

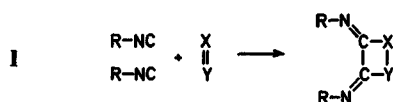
Additionsreaktionen zwischen Isocyaniden und Doppelbindungssystemen

Bernd ZEEH

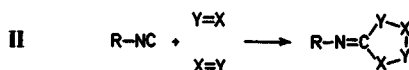
Chemisches Institut der Universität D-74 Tübingen und Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG D-67, Ludwigshafen am Rhein

A review is made of the recently discovered BF_3 -catalyzed as well as other addition reactions between isocyanides and double-bond systems such as $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{N}=\text{O}$, etc. These additions generally involve the reaction of three molecules.

A reaction of type I, characterized by the addition of two isocyanide molecules to one double bond, gives rise to four-membered cyclic compounds. These primary reaction products may in many cases be isolated or may be readily converted to other products in which ringopening or rearrangement to five-membered heterocycles has occurred:



A second type of reaction (II), characterized by the addition of one isocyanide molecule to two double bonds, affords five-membered heterocycles:

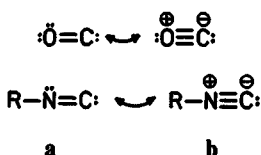


The formation of larger rings is seldom observed although it is in principle possible.

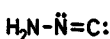
Substituent effects and the conditions under which the reaction is carried out determine which reaction path is followed. Both types of addition reaction (I and II) can occur with the same double-bond system. In contrast to the Passerini and Ugi reactions, the cycloaddition reactions surveyed in this review are carried out in aprotic medium.

1. Einleitung

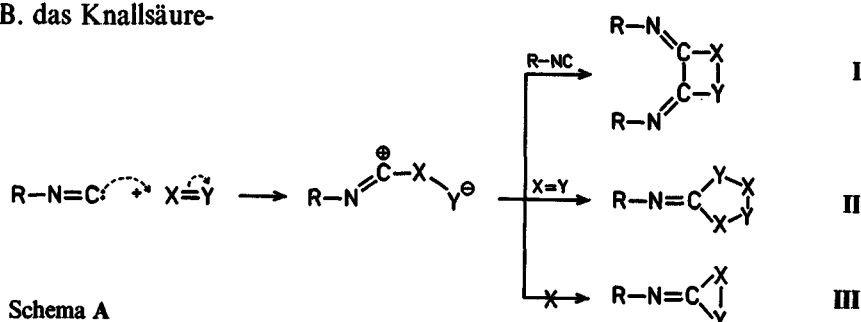
Das stürmische Wachstum der Carben-Chemie in der letzten Dekade¹ hat ein gesteigertes Interesse an den stabilen Verbindungen mit „divalentem“ Kohlenstoff hervorgerufen, was sich insbesondere an der zunehmenden Zahl von Arbeiten auf diesem Gebiet ablesen läßt². Zu den stabilen Carbenen rechnet man Kohlenmonoxid (1), Isocyanide (2)



und Knallsäure-Derivate³ wie z. B. das Knallsäureamid⁴:



Die Resonanzstabilisierung $\text{a} \leftrightarrow \text{b}$ ist in diesen Verbindungen stark ausgeprägt und hat zur Folge, daß der „divalente“ Kohlenstoff nucleophil reagiert (vgl. Form b). Als elektrophile Reaktionspartner können aktivierte Doppelbindungssysteme fungieren. In dieser Übersicht werden solche Additionsreaktionen besprochen, die zu vier- und fünfgliedrigen cyclischen Verbindungen bzw. deren Folgeprodukten führen. Vermutlich handelt es sich hierbei in allen Fällen um zweistufige Reaktionen, bei denen primär die Bildung eines Dipols aus Isocyanid und Doppelbindungskomponente anzunehmen ist. Zur Stabilisierung kann dieser Dipol ein weiteres Molekül Isocyanid (I) oder eine Doppelbindungskomponente (II) addieren:



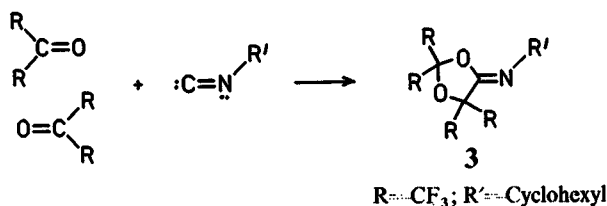
Schema A

¹ Siehe z. B. die Übersicht: W. KIRMSE, Carbene Chemistry, Academic, Press, New York-London 1964.

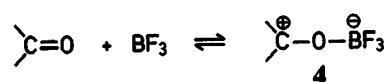
Die Isomerisierung zum Dreiring (III) wurde bisher noch nicht beobachtet.

2. Reaktionen mit Carbonylverbindungen

Carbonylverbindungen reagieren im allgemeinen nur dann mit Isocyaniden, wenn weitere reaktive Komponenten im Reaktionsgemisch vorhanden sind wie z. B. bei den Mehrkomponenten-Reaktionen nach Passerini und Ugi². Carbonylgruppen, die durch stark elektronen-anziehende Substituenten aktiviert sind⁵, lassen sich jedoch mit Isocyaniden umsetzen; so bildet z. B. Hexafluoracetone mit Cyclohexylisocyanid das 4-Imino-1,3-dioxolan 3:

