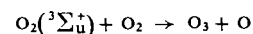


einem Druck von 0,1 Torr ungefähr 10^{-5} sec. Innerhalb dieser Zeit können die angeregten O_2 -Moleküle im Durchschnitt nur einige wenige Zusammenstöße mit nicht angeregten O_2 -Molekülen erleiden. Bei dem in der oberen Atmosphäre herrschenden Druck von 10^{-3} Torr ist die Lebensdauer der angeregten Moleküle etwa 100 mal so groß; entsprechend höher ist auch die Wahrscheinlichkeit, daß die angeregten Teilchen vor einer

Desaktivierung Licht emittieren. Wir glauben, daß die angeregten $O_2(^3\Sigma_u^-)$ -Moleküle durch Reaktion mit O_2 verbraucht werden:



Versuche in dieser Richtung sind in unserem Laboratorium im Gang.

Eingegangen am 2. Mai 1961 (A 164)

Übersetzt von Dr. Günter Koch, Heidelberg

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV *

Mit Sekundär-Reaktionen gekoppelte α -Additionen von Immonium-Ionen und Anionen an Isonitrile

VON DOZ. DR. I. UGI [1]

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Die mit Sekundär-Reaktionen gekoppelte α -Addition von Immonium-Ionen und Anionen (OH^- , SeH^- , $S_2O_3^{2-}$, N_3^- , NCO^- , NCS^- , $R-CO_2^-$, $RO-CO_2^-$) an Isonitrile ermöglicht einstufige Synthesen organischer Stickstoff-Verbindungen aus zwei bis fünf Komponenten. Durch Kondensation von Aminen (Ammoniak, prim. und sek. aliphatische und aromatische Amine, Hydrazine) und Aldehyden oder Ketonen mit Isonitrilen und Säuren sind so beispielsweise α -Amino-carbonsäure-amide, -thioamide, -selenoamide, 1.5-disubstituierte Tetrazole, Hydantoin- und Thiohydantoin-imide, α -Acylamino-carbonsäure-amide, Oligopeptid-Derivate, β -Lactame, Penicillansäure-Derivate, Urethane, Diacylimide und Hydrazin-Abkömmlinge zugänglich. Die Umsetzungen sind einfach auszuführen und verlaufen unter schonenden Bedingungen. Ausbeuten über 90 % sind nicht selten.

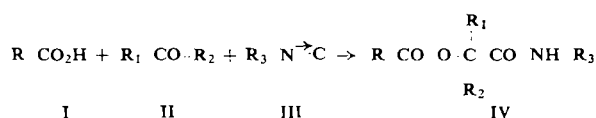
1. Mit Umlagerungen gekoppelte α -Additionen an Isonitrile
 - 1,1. Passerini-Reaktion
 - 1,2. Reaktion von Isonitrilen mit Diphenylketen und Carbonsäuren
 - 1,3. Bildung von 1.5-disubstituierten Tetrazolen aus Isonitrilen, Carbonyl-Verbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure
 - 1,4. Immonium-Ionen und Anionen als α -Additionspartner von Isonitrilen

2. Synthesen von α -Aminosäure-Derivaten
 - 2,1. α -Aminosäure-amide, -thioamide und -selenoamide
 - 2,2. 1.5-Disubstituierte Tetrazole
 - 2,3. Hydantoin-Derivate
 - 2,4. Acylierte α -Amino-carbonsäure-amide
3. Synthesen von Hydrazin-Derivaten
4. Arbeitsvorschriften

1. Mit Umlagerungen gekoppelte α -Additionen an Isonitrile

1,1. Passerini-Reaktion

In der Umsetzung von Carbonsäuren und Carbonyl-Verbindungen mit Isonitrilen fand Passerini [2] eine elegante und allgemein anwendbare Synthese von α -Acyloxy-carbonsäure-amiden, IV.



[*] Die vorangehenden Aufsätze dieser Reihe sind überarbeitet und ergänzt in zwei Bänden im Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr., erschienen.

Wäre Passerini bereits vor rund vierzig Jahren mit den heutigen Anschauungen über den Ablauf organisch-chemischer Reaktionen vertraut gewesen, hätte er wahr-

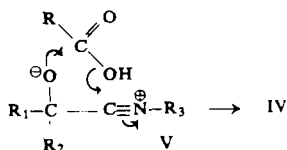
[1] Über dieses neue Synthese-Prinzip berichtete der Verfasser von Februar 1960 bis Februar 1961 bei Colloquien folgender Chemischer Institute und Forschungslaboratorien: T. H. Darmstadt; Experimental Station of E. I. du Pont de Nemours & Co. (Wilmington, Delaw.); Harvard Univ. (Cambridge, Mass.); Brookhaven National Laboratories Inc. (Upton, L. I.); Univ. of Illinois (Urbana, Ill.); Abbott Laboratories (North Chicago, Ill.); Purdue Univ. (Lafayette, Ind.); Indiana State Univ. (Bloomington, Ind.); Univ. of Nebraska (Lincoln, Neb.); Calif. Institute of Technology (Pasadena); Univ. of Calif. (Los Angeles); Calif. Research Corp. (Richmond); Shell Development Corp. (Emeryville, Calif.); Farbenfabriken Bayer A. G. (Elberfeld); Univ. Stockholm; Univ. Bonn; Shell Grundlagenforschungs G.m.b.H. (Birlinghoven); B.A.S.F. (Ludwigshafen); Farbenfabriken Bayer A.G. (Leverkusen); Univ. Marburg (chronologisch geordnet).

[2] M. Passerini, Gazz. chim. ital. 61, 964 (1931) u. vorangehende Mitteilungen.

scheinlich seinen drei Ausgangskomponenten eine vierte hinzugefügt – nämlich Ammoniak oder primäre Amine – und so auch die α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren [3] entdeckt.

Passerini nahm an, IV entstehe über eine halbacetal-artige Verbindung aus I und II.

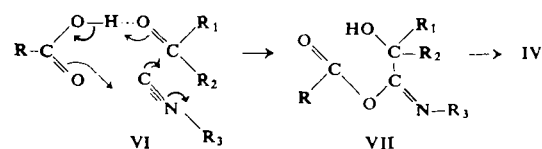
Rund zwanzig Jahre später postulierte Dewar [4], die Umsetzung verlaufe über ein polares Addukt aus II + III, das mit der Carbonsäure durch einen Mehrzentren-Prozeß, V, zu IV reagiert.



Diese Vorstellung wurde von Baker und Stanonis [5] ausgebaut; aus der beobachteten dritten Ordnung der Reaktion folgerten sie, die Anlagerung von II an III stelle ein Gleichgewicht dar, und der Schritt V bestimme die Reaktionsgeschwindigkeit.

Indes, die experimentellen Befunde sind mit einem solchen Mechanismus nur zum Teil vereinbar. Die Passerini-Reaktion findet in aprotischen, unpolaren Lösungsmitteln rascher statt, und sie liefert bessere Ausbeuten als in ausgesprochen polaren Solventien, die befähigt sind Wasserstoff-Brückenbindungen einzugehen; dies läßt sich schwerlich deuten durch einen Chemismus, bei dem ein extrem polares Zwischenprodukt eine entscheidende Rolle spielt. Auch ist eine praktisch augenblickliche Bildung von VII aus der Carbonsäure und dem Nitrilium-alkoxyd-Zwitterion wahrscheinlicher als eine reaktionsgeschwindigkeits-bestimmend langsame Vereinigung dieser Partner gemäß V.

Eine naheliegende Deutung, die allen Gegebenheiten – auch der bekannten α -Additionsbereitschaft von Isonitrilen [6] – Rechnung trägt, besteht in der α -Addition eines Wasserstoffbrücken-Adduktes aus Carbonsäure und Carbonyl-Komponente, VI, und einer anschließenden innermolekularen Umacylierung des resultierenden α -Adduktes, VII (vgl. XIV g) [7b].



1.2. Reaktion von Isonitrilen mit Diphenylketen und Carbonsäuren

Ein V entsprechender Chemismus kommt für die Bildung von α,γ -Diketocarbonsäure-amiden, VIII, aus Carbonsäuren, Diphenylketen und Isonitrilen [8a] in Betracht.

[3] Dies ist eine kürzere, wenn auch nicht genaue Bezeichnung für die mit Sekundär-Reaktionen gekoppelten α -Additionen von Immonium-Ionen und Anionen an Isonitrile.

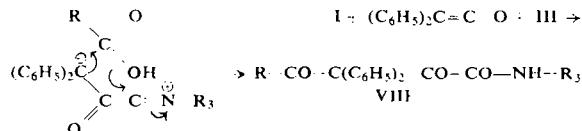
[4] M. J. S. Dewar: *Electronic Theory of Organic Chemistry*; S. 116, Clarendon Press, Oxford 1949.

[5] R. H. Baker u. D. Stanonis, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 699 (1951) u. vorangehende Mitteilungen.

[6] Sammelref.: V. Migrdichian: *The Chemistry of Cyanogen Compounds*, S. 393, Reinhold Publ. Corp., New York 1947; P. Kurtz in „*Methoden der Organischen Chemie*“ (Houben-Weyl) 8, S. 351, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952. S. a. E. Jungermann u. F. W. Smith, *J. Amer. Oil Chemists' Soc.* 36, 388 (1959); I. Ugi u. U. Fetzer, *Chem. Ber.* 94, 1116, 2239 (1961).

[7] I. Ugi u. R. Meyr, [a] *Angew. Chem.* 70, 702 (1958); *Chem. Ber.* 93, 239 (1960) u. [b] ebenda 94, 2229 (1961).

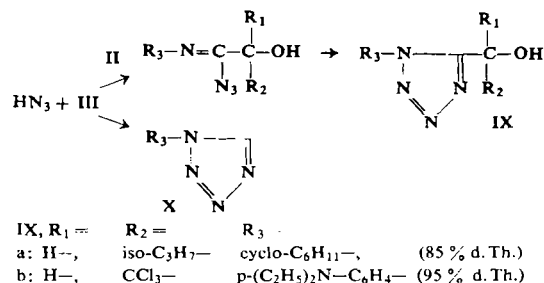
[8] I. Ugi u. K. Rosendahl, [a] *Chem. Ber.* 94, 2233 (1961); [b] unveröff. Versuche. [c] *Angew. Chem.* 73, 656 (1961).



1.3. Bildung 1.5-disubstituierter Tetrazole aus Isonitrilen, Carbonyl-Verbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure

Faßt man die Passerini-Reaktion als eine unter Umlagerung verlaufende α -Addition auf, so darf man erwarten, daß außer Carbonsäuren auch andere geeignete Säuren mit Carbonyl-Verbindungen und Isonitrilen analog reagieren. Für den Ersatz der Carbonsäure-Komponente der Passerini-Reaktion kommen nur Säuren in Frage, die sich mit Carbonyl-Verbindungen und Isonitrilen rascher umsetzen als mit Isonitrilen allein.

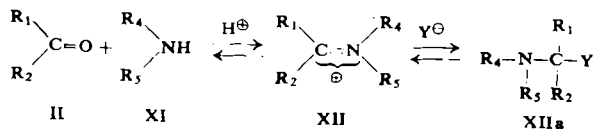
Stickstoffwasserstoffsäure entspricht dieser Voraussetzung. Mit reaktionsbereiten Aldehyden oder Ketonen und Isonitrilen vereinigt sie sich zu 1.5-disubstituierten Tetrazolen, IX (z. B. IXa und b [7b] aus Isobutyraldehyd bzw. Chloral), während bei reaktionsträgen Carbonyl-Verbindungen die konkurrierende Bildung 1-substituierter Tetrazole [9], X, zum Zuge kommt. Ersetzt man die Stickstoffwasserstoffsäure durch Aluminiumazid, so unterbleibt diese Nebenreaktion [7b].



1.4. Immonium-Ionen und Anionen als α -Additionspartner von Isonitrilen

1.41. Immonium-Ionen

Immonium-Ionen XII [10], die aus Aminen und Carbonyl-Verbindungen bzw. deren Kondensationsprodukten in Lösungen geeigneter Acidität entstehen, kennen wir als die reaktiven Zwischenstufen von α -Aminoalkylierungen wie Mannich-Reaktion [11, 12], Strecker-Synthese [12] und Asinger-Kondensation [12, 13].



