

ROLF HUISGEN, HANS JÜRGEN STURM und GERHARD BINSCH

1.3-Dipolare Cycloadditionen, VIII¹⁾

1.3-Additionen des Äthoxycarbonyl-carbens an Nitrile

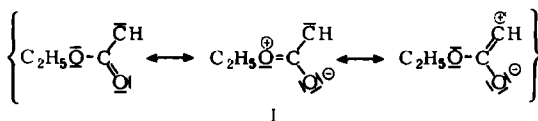
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 20. April 1964)

Das aus Äthyl-diazoacetat hervorgehende Äthoxycarbonyl-carben kann als Ketocarben betrachtet werden, das keine Wolff-Umlagerung eingeht. Die zu dreigliedrigen Ringen führende Cycloaddition an CC-Mehrfachbindungen wird beim thermischen und kupferkatalysierten Zerfall des Diazoessigesters in Nitrilen von einer 5-Äthoxy-oxazole liefernden 1.3-Addition des Äthoxycarbonyl-carbens abgelöst.

Die Zerfallsreaktionen des Diazoessigesters machten erstmalig mit den typischen Umsetzungen der Carbene bekannt, nämlich der Cyclopropanbildung mit Olefinen²⁾ und der Addition des Molekülbruchstücks HC—CO₂C₂H₅ an die aromatische CC-Bindung³⁾. Aus der Wechselwirkung des Äthoxycarbonyl-carbens mit Alkinen gehen Cyclopropene hervor⁴⁾. Die carbenoiden Zwischenstufen, die aus Äthyl-diazoacetat durch Thermolyse, kupferkatalysierten Zerfall oder Photolyse entstehen, treten zwar alle in Cycloadditionen ein, unterscheiden sich aber in der Reaktivität⁵⁾.

Das Äthoxycarbonyl-carben (I) läßt sich als Ketocarben betrachten, dessen Carbo-nylgruppe noch zusätzlich in die Carbonester-Mesomerie einbezogen ist. Mangels Wanderungsneigung des Äthoxyls geht I auch nicht die typische WOLFF-Umlagerung⁶⁾ der Ketocarbene ein. Damit ergibt sich ein negatives und ein positives Moment für die Erwartung, der 1.3-dipolaren Aktivität der Ketocarbene¹⁾ beim Äthoxycarbonyl-carben wieder zu begegnen.



Wir unterwarfen Diazoessigsäure-äthylester der Thermolyse in Benzonitril bei 145° und gelangten in 42-proz. Ausbeute zum 5-Äthoxy-2-phenyl-oxazol (II). Die Konstitution ergab sich aus der Hydrolyse zu Hippursäure (V) sowie aus der Identität mit einem aus *N*-Benzoyl-glycin-äthylester und Phosphorpentachlorid⁷⁾ bereiteten Präparat.

1) VII. Mitteil.: R. HUISGEN, G. BINSCH und L. GHOSZ, Chem. Ber. 97, 2628 [1964].

2) E. BUCHNER und J. GERONIMUS, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3782 [1903].

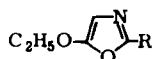
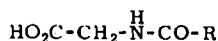
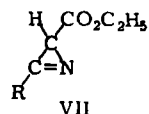
3) TH. CURTIUS und E. BUCHNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 2377 [1885]; E. BUCHNER, ebenda, 29, 106 [1896].

4) W. v. E. DOERING und T. MOLE, Tetrahedron [London] 10, 65 [1960].

5) P. S. SKELL und R. M. ETTER, Proc. chem. Soc. [London] 1961, 443; R. HUISGEN und G. JUPPE, Chem. Ber. 94, 2332 [1961].

6) Übersicht: V. FRANZEN, Chemiker-Ztg. 81, 359 [1957].

7) P. KARRER und C. GRÄNACHER, Helv. chim. Acta 7, 763 [1924].

