

Hans-Joachim Kabbe

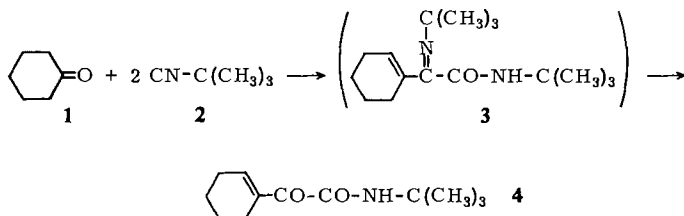
Isonitrile, II<sup>1)</sup>

## 2.3-Bis-alkylimino-oxetane aus Carbonylverbindungen und Isonitrilen<sup>2)</sup>

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen  
(Eingegangen am 9. Oktober 1968)

Isonitrile reagieren mit Aldehyden und Ketonen in Gegenwart katalytischer Mengen Bortrifluorid zu 2.3-Bis-alkylimino-oxetanen (**10**).

Alicyclische Ketone wie **1** lassen sich mit Isonitrilen (**2**) in Äther/Petroläther in Gegenwart nahezu äquimolarer Mengen Bortrifluorid zu den ungesättigten Ketocarbonsäureamiden (**4**) umsetzen, wenn man die als Zwischenprodukte vermuteten Ketimine (**3**) mit wäßrigen Säuren hydrolysiert<sup>3)</sup>.



Obwohl auch Aceton analog reagiert<sup>4)</sup>, entstehen mit Chloraceton andersartige Produkte. Statt des gewünschten Amids (**5**) erhielten wir in Abhängigkeit von der Hydrolysendauer (eine bzw. dreißig Minuten bei 25°) die Verbindung **6** oder das Hydroxy-ketoamid **7**.

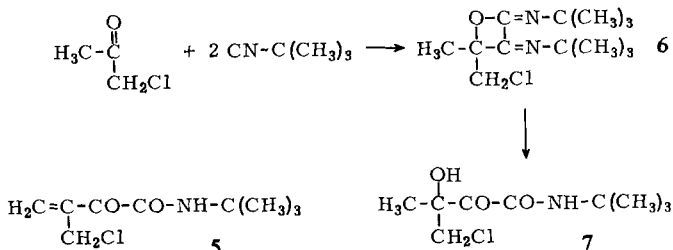
Die Struktur von **6** als 2.3-Bis-tert.-butylimino-4-methyl-4-chlormethyl-oxetan ergibt sich aus den folgenden Tatsachen: In **6** sind noch sämtliche Atome der Ausgangsstoffe enthalten. Das Kernresonanzspektrum zeigt vier nicht aufgespaltene Banden im Verhältnis 9:9:3:2 bei  $\delta = 1.31, 1.39, 1.53$  und  $3.76$  ppm (TMS,

1) I. Mitteil.: H. J. Kabbe, Angew. Chem. **80**, 406 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 389 (1968).

2) Farbenfabriken Bayer AG (Erf. H. J. Kabbe), Deutsche Patent-Anmeldung P 1593868 (6. 4. 1967), Belg. Pat. 713293 (5. 4. 1968).

3) E. Müller und B. Zeeh, Liebigs Ann. Chem. **696**, 72 (1966).

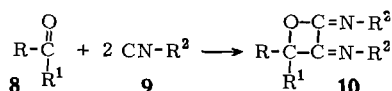
4) B. Zeeh und E. Müller, Liebigs Ann. Chem. **715**, 47 (1968), sowie eigene Versuche.



Varian A 60, 60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). Im Infrarotspektrum treten weder Amid- noch NH-Banden auf, sondern nur ein Doppelpack um 1720–1730/cm. Das Oxetan **6** ist als Primärprodukt dieser neuen Keton/Isonitril-Reaktion anzusehen, während **7** daraus durch Wasseranlagerung und Ketiminhydrolyse entsteht<sup>5)</sup>.

