Nacharbeitung dieses Versuchs fanden H. GILMAN und L. C. HECKERT⁴⁾ nur Spuren von Benzaldehyd. Die von ihnen ebenfalls untersuchte Reaktion zwischen Phenylmagnesiumbromid und Äthylisocyanid führte zu keinen definierten Produkten. Die Umsetzung von tert.-Butylisocyanid mit Phenylmagnesiumbromid lieferte Triphenylcarbinol (24% d. Th.) sowie etwas Benzamid und Benzophenon. Aus *p*-Tolylisocyanid und Phenylmagnesiumbromid bildete sich ein dunkles Harz, aus dem durch saure Hydrolyse eine kleine Menge *p*-Toluidin entstand.



1) VI. Mitteil.: I. UGI und K. ROSENDAHL, Chem. Ber. 94, 2233 [1961], vorstehend.

2) U. FETZER, Diplom-Arbeit, Univ. München 1959.

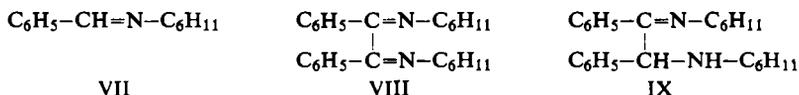
3) Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 874 [1904].

4) Bull. Soc. chim. France (4) 43, 224 [1928].

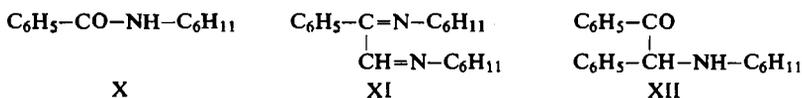
Nimmt man an, daß Isonitrile mit Grignard-Verbindungen analog dem strukturell eng verwandten Kohlenmonoxyd⁵⁾ reagieren, so läßt sich eine primäre α -Addition zu III und anschließende Dimerisierung zu IV voraussehen. Ferner erscheint die Bildung von V aus I und III möglich.

Hingegen kommt eine Reaktion von II und III zu VI nicht in Betracht, da C=N-Doppelbindungen wenig Neigung zeigen, Grignard-Verbindungen zu addieren, insbesondere, wenn die Reaktion zu Produkten führt, in denen benachbarte Atome gleiche Ladungen tragen⁵⁾.

Läßt man Cyclohexyl-isocyanid und Phenylmagnesiumbromid im Molverhältnis 1:1 in ätherischer Lösung bei -10° eine Stde. reagieren und hydrolysiert anschließend mit wäßrigem Ammoniumchlorid, so sind 1.5% d. Th. Benzalcyclohexylamin (VII), Derivate anderer Carbonyl-Verbindungen jedoch nicht, nachweisbar. Man darf vermuten, daß sich die Grignard-Verbindung in erwarteter Weise an das Isonitril anlagert und daß die Sekundär-Reaktionen des Addukts III nicht rascher verlaufen als dessen Bildung.

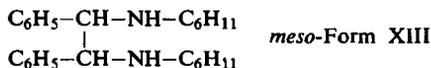


Bei der 40stdg. Reaktion bei 20° und anschließenden schonenden Hydrolyse entsteht aus den gleichen Komponenten ein kompliziertes Gemisch von Reaktionsprodukten, dessen Hauptbestandteile VIII (40% d. Th.) und IX (24% d. Th.) sind. Daneben findet man kleine Mengen an VII, X, XI sowie einer bei $119-119.5^\circ$ schmelzenden Verbindung, deren Konstitution nicht aufgeklärt werden konnte.



Wird das Reaktionsgemisch statt mit Ammoniumchloridlösung mit verdünnter Essigsäure hydrolysiert, so isoliert man außerdem XII.

Mit einem großen Überschuß an Phenylmagnesiumbromid reagiert Cyclohexylisocyanid vornehmlich unter Bildung von Bibenzyl, daneben entstehen VIII, IX und XIII.



Die Zusammensetzung der Produktgemische lehrt, daß die eingangs diskutierten Vorstellungen über den Reaktionsablauf zutreffen. VII, IX, XI und XII sind nämlich direkte Hydrolyseprodukte von III-V; VIII, X und XIII sowie Bibenzyl sind aus IV durch Redoxreaktionen vor oder während der Aufarbeitung hervorgegangen. Der Nachweis von VII — auch nach langen Reaktionszeiten — deutet auf ein Gleichgewicht $2 \text{ III} \rightleftharpoons \text{IV}$ hin.