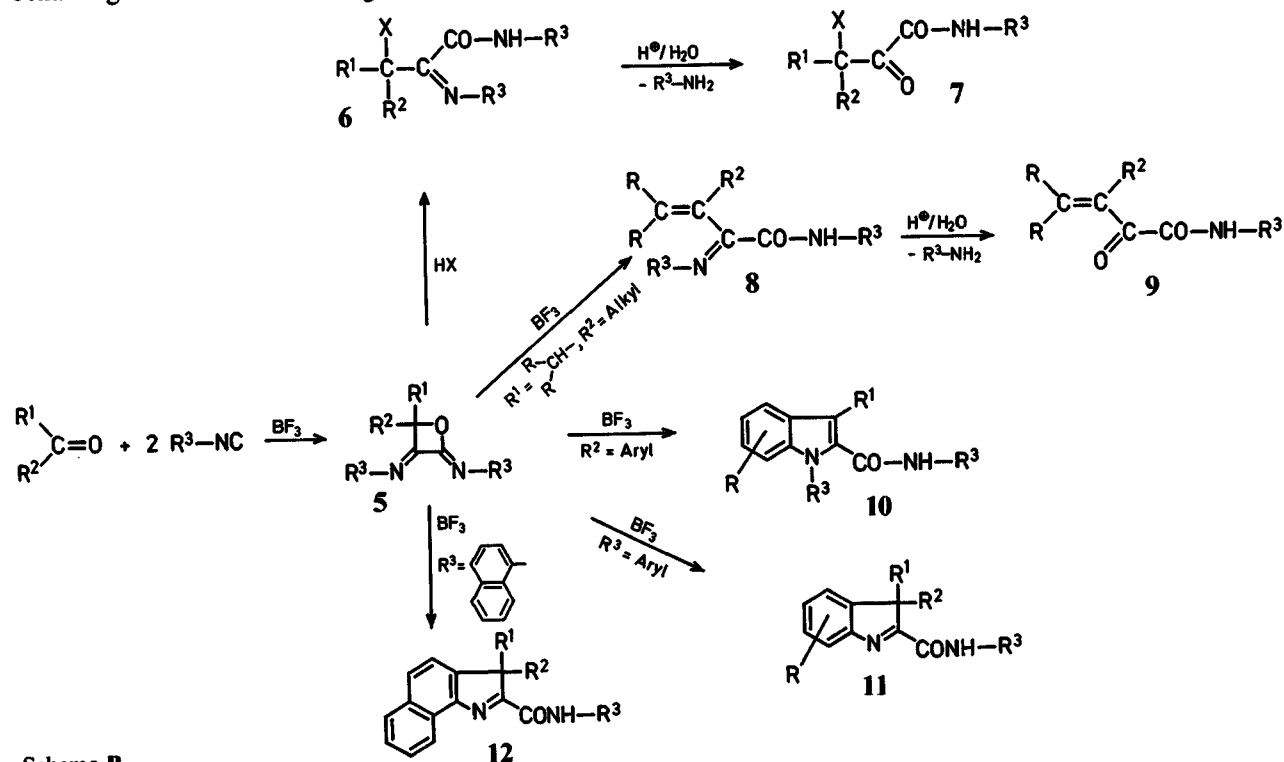


Eine Aktivierung der Carbonylgruppe läßt sich auch mit starken Lewisäuren erreichen. So bildet Bortrifluorid mit Carbonylverbindungen Komplexe (4), in denen die Carbonylgruppe einem nucleophilen Angriff leichter zugänglich ist⁶:



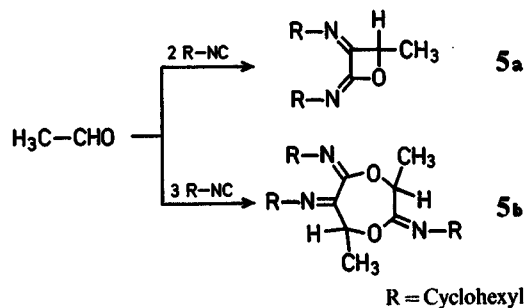
Über die primäre Bildung solcher Komplexe können Carbonylverbindungen auch mit Isocyaniden reagieren, wobei zunächst Diiminooxetane (Reaktionstyp I) entstehen.

Je nach Reaktionsbedingungen und Reaktionspartnern können diese Oxetane weiter reagieren, wodurch sich eine Möglichkeit zur Synthese zahlreicher heterocyclischer Verbindungen und offenkettiger Carbonsäureamide ergibt. In Schema B sind die bis heute bekannt gewordenen Umsetzungen zusammengefaßt.



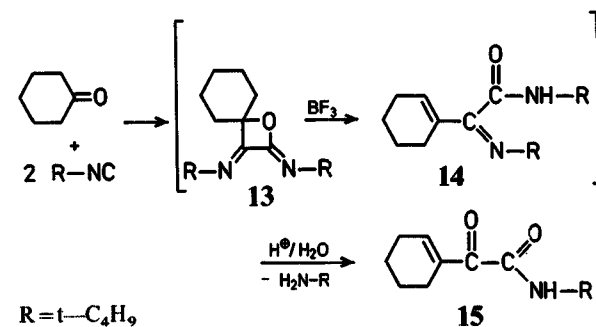
Schema B

Bei der Lewisäure-katalysierten Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Isocyaniden wurde bisher nur in einem Fall ein größerer Ring (7 Ringglieder) isoliert. Acetaldehyd und Cyclohexylisocyanid bilden neben dem Oxetan 5a ein 2:3-Adduct, 2,5,6-Tricyclohexylimino-3,7-dimethyl-1,4-dioxepan (5b)⁹:



2.1. Bildung von Oxetanen (5) und offenkettigen Carbonsäureamiden (6–9)

Die erste BF_3 -katalysierte Reaktion von Isocyaniden mit Carbonylverbindungen wurde in der Umsetzung von Cyclohexanon mit *t*-Butylisocyanid gefunden⁷, bei welcher als Endprodukt Cyclohexenyl-(1)-glyoxylsäure-*t*-butylamid (15) in 40%iger Ausbeute erhalten wurde:



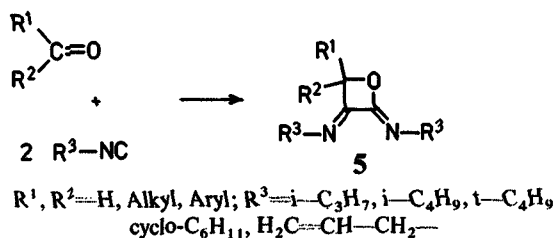
Diese Reaktion verläuft allerdings nur bei cyclischen Ketonen mittlerer Ringgröße und t-Butylisocyanid mit präparativ interessanten Ausbeuten. Bei Verwendung offenkettiger Ketone wie Aceton entstehen die entsprechenden Alkenylglyoxylsäure-t-butylamide nur noch in geringer Ausbeute⁸. Für die Bildung von **15** sind zwei Voraussetzungen notwendig:

man benötigt nahezu äquimolare Mengen Bortrifluorid, die das intermediär entstehende Oxetan **13** in **14** umlagern;

bei der Aufarbeitung muß **14** – am besten sauer – hydrolysiert werden.