Nachdem die Struktur von **6** feststand, wurden die Herstellungsbedingungen in folgender Weise geändert: 1) Keton und Isonitril wurden im stöchiometrischen Verhältnis 1 : 2 eingesetzt; 2) zur Vermeidung von Nebenreaktionen<sup>5)</sup> wurde der  $\text{BF}_3$ -Zusatz auf katalytische Mengen reduziert; 3) die Reaktionsgemische wurden nur neutral oder schwach basisch aufgearbeitet, um jegliche Hydrolyse (z. B. zu **7**) auszuschalten. Unter diesen verbesserten Bedingungen erhält man **6** nach vierstündiger Reaktion bei 0 bis 25° in 92proz. Ausbeute!

Auch zahlreiche andere Kombinationen von Carbonylverbindungen und Isonitrilen setzen sich zu den Bis-imino-oxetanen **10** um: Aldehyde reagieren ebenso wie Ketone, aliphatische wie aromatische Verbindungen, und die Substituenten können weitgehend variiert werden (siehe Tabelle im Versuchsteil). Die Isonitrile reagieren um so besser, je höher sie am  $\alpha$ -C-Atom substituiert sind; da sie als nucleophile Partner in die Reaktion eintreten (s. Reaktionsmechanismus S. 1406), sollte der durch Hyperkonjugation verursachte negativierende Einfluß der Alkylgruppen günstig wirken.



R und R<sup>1</sup>: H, Alkyl, substit. Alkyl, Phenyl, substit. Phenyl  
 R<sup>2</sup>: a: Isopropyl    b: Isobutyl    c: tert.-Butyl  
 d: Cyclohexyl    e: Allyl

Dem Formaldehyd gebührt ein besonderer Hinweis: Die Oxetansynthese gelingt nur mit monomerem, gasförmigem  $\text{CH}_2\text{O}$ . Trioxan und Paraformaldehyd dagegen bleiben unter den Reaktionsbedingungen unverändert, während gleichzeitig das tert.-Butylisonitril dimerisiert<sup>1)</sup>.

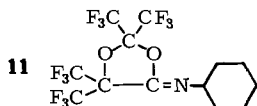
In diesem Zusammenhang sei auch auf die von Zeeh untersuchten Isonitril/Keton-Umsetzungen hingewiesen, bei denen unter bestimmten Strukturvoraussetzungen der beiden Ausgangsstoffe Indole<sup>6)</sup> bzw. Indolenine<sup>7)</sup> entstehen. In beiden Fällen sind

<sup>5)</sup> Über die Aufspaltung dieser Oxetane, die je nach den Reaktionsbedingungen zu Verbindungen des Typs **3** oder **7** führt, siehe die nachstehende Arbeit.

<sup>6)</sup> B. Zeeh, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 3881; Chem. Ber. **102**, 678 (1969).

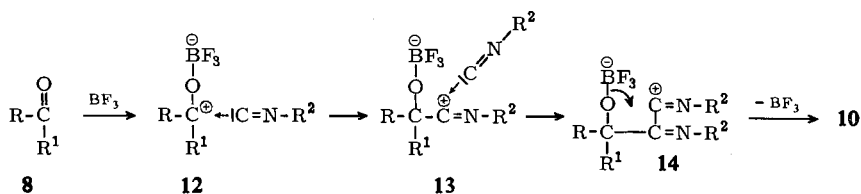
<sup>7)</sup> B. Zeeh, Chem. Ber. **101**, 1753 (1968).

Oxetane als Zwischenstufe anzunehmen. Dagegen gehört die von *Gamberjan* und Mitarbb.<sup>8)</sup> untersuchte Reaktion von hochhalogenierten Ketonen mit Isonitril (ohne Säurezusatz!), z. B. zu **11**, nicht zu diesen zu Oxetanen oder über Oxetane verlaufenden Umsetzungen.