II: R = C₆H₅III: R = CH₃IV: R = CH₂-C₆H₅V: R = C₆H₅VI: R = CH₂-C₆H₅

Zusätze von Kupferpulver oder wasserfreiem Kupfersulfat senken die Zerfallstemperatur des Diazoessigesters in Benzonitril auf 85 bzw. 20°. Bei dieser induzierten Stickstoffabspaltung wurde ebenfalls II, wenn auch in verminderter Ausbeute, gebildet. Dagegen führte die Photolyse des Diazoessigesters in Benzonitril nicht zu II. Da II sehr photolabil ist, erlaubt dieser Befund keinerlei Rückschlüsse.

Tab. 1. 5-Äthoxy-oxazole aus Äthyl-diazoacetat und Nitrilen

Nitril	Oxazol	Thermolyse 145–150°	% Ausbeute bei Cu-Katalyse 80–85°	Photolyse 20°
Benzonitril	II	42	29	0
Acetonitril	III		31	
Phenylacetonitril	IV	11		

Aus Acetonitril und Phenylacetonitril erhielten wir die entsprechenden Äthoxyoxazole III und IV (Tab. 1), die ebenfalls konstitutionell gesichert wurden. Das als Zwischenstufe auftretende Äthoxycarbonyl-carben lagert sich also als *1.3-Dipol* an die Nitrilgruppe an, obwohl bei dieser Cycloaddition die Carbonester-Mesomerie von I geopfert werden muß⁸⁾. Wie im Fall der Ketocarbon-Additionen an Nitrile¹⁾ ist allerdings auch hier der Mechanismus der Bildung des fünfgliedrigen Ringes nicht eindeutig. Als Alternative ist eine primäre Anlagerung von I zum dreigliedrigen Ring VII denkbar, der sich dann eine Ringumwandlung in das 5-Äthoxy-oxazol anschließt. Erst wenn 2*H*-Azirin-carbonsäure-(2)-ester bekannt werden, läßt sich diese Hypothese experimentell prüfen.

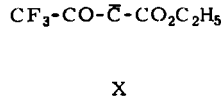
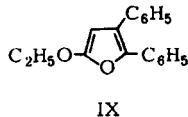
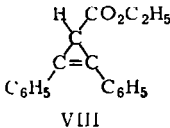
Dagegen können wir jetzt bereits eine weitere Alternative ausschließen, nämlich eine die Carben-Zwischenstufe vermeidende Wechselwirkung der Nitrile mit Diazoessigester. Diese sollte sich in einer Beschleunigung des thermischen Eigenzerfalls des Äthyl-diazoacetats äußern. Das kleine kinetische Material zur Thermolyse des Diazoessigesters in Tab. 2 berechtigt nicht zur Annahme eines induzierten Zerfalls in Benzonitril.

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten der Thermolyse des Äthyl-diazoacetats in verschiedenen Lösungsmitteln bei 150°

Solvens	10 ⁴ k ₁ /Sek.
Tetralin	3.07
Benzonitril	3.95
Nitrobenzol	7.37

⁸⁾ Vorläuf. Mitteil.: R. HUISGEN, H. KÖNIG, G. BINSCH und H. J. STURM, *Angew. Chem.* 73, 368 [1961].

1.3-Additionen des Äthoxycarbonyl-carbens sind nicht auf Nitrile beschränkt, wie Befunde anderer Autoren zeigen. Der im System Diazoessigester und Tolan beschrittene Reaktionsweg scheint von der Art des induzierenden Agens abzuhängen. In Gegenwart von Kupferpulver bei 140° wurden 23% 1.2-Diphenyl-cyclopropen-carbonsäure-(3)-äthylester (VIII) erhalten⁹⁾. Mit Kupfersulfat in siedendem Cyclohexan gelangten I. A. D'YAKONOV und Mitarbb.¹⁰⁾ zu einer isomeren Verbindung, die von R. BRESLOW und D. CHIPMAN¹¹⁾ als 2-Äthoxy-4.5-diphenyl-furan (IX) angesprochen wurde. Neuere Versuche der russischen Autoren mit 1-Phenyl-propin und Diazoessigester lehren, daß die Ausbeuten an Cyclopropen- und Furan-Derivat auch von der Menge des zugesetzten Kupfersulfats beeinflußt werden¹²⁾.