Cyclohexenyl-(1)-glyoxylsäure-t-butylamid (15)⁷: Zu 4,9 g (50 mmol) Cyclohexanon und 5 g (60 mmol) t-Butylisocyanid in 10 ml Petroläther läßt man bei 0° unter Rühren eine Mischung von 5 ml Bortrifluorid-ätherat und 10 ml absol. Äther tropfen. Anschließend wird mit 50 ml 2n Salzsäure hydrolysiert, ausgeäthert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen bleibt ein gelbes Öl zurück, aus dem 1,9 g Verbindung **15** auskristallisieren; F: 75–79°. Der Rest wird durch Säulenchromatographie gereinigt: 0,6 g; Gesamtausbeute: 2,5 g (40% d. Th.); F: 81–82°, aus Petroläther.

Unter milderer Bedingungen, d.h. in Gegenwart katalytischer Mengen Bortrifluorid und bei neutraler Aufarbeitung lassen sich dagegen 2,3-Dialkylimino-oxetane^{9,10} (**5**) in Ausbeuten bis zu 96% erhalten¹⁰:



2,3-Bis-(t-butylimino)-4-methyl-4-chlormethyl-oxetan (5, R¹ = CH₃, R² = CH₂Cl, R³ = t-C₄H₉)¹⁰: Zu 18,4 g (0,2 Mol) Chloraceton, 33,2 g (0,4 Mol) t-Butylisocyanid und 40 ml Petroläther läßt man innerhalb von 40 Min. bei 0° unter Rühren 1 ml Bortrifluorid-ätherat in 40 ml Äther tropfen. Man rührt 4 Std. bei Raumtemperatur, versetzt mit 300 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird fraktionierend destilliert; Ausbeute: 47,5 g (92% d. Th.); K_{p0,06}: 60–65°. Das Produkt erstarrt in der Vorlage; F: 48–50°.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über einige mit t-Butylisocyanid erhaltene Oxetane. Die Carbonylverbindung ist weitgehend variierbar. Nicht nur aliphatische Ketone sondern auch aliphatische und

aromatische Aldehyde lassen sich einsetzen. Formaldehyd reagiert nur in monomerer Form (als Gas).

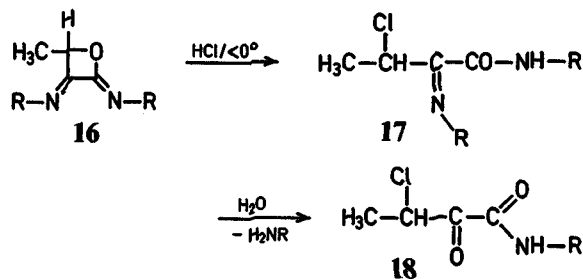
Tabelle. 2,3-Di-t-butylimino-oxetane (**5**, R³ = t-C₄H₉) aus Carbonylverbindungen und t-Butylisocyanid¹⁰

R ¹	R ²	Ausbeute [% d. Th.]
H	H	40–45
CH ₃	H	91
Cl ₃ C	H	68
C ₆ H ₅	H	74
C ₆ H ₅ –CH ₂	H	93
CH ₃	CH ₃	88
Cl–CH ₂	Cl–CH ₂	96

Die Oxetane sind thermisch und im basischen Medium sehr stabil, reagieren dagegen leicht unter dem Einfluß von Säuren.

Bei der Reaktion der Diimino-oxetane mit Säuren lassen sich zwei Reaktionswege unterscheiden¹¹.

Durch Addition von Säuren entstehen unter Ringöffnung β-substituierte α-Alkylamino-carbonsäureamide, so z. B. aus dem Oxetan **16** und Chlorwasserstoff in Chloroform das offenkettige Amid **17**, dessen Alkylimino-Gruppe leicht zum α-Oxo-säureamid **18** verseift werden kann. Dieser Reaktionsweg wird durch tiefe Temperatur und hohe Konzentration an Chlorid-Ionen begünstigt. Er tritt besonders leicht bei solchen Oxetanen auf, die aus Aldehyden und Isocyaniden erhalten werden:



R = t-C₄H₉

Außer Säuren können auch Wasser und Amine addiert werden¹¹. Da bei dieser Methode insgesamt drei Ausgangskomponenten (Carbonylverbindung, Isocyanid, HX) variiert werden können, läßt sich eine Vielzahl von Verbindungen auf diese Weise synthetisieren.

² Siehe z. B. die Übersichtsartikel über Isocyanide:

I. UGI, Angew. Chem. **74**, 9 (1962).

I. UGI et al., Angew. Chem. **77**, 492 (1965); Angew. Chem., internat. Edit. **4**, 472 (1965).

N. P. GAMBARYAN, Zh. Vses. Khim. Obshchest. **12**, 65 (1967); C. A. **66**, 94400 (1967).

K. SJÖBERG, Svensk Kemisk Tidskrift **75**, 493 (1963).

T. SAEGUSA, Y. ITO, J. Soc. Org. Synth. Chem. Japan (Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi) **26**, 862 (1968).

Demgegenüber ließ sich 1952 die präparative Chemie (Herstellung und Umwandlung) der Isocyanide in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, herausgegeben von Eu. MÜLLER, Georg Thieme Verlag, noch auf knapp 4 Seiten zusammenfassen.

³ H. BREDERBECK, B. FÖHLISCH, K. WALZ, Liebigs Ann. Chem. **686**, 92 (1965).

⁴ Eu. MÜLLER, R. BEUTLER, B. ZEEH, Liebigs Ann. Chem. **719**, 72 (1968).

