

REAKTIVE ISOCYANATE I. DIE DIREKTE EINFUEHRUNG VON NITRIL-
GRUPPEN IN UNGESÄTTIGTE SYSTEME. EINE EINFACHE UMWANDLUNG
VON CARBONSÄUREN IN IHRE NITRILE.

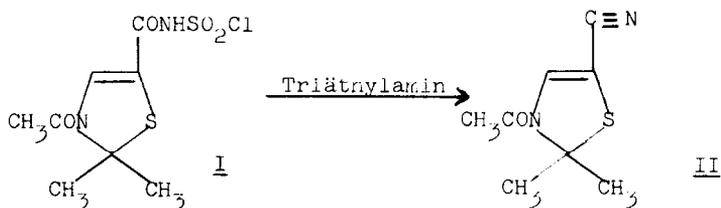
Helmut Vorbrüggen

Hauptlaboratorium der Schering A.G., 1 Berlin - 65, Deutschland

(Received in Germany 15 December 1967)

Eine kürzlich erschienene Arbeit von G. Lohaus ¹⁾ über die solvolytische Umwandlung von Carbonsäureamid-N-sulfochloriden in ihre Nitrile veranlaßt uns, über eine verwandte Nitrilsynthese zu berichten, die von uns vor mehreren Jahren gefunden wurde und insbesondere bei säureempfindlichen Systemen gute Ausbeuten liefert.

Bei Versuchen zur Totalsynthese des Cephalosporins ²⁾ lagerten wir nach R. Graf ³⁾ Chlorsulfonylisocyanat (CSI) an 2.2-Dimethyl-3-acetyl- Δ^4 -thiazolin ⁴⁾, Fp. 49 - 50° an. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Addukt I, Fp. 115 - 120°C, ergab bei Zusatz einer äquivalenten Menge von Triäthylamin ⁵⁾ in Acetonitril bei 22°C das Nitril II, Fp. 104°C, das nach Verdampfen des Acetonitrils und Aufarbeitung mit Bicarbonat in 70 - 80 % Ausbeute erhalten wurde.

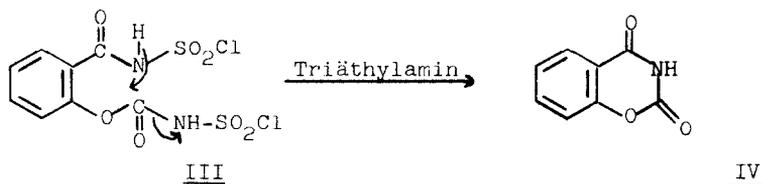


Um diese neue und einfache Nitrilsynthese näher zu untersuchen, addierten wir CSI an die in der Tabelle aufgeführten ungesättigten Systeme und überführten die entstandenen Carbonsäure-N-sulfochloride in situ mit äquivalenten Mengen Triäthylamin ⁵⁾ in die Nitrile. Die geringen Ausbeuten beim β -Acetoxy-crotonnitril beruhen wahrscheinlich auf der großen Empfindlichkeit dieser Verbindung. β -Lactam-N-sulfochloride wie das 4-Phenyl-2-oxo-1-azetidin-N-sulfochlorid ver-

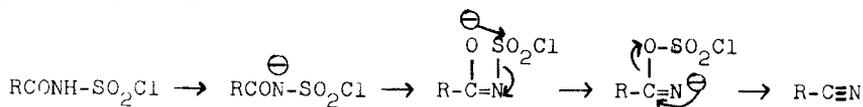
langen schärfere Bedingungen zur Umwandlung in die ungesättigten Nitrile.

Da Carbonsäuren nach R. Graf ³⁾ mit CSI unter CO_2 -Entwicklung Carbonsäureamid-N-sulfochloride bilden, setzten wir die in der Tabelle beschriebenen Carbonsäuren mit CSI um und wandelten die entstandenen Carbonsäure-N-sulfochloride, wieder ohne sie zu isolieren, mit Triäthylamin in ihre Nitrile um. Es wurden meist gute Ausbeuten erhalten. Starke Säuren wie p-Nitro-benzoesäure lieferten jedoch selbst unter verschärften Reaktionsbedingungen nur mäßige Ausbeuten an Nitrilen.

Salicylsäure reagierte mit zwei Äquivalenten CSI zu einem Zwischenprodukt III, das mit Triäthylamin 70 % reines 1.3.2H-Benzoxacin-2.4-dion IV, Fp. 211 - 214°C ergab. Ähnliche Cyclisierungen zu Heterocyclen werden zur Zeit noch untersucht.



Die basische Umwandlung der Amid-N-sulfochloride verläuft wahrscheinlich über folgenden Mechanismus:



Ich danke Herrn Prof. R.B. Woodward und Herrn Dr. Gibian für ihr Interesse an dieser Arbeit sowie Herrn Dr. G. Schulz für die physikalischen Messungen. Ferner danke ich Herrn K. Krolikiewicz für geschickte experimentelle Mitarbeit.