Die geringe Wanderungsneigung des Trifluormethyls macht auch das Trifluoracetyl-äthoxycarbonyl-carben (X) zu einem relativ stabilen Ketocarben. Seine Anlagerung an Acetonitril oder Aceton führt nach F. WEYGAND und Mitarbb. zu cyclischen 1.3-Addukten¹³⁾.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE schulden wir Dank für die Förderung des Arbeitsprogramms.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5-Äthoxy-2-phenyl-oxazol (II)

Thermolyse des Äthyl-diazoacetats in Benzonitril: Eine Lösung von 2.28 g Diazoessigsäure-äthylester (20 mmol) in 100 ccm Benzonitril wurde innerhalb von 3 Stdn. in 30 ccm auf 145° vorerhitztes Benzonitril eingerührt. Nach einer weiteren Stunde bei 145° war das theoret. Stickstoffvolumen entbunden. Wir destillierten überschüss. Benzonitril unter 12 Torr ab und unterwarfen den Rückstand der Hochvak.-Destillation, die 1.74 g einer bei 90–100° (Badtemperatur)/0.01 Torr und 1.05 g einer bei 140–200°/0.01 Torr übergehenden Frakt. erbrachte. Die erste Frakt. lieferte beim Anreiben mit eiskaltem Petroläther und Aufarbeiten der Mutterlauge insgesamt 1.60 g II (42%); die farblosen Prismen schmolzen nach Umlösen aus Petroläther bei 38–39°. Pikrat: Schmp. 121–122°. IR-Spektrum der Base II (KBr): Aryl-O 1275/cm, Alkyl-O 1042/cm, CH-Wagging des Phenylrestes 700 und 769/cm.

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.93 H 6.10 N 7.15

Hydrolyse: 189 mg 5-Äthoxy-2-phenyl-oxazol (1.00 mmol) wurden 2 Stdn. mit 5 ccm 2*n* HCl auf 40° erwärmt. Aus der klaren Lösung schieden sich beim Aufbewahren im Kühlschrank 164 mg Kristalle (91%) mit Schmp. 188–190° aus, die sich in Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit Hippursäure (V) identisch erwiesen.

Unabhängige Synthese von II: Die Kondensation von Hippursäure-äthylester mit Phosphor-pentachlorid⁷⁾ ergab ein Präparat, das in Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit II übereinstimmte;

⁹⁾ R. BRESLOW, R. WINTER und M. BATTISTE, J. org. Chemistry **24**, 415 [1959].

¹⁰⁾ I. A. D'YAKONOV und M. I. KOMENDANTOV, J. allg. Chem. (russ.) **29**, 1749 [1959], C. A. **54**, 8723 [1960].

¹¹⁾ Chem. and Ind. **1960**, 1105; vgl. I. A. D'YAKONOV und M. I. KOMENDANTOV, J. allg. Chem. (russ.) **31**, 3483 [1961]; C. A. **57**, 3382 [1962].

¹²⁾ I. A. D'YAKONOV und M. I. KOMENDANTOV, J. allg. Chem. (russ.) **31**, 3881 [1961]; C. A. **57**, 8405 [1962]; I. A. D'YAKONOV, M. I. KOMENDANTOV und S. P. KORSHUNOV, J. allg. Chem. (russ.) **32**, 923 [1962]; C. A. **58**, 2375 [1963].

¹³⁾ F. WEYGAND, H. DWORSCHAK, K. KOCH und S. KONSTAS, Angew. Chem. **73**, 409 [1961].

II wurde als Öl beschrieben⁷⁾. Auch das bei 121–122° schmelzende *Pikrat* gab keine Depression (Lit.-Schmp.⁷⁾ 123°).

Kupferkatalysierte Reaktion: In eine gerührte Suspension von 1.0 g Gattermannschem *Kupferpulver* in 30 ccm Benzonitril, im 85°-Bad erwärmt, ließen wir in 3 Stdn. 2.28 g *Äthyl-diazoacetat* (20.0 mMol) in 10 ccm *Benzonitril* einfließen; Stickstoffentwicklung 20 mMol. Die Aufarbeitung wie oben ergab 1.38 g der bei 90–100°/0.01 Torr übergehenden Frakt. und daraus 1.08 g kristallines *II* (29%).