[9] E. Oliveri-Mandala u. B. Alagna, *Gazz. chim. ital.* 40, II, 441 (1910).

[10] Im Hinblick auf ihre Chemie können Immonium-Ionen auch α -Aminoalkyl-Ionen genannt werden. Auf dieser Grundlage ist eine rationelle Nomenklatur der Immonium-Ionen möglich; beispielsweise hieße das aus Benzylmethylketon-benzylimid durch Protonaddition gebildete Immonium-Ion: 1-Phenyl-2-benzyl-amino-2-propyl-Kation.

[11] Sammelref. F. F. Blicke in: *Organic Reactions* Bd. 1, S. 303, J. Wiley u. Sons, New York 1942, E. R. Alexander u. E. J. Underhill, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 4014 (1949), Monographie: B. Reichert, „Die Mannich-Reaktion“, Springer-Verlag, Berlin 1959, T. F. Cummings u. J. R. Skelton, *J. org. Chemistry* 25, 419 (1960).

[12] Monographie: H. Hellmann u. G. Opitz: α -Aminoalkylierung; Verlag Chemie, G.m.b.H., Weinheim 1960.

[13] Sammelref. F. Asinger u. M. Thiel, *Angew. Chem.* 70, 667 (1958).

Neben einigen Di- und Triaryl-methyl-Kationen, Pyrylium-Ionen und dem Tropylium-Ion gehören sie zu den wenigen elektrophilen Teilchen mit Carbonium-Charakter, die auch in Lösungen geringer Acidität existenzfähig sind.

Für die säureempfindlichen Isonitrile mit ihrer bekannten Neigung elektrophile α -Additionen einzugehen [6] sind Immonium-Ionen kombiniert mit geeigneten Anionen geradezu ideale Reaktionspartner.

1,42. Anionen

Als Anion-Komponenten sind nur Anionen brauchbar, die mit Immonium-Ionen reversibel reagieren ($\text{XII} \rightleftharpoons \text{XIIa}$). Die Gefahr direkter Umsetzungen zwischen dem Isonitril und der Säure HY [7b] engt die Auswahl der Anionen, Y^- , nicht ein, da die α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren in Lösungen geringer Acidität stattfindet.

OH^- , SeH^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, N_3^- , NCO^- , NCS^- , R-CO_2^- und RO-CO_2^- haben sich bereits als Anion-Komponente bewährt. Auf Grund der Sekundär-Reaktionen ihrer α -Addukte lassen sich diese Anionen in zwei Gruppen einteilen (vgl. 1,44).

Weitere vielversprechende Anionen sind u. a. TeH^- , NO_2^- , NO_3^- , NCS^- , RN-NO_2^- , RN-CN^- , R-COS^- , R-CS_2^- , $\text{R-SO}_2\text{NH}^-$ sowie die Anionen von Diacylimiden, Hydantoinen, Acyl-sulfonamiden und Säuren, die sich von den diversen Oxydationsstufen des Schwefels und des Phosphors ableiten.

Der starke Einfluß des Anions auf Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute (s. 2,11 3,3) spricht für eine direkte Vereinigung von III, XII und Y^- . Im Falle einer zweistufigen Bildung von XIV müßte nämlich die Umsetzung des Nitrilium-Ions, XIIIb, mit Y^- oder eine nachfolgende Sekundär-Reaktion (vgl. XIV, a g) geschwindigkeitsbestimmend wirken, was zwar nicht ausgeschlossen, aber schwer vorstellbar ist.

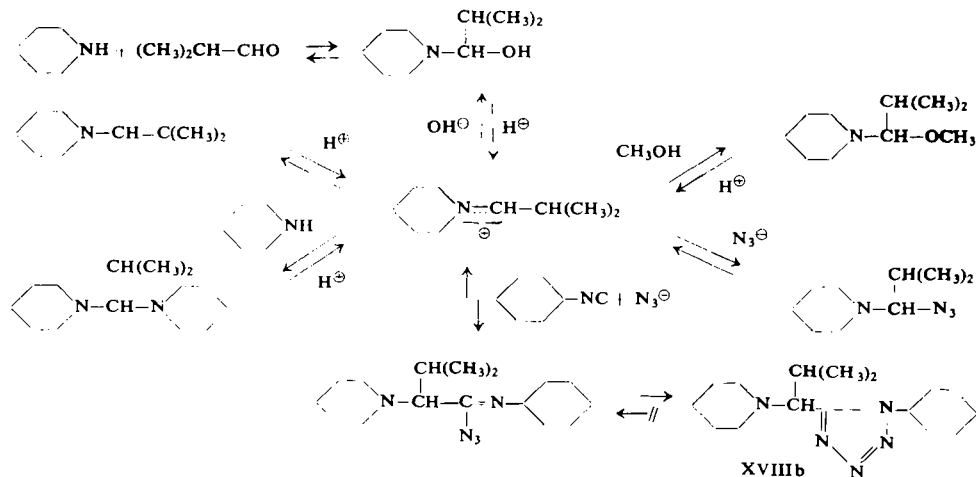
Aus statistischen Gründen erscheint die einstufige α -Addition, XIIIa, auf den ersten Blick als Reaktion dritter Ordnung nicht wahrscheinlich. Es ist jedoch zu bedenken, daß Dreierstöße zwischen III, XII und Y^- durch die entgegengesetzten Ladungen von XII und Y^- und das hohe Dipolmoment der Isonitril-Gruppe (ca. 3,5 D [14]) begünstigt werden. Unter den Reaktionsbedingungen (s. 4.) liegen zudem XII und Y^- als Ionen-Paare vor, die mit XIIIa in mobilem Gleichgewicht stehen.

1,44. Die Sekundär-Reaktion

Das Verhalten des α -Adduktes, XIV, hängt in erster Linie von der Anion-Komponente, Y^- , ab. Falls die Konstitution des Anions bestimmten Voraussetzungen (vgl. 1,441 -1,442) entspricht, wandelt sich das α -Addukt in stabile α -Aminocarbonsäure-Derivate um, wobei die praktisch irreversible Bildung der Endprodukte als treibende Kraft der Gesamtreaktion wirkt.

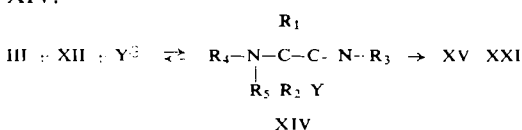
Die Komponenten, II, III, XI und HY , kondensieren zu einem einheitlichen Produkt, falls diese Sekundär-Reaktion die einzige oder die weitaus schnellste irreversible Reaktion des Systems darstellt. Dies trifft häufig nur bei hoher Konzentration zu, während in verdünnter Lösung sich die Reaktionsgeschwindigkeiten von Haupt- und irreversiblen Nebenreaktionen nicht so günstig unterscheiden.

Die Kondensation von Cyclohexyl-isocyanid mit Isobutyraldehyd, Piperidin und Stickstoffwasserstoffsäure in Benzol/Me-

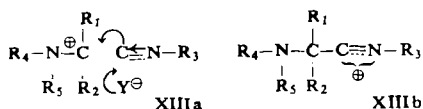


1,43. Der α -Additions-Schritt

Aus dem Immonium-Ion, dem Anion Y^- , und dem Isonitril entsteht durch elektrophile α -Addition das Addukt XIV.



Die drei Reaktionsteilnehmer vereinigen sich entweder durch einen einstufigen Dreizentren-Prozeß oder zweistufig über eine Nitrilium-Zwischenstufe, XIIIb.



thanol zu XVIIIb (s. a. 2,21 -2,22) sei bereits an dieser Stelle angeführt um zu zeigen, wie bei der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren die irreversible Sekundär-Reaktion die Entstehung des Endproduktes aus einem Vielkomponenten-System gekoppelter Gleichgewichte [11, 12, 14a] erzwingt.

Die irreversiblen Sekundär-Reaktionen der α -Addukte (s. 1,441 -1,442) ermöglichen die Verwendung auch solcher Kombinationen von Amin- und Carbonyl-Komponenten, die bei anderen α -Aminoalkylierungs-Reaktionen wegen ungünstiger Lage der Gleichgewichte $\text{II} \rightleftharpoons \text{XI} \rightleftharpoons \text{XII} \rightleftharpoons \text{XIIa}$ (s. a. obiges Formelschema)

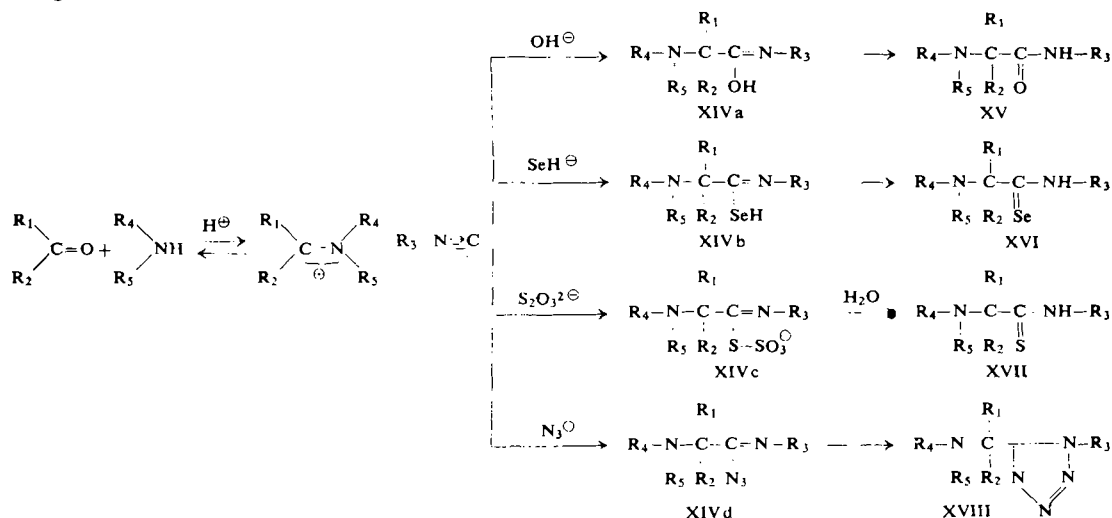
[14] Sammelref. N. V. Sidgwick, Chem. Rev. 9, 77 (1931).

[14a] Über α -Amino-alkylazide und ihre Reaktion mit Isonitrilen sowie Umsetzungen analog 2,45 berichten demnächst G. Opitz u. W. Merz in Liebigs Ann. Chem. (1962), im Druck.

nicht zufriedenstellend reagieren [12] (vgl. u. a. XVIIIh bis j, XIXb -l, XXa-c, XXI a c, o-s, XXIXc-k und XLVIIa-Lk).

1,441. Bildung nicht-acylierter α -Aminosäure-Derivate

Die α -Addukte aus Immonium-Ionen, Isonitrilen und Hydroxyl-, Hydrogenselenid-, Thiosulfat- oder Azid-Ion gehen Sekundär-Reaktionen ein, an denen der Stick-



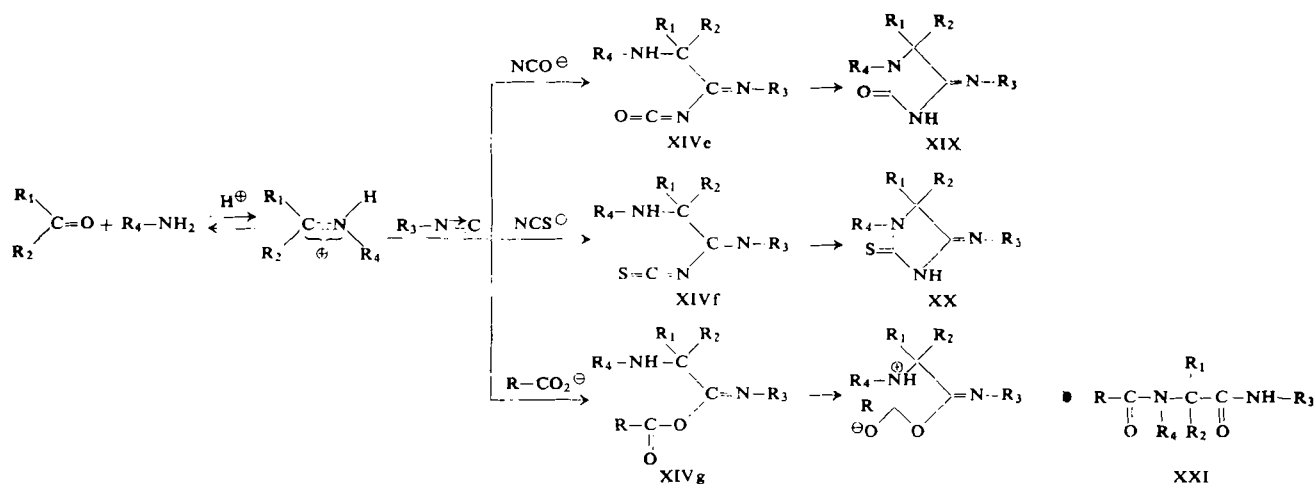
stoff der Amin-Komponente nicht teilnimmt. Infolgedessen reagieren primäre und sekundäre Amin-Komponenten in Kombination mit diesen Anionen nicht auf grundsätzlich verschiedene Weise.