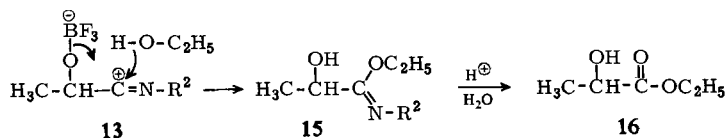


### Der Mechanismus der Oxetansynthese

Die bisherigen Beobachtungen deuten darauf, daß die Bis-imino-oxetane in einer mehrstufigen Additionsfolge (**8** → **12** → **13** → **14** → **10**) entstehen:



Dieser Mechanismus wird dadurch gestützt, daß bei der Reaktion von Acetaldehyd mit tert.-Butylisonitril (**9c**) in Äthanol außer dem Oxetan in vergleichbarer Ausbeute noch der Imidsäureester **15** entsteht, der bei der Hydrolyse Milchsäure-äthylester (**16**) liefert. Dieses Ergebnis läßt sich zwanglos erklären, wenn man als gemeinsame Zwischenstufe das Carbonium-Ion **13** annimmt, das entweder mit weiterem Isonitril über **14** zum Oxetan **10** reagiert oder Äthanol zu **15** addiert:



*Saegusa* und Mitarbb. haben die Umsetzung von Cyclohexylisonitril mit Aceton bzw. Acetaldehyd untersucht<sup>9,10)</sup> und schlagen für diese und verwandte Carbonyl/Isonitril-Reaktionen das Iminooxiran **17** als gemeinsame Zwischenstufe vor. Während jedoch **17** aus **13** durch  $\text{BF}_3$ -Abspaltung durchaus entstehen könnte, sollte die erneute Ringöffnung unter dem Einfluß von Säuren zu der amidartigen Struktur **18** und nicht zurück zu **13** führen<sup>11)</sup>; die Addition von nucleophilen Addenden an **18** würde nun

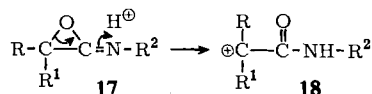
<sup>8)</sup> N. P. Gamberjan, E. M. Rokhlin, J. V. Zehman, Ching-Yun Chen und J. L. Knunyanc, *Angew. Chem.* **78**, 1008 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 947 (1966).

<sup>9)</sup> T. Saegusa, N. Taka-ishi und H. Fujii, *Polymer Letters* [London] **5**, 779 (1967).

<sup>10)</sup> T. Saegusa, N. Taka-ishi und H. Fujii, *Tetrahedron* [London] **24**, 3795 (1968).

<sup>11)</sup> Daß eine Säure am Iminostickstoff und nicht am Sauerstoff angreift, läßt sich bei den ringhöheren Bis-imino-oxetanen auch experimentell beweisen<sup>5)</sup>.

jedoch am ursprünglichen *Carbonylkohlenstoff* erfolgen und damit zu Produkten führen, die von **10** bzw. **15** verschieden sind. Aufgrund dieser Bedenken halten wir **13** und nicht **17** für die richtige Oxetan-Zwischenstufe.

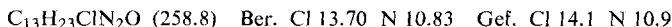


Herrn Dr. *N. Joop* danke ich für seine Hilfe bei der Aufnahme und Interpretation von Kernresonanzspektren und Herrn *W. Junker* für seine aufmerksame und geschickte Mitarbeit.

