

Anwendung der Isonitril-Nitril-Umlagerung zur Synthese von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure, einem Baustein für Süßstoffe auf Aminosäurebasis¹⁾

Ulrich Lüning*, Michael Müller, Markus Gelbert und Christoph Rüchardt

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstraße 21, W-7800 Freiburg

Eingegangen am 25. Mai 1991

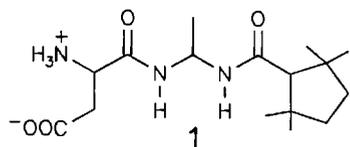
Key Words: Isocyanide / Rearrangement / Sweetener / Cycloalkanecarboxylic Acid

Use of the Isonitrile-Nitrile Rearrangement for the Synthesis of 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanecarboxylic Acid, a Building Block for Sweeteners on the Basis of Amino Acids¹⁾

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanecarboxylic acid (**7**) was synthesized in four steps from 2,2,5,5-tetramethylcyclopentanone (**3**). The key step of the reaction is the gas-phase rearrangement

of 2,2,5,5-tetramethylcyclopentyl isocyanide (**5**) to 2,2,5,5-tetramethylcyclopentanecarbonitrile (**6**), which is hydrolyzed to **7**.

Süßstoffe ohne bitteren Nachgeschmack wurden auf Aminosäurebasis hergestellt (**1**)²⁾.



Dabei stellte sich 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure (**7**) als die Acylkomponente heraus, die die größte relative Süße bewirkte (Faktor 1000 im Vergleich zu Saccharose). Zur Synthese dieser sterisch stark abgeschirmten Carbonsäure **7** wurden verschiedene Wege eingeschlagen^{2a,3)}. Wir stellen hier eine Alternativroute vor, die ausgehend von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanone (**3**) die Säure **7** mit 36% Gesamtausbeute über vier Stufen liefert (bei nur ca. 70% Umsatz im ersten Reaktionsschritt). Der Vorteil der in

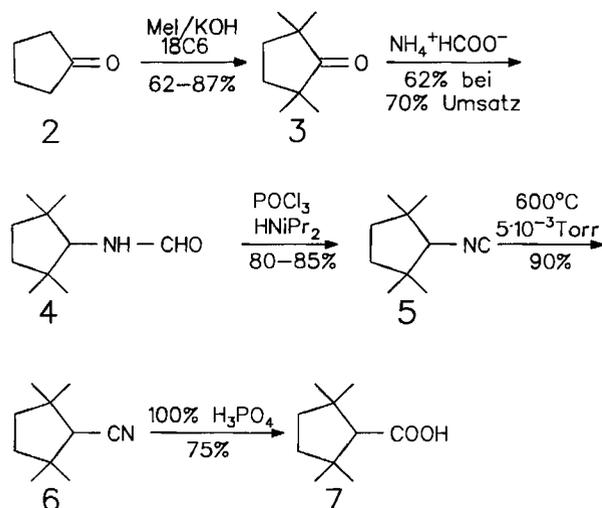
Schema 1 beschriebenen Synthese besteht in der Verwendung von ausschließlich einfachen und preiswerten Chemikalien. Schlüsselschritt ist eine Isonitril-Nitril-Umlagerung in der Gasphase.

Ausgehend von Tetramethylcyclopentanone **3**, das auf verschiedene Arten zugänglich ist (siehe experimentellen Teil sowie Lit.⁴⁾; die Vorschrift nach Lit.^{4a)} konnte allerdings nicht reproduziert werden), wurde durch Umsetzung mit Ammoniumformiat das Formamid **4** dargestellt. Die Reaktion verläuft sehr glatt (weniger als 5% Nebenprodukte), der Umsatz ist jedoch stark von der Reaktionsführung abhängig, da das Ausgangsmaterial **3** mit dem Reaktionswasser ein bei 130°C siedendes Azeotrop bildet. Durch Umsetzung mit POCl₃/Diisopropylamin gelang die Dehydratisierung des Formamids **4** zum Isonitril (Isocyanid) **5** mit 80–85% Ausbeute. Dieses konnte bei 600°C im Vakuum mit > 90% Ausbeute zum Nitril (Cyanid) **6** umgelagert werden. Die Hydrolyse des Nitrils **6** zur Carbonsäure **7** gelang mit 100proz. Phosphorsäure mit 75% Ausbeute.

Der Schlüsselschritt dieser Reaktion ist die Umlagerung des Isonitrils **5** zum Nitril **6**, eine unimolekulare 1,2-sigmatrope Umlagerung, die für viele Isonitrile im 20-g-Maßstab in sehr guten Ausbeuten bei 550–600°C durchgeführt werden kann⁵⁾ und kaum durch sterische Effekte behindert wird⁵⁾. Die Durchführung dieser Umlagerung in der Gasphase vermeidet störende ionische oder radikalische Kettenreaktionen⁵⁾. Im Falle der Reaktionsfolge **2** → **7** wird durch die Isonitril-Nitril-Umlagerung das Reaktionszentrum vom sterisch stark abgeschirmten Kohlenstoffatom C-1 des Cyclopentanrings in die zugänglichere exocyclische Position gebracht. Dementsprechend gelang auch die Hydrolyse des Nitrils **6** zur Säure **7** unter Standardbedingungen.