Aus Cyanat und Rhodanid entstehen so Hydantoin- und 2-Thio-hydantoin-4-imide, XIX und XX.

Die α -Addukte von Carbonsäuren, XIVg, wandeln sich durch intramolekulare Acylwanderung in α -Acylamino-carbonsäure-amide, XXI, um.

Falls acylierende α -Addukte im Verlaufe der Reaktion in nennenswerter Konzentration auftreten, so sollten sie die Amin-Komponente acylieren, besonders wenn letz-

tere im Überschuß eingesetzt wird oder ein Keton die Rolle der Carbonyl-Komponente spielt. Da das nie beobachtet wurde, muß man annehmen, daß die inner-



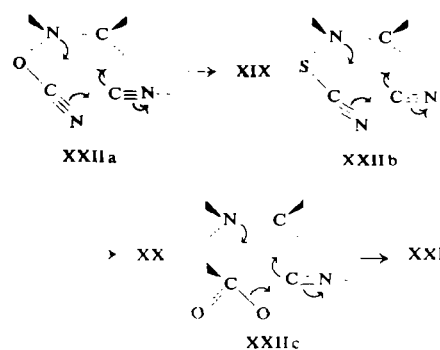
Die α -Addukte des Hydroxyl- und Hydrogenselenid-Ions, XIVa und b, gehen bereits durch Protonverschiebung in die stabilen Endprodukte, XV und XVI, über. Thiosulfat liefert α -Addukte, XIVc, die sich in wasserhaltiger Lösung durch Hydrolyse stabilisieren.

Aus Azid entstehen Zwischenprodukte, XIVd, die zu 1,5-disubstituierten Tetrazolen cyclisieren.

1,442. Acylierungs-Reaktionen

Cyanat, Rhodanid sowie die Anionen von Carbonsäuren und Methyl-kohlensäure ergeben als Anion-Komponente α -Addukte, XIVe-g, die den Stickstoff ihrer α -Aminoalkyl-Gruppe intramolekular acylieren, sofern dort eine acylierbare N-H-Bindung verfügbar ist (vgl. 2,45).

molekulare Sekundär-Reaktion ungemein rasch abläuft oder gelegentlich gar nach XXIIa-c synchron mit dem Additions-Schritt stattfindet.



1.45. Bemerkungen

Der vorangehend diskutierte Chemismus der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren wird sämtlichen experimentellen Ergebnissen in befriedigender Weise gerecht und beschreibt den wirklichen Reaktionsablauf sicher mit guter Näherung, obgleich zwingende Beweise für seine Richtigkeit noch ausstehen.

Details des Reaktionsmechanismus lassen sich erst angeben, wenn genügend reaktionskinetische Daten zur Verfügung stehen.

2. Synthesen von α -Aminosäure-Derivaten

Mit Sekundär-Reaktionen gekoppelte α -Additionen von Immonium-Ionen und Anionen an Isonitrile sind gewöhnlich experimentell sehr einfach auszuführen (s. 4,1–4,20):

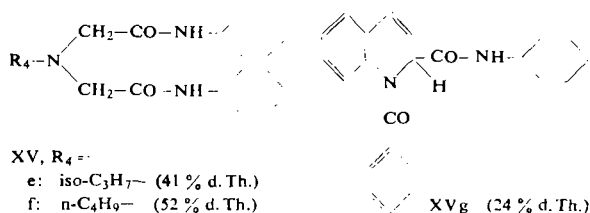
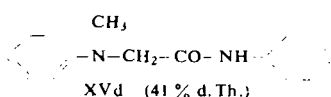
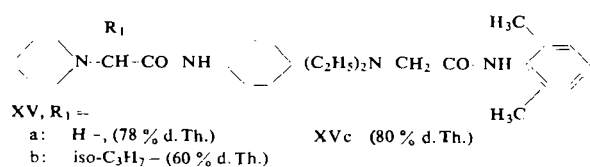
Man läßt die konzentrierte Lösung einesamins, einer Carbonylverbindung, eines Isonitrils und einer Säure bei 0 bis 20 ° stehen, bis das Verschwinden des intensiven und charakteristischen Isonitril-Geruches das Ende der Reaktion anzeigt. Das gebildete α -Aminosäure-Derivat kristallisiert im Verlaufe der Reaktion aus, oder es wird durch Einengen der Reaktions-Lösung erhalten.

2.1. α -Aminosäure-amide, -thioamide und -selenoamide

2.1.1. Amide

Amine, Aldehyde und Isonitrile kondensieren in wäßrigem Methanol zu α -Aminosäure-amiden, XV [15a,b]. Die Anion-Komponente dieser α -Addition entstammt dem Wasser des Lösungsmittels.

Die Synthesen von XV a und b aus Piperidin, Formaldehyd bzw. Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid, XV c aus Diäthylamin, Formaldehyd und 2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid sowie XV d aus Methylanilin, Formaldehyd und Cyclohexyl-isocyanid seien als Beispiele für die Darstellung einfacher α -Amino-carbonsäureamide, XV, angeführt.



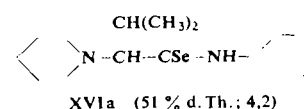
[15] I. Ugi u. C. Steinbrückner, [a] Angew. Chem. 72, 267 (1960); [b] Chem. Ber. 94, 734 (1961); [c] ebenda 94, 2802 (1961); [d] C. Steinbrückner, Dissert. München 1961.

Primäre Amine reagieren gelegentlich doppelt, besonders als Unterschlußkomponente; aus iso-Propylamin oder n-Butylamin, Formaldehyd und Cyclohexyl-isocyanid entstehen die Imino-diessigsäure-Derivate XV e und f.

Die Bildung von XV g aus Benzoylchlorid, Chinolin, Cyclohexyl-isocyanid und Wasser [16a], bei der das Benzoyl-chinolinium-Ion [16b, 17] als elektrophiler α -Addend fungiert, ist ebenfalls dieser Klasse von Umsetzungen zuzuordnen.

2.12. Selenoamide

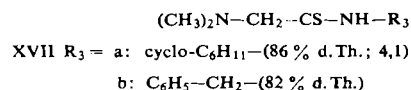
Das Hydroselenid-Anion verhält sich als α -Additionspartner analog dem Hydroxyl-Ion. Die Umsetzung von Piperidin-hydrochlorid, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Natriumselenid zu XVI a erläutert die Verwendung von Hydroselenid als Anion-Komponente [15a].



2.13. Thioamide

Wegen direkter Reaktionen zwischen Hydrosulfid und Immonium-Ionen [12] gelingt die 2,11 und 2,12 entsprechende Synthese von α -Amino-carbonsäure-thioamiden, XVII, nicht. α -Amino-carbonsäure-thioamide sind jedoch zugänglich aus Immonium-Ionen, Isonitrilen und Thiosulfat.

So erhält man beispielsweise durch Vereinigen von Dimethylamin-hydrochlorid, Formaldehyd, Cyclohexyl- bzw. Benzyl-isocyanid und Natriumthiosulfat in wäßrigem Aceton XVII a und b [15a].



2.2. 1,5-disubstituierte Tetrazole [15b]

Die Bildung 1,5-disubstituierter Tetrazole, XVIII, aus Immonium-Ionen, Isonitrilen und Azid erinnert an die Tetrazol-Synthese nach *Oliveri-Mandalá* [9], bei der primär ein Proton und ein Azid-Ion vom Isonitril addiert werden.

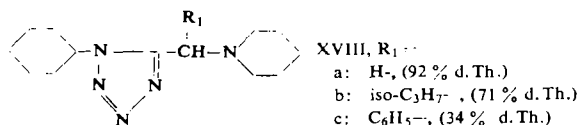
Der Einfluß der Konstitution und Herkunft (s. 2,21 bis 2,22) des Immonium-Ions auf Ausbeute und Geschwindigkeit der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren wurde am Beispiel der Synthesen der 1-Cyclohexyl-5-aminoalkyl-tetrazole, XVIII a–n (Tabelle 1 und 2), durch α -Addition von Azid- und Immonium-Ionen an Cyclohexyl-isocyanid studiert. Die Kristallisationsfreudigkeit 1,5-disubstituierter Tetrazole und die leichte Zugänglichkeit von Cyclohexyl-isocyanid [7a] bestimmten die Wahl des Beispiels.

[16] I. Ugi u. F. Beck, [a] unveröff. Versuche, [b] Chem. Ber. 94, 1839 (1961). Sammelref. M. L. Bender, Chem. Reviews 60, 53 (1960).

[17] Vgl. A. Reissert, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 1603, 3415 (1905); Sammelref. O. Bayer, „Methoden der Organischen Chemie“ (Houben-Weyl), Bd. 7/1, S. 291, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

2.21. Amine und Carbonyl-Verbindungen als Immonium-Ionen-Bildner

Reaktionsfähige Kombinationen von Amin- und Carbonyl-Komponenten, wie Piperidin und Formaldehyd, Isobutyraldehyd oder Benzaldehyd, reagieren mit Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure bereits in wäbrigem Aceton unter Bildung von XVIIIa - c.

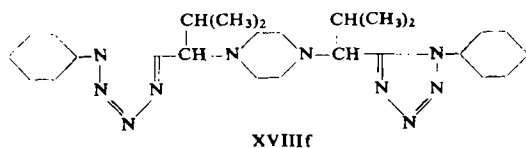


Meist jedoch lassen sich Isonitrile nur in wasserfreien Medien mit Aminen, Carbonyl-Verbindungen und Stickstoffwasserstoffsäure zufriedenstellend zu 1.5-disubstituierten Tetrazolen vereinigen (s. Tab. 1); dies hängt wahrscheinlich mit der in wasserarmen Lösungen günstigeren Lage des Gleichgewichtes $\text{II} + \text{XI} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{XII} + \text{H}_2\text{O}$ zusammen (s. a. 1,44).

Nr.	R ₁ -CO-R ₂ (II)	R ₄ -NH-R ₅ (XI)	Ausbeute (%)	Reaktionszeit (h)
b	(CH ₃) ₂ CH-CHO		91	0,3
c			90	3
d	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CHO		90	1
e	(CH ₃) ₂ CH-CHO		64 (4,3)	2
f	(CH ₃) ₂ CH-CHO		87	0,15
g	CH ₃ -CO-CH ₃		93	120
h	CH ₃ -CO-CH ₃		90 (4,5)	300
i			60	500
j			69	72

Tabelle 1. Darstellung von 1-Cyclohexyl-5-aminoalkyl-tetrazolen (XVIII, b-j) aus Carbonyl-Verbindungen (II), Aminen (XI), Cyclohexylisocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure in Benzol/Methanol bei 0–20°C [15 b]

Aus Piperazin, einer bifunktionellen Amin-Komponente, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure entsteht durch doppelte Kondensation XVIII f.