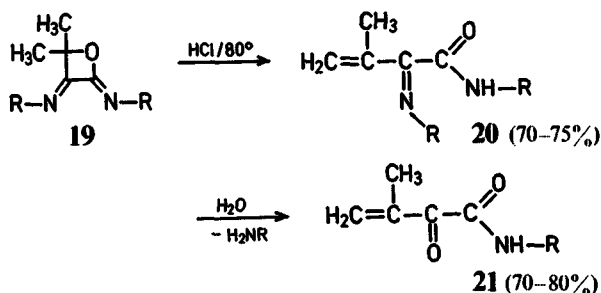
⁵ W. J. MIDDLETON, D. C. ENGLAND, C. G. KRESPAN, J. Org. Chem. **32**, 948 (1967).

N. P. GAMBARYAN et al., Doklady Akad. Nauk SSSR **166**, 864 (1966); C. A. **64**, 15861 (1966).

Siehe auch N. P. GAMBARYAN et al., Angew. Chem. **78**, 1008 (1966); internat. Edit. **5**, 947 (1966).

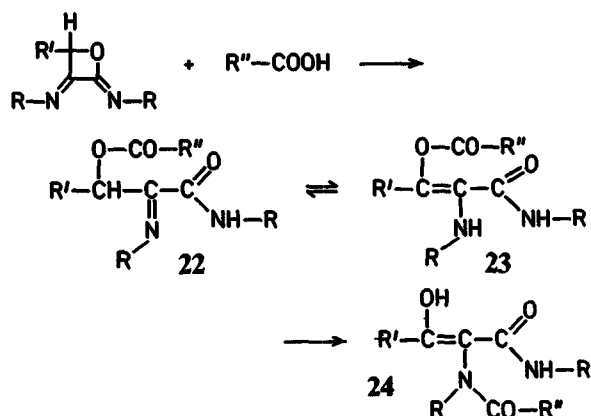
⁶ Vgl. die Übersicht: A. V. TOPCHIEV, S. V. ZAVGORODNII, Y. M. PAUSHKIN, Boron Fluoride and its Compounds as Catalysts in Organic Chemistry, (translated from the Russian), Pergamon Press, London · New York · Paris · Los Angeles 1959.

Der zweite Reaktionsweg zur Öffnung des Oxetan-Ringes verläuft unter gleichzeitiger Abspaltung eines Protons von dem C-1-Atom eines Alkylsubstituenten:

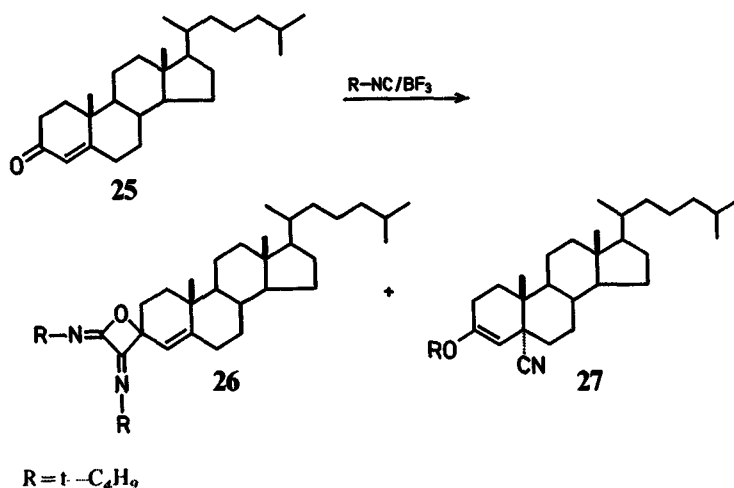


R = t-C₄H₉

Diese Isomerisierung wird durch hohe Temperatur und geringe Konzentration oder völliges Fehlen des nucleophilen Partners (hier Cl[−]) begünstigt. Lewis-säuren können ebenfalls zur Umlagerung verwendet werden (die bereits erwähnte „Eintopfsynthese“ 13→14→15 entspricht dieser Reaktionsfolge).



α,β-ungesättigte Steroid-Ketone reagieren mit Isocyaniden unter BF₃-Katalyse ebenfalls zu Oxetan-Derivaten¹². Bei der Umsetzung von Δ⁴-Cholestenon (25) mit t-Butylisocyanid wurde neben dem normalen Additionsprodukt 26 (3,4-Di-t-butylimino-oxetan-〈2-spiro-3〉-Δ⁴-cholesten) auch das 1:1-Addukt 27 erhalten, das möglicherweise durch 1,4-Addition eines Isocyanid-Moleküls an das Enon-System entstanden ist:



R = t-C₄H₉

In speziellen Fällen, z. B. bei Verwendung aromatischer Isocyanide, lassen sich auch die Verbindungen des Typs 20 in einer Eintopfreaktion aus Keton und Isocyanid gewinnen^{19,20}.

Einen Sonderfall der Ringöffnung beobachtet man bei der Addition von Carbonsäuren an solche Oxetane, die sich von Aldehyden ableiten (5, R=H). Die Additionsreaktion ist dabei von einer Acylwanderung zum Stickstoff (23→24) begleitet¹¹:

2.2. Bildung von Indolen

Bei der Reaktion von aromatischen Ketonen mit t-Butylisocyanid in Gegenwart von Bortrifluorid werden überraschenderweise Indole gebildet^{13,14}. Hierbei beteiligt sich der aromatische Ring der Carbonyl-Komponente an der Cyclisierungsreaktion. Voraussetzung hierfür ist mindestens eine freie ortho-Stellung am Phenylring:

⁷ Eu. MÜLLER, B. ZEEH, *Tetrahedron Letters* **1965**, 3951; *Liebigs Ann. Chem.* **696**, 72 (1966).

⁸ B. ZEEH, Eu. MÜLLER, *Liebigs Ann. Chem.* **715**, 47 (1968).

⁹ T. SAEGUSA, N. TAKAISHI, H. FUJII, *J. Polymer. Sci. [B]* **5**, 779 (1967); *Tetrahedron* **24**, 3795 (1968).