Im Vergleich zu den literaturbekannten Reaktionen muß in der hier beschriebenen Synthesesequenz kein (Übergangs)metallreagenz^{2a,3d)} und kein Schutzgas^{2a,3d)} verwendet werden. Auch Trennprobleme von unerwünschten Folge-

Schema 1



produkten entfallen^{3a,b)}. Im Vergleich zur Methode von Yamauchi et al.^{3c)} (Ausbeute < 11%), die die Säure **7** ebenfalls über das Nitril **6** darstellten, ergibt die hier beschriebene Synthese eine deutlich bessere Ausbeute.

Experimenteller Teil

NMR: WM 250 (250 MHz), Bruker, interner Standard Tetramethylsilan (TMS). — MS: MAT 44S, Finnigan. — IR: 398, Perkin-Elmer. — Elementaranalysen: 240, Perkin-Elmer. — Gaschromatographie: GC 6000 Vega Series, Carlo Erba, Säule: SE 30/25 m, Filmdicke: 0.32 μm , N_2 -Flow: 2 ml/s, Injektortemperatur: 250°C.

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (3): In 500 ml Toluol wurden 280 g (5.0 mol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid vorgelegt und ca. 0.3 g 18-Krone-6 zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 10°C abgekühlt. Man gab unter starkem Rühren 150 ml (2.4 mol) Iodmethan in einer Portion hinzu und tropfte dann 44.6 g (530 mmol) Cyclopentanon (**2**) (dest., Sdp. 130°C), gelöst in 150 ml (2.4 mol) Iodmethan, rasch zu. Es wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt, danach nochmals mit 100 ml (1.6 mol) Iodmethan und 100 g (1.78 mol) Kaliumhydroxid versetzt und weitere 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man gab zum Reaktionsgemisch bis zur vollständigen Lösung Wasser, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit je 150 ml Diethylether. Es wurde dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde fraktionierend destilliert, Sdp. 150–153°C (150–157°C^{4a)}, 55°C/20 Torr^{2a)}). Man erhielt 34.5 g (62%; 66%^{2a)}, 87%^{4a)} einer farblosen Flüssigkeit; Reinheit 96% (GC, 80°C). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2940 \text{ cm}^{-1}$ (C–H), 1720 (C=O). — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 12H), 1.72 (s, 4H).

N-(2,2,5,5-Tetramethylcyclopentyl)formamid (4): Das Gemisch aus 30.0 g (0.21 mol) **3** und 71.9 g (1.14 mol) Ammoniumformiat wurde am Wasserabscheider 96 h unter Rückfluß erhitzt. Die Innentemperatur betrug 130–145°C, das Keton **3** bildete dabei mit dem entstehenden Reaktionswasser ein bei 130°C siedendes azeotropes Gemisch. Nach Abdestillieren der Mischung aus nicht umgesetztem **3** (ca. 30%) und Wasser steigerte man die Temp. für 48 h auf 175°C. Nach Abkühlen nahm man in Diethylether auf, setzte ca. 50 ml Wasser zu, extrahierte die wäßrige Phase mit 70 ml Ether und viermal mit je 50 ml Dichlormethan, trocknete mit Na_2SO_4 und destillierte die Lösungsmittel ab. Das gebildete Formamid wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der dunkelbraune ölige Rückstand **4** kristallisierte beim Abkühlen aus. Das Rohprodukt wurde aus Petrolether (60–70°C) umkristallisiert. Ausb. 30.2 g (62%), Schmp. 85°C. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ (br., N–H), 2740 (CHO), 1730 (C=O), 1700–1640 (br., Amid I), 1520 (Amid II). — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (s, 6H), 1.00 (s, ca. 0.4 H), 1.05 (s, ca. 0.6 H), 1.53 (m_c , 4H), 2.87 (d, $J = 10$ Hz, ca. 0.4H), 3.85 (d, $J = 10$ Hz, ca. 0.6H), 5.45 (br. s, ca. 0.6H), 5.70 (br. s, ca. 0.4H), 7.93 (d, $J = 12$ Hz, ca. 0.4H), 8.33 (s, ca. 0.6H). — MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 169 (37) [M^+], 154 (6).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ (169.3) Ber. C 70.94 H 11.34 N 8.27
Gef. C 70.83 H 11.06 N 8.29

