

ILSE HAGEDORN und ULRICH EHOLZER

Isonitrile, VII¹⁾**Einstufige Synthese von α -Hydroxysäure-amiden
durch Abwandlung der Passerini-Reaktion**

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 29. September 1964)

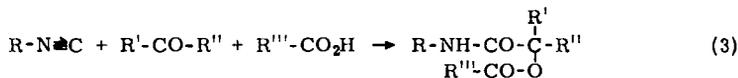
Aus Isonitrilen und Carbonylverbindungen bilden sich in Gegenwart molarer Mengen wäßriger Mineralsäure bei 0° rasch und in hohen Ausbeuten α -Hydroxysäure-amide. Weil diese Variante der PASSERINI-Reaktion mit der bisher als festehend geltenden Nucleophilie des Isonitril-Kohlenstoffatoms nicht vereinbar ist, wird als Primärschritt in Gegenwart von Säure verlaufender Isonitrilreaktionen *N*-Protonierung und Einlagerung des Anions zu einem Carbanion postuliert.

Die außergewöhnlich säureempfindlichen Isonitrile werden durch wäßrige Mineralsäure schon bei 0° zu primären Aminen und Ameisensäure hydrolysiert²⁾ (1).

Mit wasserfreien Carbonsäuren reagieren sie praktisch quantitativ zu *N*-substituierten Formamiden, wobei die Säure in bisher nicht geklärter Reaktion in ihr Anhydrid übergeht³⁾ (2).



Läßt man aber katalytische oder molare Mengen Carbonsäure in Gegenwart einer Carbonylverbindung auf Isonitrile einwirken, so findet keine Wasseraddition statt, sondern es resultieren — wie M. PASSERINI⁴⁾ fand — nach längerem Stehenlassen in meist mäßiger Ausbeute α -Acyloxysäure-amide (3).



Kinetische und präparative Untersuchungen dieser überraschenden Reaktion haben zu verschiedenen Ansichten über ihren Mechanismus^{5,6,7)} geführt. Die UGISCHE

1) VI. Mitteil.: I. HAGEDORN und U. EHOLZER, Chem. Ber. **98**, 202 [1965].

2) A. GAUTIER, Ann. Chimie [4] **17**, 217 [1869].

3) A. GAUTIER, Ann. Chimie [4] **17**, 224 [1869].

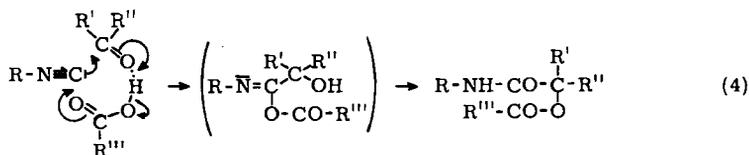
4) Gazz. chim. ital. **51**, 126, 181 [1921]; **53**, 331, 410 [1923]; **54**, 529 [1924]; **56**, 826 [1926]; **61**, 964 [1931].

5) M. PASSERINI, Gazz. chim. ital. **52**, 432 [1922].

6) M. I. S. DEWAR, Electronic Theory of Organic Chemistry, S. 116, Clarendon Press, Oxford 1949.

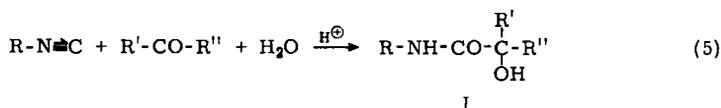
7) R. H. BAKER und D. STANONIS, J. Amer. chem. Soc. **73**, 699 [1951].

Deutung⁸⁾ des Reaktionsablaufs, nach der α -Addition eines Wasserstoffbrücken-Addukts aus Carbonylverbindung und organischer Säure an das Isonitril-Kohlenstoffatom, dann intramolekulare Umacylierung erfolgt,

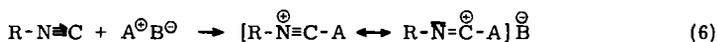


stand mit der Annahme, daß das Isonitril-Kohlenstoffatom ausgeprägt nucleophilen Charakter hat, in Übereinstimmung, ebenso mit der Beobachtung, daß die PASSERINI-Reaktion in aprotischen Lösungsmitteln rascher abläuft und zu höheren Ausbeuten führt als in polaren Solventien.