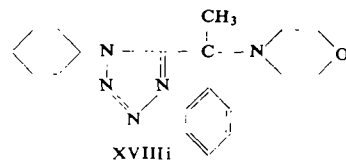


2.22. Schiffsche Basen, Enamine oder Aminale als Immonium-Ionen-Bildner

Da die Gesamt-Reaktionsgeschwindigkeit der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren von der Bildungs-Geschwindigkeit von Immonium-Ionen oder ihrer Gleichgewichts-Konzentration abhängt, erweist es sich häufig als vorteilhaft, statt der Amin- und Carbonyl-Komponenten deren Kondensationsprodukte wie Schiff-

sche Basen, Enamine oder Aminale zu wählen, besonders wenn reaktionsträge Kombinationen von Amin- und Carbonyl-Komponenten umgesetzt werden sollen. So gelingt es bisweilen, die Nachteile einer langsamen oder durch ungünstige Gleichgewichtslage erschwerten Vereinigung der Immonium-Ionen-Bildner zu umgehen (s. Tabelle 2).

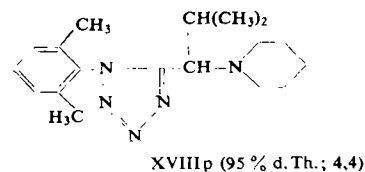
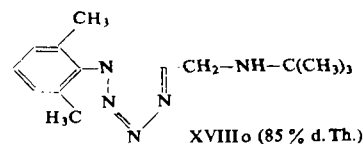
Beispielsweise reagieren Acetophenon, Morpholin, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure (je ca. 1 Mol/l in Benzol/Methanol) bei 20–25°C im Laufe von drei Wochen unter Bildung von 68 % rohem XVIII i, während das gleiche Produkt aus α -Morpholino-styrol, Stickstoffwasserstoffsäure und Cyclohexyl-isocyanid bei 0 bis 10°C unter sonst gleichen Bedingungen in 15 min in 94 % Rohausbeute entsteht (vgl. Tabellen 1 und 2).



Nr.	Immonium-Ion-Bildner	Ausbeute (%)	Reaktionszeit (min)
a		92	10
b		93	15
i		86	15
j		87	120
k		73	30
l		82	500
m		92	10
n		76	10

Tabelle 2. Darstellung von 1-Cyclohexyl-5-aminoalkyl-tetrazolen aus Cyclohexyl-isocyanid, Stickstoffwasserstoffsäure und Schiffschen Basen, Enaminen oder Aminalen in Benzol/Methanol bei 0–20°C [15 b]

Die mit Cyclohexyl-isocyanid erhaltenen Ergebnisse gestatten weitgehende Analogieschlüsse auf Synthesen mit anderen Isonitrilen und in gewissem Maße auch auf Umsetzungen mit anderen Anion-Komponenten als Azid. Wie u. a. die Synthesen von XVIII o und p zeigen (s. a. XXIf–s), hat die Konstitution der Isonitril-Komponente meist auf den Reaktionsverlauf nur geringen Einfluß; die Kondensation von Formaldehyd-tert.-butylimid bzw. Iso-



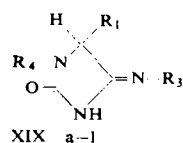
butyraldehyd und Piperidin mit Stickstoffwasserstoffsäure und 2.6-Dimethyl-phenyl-isocyanid, einem besonders reaktionsträgen Isonitril, vollzieht sich ganz analog den in Tabellen 1 und 2 angegebenen Beispielen.

2,3. Hydantoin-Derivate

2,31. Hydantoin-imide

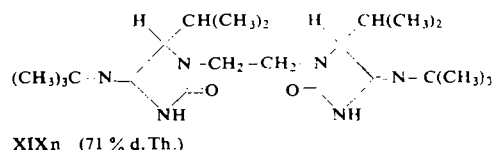
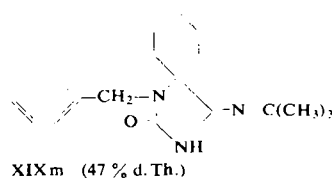
Hydantoin-4-imide, wie XIXa-o, sind durch die α -Addition von Cyanat- und Immonium-Ionen an Isonitrile leicht zugänglich; versetzt man eine wäßrig-methanolische oder glykolische Kaliumcyanat-Lösung, die gleichzeitig eine reaktive Carbonylverbindung und ein Isonitril enthält, mit Ammonchlorid oder dem Hydrochlorid eines primären Amins, so scheidet sich nach kurzer Zeit das gebildete Hydantoin-4-imid als kristalliner Niederschlag ab [18].

Aus Aldehyden werden auf diese Weise XIXa-l (Tabelle 3) erhalten; XIXm entstammt der Kondensation von tert.-Butyl-isocyanid mit Cyclohexanon, Benzylamin-hydrochlorid und Kaliumcyanat. Äthylendiamin-hydrochlorid reagiert mit tert.-Butyl-isocyanid, Isobutyraldehyd und Kaliumcyanat doppelseitig unter Bildung von XIXn.



Nr.	R ₁ =	R ₃ =	R ₄ =	Ausbeute (%)
a	H -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	74
b	n-C ₃ H ₇ -	tert.-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	68
c	iso-C ₃ H ₇ -	tert.-C ₄ H ₉ -	H -	45
d	iso-C ₃ H ₇ -	tert.-C ₄ H ₉ -	tert.-C ₄ H ₉ -	87
e	iso-C ₃ H ₇ -	tert.-C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -	83
f	iso-C ₃ H ₇ -	tert.-C ₄ H ₉ -	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	87 (4,6)
g	iso-C ₃ H ₇ -	tert.-C ₄ H ₉ -	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	89
h	iso-C ₃ H ₇ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	n-C ₄ H ₉ -	84 [15a]
i	iso-C ₄ H ₉ -	tert.-C ₄ H ₉ -	iso-C ₃ H ₇ -	94
j	iso-C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	33
k	C ₆ H ₅ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	n-C ₄ H ₉ -	49
l	C ₆ H ₅ -	cyclo-C ₆ H ₁₁ -	C ₆ H ₅ -	86

Tabelle 3. Darstellung von Hydantoin-4-imiden XIX a-l aus Aldehyden (II), Isonitrilen (III), Kaliumcyanat und Ammonchlorid bzw. Hydrochloriden prim. Amine in Methanol/Wasser oder Glykol bei 0–20°C

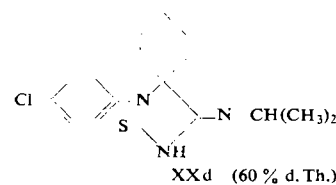
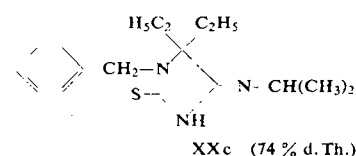
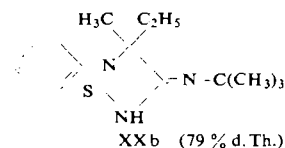
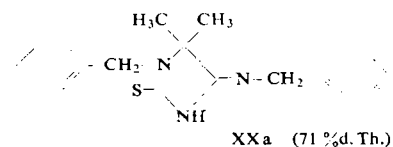


2,32. Thiohydantoin-imide

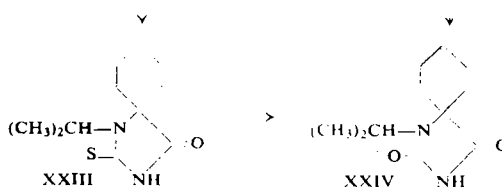
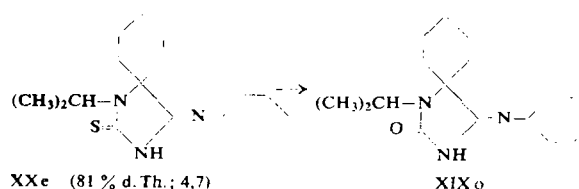
Aus primären Aminen, Ketonen, Isonitrilen und Rhodanwasserstoffsäure bilden sich ganz entsprechend (s. o.) die 2-Thio-hydantoin-4-imide, XXa-c [8b].

Das Kondensationsprodukt von Isopropyl-ammonium-rhodanid, Cyclohexanon und Cyclohexyl-isocyanid, XXe, wird von Kaliumpermanganat in Pyridin zur [18] I. Ugi u. K. Offermann, unveröffentl. Versuche.

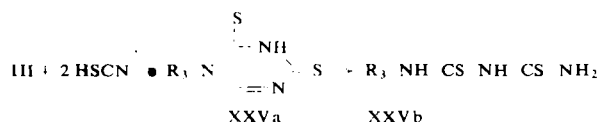
Verbindung XIXo oxydiert, die auch nach 2,31 zugänglich ist. XXe und XIXo lassen sich mit Kaliumhydroxyd in Äthylenglykol bei 170 bis 180 °C zu XXIII bzw. XXIV verseifen. Die Kaliumpermanganat-Oxydation von XXIII führt zu XXIV. Mit Hilfe von Raney-



Nickel in Isopropanol kann XXe zu 1-Isopropyl-4-cyclohexylimino-5,5-pentamethylen-imidazolin entschweifelt werden, das durch Salzsäure zu 1-Isopropyl-5,5-pentamethylen-imidazolin-4-on und Cyclohexylamin hydrolysiert wird.



Nebenbei sei bemerkt, daß Isonitrile mit Rhodanwasserstoffsäure allein auch reagieren. Es entstehen Triazin-Derivate [8c], XXVa, aus denen durch alkalische Hydrolyse Dithiobiuret-Derivate, XXVb, erhalten werden.



2,4. Acylierte α -Amino-carbonsäureamide

Carbonsäuren, Carbonyl-Verbindungen und Isonitrile, die Komponenten der *Passerini*-Reaktion, setzen sich mit Ammoniak oder primären Aminen zu α -Acylamino-carbonsäure-amiden, XXI, um. Nicht nur in bezug auf

die Komponenten, auch hinsichtlich des Mechanismus ist diese Reaktion der *Passerini*-Reaktion nahe verwandt (s. 1,1).

Die mit intramolekularer Acylwanderung gekoppelte α -Addition von Carboxylat- und Immonium-Ionen an Isonitrile ist wegen der großen Zahl reaktiver Carbonsäuren und der Vielfalt der darstellbaren α -Aminosäure-Derivate die wichtigste Variante des vorliegenden Kondensations-Prinzips.

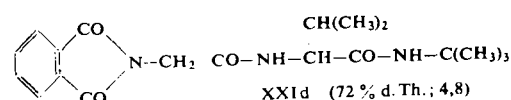
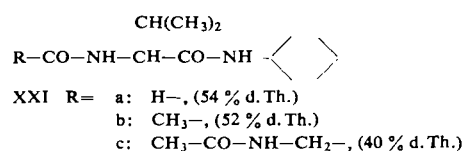
Die ausgeprägte Reaktionsbereitschaft der Carboxylat-Ionen als Anion-Komponente hängt sicherlich mit der Bildung zweier energiearmer Amid-Gruppen zusammen.

2,41. Einfache

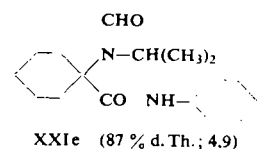
α -Acylamino-carbonsäure-amide

Ammoniak kann nur kombiniert mit Cyanat-, Rhodanid- oder Carboxylat-Anionen als Amin-Komponente dienen; sonst entstehen keine definierten Produkte. Am besten bewährte sich bis jetzt Ammoniak bei der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Carbonsäuren.

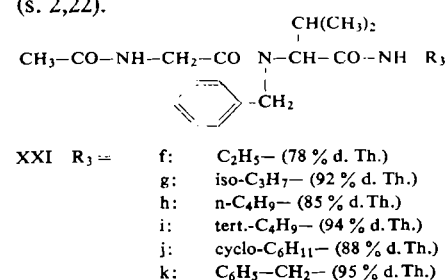
Die α -Acylamino-säureamide XXIa-d sind beispielsweise durch Kondensation der Ammoniumsalze von Ameisensäure, Essigsäure, Acetylglycin und Phthalylglycin mit Isobutyraldehyd und tert.-Butyl- bzw. Cyclohexyl-isocyanid zugänglich [15c].