¹⁰ H. J. KABBE, *Chem. Ber.* **102**, 1404 (1969).
Siehe auch H. J. KABBE, *Angew. Chem.* **80**, 406 (1968); *Angew. Chem., internat. Edit.* **7**, 389 (1968).

¹¹ H. J. KABBE, *Chem. Ber.* **102**, 1410 (1969).

¹² B. ZEEH, *Tetrahedron Letters* **1969**, 113.

¹³ B. ZEEH, *Tetrahedron Letters* **1967**, 3881.

¹⁴ B. ZEEH, *Chem. Ber.* **102**, 678 (1969).

¹⁵ Die sogenannten Passerini-Produkte bilden sich aus Isocyanid, Keton und Wasser.
Vgl. I. HAGEDORN, U. EHOLZER, *Chem. Ber.* **98**, 936 (1965).

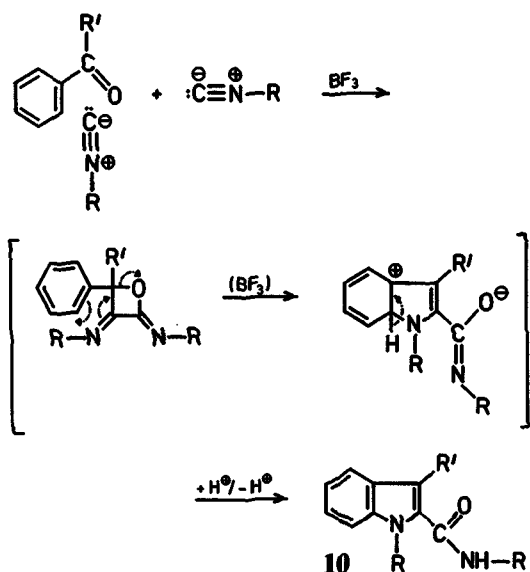
¹⁶ B. ZEEH, unveröffentlicht.

¹⁷ B. ZEEH, *Angew. Chem.* **79**, 415 (1967); *Angew. Chem., internat. Edit.* **6**, 453 (1967).

¹⁸ B. ZEEH, *Chem. Ber.* **101**, 1753 (1968).

¹⁹ B. ZEEH, *Chem. Ber.* **102**, 1876 (1969).

²⁰ B. ZEEH, *Tetrahedron* **24**, 6663 (1968).



R = *t*-C₄H₉; R' = Alkyl, Aryl

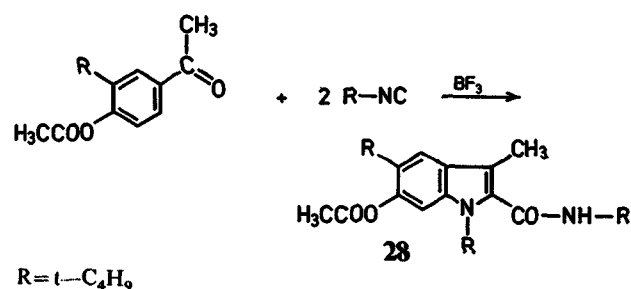
Als erste Zwischenstufe wird auch hier ein Oxetan angenommen.

Die Ausbeuten übersteigen im allgemeinen nicht 40% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Isocyanid. Da man zudem mit relativ hohen Konzentrationen an Bortrifluorid arbeitet, kann in einer Folgereaktion die *t*-Butylgruppe in der 1-Stellung des Indol-Ringes als Isobutylen abgespalten werden.

Diese Indol-Synthese läßt sich auch mit zahlreichen substituierten aromatischen Ketonen durchführen. Wenig geeignet sind Ketone mit basischen Substituenten, da diese den Katalysator binden, sowie solche, die Protonen abspalten können. Im letzteren Fall beobachtet man in steigendem Maße die säurekatalysierte Passerini-Reaktion¹⁵.

6-Chlor-3-methyl-1-*t*-butyl-indol-2-carbonsäure-*t*-butylamid¹⁴: Zu 3,85 g (25 mmol) 4-Chlor-acetophenon und 4,2 g (50 mmol) *t*-Butylisocyanid in 20 ml absoluten Äther läßt man bei 0° unter Rühren 2 ml Bortrifluorid-ätherat in 10 ml absoluten Äther tropfen. Nach 1 Stunde bei 0° werden 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben; anschließend wird ausgeäthert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Das resultierende Öl wird säulenchromatographisch (200 g Kieselgel, Petroläther/Benzol) gereinigt, wobei zuerst etwas 4-Chlor-acetophenon und danach 10 (R = *t*-C₄H₉; R' = CH₃) eluiert werden; F: 169–170°.

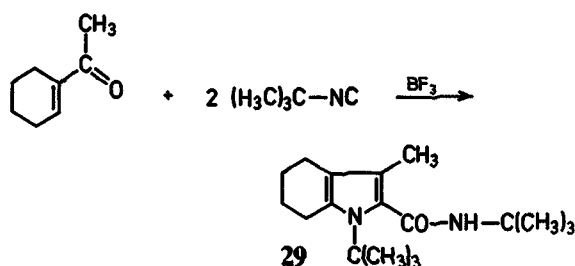
Befindet sich ein Substituent in meta-Stellung zur Carbonylgruppe, so wird der Ring meist nach der sterisch weniger gehinderten Seite geschlossen, z. B.¹⁴:



R = *t*-C₄H₉

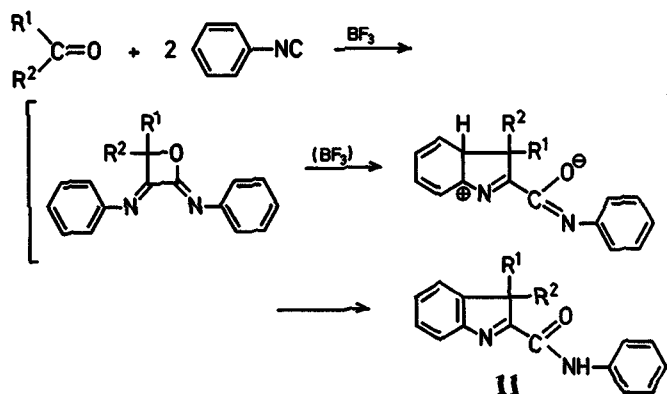
Die Reaktion wurde bisher nur mit *t*-Butylisocyanid ausgeführt, welches gegen Bortrifluorid relativ stabil ist. Andere aliphatische Isocyanide werden vornehmlich polymerisiert.