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

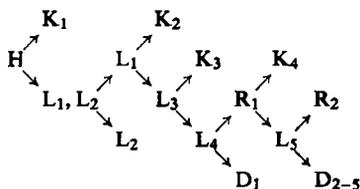
⁵⁾ Sammelref.: M. S. KHARASCH und O. REINMUTH, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, S. 910, 1208, Prentice Hall Inc., New York 1954.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid und Phenylmagnesiumbromid im Molverhältnis 1:1

a) bei -10° : Aus 7.85 g (50 mMol) Brombenzol, 1.22 g (50 mg-Atome) Magnesium und 35 ccm über Natrium getrocknetem Äther wird unter strömendem Lampenstickstoff eine *Phenylmagnesiumbromid*-Lösung dargestellt. Bei -10° läßt man unter Rühren im Laufe einer halben Stde. 5.45 g (50 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 10 ccm trockenem Äther zutropfen. Nach einer weiteren halben Stde. scheidet sich aus der hellbraunen Lösung ein schwarz-braunes Öl ab. Das Reaktionsgemisch wird nun in 150 ccm eiskalte 3 *m* Ammoniumchlorid-Lösung eingegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und i. Vak. eingeengt. Den Rückstand löst man in 25 ccm Methanol, gibt 1.00 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 0.6 ccm konz. Schwefelsäure und 25 ccm Methanol zu und erwärmt $\frac{1}{2}$ Stde. auf $50-60^{\circ}$. Nach Abkühlen auf 20° werden 217 mg orangefarbenes 2.4-Dinitro-phenylhydrazon (1.5% d. Th.) abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert; Schmp. $236-237^{\circ}$. Identifizierung als *Benzaldehyd-2.4-dinitro-phenylhydrazon* durch Misch-Schmp. mit einer authent. Probe. Die isolierte Fraktion enthält keine 2.4-Dinitro-phenylhydrazone anderer Carbonylverbindungen.

b) bei $20-25^{\circ}$: Aus 35.5 g (0.25 Mol) Brombenzol, 6.10 g (0.25 g-Atome) Magnesium und 175 ccm absol. Äther bereitet man eine *Phenylmagnesiumbromid*-Lösung. Die siedende Lösung wird im Laufe einer Stde. unter Lampenstickstoff mit 27.3 g (0.25 Mol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 25 ccm Äther versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Sauerstoff-Ausschluß 36 Stdn. bei $20-25^{\circ}$ stehen und gießt anschließend in 500 ccm gesättigte, mit Eisstückchen versetzte Ammoniumchlorid-Lösung ein. Dabei scheidet sich ein hellgelber Kristallbrei ab. Die weitere Aufarbeitung des Ansatzes (H) wird nach folgendem Schema durchgeführt:



Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt (K_1), dreimal mit je 25 ccm eiskaltem Äther gewaschen und i. Vak. getrocknet: 21.5 g (46% d. Th.) mit Roh-Schmp. $118-123^{\circ}$. 1.00 g K_1 wird in 50 ccm Benzol gelöst und über Aluminiumoxyd („Woelm“ neutral, Akt.-Stufe I) filtriert. Durch Einengen des Filtrats und Umkristallisieren aus Äthanol werden 848 mg farbloser Kristalle des *Benzil-bis-cyclohexylimids* (VIII) vom Schmp. $126-127^{\circ}$ erhalten.

$C_{26}H_{32}N_2$ (372.6) Ber. C 83.82 H 8.66 N 7.52 Gef. C 83.01 H 8.13 N 7.80

Aus VIII wird ein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. $187-188^{\circ}$ erhalten, das laut Misch-Schmp. mit einer authent. Probe von Benzil-bis-2.4-dinitrophenylhydrazon identisch ist. Mit 2*n* H_2SO_4 gibt VIII 93% Benzil und 61% Cyclohexylamin (isoliert als Cyclohexylbenzamid). Die katalytische Hydrierung von VIII (Raney-Nickel in Methanol, 120° , 140 at Wasserstoffdruck, 2 Stdn.) liefert 33% *meso-1.2-Diphenyl-1.2-bis-cyclohexylamino-äthan* (XIII)⁶, 40% Cyclohexylamin und 56% *Bibenzyl*.

Das Filtrat L_1, L_2 wird im Scheidetrichter getrennt. Die wäßrige Phase L_2 wird zweimal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die vereinigte äther. Lösung (L_1) versetzt man nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat mit 100 ccm Petroläther ($30-40^{\circ}$). Nach 4stdg.

⁶ W. STÜHMER und G. MESSWARB, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **286**, 19 [1953].