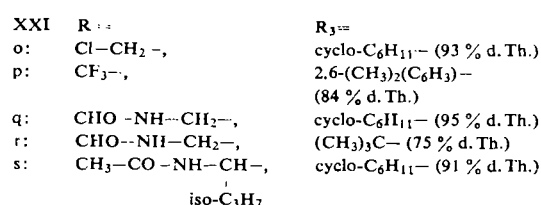
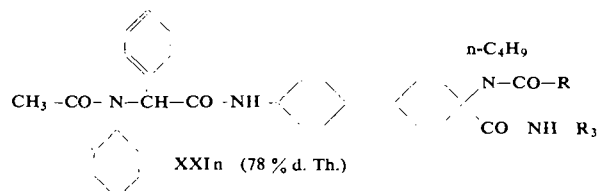
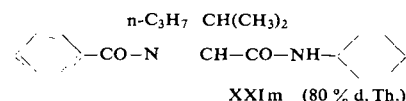
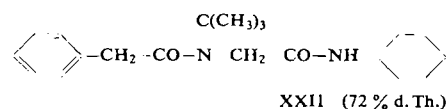
Mit primären Aminen als Amin-Komponente verlaufen die Synthesen allgemein in ausgezeichneter Ausbeute. Selbst α -Acylamino-carbonsäure-amide, die mit sperrigen Gruppen dermaßen überladen sind, daß sie nach anderen Methoden nicht dargestellt werden können, z.B. XXIe [8b], lassen sich ohne weiteres aufbauen.



Die Ausbeuten bei Umsetzungen von Acetylglycin, Benzylamin und Isobutyraldehyd mit diversen Isonitrilen zu XXI f-k [15c] weisen erneut auf den geringen Einfluß der Konstitution der Isonitril-Komponente hin (s. 2,22).

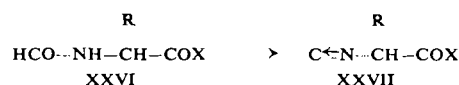


Die Darstellung von XXI l-s aus Formaldehyd-tert.-butylimid, Isobutyraldehyd-n-propylimid, Benzaldehyd-cyclohexylimid und Cyclohexanon-n-butylimid möge die Brauchbarkeit von Aldimiden und Ketimiden als Kondensations-Komponenten erläutern und auch die Variierbarkeit der Carbonsäure-Komponente illustrieren.

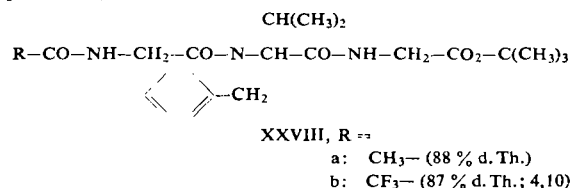


2,42. Peptid-Derivate

α -Formylamino-carbonsäure-Derivate, XXVI, (-COX = Ester- oder substituierte Amid-Gruppe) lassen sich mit Hilfe von Phosgen in Triäthylamin in die Isonitrile, XXVII, überführen [19].



Die Kondensation von α -Isocyan-carbonsäure-Derivaten mit N-geschützten Aminosäuren oder Peptiden, Carbonylverbindungen und prim. Aminen mit spaltbarer C-N-Bindung ermöglicht einfache Synthesen von Oligopeptiden. Dabei werden eine neue Aminosäure-Einheit und zwei Peptid-Bindungen aufgebaut. Läßt man die Amin-Komponente weg, so entstehen Depsipeptide [20].

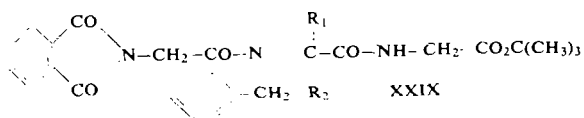


XXVIIIa und b sind bequem zugänglich aus Acetylglycin resp. Trifluor-acetyl-glycin, Benzylamin, Isobutyraldehyd und Isocyan-essigsäure-tert.-butylester [15c]. Die Synthese der Phthalyl-glycyl- α -benzylamino-carbonsäure-N-(tert.-butoxycarbonyl-methyl)-amide, XXIXa

[19] I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer u. K. Offermann, Chem. Ber. 94, 2814 (1961); s. a. [7a].

[20] I. Ugi u. U. Fetzer, Angew. Chem. 73, 621 (1961).

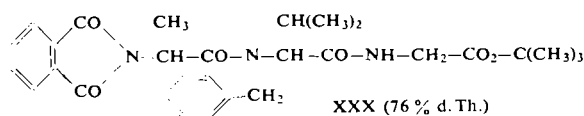
bis k, aus Phthalylglycin, Benzylamin, Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und Aldehyden oder Ketonen veranschaulicht, welche Vielfalt von α -Aminosäuren so als „Mittelstück“ von Peptiden aufgebaut werden kann (vgl. Tabelle 4).



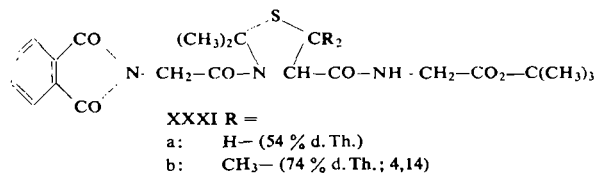
Nr.	R ₁ -CO-R ₂ II	Ausbeute (%)	Reaktions- zeit (h)
a	CH ₂ O	83 (4,11)	48
b	CH ₃ -CHO	73	5
c	CH ₂ -CH-CHO O	67 (4,12)	3
d	(CH ₃) ₂ CH-CHO	92	5
e	CH ₃ -S-(CH ₂) ₂ -CHO	69	8
f	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CHO	78	1,5
g	-CH(CH ₃)-CHO	74	150
h	-CHO	91	15
i	-CHO	63	100
j	-O	90	240
k [21]	-CH ₂ -CO-CH ₃	91 (4,13)	70

Tabelle 4. Darstellung von Phthalyl-glycyl- α -benzylamino-carbon-säure-N-(tert.-butoxycarbonyl-methyl)-amiden (XXIX, a k) aus Phthalylglycin, Benzylamin, Carbonyl-Verbindungen (II) und Isocyan-essigsäure-tert.-butylester in Methanol bei ca. 20 °C [15c]

Analog XXIXd kann XXX aus Phthalyl-D,L-alanin dargestellt werden.



Die Cystein- bzw. Penicillamin-Derivate XXXIa und b [22] sind bequem zugänglich [18] aus 2,2-Dimethyl- Δ 3-thiazolin resp. 2,2,5,5-Tetramethyl- Δ 3-thiazolin [13].



2.43. Asymmetrisch induzierte Synthesen

Bei der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren bildet sich aus unsymmetrisch substituierten Carbonyl-Komponenten (II, R₁ \neq R₂) ein neues Asymmetriezentrum. Aus optisch aktiven Ausgangs-Komponenten entstehen so Diastereoisomeren-Paare annähernd im Mol-verhältnis 1:1, während aus racemischen Ausgangsmaterialien mit Asymmetriezentren statistische Gemische

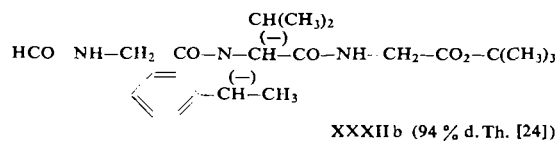
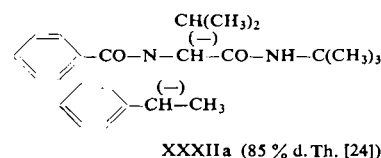
[21] Da Benzylmethylketon und Benzylamin mit den beiden anderen Komponenten auch in 4 Wochen nicht ausreagierten, wurde Benzylmethylketon-benzylimid verwendet.

[22] J. E. King, J. W. Clark-Lewis u. R. Wade, J. chem. Soc. (London) 1957, 880; J. C. Sheehan u. D. D. H. Yang, J. Amer. chem. Soc. 80, 1158 (1958).

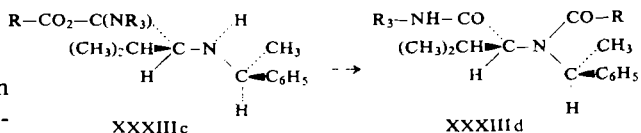
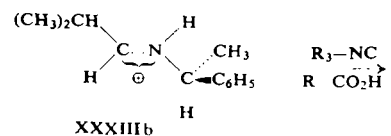
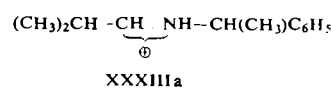
von mehr als zwei Diastereoisomeren hervorgehen. Dies steht Synthesen von Verbindungen mit mehreren Asymmetriezentren, wie z.B. optisch aktiven Peptiden, stark entgegen.

Sollte es gelingen den sterischen Verlauf der α -Aminoalkylierung von Isonitrilen und Säuren durch asymmetrische Induktion [23] zu beeinflussen und Diastereoisomeren-Paare wirkungsvoll zu trennen, so wären elegante Synthesen von optisch aktiven Peptiden möglich, nicht nur von Tripeptiden, sondern auch von höheren Oligopeptiden.

Die Kondensationen von (-)- α -Phenyläthylamin und Isobutyraldehyd mit tert.-Butyl-isocyanid und Benzoesäure resp. Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und Formylglycin zu XXXIIa und b, die unter geeigneten Bedingungen sehr stereospezifisch ablaufen, sind die ersten erfolgreich verlaufenen Vorversuche auf diesem Gebiet [18].



Die von Cram, Prelog und Mitarbeitern [23 b, c] geschaffene Theorie der asymmetrischen Induktion reicht ohne zusätzliche Vorstellungen nicht aus, um die Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit der Diastereoisomeren-Verhältnisse zu deuten, wie auch die Tatsache, daß dieses Verhältnis sich ändert, wenn man statt Isobutyraldehyd und (-)- α -Phenyläthylamin deren Schiff'sche Base einsetzt. Außer dem bevorzugt an der sterisch weniger behinderten Seite der Konformieren des Immonium-Ions XXXIIIa stattfindenden nucleophilen Angriff (z. B. XXXIIIb \rightarrow d) sind noch andere Einflüsse zu diskutieren.



XXXIII d

Wahrscheinlich beeinflussen Gleichgewichte von XXXIIIa mit Isobutyraldehyd(-)- α -phenyläthylimid und den Diastereoisomeren-Paaren des 1-(-)- α -Phenyläthylamino-2-methyl-1-propanols und seiner Ester + Äther, -- wenn Alkohole zugegen sind --, den sterischen Ablauf der Kondensation.

[23] [a] Sammelref. E. E. Turner u. M. M. Harris, Quart. Rev. 1, 299 (1947); s. a. [b] D. J. Cram u. F. A. A. Elhazef, J. Amer. chem. Soc. 74, 5828 (1952); [c] V. Prelog u. H. Scherrer, Helv. chim. Acta 42, 2227 (1959) u. vorangehende Mitteil.

[24] Verunreinigt durch geringe Mengen des (+),(-)-Diastereoisomeren.

Falls sich die (+),(-)- und (-),(-)-Formen des α -Adduktes XIVg (z. B. XXXIIIc) hinreichend rasch ineinander umwandeln, wirken sich auch Unterschiede in der Umlagerungs-Tendenz der (+),(-)- und (-),(-)-Diastereoisomeren des α -Adduktes auf das Diastereoisomeren-Verhältnis des Endproduktes aus.