Bei Verwendung α,β -ungesättigter Ketone sollte man nach dem gleichen Reaktionsprinzip die Bildung von Pyrrol-Derivaten erwarten. Im Fall der 3-Oxo- Δ^4 -steroides bleibt die Reaktion jedoch auf der Oxetan-Stufe stehen (s. Abschnitt 2.1). Bisher konnte nur 1-Acetyl-cyclohexen in geringer Ausbeute (5%) zu 3-Methyl-1-*t*-butyl-4,5,6,7-tetrahydro-indol-2-carbonsäure-*t*-butylamid (29; Fp.: 174°C) umgesetzt werden¹⁶:



2.3. Bildung von 3H-Indolen

Aromatische Isocyanide, die noch mindestens eine freie ortho-Stellung besitzen, reagieren mit aliphatischen Ketonen unter BF₃-Katalyse zu 3H-Indolen. In diesem Fall beteiligt sich der aromatische Ring des Isocyanids an der Reaktion^{17,18}, z. B.:



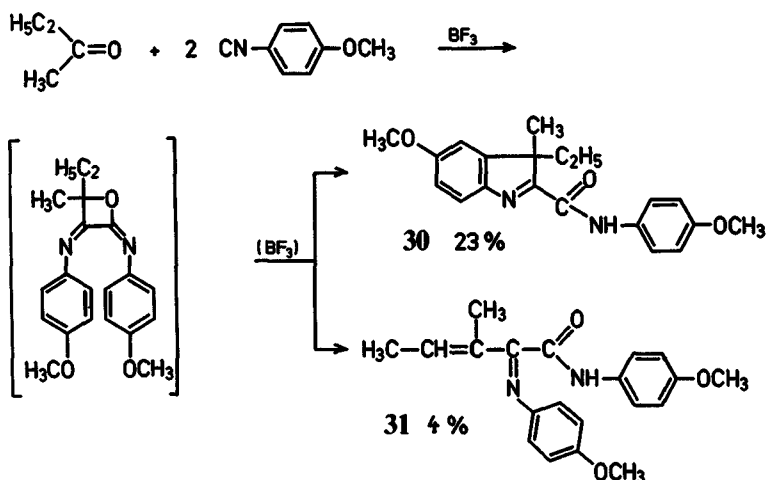
Cyclohexan-(spiro-3)-3H-indol-2-carbonsäureanilid [11, R = R' = -(CH₂)₅-]¹⁸: Zu 6 g (60 mmol) Cyclohexanon und 6,2 g (60 mmol) Phenylisocyanid in 10 ml absolutem Äther läßt man bei 0° unter Rühren 4 ml Bortrifluoridätherat in 10 ml absolutem Äther tropfen. Nach 1 Stunde wird mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung zersetzt, mit Benzol extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (180 g Aluminiumoxid, Petroläther/Benzol) gereinigt; Ausbeute: 3,3 g (~40% d. Th.); F: 148–149°.

Sind beide ortho-Stellungen des Arylisocyanids durch Substituenten blockiert, so kann die Cyclisierung nicht mehr ablaufen, und man isoliert die aus den Oxetanen durch Isomerisierung entstehenden offenkettigen Verbindungen¹⁹ des Typs 20 (8 in Schema B). Auch bei Verwendung von sterisch gehinderten

²¹ T. SAEUGASA, N. TAKAISHI, J. TAMURA, H. FUJII, J. Org. Chem. 34, 1145 (1969).

²² J. A. DEYRUP, M. M. VESTLING, W. V. HAGAN, M. Y. YUN, Tetrahedron 25, 1467 (1969).

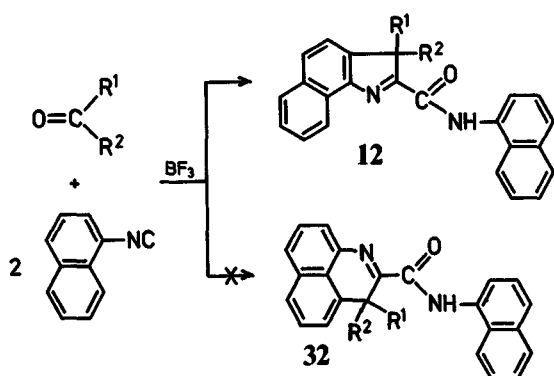
Ketonen tritt der Ringschluß zugunsten der Bildung der offenkettigen Verbindungen in den Hintergrund^{19,20}. In einigen Fällen treten beide Reaktionen nebeneinander auf¹⁹, z. B.:



Es ist anzunehmen, daß auch bei der 3H-Indol-Synthese eine Oxetan-Zwischenstufe durchlaufen wird.

Da sich stets zwei Isocyanid-Moleküle an der Reaktion mit einer Carbonylgruppe beteiligen, ist es möglich, Gemische von zwei verschiedenen Isocyaniden einzusetzen¹⁹.