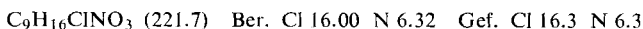
### Beschreibung der Versuche

Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

*2,3-Bis-tert.-butylimino-4-methyl-4-chlormethyl-oxetan* (**6**): 18.4 g (0.2 Mol) *Chloraceton*, 33.2 g (0.4 Mol) *tert.-Butylisonitril* (**9c**) und 40 ccm Petroläther werden innerhalb von 40 Min. mit einer Lösung von 1 ccm *Bortrifluoridäther* in 40 ccm Äther unter Eiskühlung versetzt; dabei steigt die Temperatur bis auf 12° an. Man rührt 4 Stdn. bei Raumtemp. nach, gießt auf 300 ccm NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert den organischen Teil mit Methylenchlorid. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird im Rotationsverdampfer eingeeengt; Destillation über eine 15-cm-Kolonnen (Füllung mit Maschendrahringen) liefert 47.5 g (92%) **6** vom Sdp.<sub>0.06</sub> 60–65°, das in der Vorlage zu farblosen Kristallen vom Schmp. 48–50° erstarrt.



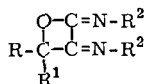
Führt man die Reaktion unter den von *E. Müller* und *Zeeh*<sup>3)</sup> angegebenen Bedingungen (Keton: Isonitril: BF<sub>3</sub> = 1:1.2:0.7, 2 Stdn. 0°, saure Hydrolyse) durch, so erhält man bei kurzfristiger (1 Min.) Hydrolyse ein Oxetan **6**, das ca. 25% seiner tert.-Butylgruppen durch Isobutyleneabspaltung verloren hat. Halbstündige Hydrolyse liefert 3-Hydroxy-2-oxo-3-chlormethyl-buttersäure-tert.-butylamid (**7**), Ausb. 40%, Schmp. 78–79°.




Die weiteren Oxetane **10** wurden analog hergestellt, also aus Carbonylverbindung, Isonitril und BF<sub>3</sub>-Ätherat im Verhältnis von 1:2 bis 2.2: 0.02 bis 0.05 in 1 bis 24 Stdn. bei Temperaturen zwischen –10 und +25°. Am Verschwinden der Isonitril-Komponente (IR-Proben!) läßt sich der Fortgang der Reaktion sehr einfach verfolgen. Einige Daten gehen aus der Tabelle hervor.

*Milchsäure-äthylester* (**16**): 8.8 g (0.2 Mol) *Acetaldehyd*, 25 ccm *tert.-Butylisonitril* (**9c**) und 100 ccm *Äthanol* werden bei –5° in ca. 5 Min. mit einer Lösung von 25 ccm BF<sub>3</sub>-Ätherat in 40 ccm Äther unter guter Kühlung versetzt. Man rührt noch 10 Min. bei 0° nach, gießt auf 300 ccm gesätt. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert die organischen Bestandteile mit Methylenchlorid. Durch Destillation werden 9 g eines schlecht trennbaren Gemischs (Sdp.<sub>0.1</sub> 30–95°) erhalten, das zu etwa gleichen Teilen aus dem Oxetan (**10c**, R = CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = H) und Imidsäureester **15** besteht. 14 g dieses Gemischs werden in 50 ccm Tetrahydrofuran gelöst und bei 5–10° mit 50 ccm 2*n* HCl 1 Stde. verrührt. Extraktion mit Methylenchlorid und Destillation liefert 3 g (ca. 10%) **16** vom Sdp.<sub>42</sub> 75°, das in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften mit im Handel befindlichen Präparaten übereinstimmt. (Das Oxetan geht unter diesen Bedingungen in ein hochsiedendes Hydroxyketoamid vom Typ **7** über, so daß die Trennung der Hydrolyseprodukte keine Schwierigkeiten bereitet.)