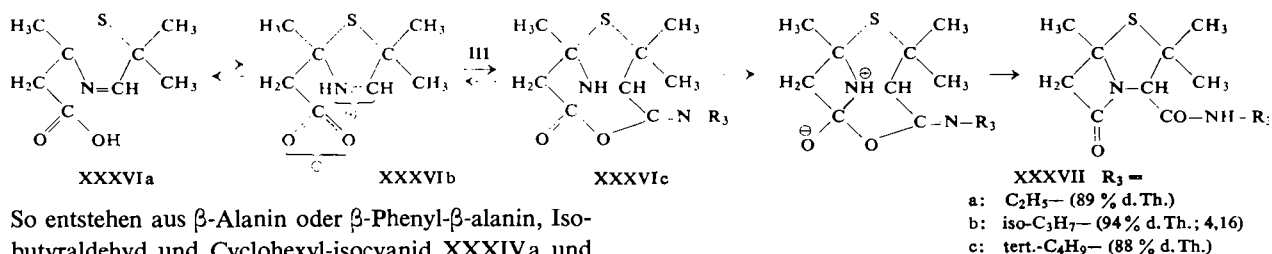
Für einen, immerhin nicht gänzlich auszuschließenden, Reaktionsablauf gemäß XXIIc sind die stereochemischen Zusammenhänge noch schwieriger anzugeben; wegen seines cyclischen Charakters läßt ein solcher Chemismus die Möglichkeit ausgeprägter asymmetrischer Induktion voraussehen.

2,44. β -Lactame

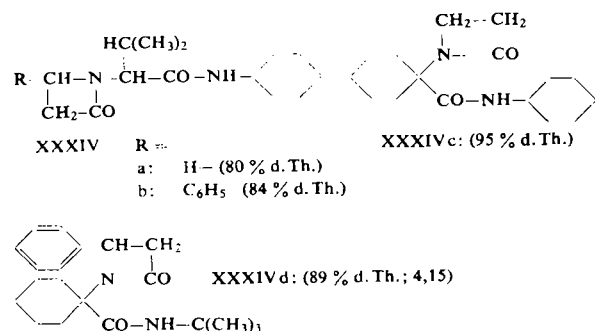
2,441. β -Aminocarbonsäuren

als Kondensations-Komponenten [15 a, c]

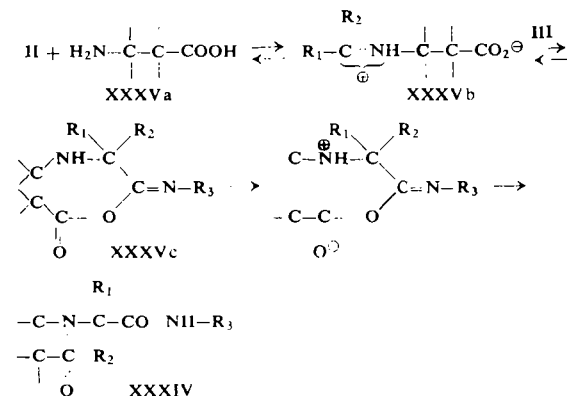
Auch β -Lactame sind mit Hilfe des vorliegenden Kondensations-Prinzips darstellbar. Die Bildung des viergliedrigen Ringes, die sich nach bekannten Methoden nur schwer erreichen läßt [25], vollzieht sich bei der Kondensation von β -Amino-carbonsäuren mit Isonitrilen und Carbonyl-Verbindungen bemerkenswert glatt.



So entstehen aus β -Alanin oder β -Phenyl- β -alanin, Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid XXXIVa und b; Cyclohexanon kondensiert mit β -Alanin und Cyclohexyl-isocyanid bzw. β -Phenyl- β -alanin und tert.-Butyl-isocyanid zu XXXIVc und d.



Bei solchen Umsetzungen übernimmt die β -Aminocarbonsäure, XXXVa, gleichzeitig die Funktion der Amin- und Carbonsäure-Komponente.



[25] Sammelref.: J. C. Sheehan u. E. J. Corey, in „Organic Reactions“, Bd. IX, S. 388, J. Wiley u. Sons Inc., New York 1957.

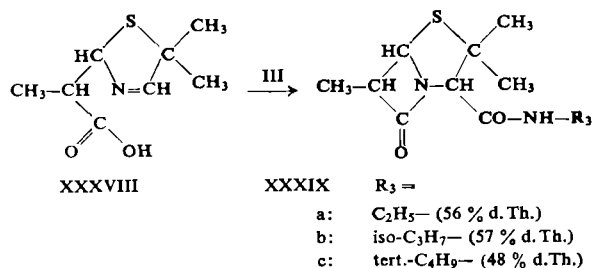
Über das Immonium-Betain bildet sich hierbei, — begünstigt durch die entgegengesetzten Ladungen der reaktiven Zentren in XXXVb — ein cyclisches Primäraddukt, XXXVc, das durch transannuläre Umacylierung in das β -Lactam, XXXIV, übergeht.

Es wurde noch nicht untersucht, ob sich so Lactame anderer Ringgröße aufbauen lassen.

2,442. Penicillansäure-Derivate [26, 27]

Die Synthesen der 5- und 6-Methyl-penicillansäure-alkylamide XXXVIIa–c und XXXIX a–c [27] sind besonders eindrucksvolle Beispiele der vielseitigen Anwendbarkeit der α -Addition von Immonium-Ionen und Anionen an Isonitrile. XXXVIa, das leicht zugänglich ist durch die *Asinger*-Kondensation [13] von Acetessigester, α -Mercapto-isobutyraldehyd sowie Ammoniak und anschließende alkalische Verseifung des Esters, reagiert mit Isonitrilen rasch und glatt unter Bildung der 5-Methyl-penicillansäure-amide, XXXVIIa–c.

In polaren Lösungsmitteln [28] befindet sich XXXVIa im Gleichgewicht mit dem Immonium-Betain, XXXVIb, das durch α -Addition an das Isonitril ein cyclisches Addukt, XXXVIc, bildet. Durch transannuläre Acyl-Übertragung entsteht daraus das 5-Methyl-penicillansäure-amid, XXXVII. Wegen der Zwischenstufe XXXVIc stehen im Endprodukt der β -Lactam-Ring und die Carbonamid-Gruppe zwangsläufig zueinander in cis-Stellung. Die Konfiguration des neugebildeten Asymmetriezentrums in XXXVIIa–c wird so durch die Konstitution des Ausgangsmaterials vollständig vorausbestimmt.



Analog werden aus XXXVIII die 6-Methyl-penicillansäure-amide XXXIXa–c erhalten.

Nebenbei sind diese Synthesen ein Argument für die einstufige Dreizentren- α -Addition (vgl. 1,4).

[26] Prof. Dr. J. C. Sheehan sei für freundliche Ratschläge gedankt.

[27] I. Ugi u. E. Wischhöfer, Chem. Ber. 95 (1962), im Druck.

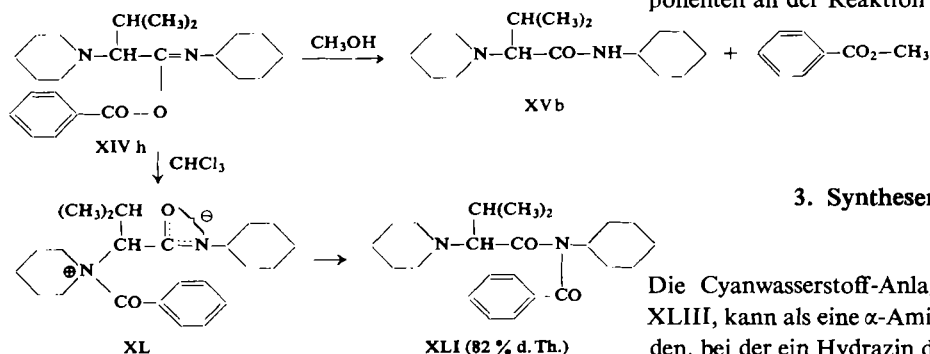
[28] Nur in Gegenwart von Wasser bilden sich XXXVII a–c und XXXIX a–c in nennenswerter Ausbeute; in nichtwäßrigen Lösungsmitteln entstehen aus XXXVI a bzw. XXXVIII und Isonitrilen überwiegend Polykondensationsprodukte.

2.45. Diacylimide

Die Bildung von α -Acylamino-carbonsäure-amiden, XXI, aus Carbonsäuren, Aminen, Carbonyl-Verbindungen und Isonitrilen ist nur möglich, wenn als Amin-Komponente Ammoniak oder primäre Amine verwendet werden (s. 2.4). Mit sekundären Aminen nimmt die Reaktion einen anderen Verlauf.

Aus Piperidin, Isobutyraldehyd, Cyclohexyl-isocyanid und Benzoesäure entsteht in Methanol, indem das Primäraddukt XIVh das Lösungsmittel acyliert, α -Piperidino-isovaleriansäure-cyclohexylamid, XVb, und Benzoesäure-methylester, während in Chloroform durch *Mummsche* Umlagerung [29] das Diacylimid, XLI, entsteht [15c]. Das Acyl-ammonium-Betain [16b] XL wird möglicherweise als Zwischenstufe [30] durchlaufen.

Bemerkenswerterweise ist XLI im Gegensatz zu XIVh selbst gegenüber siedendem Methanol für kurze Zeit stabil; Benzylamin spaltet es bereits in der Kälte zu XVb und Benzyl-benzamid.



Analog reagieren auch α -Morpholino-styrol, Cyclohexyl-isocyanid und Essigsäure sowie Morpholino-isobuten, Äthyl-isocyanid und Chloressigsäure [31]; allerdings alkyliert der Chloracetyl-Rest hierbei noch den Amin-Stickstoff.

2.46. Urethane

Kohlensäure-monomethylester [32] verhält sich gegenüber *n*-Butylamin, Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid wie eine Carbonsäure. Versetzt man nämlich eine mit Kohlendioxid gesättigte Lösung von *n*-Butylamin in Methanol mit Isobutyraldehyd und Cyclohexyl-isocyanid, so läßt sich nach 20 h Stehen bei ca. 20 °C das Urethan XLII in 97 % Rohausbeute isolieren [15c].

Die fast quantitative Vereinigung von insgesamt fünf Reaktionsteilnehmern zu einem einheitlichen Produkt – ein bislang einmaliger Sonderfall – ist darauf zurückzuführen, daß sämtliche Nebenreaktionen reversibel sind

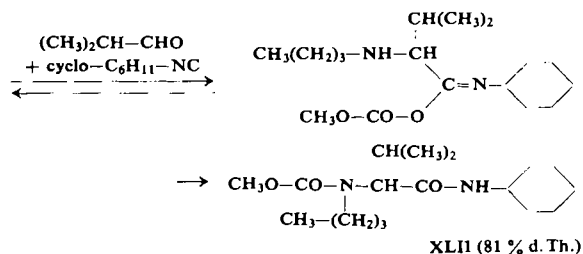
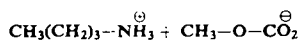
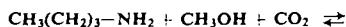
[29] O. Mumm, H. Hesse u. H. Volquartz, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 379 (1915); C. L. Stevens u. M. E. Munk, J. Amer. chem. Soc. 80, 4065 (1958); F. Cramer u. K. Baer, Chem. Ber. 93, 1231 (1960); R. B. Woodward u. R. A. Olofson, J. Amer. chem. Soc. 83, 1007 (1961).

[30] Wertvolle Hinweise verdankt der Verfasser den Prof. D. H. R. Barton u. C. L. Stevens.

[31] Unveröff. Versuche mit E. Böttner.

[32] Sammelref.: S. Petersen u. H. M. Piepenbrink, in „Methoden der Organischen Chemie“ (Houben-Weyl), Bd. 8, S. 105, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1952.

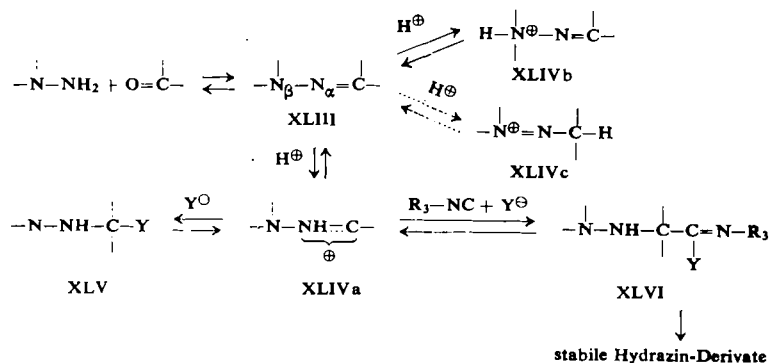
und die Hauptreaktion aus einer Kette von gekoppelten Gleichgewichten besteht, die allesamt durch einen irreversiblen Schlußschritt verschoben werden.