Aufbewahren bei -70° saugt man die abgeschiedenen Kristalle (K_2) auf einer Kühlnutsche ab und wäscht dreimal mit je 15 ccm Äther von ca. -70° nach. 7.72 g (16.5% d. Th.) mit Schmp. $89-99^{\circ}$. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmelzen die farblosen groben Prismen des 1,2-Diphenyl-2-cyclohexylamino-äthanon-(1)-cyclohexylimids (IX) bei $105-106^{\circ}$.

$C_{26}H_{34}N_2$ (374.6) Ber. C 83.37 H 9.15 N 7.48 Gef. C 83.67 H 9.31 N 7.39

Die katalytische Hydrierung von IX in Gegenwart von Palladium/Bariumsulfat in Methanol bei 20° unter Normaldruck liefert 98% d. Th. XIII vom Schmp. $135-139^{\circ}$, identifiziert durch Misch-Schmp. mit einer authent. Probe. Bei der Mikrohydrierung⁷⁾ in Methanol in Gegenwart von Platinoxid nimmt IX 1.09 Mol Wasserstoff auf.

Die wäßrige Lösung (L_2) äthert man nach Sättigen mit Natriumsulfat aus. Der äther. Auszug wird eingeeengt, der Rückstand nach SCHOTTEN-BAUMANN benzooyliert. Es werden 28.5 mg Cyclohexyl-benzamid vom Schmp. $145-147^{\circ}$ erhalten.

Das Filtrat L_3 wird i. Vak. auf 30 ccm eingeeengt. Nach 3stdg. Aufbewahren bei 0° scheiden sich farblose Nadeln (K_3) ab, die abgesaugt und mit kaltem Petroläther gewaschen werden: 1.08 g (2.2% d. Th.) mit Schmp. $148-149^{\circ}$. Laut Misch-Schmp. liegt Cyclohexyl-benzamid vor. Die Mutterlauge L_4 verdünnt man mit Petroläther ($30-40^{\circ}$) auf 50.00 ccm. Der Gehalt dieser Lösung an Cyclohexyl-isocyanid wird durch quantitative IR-Analyse ermittelt (Schichtdicke 0.10 mm, Messung der IR-Extinktion bei $2150-2250/\text{cm}$ mit Hilfe des Perkin-Elmer-Infrarotspektrophotometers, Modell 21). Die Gesamtmenge an Cyclohexyl-isocyanid beträgt 3.73 g, 14% der eingesetzten Menge. Das verdünnte Filtrat L_4 wird i. Vak. bei 20° eingeeengt. Aus dem Rückstand entfernt man die flüchtigen Anteile (D_1) durch Destillation i. Hochvak. (Badtemperatur $40^{\circ}/0.001$ Torr). Es bleiben 10.46 g eines dunklen Harzes (R_1) zurück. Dieses löst man in 10 ccm heißem Methanol. Nach 24stdg. Stehenlassen bei 20° scheidet sich eine gelbliche Kristallmasse (K_4) ab, die unter der Mutterlauge zerrieben, abgesaugt und mit kleinen Portionen kalten Methanols gewaschen wird: 3.55 g (7.6% d. Th.) vom Schmp. $86-91^{\circ}$ (identisch mit IX). Durch Einengen der Mutterlauge L_5 werden 6.47 g eines dunklen Harzes erhalten, das durch Destillation bei 0.001 Torr in die Destillate D_{2-5} und 2.43¹g eines dunklen, spröden Rückstands (R_2) aufgetrennt wird.

D_2 (Badtemperatur $80-130^{\circ}$): 972 mg farblose Kristalle mit Schmp. $63-65^{\circ}$; laut Misch-Schmp. Biphenyl.

D_3 (Badtemperatur $130-175^{\circ}$): 1.23 g einer gelblichen Kristallmasse. Durch Umkristallisieren aus Petroläther lassen sich 0.91 g (1.8% d. Th.) Cyclohexyl-benzamid vom Schmp. $140.5-149.5^{\circ}$ erhalten. Aus der Mutterlauge gewinnt man nach Einengen und Umsetzen mit methanolisch-schwefelsaurem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin 860 mg eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazon-Gemischs vom Schmp. $155-231^{\circ}$. 100 mg dieses Rohprodukts werden mit 2 ccm heißem Essigester behandelt, wobei sich die Hauptmenge löst. Der ziegelrote, unlösliche Anteil wiegt 11.6 mg (0.2% d. Th.), Schmp. $249-253^{\circ}$ (Zers.). Laut IR-Spektrum Phenyl-glyoxal-2,4-dinitro-phenylhydrazon. Beim Erkalten der Lösung kristallisieren 59 mg (1.5% d. Th.) orangefarbene Nadeln mit Schmp. $236-237.5^{\circ}$. Laut Misch-Schmp. Benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon.