Mit 1-Isocyan-naphthalin läßt sich die Cyclisierungsreaktion ebenfalls durchführen²⁰. Theoretisch sind dabei zwei Ringschluß-Möglichkeiten denkbar; der Ringschluß nach C—2 des Naphthalin-Kernes würde zum 3H-Benzo-[g]-indol-System (12), der nach C—8 dagegen zum 3H-Benzo-[d,e]-chinolin-System (32) führen. Durch Deuterium-Markierung konnte nachgewiesen werden, daß ausschließlich das 3H-Benzo-[g]-indol-System 12 gebildet wird²⁰:

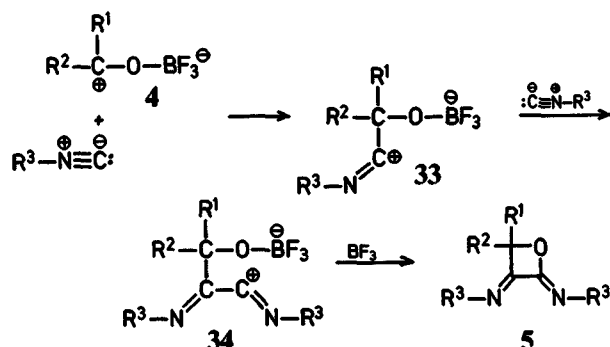


R¹, R² = Alkyl, Cycloalkyl, Aryl

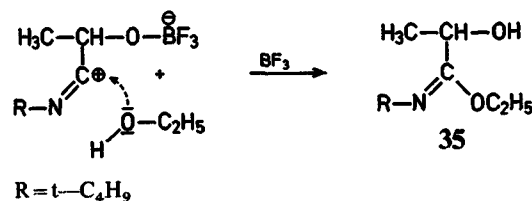
Bisher ist es noch in keinem Fall gelungen, einen sechsgliedrigen Heterocyclen über eine BF₃-katalysierte Isocyanid-Reaktion aufzubauen. Selbst wenn die 2-Stellung im 1-Isocyan-naphthalin durch einen Substituenten blockiert ist, erfolgt kein Ringschluß²⁰ nach C—8. Mit Benzylisocyanid wurde ebenfalls kein Heterocyclen gebildet¹⁶.

2.4. Mechanismus

Die bisherigen Beobachtungen deuten darauf hin, daß die BF₃-katalysierten Isocyanid-Reaktionen mit dem nucleophilen Angriff eines Isocyanid-Moleküls auf den Komplex 4 beginnen:



Die Addition eines zweiten Isocyanid-Moleküls an den Dipol 33 führt zu 34, aus dem unter Abspaltung von Bortrifluorid ein Oxetan (5) entsteht. Die mehrstufige Reaktionsfolge wird dadurch gestützt, daß Acetaldehyd mit t-Butylisocyanid in Äthanol neben 2,3-Di-t-butylimino-4-methyl-oxetan (5, R¹=H, R²=CH₃, R³=t-C₄H₉) noch 2-Hydroxy-propan-säure-äthylester-t-butylimid (35) ergibt¹⁰:



Die Bildung des Esterimids 35 läßt sich erklären, wenn man als gemeinsame Zwischenstufe das Carbeniumion 34 annimmt. Die ebenfalls diskutierte

²³ S. P. MAKAROV et al., Doklady Akad. Nauk SSSR 142, 354, 596 (1962); C. A. 57, 4528 (1962).

²⁴ W. J. MIDDLETON, J. Org. Chem. 30, 1402 (1965).

²⁵ E. WINTERFELDT, D. SCHUMANN, H. J. DILLINGER, Chem. Ber. 102, 1656 (1969).

Zwischenstufe 36, ein Imino-oxiran⁹, steht damit weniger gut im Einklang, da sich bei der Öffnung des Dreiringes unter dem Einfluß von Säuren

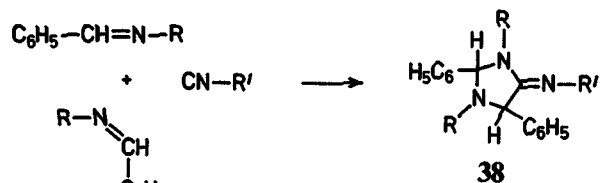


die Amidstruktur **37** ausbilden sollte¹⁰ und nicht **35**.

3. Reaktionen mit Azomethinen

Die C=N-Doppelbindung in Schiff'schen Basen läßt sich mit Isocyaniden sowohl unter Bildung von Vierringen (Azetidinen) als auch von Fünfring-Heterocyclen (Imidazolidinen) umsetzen.

In Gegenwart von Lewissäure-Katalysatoren reagieren Alkylisocyanide mit den Schiff'schen Basen aliphatischer Amine in Ausbeuten von 80–90% zu 2,5-Diphenyl-imidazolidinen²¹ **38** (vgl. Schema A, Reaktionsweg II).



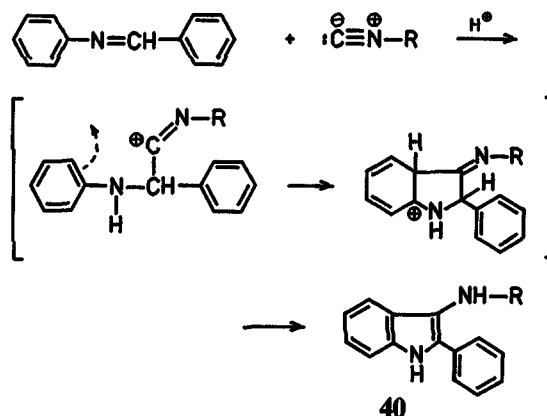
R, R' = Alkyl

Allgemeine Herstellungsmethode für 2,5-Diphenylimidazolidine²¹: Eine Lösung von 10 mmol Aluminiumchlorid in 20 ml Äther läßt man bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 10 mmol Alkylisocyanid und 10 mol Azomethin in 10 ml Äther tropfen. Es bildet sich sofort ein weißer Niederschlag. Nach 24 Stdn. wird wässriges Methanol zugegeben und filtriert. Der Rückstand wird mit Petroläther gewaschen, in Chloroform aufgenommen und nach dem Einengen aus Aceton umkristallisiert.

Azetidine (39) werden beim Erhitzen von *t*-Butylisocyanid mit Schiff'schen Basen aromatischer Amine in Tetrachlormethan gebildet²² (Schema A, Reaktionsweg I):


$$R = \text{Aryl}, R' = t\text{-C}_4\text{H}_9$$

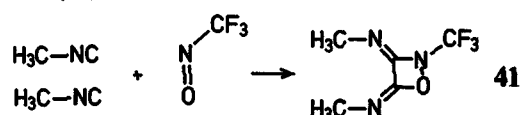
Die Reaktion ist offenbar stark von Substituenten abhängig. Benzaldehydphenylimin bildet z. B. unter gleichen Bedingungen ein 1:1-Addukt²². Man erhält neben wenig Azetidin-Derivat (39, R' = t-C₄H₉, R = C₆H₅) 3-t-Butylamino-2-phenylindol (40, R = C₆H₅):



Die Ausbeute an Indol läßt sich erhöhen, wenn die Reaktion in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff ausgeführt wird.