Wahrscheinlich werden beim Studium der α -Aminoalkylierungen von Isonitrilen und Säuren noch weitere Kondensationen zwischen mehr als vier Komponenten gefunden, und zwar stets, wenn zusammengesetzte Anionen oder Immonium-Ionen aus mehr als zwei Komponenten an der Reaktion beteiligt sind.

3. Synthesen von Hydrazin-Derivaten

Die Cyanwasserstoff-Anlagerung an Hydrazone [33], XLIII, kann als eine α -Aminoalkylierung aufgefaßt werden, bei der ein Hydrazin die Funktion der Amin-Komponente erfüllt, gemäß XLIII \rightleftharpoons XLIVa \rightleftharpoons XLV (Y = CN). Es ist nicht bekannt, ob Hydrazine und Carbonyl-Verbindungen oder die sich daraus sehr leicht bildenden Hydrazone auch mit anderen H-aciden Verbindungen in analoger Weise kondensieren [12].

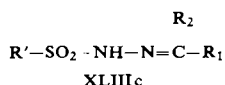
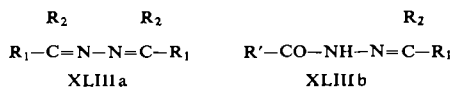


Falls der β -Stickstoff von Hydrazonen, XLIII, keine basisitätsvermindernden Substituenten beherbergt, ist seine Protonen-Affinität (s. XLIVb) jener von Hydrazin vergleichbar. Die Basizität des α -Stickstoffs ist wegen der Beteiligung an der C=N-Doppelbindung des Hydrazon-Systems erheblich geringer. Die zwangsläufige Folge davon ist, daß die Gleichgewichts-Konzentration des elektrophilen Teilchens XLIVa, der maßgeblichen Zwischenstufe von α -Hydrazino-alkylierungs-Reaktionen, stets sehr niedrig ist.

[33] U. a. W. v. Miller u. J. Plöchl, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2020 (1892); J. Thiele u. K. Neuser, Liebigs Ann. Chem. 290, 1 (1896).

Dies wirkt sich auf reversible Umsetzungen zwischen Hydrazonen und H-aciden Komponenten nachteilig aus; man kann daher annehmen, daß solche Reaktionen selten präparativ zu verwirklichen sind.

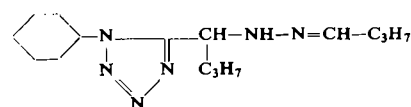
Irreversible Reaktionen des Kations XLIVa, wie z. B. mit Umlagerungen gekoppelte Additionen an Isonitrile und Anionen, sind hingegen dem vorangehend diskutierten, vornehmlich thermodynamisch nachteiligen, Einfluß der Gleichgewichte zwischen XLIII–XLV weit- aus weniger unterworfen.



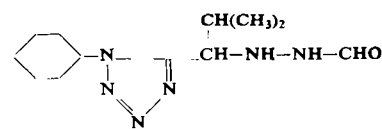
So reagieren Azine, XLIIIa, deren α - und β -Stickstoff gleichwertig sind, und Acyl-hydrazone, XLIIIb und c, in denen die Acyl-Gruppe die Basizität des β -Stickstoffs vermindert, vielfach glatt mit Isonitrilen und geeigneten Säuren unter α -Addition zu XLVI; dieses α -Addukt wandelt sich durch Sekundär-Reaktionen (s. 1,44) in stabile Hydrazin-Abkömmlinge um.

3,1. 1,5-disubstituierte Tetrazole [34a]

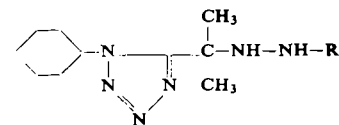
Aus n- und iso-Butyraldazin, Cyclohexyl-isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure lassen sich die zersetzlichen 1,5-disubstituierten Tetrazole XLVIIa und b aufbauen, während aus Acyl-hydrazonen stabile Tetrazol-Derivate, XLVIIc–k, hervorgehen.





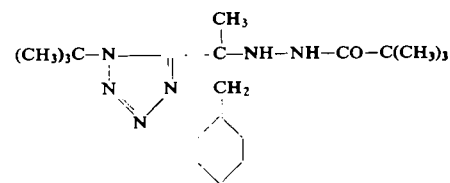
XLVII a: n-C₃H₇– (63 % d. Th.)
b: iso-C₃H₇– (83 % d. Th.)



XLVIIc (79 % d. Th.)

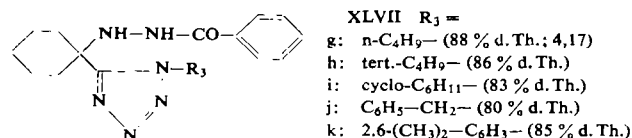


XLVII R =
d: –CO– (70 % d. Th.)
e: –SO₂– (75 % d. Th.)



XLVIIIf (50 % d. Th.)

[34] J. Ugi u. F. Bodesheim, [a] Chem. Ber. 94, 2797 (1961), [b] unveröff. Versuche.



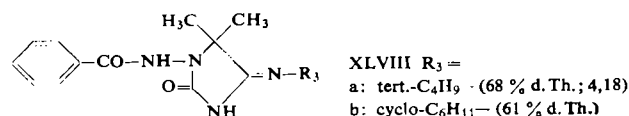
XLVII R₃ =
g: n-C₄H₉– (88 % d. Th.; 4,17)
h: tert.-C₄H₉– (86 % d. Th.)
i: cyclo-C₆H₁₁– (83 % d. Th.)
j: C₆H₅–CH₂– (80 % d. Th.)
k: 2,6-(CH₃)₂–C₆H₃– (85 % d. Th.)

3,2. 1-Amino-hydantoin-Derivate [34b]

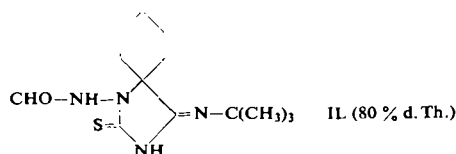
Acyl-hydrazone und Isonitrile bilden mit Cyansäure 1-Acylamino-hydantoin-4-imide, mit Rhodanwasserstoffsäure 1-Acylamino-2-thiohydantoin-4-imide.

Aus Aceton-benzoylhydrazon, tert.-Butyl- bzw. Cyclohexyl-isocyanid, Kaliumcyanat und Salzsäure werden so XLVIIIa und b erhalten.

IL entstammt der Kondensation von Cyclohexanon-formylhydrazon mit tert.-Butyl-isocyanid und Rhodanwasserstoffsäure.



XLVIII R₃ =
a: tert.-C₄H₉– (68 % d. Th.; 4,18)
b: cyclo-C₆H₁₁– (61 % d. Th.)

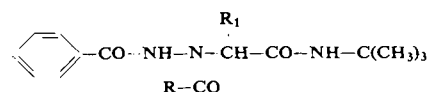


IL (80 % d. Th.)

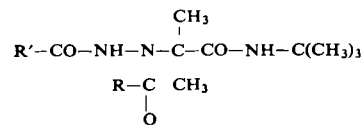
3,3. α -(α' , β' -Diacyl-hydrazino)-carbonsäureamide

Acyl-hydrazone, auch Semicarbazone, können mit Isonitrilen und Carbonsäuren zu α -Diacyl-hydrazino-carbonsäure-amiden umgesetzt werden [34b].

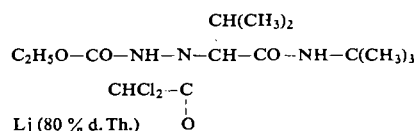
Die Synthesen von La bis k aus Acyl-hydrazonen, tert.-Butyl-isocyanid und Carbonsäuren seien zur Erläuterung angeführt.



L R₁ = R =
a: iso-C₃H₇ H– (76 % d. Th.; 4,19)
b: iso-C₃H₇ClCH₂– (79 % d. Th.)
c: R₁=R=C₆H₅–CH₂– (31 % d. Th.)



L R = R' =
d: CH₃–, C₆H₅– (61 % d. Th.)
e: ClCH₂–, H– (65 % d. Th.)
f: ClCH₂–, C₆H₅– (71 % d. Th.)
g: ClCH₂–, NH₂– (80 % d. Th.; 4,20)
h: tert.-C₄H₉–, C₆H₅– (33 % d. Th.)
i: C₆H₅–, C₆H₅– (56 % d. Th.)



Lj (80 % d. Th.)
C₂H₅
C₆H₅–SO₂–NH–N–C–CO–NH–C(CH₃)₃
Lk (58 % d. Th.) OHC C₂H₅

4. Arbeitsvorschriften

1. Dimethylglycin-thio-benzylamid-hydrochlorid [15a] (XVIIb)

2,45 g (30 mMol) Dimethylamin-hydrochlorid, 3,00 cm³ (30 mMol) 10 m wäßrige Formaldehyd-Lösung und 9,93 g (40 mMol) Natriumthiosulfat-pentahydrat werden in 40 cm³ Wasser und 35 cm³ Aceton gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung tropft man im Verlauf von 15 min 2,93 g (25 mMol) Benzyl-isocyanid zu und rührt anschließend 3 h bei ca. 20 °C. Beim Sättigen mit Kaliumcarbonat bilden sich zwei Phasen, die im Scheidetrichter getrennt werden. Nach dreimaligem Ausschütteln der wäßrigen Phase mit je 15 cm³ Aceton wird die vereinigte Lösung über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei 5,24 g eines gelben Öls zurückbleiben. Dieses löst man in 80 cm³ Benzol/Petroläther (6+4), sättigt bei 0 °C mit Chlorwasserstoff-Gas und saugt das abgeschiedene Produkt ab. Rohausbeute: 5,59 g, Roh-Fp 160–165 °C (Zers.). Durch Kristallisieren aus Methanol erhält man 5,02 g (82 % d. Th.) farblose Nadeln vom Fp 170–171 °C.

2. α -Piperidino-isovaleriansäure-seleno-cyclohexylamid [15a] (XVIa)

In einem 250 cm³-Dreihalskolben mit Rührer und Gaseinleitungsrohr werden 1,84 g (80 mMol) Natrium in 100 cm³ flüssigem Ammoniak gelöst. Unter kräftigem Rühren und Einleiten von Stickstoff gibt man nun anteilweise 3,16 g (40 mMol) Selen zu, wobei die blaue Farbe des Natriums verschwindet [35]. Der durch Abdampfen des Ammoniaks erhaltene Rückstand wird in 20 cm³ Methanol gelöst und mit 2,73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 2,39 g (30 mMol) Piperidin, 8 cm³ (80 mMol) 10 n Salzsäure und 2,16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd in 40 cm³ 50-proz. Methanol versetzt. Nach 20 h bei 20 °C unter Sauerstoff-Ausschluß wird die filtrierte Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der rotbraune Rückstand wird mit Petroläther ausgekocht. Nach teilweisem Eindunsten der Petrolätherlösung scheidet sich eine gelbliche Kristallmasse ab. Ausbeute: 4,41 g (51 % d. Th.), Fp 154–157 °C (Zers.). Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol, Fp 155–157 °C (Zers.).

3. 1-Cyclohexyl-5-(1- α -pyridylamino-2-methyl-1-propyl)-tetrazol [15d] (XVIIIe)

2,82 g (30 mMol) 2-Amino-pyridin, 2,16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd, 2,73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 19,5 cm³ (25 mMol) 5,5-proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 10 cm³ Methanol werden zusammengegeben und bei ca. 20 °C 2 h stehen gelassen. Durch Einengen werden 7,31 g einer braunen Kristallmasse vom Fp 85–95 °C erhalten. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1+10) beträgt die Ausbeute 4,80 g (64 %); Fp 166–168 °C.

4. 1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-5-(1-piperidino-2-methyl-1-propyl)-tetrazol [15b] (XVIIIp)

5,10 g (60 mMol) Piperidin, 4,32 g (60 mMol) Isobutyraldehyd, 6,56 g (50 mMol) 2,6-Dimethylphenyl-isocyanid, 30,6 cm³ (52 mMol) 7,3-proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure und 30 cm³ Methanol werden zusammengegeben und 5 h bei ca. 20 °C belassen. Beim Einengen erhält man 15,41 g farblose Prismen vom Fp 123–126 °C; nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (1+2) Fp 126–127 °C; Ausbeute 14,86 g (95 %).