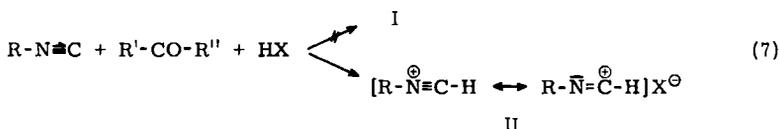
Wir haben nun in unseren 1962 durchgeführten Versuchen zur einstufigen Synthese von α -Hydroxysäure-amiden (I)⁹⁾, von Isonitrilen ausgehend, statt der in der klassischen PASSERINI-Reaktion verwendeten organischen Säure molare Mengen wäßriger Mineralsäure eingesetzt.



Legt man die bisher als selbstverständlich angenommene Nucleophilie des Isonitril-Kohlenstoffatoms im Sinne von (6) zugrunde, so wäre bei Verwendung von wäßriger



Mineralsäure a priori nicht mit der Bildung von I zu rechnen; vielmehr sollte das Proton der bevorzugte Reaktionspartner eines nucleophilen Kohlenstoffatoms sein und einer C—C-Verknüpfung deshalb gerade im Wege stehen (II):



Unter den von uns angewandten Bedingungen wären demnach als Reaktionsprodukte nur Formamid-Derivate oder Amine und Ameisensäure (s. o.) zu erwarten gewesen.

Aus Isonitrilen und Carbonylverbindungen entstehen aber in Gegenwart molarer Mengen Mineralsäure schon bei 0° in wenigen Minuten in hohen Ausbeuten α -Hydroxysäure-amide (I)*). Wäßrige Mineralsäure anstelle von wasserfreier Carbonsäure bewirkte also — damit die Theorie widerlegend — eine gegenüber der PASSERINI-Reaktion wesentliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit und der Ausbeute.

*¹⁾ I. W. MCFARLAND, J. org. Chemistry **28**, 2179 [1963], erhielt später aus Cyclohexylisonitril, Isobutyraldehyd und konz. Salzsäure in Methanol bei Raumtemperatur nur Cyclohexylamin neben undefinierten Produkten.

⁸⁾ I. UGI und R. MEYR, Chem. Ber. **94**, 2229 [1961]; Angew. Chem. **74**, 9 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 8 [1962].

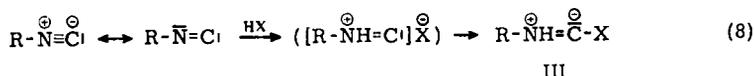
⁹⁾ U. EHOLZER, Dissertat. Univ. Freiburg i. Br. 1962.

Wir gingen von Cyclohexyl-, tert.-Butyl-, 2,6-Dimethyl-phenyl- und β -Naphthyl-isonitril aus und boten als Carbonylverbindungen Aceton, Methyläthylketon, Cyclohexanon, Isobutyryl- und Benzaldehyd im Überschuß, gleichzeitig als Lösungsmittel dienend, an. Nach Zugabe von molaren Mengen wäßriger Mineralsäure (H_2SO_4 , HCl , HNO_3 , H_3PO_4) bei 0° begann in einigen Fällen schon nach wenigen Minuten die Kristallisation des Reaktionsprodukts.

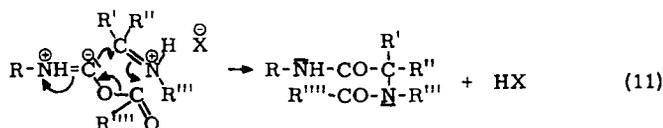
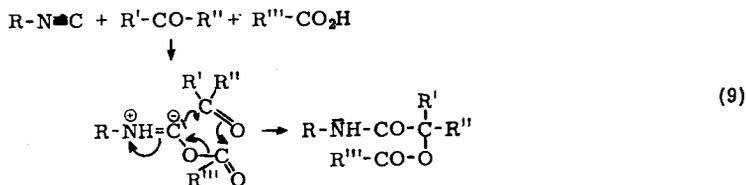
Aus allen Kombinationen resultierten bis zu 89% α -Hydroxysäure-amide (I), bei Verwendung katalytischer Mengen Säure nur 30–40% (vergleichbar den Ergebnissen der PASSERINI-Reaktion nach meist mehrtägigem Stehenlassen⁴⁾), jedoch ließen sich nach zweistündigem Erwärmen eines gleichen Ansatzes mit Säurekatalyse auf 35° auch 60% an I isolieren.