In einem weiteren Versuch mit 2.28 g *Diazoessigsäure-äthylester* und 30 ccm *Benzonitril* lösten 2.0 g wasserfreies *Kupfersulfat* schon bei Raumtemperatur langsam Stickstoff-Freisetzung aus; nach 12 Tagen war die Gasentwicklung abgeschlossen. Aus 1.16 g der hochvak.-destillierten Frakt. gewannen wir 760 mg *II* (20%).

Photolyse: Bei eintägiger Bestrahlung der Lösung von 2.95 g *Äthyl-diazoacetat* in 60 ccm *Benzonitril* mit der Quarz-Tauchlampe (Quecksilber-Hochdruckbrenner Q 81 der Quarzlampe-Ges. Hanau) wurden 87 Mol-% Stickstoff freigesetzt. Erst bei 175–200° (Badtemperatur)/0.005 Torr gingen 0.2 g dunkles Öl über; die Hauptmenge des Reaktionsgemischs war nicht flüchtig. *II* ließ sich nicht auffinden.

5-Äthoxy-2-methyl-oxazol (III)

Einer siedenden Suspension von 1.0 g *Kupferpulver* nach GATTERMANN in 30 ccm *Acetonitril* ließen wir in 3 Stdn. eine Lösung von 20.0 mMol *Diazoessigsäure-äthylester* in 10 ccm *Acetonitril* zufließen; der Diazostickstoff wurde quantitativ freigesetzt. Bei 50–70°/12 Torr gingen 1.24 g über; bei 100–180°/0.001 Torr folgte eine 1.28 g starke Frakt. Die erste Frakt. ergab mit äthanol. Pikrinsäure 2.22 g eines bei 90–92° schmelzenden *Pikrats*, einer 31-proz. Ausb. des Cycloaddukts *III* entsprechend. Das *Pikrat* des aus *N-Acetyl-glycin-äthylester* dargestellten 5-Äthoxy-2-methyl-oxazols⁷⁾ (Lit.-Schmp.⁷⁾ 98°) gab im Misch-Schmp. keine Depression und stimmte auch im IR-Spektrum überein.

5-Äthoxy-2-benzyl-oxazol (IV)

In 30 ccm auf 150° vorerhitztes *Phenylacetnitril* ließ man in 3 Stdn. 20.0 mMol *Äthyl-diazoacetat* in 10 ccm *Phenylacetnitril* einfließen, wobei 20 mMol Stickstoff entbunden wurden. Nach Entfernung des überschüss. Benzylcyanids i. Wasserstrahlvak. erhielt man bei 120 bis 130° (Badtemperatur)/12 Torr 0.51 g Destillat, das mit äthanol. Pikrinsäure 0.93 g des bei 68–70° schmelzenden *IV-Pikrats* (11%) lieferte. Aus einem bei 140–220°/0.001 Torr übergehenden Anteil (2.13 g) wurde kein definiertes Produkt isoliert.

IV lieferte bei 3tägiger Einwirkung von 2*n* HCl bei 50° *Phenacetursäure* (VI) mit Schmp. 141–143° (Lit.-Schmp.¹⁴⁾ 143°).

Kinetische Versuche

Der Zerfall des Äthyl-diazoacetats wurde volumetrisch verfolgt. 40 ccm Lösungsmittel wurden in einem 75-ccm-Langhalsrundkolben, der Rührer, Kapillarrohr zur Verbindung mit dem Nitrometer und schrägen Einfüllstutzen trägt, in einem mit Paraffinöl beschickten Thermostaten auf $150.0 \pm 0.1^\circ$ erhitzt. Der hochtourige Rührer war mit Quecksilber-Verschluss ausgestattet; zur Erhöhung des Turbulenzeffektes wurden die Rührblätter angeschliffen. Nach Zugabe von ca. 6 mMol Äthyl-diazoacetat wurde zum Temperatenausgleich noch 10 Min. gewartet, dann las man die Stickstoff-Volumina im 120-ccm-Nitrometer in geeigneten Zeitabständen ab und wertete nach Erreichen des Endvolumens nach dem Gesetz der ersten Reaktionsordnung graphisch aus.

¹⁴⁾ E. SALKOWSKI und H. SALKOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 12, 653 [1879].