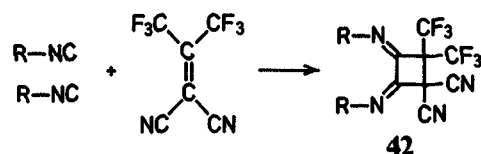
4. Reaktionen mit Nitroverbindungen

Es ist bislang nur ein Fall einer Addition von Isocyaniden an die N=O-Doppelbindung bekannt geworden²³. Das sehr reaktionsfähige Trifluor-nitrosomethan addiert Methylisocyanid zu 2-Trifluormethyl-3,4-Bis-[methylimino]-2-trifluormethyl-1,2-oxazetidin (**41**):



5. Reaktionen mit Olefinen und Acetylenen

C=C-Doppelbindungen sind im allgemeinen zu wenig elektrophil, um mit Isocyaniden Reaktionen eingehen zu können. Nur elektronenarme Olefine sind anscheinend zu Additionen mit Isocyaniden nach Schema A, Reaktionsweg I, in der Lage. Aus 1,1-Dicyan-2,2-bis-[trifluormethyl]-äthylen und t-Butylisocyanid²⁴ entsteht bei 0° das Cyclobutan-Derivat 42:


$$R = t-C_4H_9$$

Das Addukt zersetzt sich bei Raumtemperatur bereits nach wenigen Stunden. Diese zweifellos interessante Reaktion stellt einen einfachen Weg zum Cyclobutan-System dar.

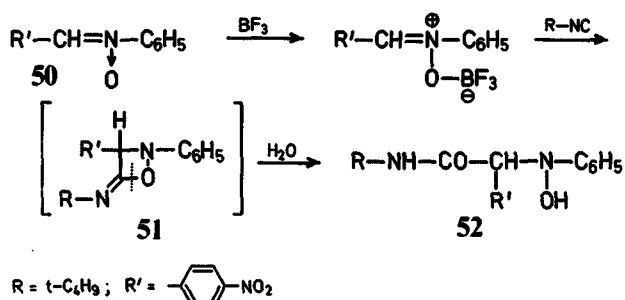
Aus der Klasse der Acetylen-Verbindungen wurde bisher die Reaktion zwischen Acetylen-dicarbon-säure-dimethylester und t-Butylisocyanid eingehend untersucht²⁵. Die beiden Komponenten reagieren bereits bei Raumtemperatur spontan miteinander.

²⁶ Im 220-MHz-NMR-Spektrum der Addukte **45** sind alle 6 Methylgruppen der Esterfunktion magnetisch nicht äquivalent, was für eine unsymmetrische Struktur wie in der Formulierung **45** spricht. IR-, UV- und Massen-Spektrum stehen mit der Struktur **45** ebenfalls im Einklang. Eine inverse Addition des Dipols **44** an die Dreifachbindung ist a priori jedoch nicht auszuschließen.

²⁷ I. UGI, K. ROSENDAHL, *Chem. Ber.* **94**, 2233 (1961).

²⁸ R. NEIDLEIN, Chem. Ber. 97, 3476 (1964).

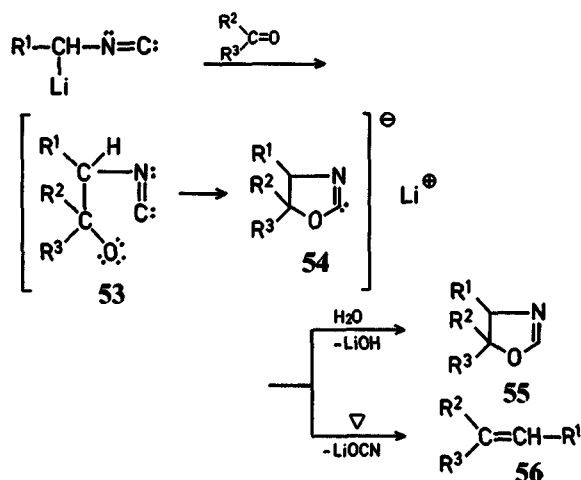
²⁹ R. NEIDLEIN, *Angew. Chem.* **76**, 500 (1964); *Angew. Chem., internat. Edit.* **3**, 446 (1964).



7. Isocyanide als Elektrophile

Eine interessante Variante stellt die Addition α -metallierter Isocyanide an Doppelbindungen, wie z.B. die C=O-Bindung, dar^{32,33}. Dabei entsteht zunächst die Zwischenstufe 53, in der die Isocyan-Gruppe gegenüber dem Carbonyl-Sauerstoff elektrophilen Charakter aufweist. Vermutlich liegt ein Gleichgewicht zwischen 53 und 54 vor. Als Reaktionsprodukte können bei tiefen Temperaturen

die 1,3-Oxazoline 55 abgefangen werden³³. Bei höheren Temperaturen kommt es zur Abspaltung von Cyanat, wobei Olefine (56) entstehen³²:



³² U. SCHÖLLKOPF, F. GERHART, Angew. Chem. **80**, 842 (1968); Angew. Chem., internat. Edit. **7**, 805 (1968).
 s.a. U. SCHÖLLKOPF, F. GERHART, R. SCHRÖDER, Angew. Chem. **81**, 701 (1969).

³³ F. GERHART, U. SCHÖLLKOPF, Tetrahedron Letters **1968**, 6231.

Die in dieser Übersicht erwähnten eigenen Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie von Herrn Professor Eugen Müller, Tübingen, in dankenswerter Weise gefördert. Der Direktion der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen, danke ich für die Ermöglichung dieser Publikation und Herrn Dr. H. J. Kabbe, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, für die Übersendung seiner Manuskripte vor der Veröffentlichung.

Eingang: 9. September 1969