D_4 (Badtemperatur $175-180^{\circ}$): 0.89 g eines hochviskosen gelben Öls. Nach Lösen in 3 ccm heißem Methanol scheiden sich in der Kälte 215 mg (0.5% d. Th.) farblose Kristalle ab vom Schmp. und Misch-Schmp. mit VIII: $121-124^{\circ}$. Nach 12 Stdn. bei 0° werden aus der Mutterlauge 641 mg (1.4% d. Th.) farblose Kristalle erhalten, die bei $94-100^{\circ}$ schmelzen und laut Misch-Schmp. mit IX identisch sind.

⁷⁾ H. BREITSCHNEIDER und J. BURGER, Chem. Fabrik 10, 124 [1937]; N. CLAUSON-KAAS und F. LIMBORG, Acta chem. scand. 1, 884 [1947].

D₅ (Badtemperatur 185–230°): 1.6 g eines braunen hochviskosen Öls. Nach Zusatz von 3 ccm Petroläther vom Sdp. 40–80° und einwöch. Aufbewahren bei 0° erfolgt Kristallisation: 772 mg, die nach Umlösen aus Petroläther Schmp. 119–119.5° zeigen.

Gef. C 84.06 H 8.99 N 7.85

Die Konstitution ist unbekannt.

Wird die Umsetzung zwischen Phenylmagnesiumbromid und Cyclohexyl-isocyanid in analoger Weise vorgenommen, jedoch der Ansatz statt mit wäbr. Ammoniumchloridlösung mit verd. Essigsäure hydrolysiert, so werden durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol 1.63 g (4.4% d. Th.) VIII und 0.865 g (3.0% d. Th.) 1.2-Diphenyl-2-cyclohexylamino-äthanon-(1)⁸⁾ vom Schmp. 100–105° erhalten.

Umsetzung von Cyclohexyl-isocyanid und Phenylmagnesiumbromid im Molverhältnis 1:3: Aus 7.85 g (50 mMol) Brombenzol, 1.22 g (50 mg-Atome) Magnesium und 35 ccm über Natrium getrocknetem Äther wird eine *Phenylmagnesiumbromid*-Lösung bereitet. Die siedende Lösung versetzt man im Verlaufe einer Stde. mit 1.82 g (16.7 mMol) *Cyclohexyl-isocyanid* in 10 ccm Äther. Nach 36stdg. Aufbewahren bei 20° wird das Reaktionsgemisch in 400 ccm Eiswasser ausgegossen, die äther. Lösung abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Es bleiben 3.55 g eines dunklen Harzes zurück.

Dieses löst man in Methanol und läßt 2 Tage bei 0° stehen. Es scheiden sich 630 mg (20% d. Th.) derber, farbloser Prismen vom Schmp. 109–114° ab. Laut Misch-Schmp. und IR-Spektrum liegt VIII vor. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. werden 2.76 g Harz erhalten.

500 mg dieses Harzes (Anteil A) werden in 10 ccm trockenem Benzol gelöst und an einer Aluminiumoxyd-Säule („Woelm“ neutral, Akt.-Stufe I) chromatographisch aufgetrennt. Durch Eluieren mit Benzol werden 118 mg (43% d. Th.) *Bibenzyl* erhalten. Durch weiteres Eluieren mit Benzol/Chloroform, Chloroform und Chloroform/Methanol lassen sich keine definierten Verbindungen erhalten.

2.26 g (Anteil B) des Harzes werden in 25 ccm Benzol gelöst und fünfmal mit je 10 ccm 2*n* HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wird nach Ausäthern noch anhaftender Neutralstoffe mit überschüss. 5*n* NaOH versetzt und erneut ausgeäthert. Aus dem äther. Auszug isoliert man nach Trocknen und Einengen durch Anreiben des öligen Rückstands mit Petroläther (40–80°) 213 mg (6.7% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 140–141°, die laut Misch-Schmp. identisch mit XIII sind. Durch Einengen der benzol. Lösung der Neutralanteile und Kristallisieren aus Methanol werden 174 mg (5.6% d. Th.) VIII vom Schmp. 113–119° erhalten.

⁸⁾ A. SKITA, F. KEIL und E. BAESLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 858 [1933].