## Dargestellte Oxetane 10



R	R <sup>1</sup>	-oxetan	Ausb. %	Schmp. (Sdp./Torr)	Analyse Ber. Gef.
<b>I: Aus tert.-Butylisonitril (R<sup>2</sup> = tert.-Butyl)</b>					
a) H	H	2.3-Bis-tert.-butyl- imino-	~40-45	92-93°	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (196.3) C 67.30 H 10.27 C 67.1 H 10.4 N 14.27 N 14.0
b) CH <sub>3</sub>	H	2.3-Bis-tert.-butyl- imino-4-methyl-	91	(78°/12)	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (210.3) C 68.52 H 10.54 C 68.5 H 10.7 N 13.32 N 13.5
c) n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	2.3-Bis-tert.-butyl- imino-4-propyl-	73	(60°/0.03)	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (238.4) C 70.54 H 11.00 C 70.6 H 11.0
d) Cl <sub>3</sub> C	H	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-trichlormethyl-	68	60°	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (313.7) C 45.94 H 6.11 C 45.9 H 6.2 Cl 33.91 N 8.93 Cl 34.2 N 8.9
e) 	H	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-[4-methyl- cyclohexen-(3)-yl]-	80	(115°/0.05)	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O (290.4) C 74.43 H 10.41 C 74.4 H 10.5
f) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-phenyl-	74	75-76°	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (272.4) C 74.96 H 8.88 C 75.2 H 8.9 N 10.28 N 10.3
g) p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-[4-chlor-phenyl]-	73	98-100°	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O (306.8) C 66.54 H 7.55 C 66.5 H 7.4 Cl 11.56 Cl 11.6
h) p-CH <sub>3</sub> <sup>O</sup> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-[4-acetoxy- phenyl]-	60	92-94°	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (330.4) C 69.07 H 7.93 C 69.0 H 8.0 N 8.48 N 8.5
i) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-benzyl-	93	(100°/0.05)	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (286.4) C 74.48 H 9.15 C 74.8 H 9.2 N 9.78 N 9.8
k) CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4,4-dimethyl-	88	(76°/10)	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (224.3) N 12.49 O 7.13 N 12.2 O 7.4
l) ClCH <sub>2</sub>	ClCH <sub>2</sub>	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4,4-bis-chlormethyl-	96	(90°/0.07)	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (293.2) C 53.24 H 7.56 C 53.0 H 7.6 Cl 24.18 N 9.55 Cl 24.3 N 9.5
m) CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> CH	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4-methyl- 4-dimethoxymethyl-	76	(70°/0.05)	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (284.4) C 63.36 H 9.92 C 63.6 H 9.9 N 9.85 N 10.0
n) CH <sub>3</sub> <sup>O</sup> COCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> <sup>O</sup> COCH <sub>2</sub>	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4,4-bis-acetoxy- methyl-	84	(122°/0.06)	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (340.4) N 8.23 O 23.50 N 8.2 O 23.2
o) -[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -	-[CH <sub>2</sub> ] <sub>5</sub> -	2.3-Bis-tert.-butylimino- 4,4-pentamethylen-	93	55-57°	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (264.4) C 72.68 H 10.67 C 73.0 H 10.8 N 10.59 N 10.5

## Fortsetzung der Tabelle

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	-oxetan	Ausb. %	Schmp. (Sdp./Torr)	Analyse	Ber. Gef.
II: Aus anderen Isonitrilen R <sup>2</sup> -NC							
p)	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	2.3-Bis-isopropyl- imino-4-methyl-	73	(73°/11)	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O (182.3) C 65.89 H 9.96 C 65.7 H 10.0 N 15.37 O 8.78 N 15.3 O 8.9
q)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	2.3-Bis-isopropyl- imino-4-phenyl-	63	40-41°	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (244.3) C 73.73 H 8.25 C 73.5 H 8.4
r)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub>	2.3-Bis-allylimino- 4-isopropyl-	53	(80°/0.06)	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O (206.3) C 69.86 H 8.79 C 69.4 H 8.8 N 13.58 N 13.5
s)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2.3-Bis-cyclohexyl- imino-4,4-dimethyl-	60	57-59° (Lit. <sup>10): 59-60°)</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (276.4) C 73.86 H 10.21 C 73.9 H 10.4 N 10.13 N 10.4
t)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>	2.3-Bis-isobutylimino- 4-isopropyl-	70	(80°/0.001)	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (238.4) N 11.75 N 12.0

[472/68]