2-Isocyan-1,1,3,3-tetramethylcyclopentan (5): Zu einer Lösung von 1.90 g (11.2 mmol) **4** und 3.28 g (32.4 mmol) frisch destilliertem Diisopropylamin (Sdp. 84°C) in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden unter Eiskühlung tropfenweise 2.15 g (14.0 mmol) Phosphorylchlorid gegeben. Dabei schied sich ein gelber Feststoff ab. Man rührte 1 h bei 0°C, anschließend 1 h bei Raumtemp. Gaschromatographische Reaktionskontrolle zeigte vollständigen Umsatz von **4** an. Es wurden 50 ml einer ges. Na_2CO_3 -Lösung so zugetropft, daß keine exotherme Reaktion zu beobachten war. Man rührte 1 h bei Raumtemp. bis zur Lösung des Feststoffes. Zur besseren Pha-

sentrennung nahm man in Dichlormethan auf, setzte 50 ml Wasser hinzu, trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase viermal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünfmal mit je 120 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingengt und destilliert (Sdp. 74°C/20 Torr). Ausb. 1.64 g (97%), Reinheit 87% (GC, 80°C). — In einem 16-g-Ansatz konnten auf analoge Weise 11.2 g (80%) **5** mit einer GC-Reinheit > 99% dargestellt werden. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2140 \text{ cm}^{-1}$ (N \equiv C). — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.35–1.57 (m, ca. 4H), 3.36 (s, 1H). — MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 150 (4) [M^+], 136 (100).

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonitril (6): In einer Blitzpyrolyseapparatur wurden 13.6 g (91 mmol) **5** bei 600°C im Hochvakuum ($5 \cdot 10^{-3}$ Torr) zum Nitril **6** umgelagert (Apparatur siehe Lit.⁵⁾). Ausb. 12.4 g (91%), $n_D^{20} = 1.4430$, Reinheit 95% (GC, 80°C). — In einem zweiten Experiment konnten bei 22 mbar und 70°C Badtemp. 1.00 g (6.6 mmol) **5** zu 0.95 g (95%) **6** (GC: 97% **6**, 1% **5**) umgelagert werden. — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2230 \text{ cm}^{-1}$ (C \equiv N) (2200^{3c)}). — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.49–1.72 (m, 4H), 2.27 (s, 1H); [¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3)^{3c)}]: $\delta = 1.19$ (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.67 (m, 4H), 2.34 (s, 1H)].

2,2,5,5-Tetramethylcyclopentancarbonsäure (7): 8.0 g (53 mmol) **6** wurden mit 26.4 ml 100proz. Phosphorsäure (gesättigte Lösung von P_4O_{10} in 85proz. H_3PO_4) 4 h auf 150–160°C erhitzt. Man setzte dabei nach 2 h 1 Tropfen Eisessig als Lösungsvermittler hinzu. Nach Abkühlen wurde mit wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt, vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat mit 2 N HCl versetzt. Der zunächst entstehende Niederschlag löste sich bei stark saurem pH-Wert wieder auf. Man extrahierte deshalb sechsmal mit je 50 ml Dichlormethan, trocknete die organischen Phasen mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Ausb. 6.9 g (75%), Schmp. 108–112°C (113.6°C^{3c)}, 128–129°C^{3b)}). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3640$ –3270 cm^{-1} (br., OH), 2940, 2850 (C–H), 1680 (C=O). — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.56 (m_c , ca. 4H), 2.22 (s, 1H), 11.4 (br. s, 1H).

CAS-Registry-Nummern

2: 120-92-3 / **3**: 4541-35-9 / **4**: 135042-48-7 / **5**: 135042-49-8 / **6**: 106029-78-1 / **7**: 96188-82-8 / Ammoniumformiat: 540-69-2

¹⁾ Das Verfahren wurde am 29.4.1991 beim Deutschen Patentamt zum Patent angemeldet; Aktenzeichen P4113988.7.

²⁾ ^{2a)} Cumberland Packing Corporation (M. S. Verlander, W. D. Fuller, M. Goodman, Inv.), European Pat. Appl. 0128654 (1984) [*Chem. Abstr.* **102** (1985) 185492c]. — ^{2b)} W. D. Fuller, M. Goodman, M. S. Verlander, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 5821.

³⁾ ^{3a)} Schering AG (H. Vorbrüggen, H. Mayr, W. Heilmann, Inv.), DOS 3534613.2 (24.09.86) [*Chem. Abstr.* **107** (1987) 115282p]. — ^{3b)} H. Mayr, W. Heilmann, E. Bäuml, H. Vorbrüggen, *Chem. Ber.* **124** (1991) 203. — ^{3c)} Kyowa Hakko Kogyo Co. (T. Yamauchi, K. Hattori, S. Ikeda, K. Tamaki, Inv.), European Pat. Appl. 0196461 (1986) [*Chem. Abstr.* **110** (1989) 172746d]. — ^{3d)} G. B. Reddy, T. Hanamoto, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 521.

⁴⁾ ^{4a)} M. Lissel, B. Neumann, S. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 263. — ^{4b)} E. Langhals, H. Langhals, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 859. — ^{4c)} J. H. Conia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 537.

⁵⁾ ^{5a)} C. Rüchardt, M. Meier, K. Haaf, J. Pakusch, E. Wolber, B. Müller, *Angew. Chem.*, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, im Druck. — ^{5b)} M. Meier, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1. — ^{5c)} M. Meier, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4671. — ^{5d)} M. Meier, B. Müller, C. Rüchardt, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 648. — ^{5e)} M. Meier, C. Rüchardt, *Chimia* **40** (1986) 228. — ^{5f)} J. Pakusch, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **122** (1989) 1593. — ^{5g)} K. Haaf, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **123** (1990) 635. — ^{5h)} J. Pakusch, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **123** (1990) 2147.

[209/91]