T a b e l l e

Ausgangsmaterial	Addition von CSI a)	Reaktion mit Triäthylamin a)	Produkt / Ausbeute b)
Indol	$\text{CH}_3\text{CN}/0^\circ/2\text{h}$	$\text{CH}_3\text{CN}/24^\circ/2\text{h}$ e)	Indol-3-carbonitril 95 % Fp. 178-180°
2.3-Dihydro-4H-pyran	Äther $0^\circ/25$ min.	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/4^\circ/35$ min. $4^\circ \rightarrow 21^\circ/45$ min.	5.6-Dihydropyran-3-carbonitril 84 % d)
Isopentenyl-acetat	Äther $5^\circ/40$ min.	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/4^\circ/35$ min. $4^\circ \rightarrow 21^\circ/45$ min.	3-Acetoxy-crotonnitril 31 % e)
Thiophen-2-carboxamid-N-sulfochlorid f)		CH_2Cl_2 $22^\circ/16$ h	Thiophen-2-carbonitril 87 %
4-Phenyl-2-oxo-1-azetidin-N-sulfochlorid f)		CH_3CN $83^\circ/13$ h	Zimtsäurenitril 67.5 %
Hydrozimtsäure	$\text{CH}_3\text{CN}/35^\circ/1$ h	$\text{CH}_3\text{CN}/0^\circ/30$ min. $20^\circ/3$ Tage	Hydrozimtsäurenitril 70%
Adipinsäure	CH_2Cl_2 $41^\circ/6$ h	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 +9^\circ/20$ min. $41^\circ/1$ h	Adipinsäuredinitril 81.5 %
Sorbinsäure	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ/25$ min. $22^\circ/22$ h	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ/25$ min. $22^\circ/2.5$ h	Sorbinsäurenitril 78 %
β,β-Dimethylacrylsäure	$\text{CHCl}_3/40^\circ/2$ h $23^\circ/16$ h	$\text{CHCl}_3/0^\circ/30$ min. $25^\circ/3$ h	β,β-Dimethylacrylnitril 81.5 %
Zimtsäure	CH_3CN $22 \rightarrow 39^\circ/60$ min.	CH_3CN $22^\circ/16$ h	Zimtsäurenitril 73 %
Anissäure	$\text{CH}_3\text{CN}/0^\circ/20$ min. $10^\circ/3$ h	$\text{CH}_3\text{CN}/0^\circ/15$ min. $20^\circ/30$ min.	Anissäurenitril 93.5 %
Benzoessäure	CHCl_3 $51^\circ/1.5$ h	CHCl_3 $0 \rightarrow 24^\circ/2$ h	Benzo-nitril 70 %
p-Nitro-benzoesäure	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ $90^\circ/2$ h	$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ $90^\circ/5$ h	p-Nitro-benzo-nitril 43 %

- a) Lösungsmittel, Zusatz von Reagenz in Lösungsmittel, weitere Reaktionsbedingungen; die Lösungsmittel wurden 20 Stunden mit P_2O_5 gekocht und destilliert.
- b) Flüssige Produkte sind destilliert und gaschromatographisch 96-99 % rein.
- c) Um Nebenreaktionen zu vermeiden, muß bei der Synthese des Indol-3-carbonitrils mit geringem Unterschuß an Triäthylamin gearbeitet werden.
- d) Olefinisches Proton bei $\delta = 7.08$ ppm in $CDCl_3$, $\lambda_{max} = 227$ m μ (11.700)
Analyse: C, 66.28; H, 6.52; N, 12.88.
- e) Gemäß dem NMR-Spektrum ist die Substanz ein cis-trans Gemisch mit olefinischen Protonen bei $\delta = 5.11$ ppm und $\delta = 4.70$ ppm in $CDCl_3$,
 $\lambda_{max} = 209$ m μ (8.190). Analyse: C, 57.70; H, 6.35; N, 10.92.
- f) Hergestellt gemäß Ref. 3) durch Addition von CSI an Thiophen bzw. Styrol.

L i t e r a t u r :

- 1) G. Lohaus, Chem.Ber. **100**, 2719 (1967)
- 2) R.B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan und H. Vorbrüggen, J.Am.Chem.Soc. **88**, 832 (1966)
- 3) R. Graf, Ann. **601**, 111 (1963)
- 4) Die Synthesen und Reaktionen der Δ -4-Thiazoline wurden in einem Vortrag auf dem Symposium über Heterocyclische Chemie in Stuttgart, 5.-7.10.1966 diskutiert. Diese Arbeiten wurden im Woodward-Forschungsinstitut in Basel durchgeführt.
- 5) Andere Basen wie Diisopropyl-äthylamin geben gleiche Ausbeuten. Bei Anwendung von Pyridin müssen wesentlich verschärfte Reaktionsbedingungen angewandt werden.