Besonders im Hinblick auf den entscheidenden Einfluß, den Menge und Acidität der Säure auf die Geschwindigkeit der Umsetzung haben, läßt sich auf Grund dieser präparativen Ergebnisse den bisherigen Deutungen des Reaktionsablaufs der PASSERINI-Reaktion^{5–8)} eine weitere zur Seite stellen.

Wir postulieren als Primärschritt der Isonitrilreaktionen in Gegenwart von Säure die *N*-Protonierung und Einlagerung des Anions zu einem Carbanion (III). Erst III reagiert rasch mit elektrophilen Partnern¹⁰⁾.



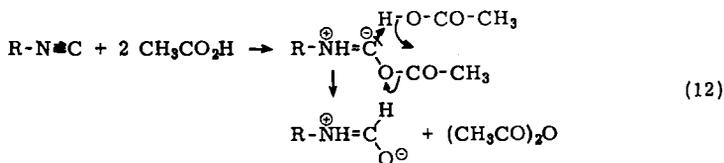
Unter Zugrundelegung der primären *N*-Protonierung stellt sich die klassische PASSERINI-Reaktion nach (9) dar, unsere „abgewandelte“ mit wäßriger Mineralsäure wesentlich schneller verlaufende nach (10). Entsprechend würde die „ α -Addition von Immonium-Ionen¹¹⁾“ nach Gl. (11) ablaufen.



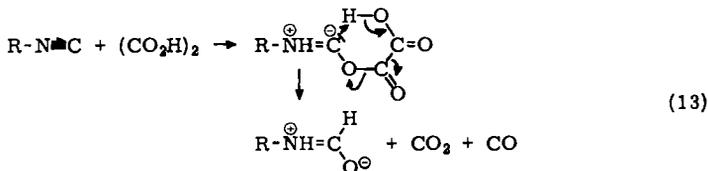
Unter der gleichen Voraussetzung wird die Bildung von Formamid-Derivat und Acetanhydrid aus Isonitril und Eisessig verständlich:

¹⁰⁾ I. HAGEDORN, U. EHLERZ und H. D. WINKELMANN, Vortragsreferat Angew. Chem. 76, 583 [1964]; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 647 [1964].

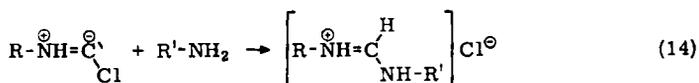
¹¹⁾ I. UGI und C. STEINBRÜCKNER, Chem. Ber. 94, 2802 [1961].



Isonitrile setzen aus Oxalsäure äquivalente Mengen CO_2 und CO , die zu quantitativen Bestimmung der Isonitrilgruppe geeignet sind, in Freiheit¹²⁾. Auch mit dieser Zerlegung steht der postulierte Mechanismus in Übereinstimmung.



Isonitrile reagieren bekanntlich nicht mit Aminen. Unter der Voraussetzung der primären *N*-Protonierung und Bildung eines Carbanions (III) sollten sie sich jedoch in Gegenwart von z. B. Salzsäure mit ihnen umsetzen.



IV

Die präparative Beweisführung erübrigte sich für uns, weil ebenfalls 1962 russische Autoren¹³⁾ berichteten, daß aus Isonitrilen mit den *Salzen* schwach basischer Amine (z. B. Anilinhydrochlorid) Formamidin-Derivate (IV) entstehen, Isonitrile dagegen nicht mit den Salzen stark basischer Amine reagieren.

Die von uns angenommene Primärreaktion zwischen Isonitrilen und Säuren ist, wie die anderen Deutungen der PASSERINI-Reaktion⁵⁻⁸⁾ auch, ein Postulat. Es nimmt aber Abstand von der „Nucleophilie der Isonitrile“ in der bisher gültigen Sicht und macht einige früher nur schwer erklärable Isonitrilreaktionen formelmäßig verständlich. Die *N*-Protonierung der Isonitrile durch Säuren als Primärschritt der genannten Reaktionen eindeutig zu beweisen, bleibt unsere Aufgabe.

Wir danken Herrn Doz. DR. E. JENNY für anregende Diskussionen, den FARBENFABRIKEN BAYER AG und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung unserer Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von α -Hydroxysäure-amiden aus Isonitrilen: Der Lösung von 0.025 Mol Isonitril in 10–20 ccm der Carbonylverbindung wird bei 0° unter Rühren die äquivalente Menge wäbr. Schwefelsäure, Salpetersäure, Salzsäure oder Phosphorsäure zugegeben und der Ansatz einige Std. stengelassen. Nach Neutralisieren mit Natriumcarbonat und Abziehen des Lösungsmittels läßt sich das α -Hydroxysäure-amid dem Rückstand mit Äther oder Dioxan entziehen. Die Tab. enthält die dargestellten Verbindungen.

¹²⁾ H. GUILLEMARD, Ann. Chimie [8] 14, 330 [1908].

¹³⁾ I. V. MITIN, V. R. GLUŠENKOVA und G. P. VLASOV, Ž. obšč. Chim. (J. allg. Chem., (russ.)) 32, 3867 [1962], C. A. 58, 12440h [1963].

Aus Isonitrilen und Carbonylverbindungen dargestellte α -Hydroxysäure-amide I

Reaktionspartner	α -Hydroxysäure-amid	% Ausb. Schmp.	Aussehen	Summenformel (Mol.-Gev.)	Analyse C H N
tert.-Butylisonitril ¹⁴⁾ , Aceton	α -Hydroxy-isobuttersäure-tert.-butylamid	71,5 97–98° (subl.)	Farbl. Blättchen (Petroläther)	C ₈ H ₁₇ NO ₂ (159,2)	Ber. 60,35 10,76 8,80 Gef. 60,25 10,52 8,92
Cyclohexylisonitril ¹⁴⁾ , Aceton	α -Hydroxy-isobuttersäure-cyclohexylamid	71 82–83° ^{a)}	Farbl. Kristalle (Äther)	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ (185,2)	Ber. 64,80 10,34 7,35 Gef. 64,86 10,16 7,48
Cyclohexylisonitril ¹⁴⁾ , Isobutyraldehyd	α -Hydroxy- β -methyl-buttersäure-cyclohexylamid	88 126,5–127,5°	Farbl. Kristalle (Aceton/Petroläther)	C ₁₁ H ₂₁ NO ₂ (199,3)	Ber. 66,30 10,62 7,03 Gef. 66,47 10,78 7,04
β -Naphthylisonitril ¹⁴⁾ , Aceton	α -Hydroxy-isobuttersäure- β -naphthylamid	84 160–161° ^{b)}	Farbl. Kristalle (Aceton/Wasser)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229,2)	Ber. 73,34 6,59 6,11 Gef. 73,06 6,54 5,85
2,6-Dimethyl-phenylisonitril ¹⁴⁾ , Aceton	α -Hydroxy-isobuttersäure-[2,6-dimethyl-anilid]	89 172–173°	Farbl. Kristalle (Aceton)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ (207,3)	Ber. 69,53 8,27 6,76 Gef. 69,78 8,06 6,68
2,6-Dimethyl-phenylisonitril ¹⁴⁾ , Methyläthylketon	α -Hydroxy- α -methyl-buttersäure-[2,6-dimethyl-anilid]	63 155–156°	Farbl. Blättchen (Aceton)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (221,3)	Ber. 70,56 8,65 6,33 Gef. 70,61 8,79 6,42
2,6-Dimethyl-phenylisonitril ¹⁴⁾ , Benzaldehyd	α -Hydroxy-phenylessigsäure-[2,6-dimethyl-anilid]	62 140–141°	Farbl. Kristalle (Aceton/Petroläther)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ (255,3)	Ber. 75,27 6,71 5,49 Gef. 75,54 6,78 5,46
2,6-Dimethyl-phenylisonitril ¹⁴⁾ , Cyclohexanon	1-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-(1)-[2,6-dimethyl-anilid]	85 173–174°	Farbl. Kristalle (Essigester)	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂ (247,3)	Ber. 72,85 8,56 5,66 Gef. 72,64 8,45 5,82

^{a)} Lit. 15); Schmp. 82–83°. ^{b)} Lit. 16); Schmp. 157–159°.

¹⁴⁾ I. UGI und R. MEYER, Chem. Ber. **93**, 239 [1960].

¹⁵⁾ S. L. SHAPIRO, I. M. ROSE und L. FREEDMAN, J. Amer. chem. Soc. **81**, 6322 [1959].

¹⁶⁾ A. TIGERSTEDT, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2919 [1892].