5. 1-Cyclohexyl-5-(2-p-anisylamino-2-propyl)-tetrazol [15b] (XVIIIh)

3,69 g (30 mMol) p-Anisidin, 2,73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid, 30 cm³ Aceton, 10 cm³ Methanol und 19,5 cm³ (25 mMol) 5,5-proz. benzolische Stickstoffwasserstoffsäure [35] Laborvorschrift von M. Schmidt, München.

werden zusammengegeben, 12 Tage bei 20–25 °C stehen gelassen und eingengt. Der Rückstand (7,88 g) schmilzt bei 124–128 °C; Fp nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther (2+1) 130–132 °C; Ausbeute: 7,10 g (90 %).

6. 1-o-Tolyl-5-isopropyl-hydantoin-4-tert.-butylimid [18] (XIXf)

Unter Eiskühlung und Rühren versetzt man die Lösung von 2,16 g (30 mMol) Isobutyraldehyd und 2,49 g (25 mMol) tert.-Butyl-isocyanid in 20 cm³ Methanol erst mit 2,44 g (30 mMol) Kaliumcyanat in 10 cm³ Wasser und dann mit 4,30 g (30 mMol) o-Toluidin-hydrochlorid. Nach 2 h bei ca. 20 °C wird der kristalline Niederschlag (7,12 g; Fp 224–230 °C) abgesaugt und aus Äthanol/Wasser (1+1) umkristallisiert. Ausbeute 6,73 g (87 %); Fp 238–240 °C.

7. 1-Isopropyl-5,5-pentamethylen-2-thiohydantoin-4-cyclohexylimid [8b] (XXe)

Die heißen Lösungen von 3,18 g (33 mMol) Isopropylamin-hydrochlorid in 5 cm³ Methanol und 3,24 g (30 mMol) Kaliumrhodanid in 50 cm³ Methanol werden vereinigt. Nach Abtrennen des abgeschiedenen Kaliumchlorids, Einengen i. Vak. und Lösen in 30 cm³ Chloroform werden unter Eiskühlung 2,95 g (30 mMol) Cyclohexanon und 2,73 g (25 mMol) Cyclohexyl-isocyanid in 5 cm³ Chloroform zugegeben. Nach 120 h Stehen bei 20 °C engt man im Vakuum ein: Rohausbeute 7,75 g (quantitativ), Roh-Fp 210–220 °C (Zers.). Es wird aus Methanol umkristallisiert: Ausbeute 6,22 g (81 %), Fp 229–231 °C.

Wird die Umsetzung in Methanol durchgeführt, so resultiert eine Rohausbeute von 78 %.

8. Phthalyl-glycyl-valin-tert.-butylamid [15c] (XXI d)

In einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden 1,08 g (15 mMol) Isobutyraldehyd und 1,25 g (15 mMol) tert.-Butyl-isocyanid in 20 cm³ Methanol gelöst und bei einer Badtemperatur von 80 °C innerhalb von 30 min mit einer Suspension von 3,33 g (15 mMol) Ammonium-phthalylglycinat in 40 cm³ Methanol versetzt. Nach 45 min destilliert man einen Teil des Methanols ab, läßt abkühlen und saugt die abgeschiedenen Kristalle ab. Rohausbeute: 4,41 g, Roh-Fp 283–287 °C; nach Umkristallisieren aus Äthanol Fp 286–288 °C; Ausbeute 3,91 g (72 %).

9. Formyl-1-isopropylamino-cyclohexan-1-carbonsäure-cyclohexylamid [8b] (XXIe)

7,08 g (120 mMol) Isopropylamin, 10,78 g (110 mMol) Cyclohexanon, 5,18 g (110 mMol) 98-proz. Ameisensäure und 10,90 g (100 mMol) Cyclohexyl-isocyanid werden in 25 cm³ Isopropanol gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf ca. 20 °C saugt man die farblose Kristallmasse ab und wäscht mit Isopropanol nach. Ausbeute 23,5 g (87 % d. Th.), Roh-Fp 187–191 °C, nach Umkristallisieren aus Isopropanol Fp 191–192 °C.

10. Trifluor-acetyl-glycyl-(N-benzyl-valyl)-glycin-tert.-butylester [15c] (XXVIII b)

Die eisgekühlte Lösung von 1,61 g (15 mMol) Benzylamin, 1,08 g (15 mMol) Isobutyraldehyd, 2,12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester in 5 cm³ Methanol wird unter Umschütteln mit 2,56 g (15 mMol) Trifluor-acetyl-glycin in 10 cm³ Methanol versetzt. Nach 2 h Stehen bei ca. 20 °C engt man im Vakuum ein. Der harzige Rückstand kristallisiert nach Übersichten mit Petroläther und einigen Tropfen Essigester in 2 Tagen völlig durch. Rohausbeute 7,16 g, Roh-Fp 105–125 °C; das Rohprodukt läßt sich aus Methanol/-Wasser (1+1) umkristallisieren. Ausbeute 6,15 g (87 %), Fp 128–132 °C.

11. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl-glycyl)-glycin-tert.-butylester [15c] (XXIXa)

1,61 g (15 mMol) Benzylamin, 1,50 cm³ (15 mMol) 10 m wäßrige Formaldehyd-Lösung und 2,12 g (15 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester werden in 20 cm³ absol. Methanol gelöst und unter Umschütteln und Eiskühlung mit 3,08 g (15 mMol) N-Phthalylglycin in 20 cm³ absol. Methanol versetzt. Nach zweitägigem Stehen bei 20 °C saugt man den kristallinen Niederschlag ab und engt das Filtrat im Vakuum ein, wobei noch eine geringe Menge des Reaktionsprodukts anfällt. Rohausbeute 6,45 g, Roh-Fp 160–163 °C. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man 5,80 g (83 %) farblose Prismen vom Fp 163–164 °C.

12. Phthalyl-glycyl-(α -benzylamino- β , γ -epoxy-butaryl)-glycin-tert.-butylester [15c] (XXIXc)

Unter Eiskühlung löst man 3,21 g (30 mMol) Benzylamin, 2,88 g (40 mMol) Glycidaldehyd, 4,23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6,15 g (30 mMol) N-Phthalylglycin in 80 cm³ Methanol und läßt 2 h bei ca. 20 °C stehen. Nach Abdestillieren eines Teiles des Methanols und Absaugen der farblosen Prismen beträgt die Rohausbeute 10,63 g, Roh-Fp 143–145 °C. Fp nach Umkristallisieren aus Äthanol 147–148 °C; Ausbeute 10,25 g (67 %).

13. Phthalyl-glycyl-(N-benzyl- α -methyl- β -phenylalanyl)-glycin-tert.-butylester [15c] (XXIXk)

Die Lösung von 6,69 g (30 mMol) Methylbenzylketon-benzylimid, 4,23 g (30 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester und 6,15 g (30 mMol) N-Phthalylglycin in 80 cm³ Methanol wird nach 3 Tagen Stehen bei ca. 20 °C eingeeengt. Der amorphe Rückstand kristallisiert beim Überschieben mit Petroläther und einigen Tropfen Essigester; Rohausbeute 17,08 g, Roh-Fp 158–163 °C. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 15,52 g (91 %) farbloser Prismen vom Fp 182–184 °C.

14. 2.2.5.5-Tetramethyl-3-phthalylglycyl-thiazolidin-4-carbonsäure-(tert.-butoxycarbonyl-methyl)-amid [18] (XXXIb)

5,12 g (25 mMol) N-Phthalylglycin, 3,58 g (25 mMol) 2.2.5.5-Tetramethyl- Δ -3-thiazolin und 3,52 g (25 mMol) Isocyan-essigsäure-tert.-butylester werden in 25 cm³ Methanol gelöst und 3 Wochen bei 20 °C stehen gelassen. Man kühlt auf 0 °C ab und saugt nach 2 h die abgeschiedenen Kristalle ab; Ausbeute 8,82 g (74 % d.Th.), Fp 89–91 °C. Das bereits sehr reine Rohprodukt kann mit geringen Verlusten aus Methanol umkristallisiert werden.

15. (2-Oxo-4-phenyl-1-azetidiny)-cyclohexan-1-carbonsäure-tert.-butylamid [15c] (XXXIVd)

Die Suspension von 4,95 g (30 mMol) feingepulvertem β -Phenyl- β -alanin in 50 cm³ Methanol wird mit 9,82 g (100 mMol) Cyclohexanon und 2,49 g (30 mMol) tert.-Butyl-isocyanid versetzt und bei 20 °C 72 h gerührt. Der durch Einengen erhaltene gelbliche, harzige Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit Petroläther durch. Rohausbeute 9,42 g,

Roh-Fp 84–89 °C. Reinigung durch Umkristallisieren aus Petroläther gibt 8,78 g (89 %) farblose Kristalle vom Fp 92–94 °C.

16. 5-Methyl-penicillansäure-isopropylamid [27] (XXXVIIb)

500 mg (2,67 mMol) feingepulverte 2.5.5-Trimethyl- Δ -3-thiazolin-2-yl-essigsäure, 830 mg (12 mMol) Isopropyl-isocyanid, 3,0 cm³ Petroläther (Kp 40–80 °C) und 10 cm³ Wasser werden bei ca. 20 °C 30 min intensiv gerührt. Nach Zugabe von 10 cm³ Methylenchlorid wird die organische Phase abgetrennt und im Vakuum bei ca. 20 °C eingeeengt. Der Rückstand (680 mg, Fp 57–62 °C) wird durch Sublimation im Hochvakuum (0,001 Torr, Badtemp. ca. 60 °C) gereinigt. Ausbeute 645 mg (94 %), Fp 64–66 °C.

17. 1-n-Butyl-5-(1- β -benzoyl-hydrazino-1-cyclohexyl)-tetrazol [34a] (XLVIIg)

4,32 g (20 mMol) Cyclohexanon-benzoylhydrazon und 1,66 g (20 mMol) n-Butyl-isocyanid werden in 25 cm³ Methanol gelöst und mit 1,95 g (30 mMol) Natriumazid in 8 cm³ Wasser versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man 4,50 cm³ 6 n Salzsäure zu und läßt 50 h stehen. Nun wird eingeeengt, der Rückstand durch Lösen in Methanol, Filtrieren und Einengen von anorganischen Verunreinigungen befreit und durch Umkristallisieren aus Wasser/Methanol gereinigt. Ausbeute 6,02 g (88 %), Fp 114–116 °C.

18. 1-Benzoylamino-5.5-dimethyl-hydantoin-4-tert.-butylimid [34b] (XLVIIIa)

Die Lösungen von 1,76 g (10 mMol) Aceton-benzoylhydrazon in 15 cm³ Methanol und 1,64 g (20 mMol) Kaliumcyanat in 3 cm³ Wasser werden vereinigt und mit 0,83 g (10 mMol) tert.-Butyl-isocyanid versetzt. Unter Eiskühlung tropft man 2,0 cm³ 6 n Salzsäure zu. Nach 1 h wird mit 10 cm³ 4 n Ammoniak versetzt und abgesaugt. Ausbeute 2,06 g (68 %), Fp 337–340 °C.

19. α -(α' -Formyl- β' -benzoyl-hydrazino)-isovaleriansäure-tert.-butylamid [34b] (L a)

1,90 g (10 mMol) Isobutyraldehyd-benzoylhydrazon, 0,83 g (10 mMol) tert.-Butyl-isocyanid und 0,47 g (10 mMol) Ameisensäure werden bei ca. 20 °C in 2 cm³ Methylenchlorid gelöst. Nach 30 min engt man im Vakuum ein und reibt den Rückstand mit Essigester an. Rohausbeute 2,96 g, Roh-Fp 148–155 °C. Fp nach Umkristallisieren aus Essigester oder wäßr. Methanol 173 bis 174 °C; Ausbeute 2,43 g (76 %).

20. 1-Chloracetyl-1-(2-tert.-butyl-carbonamido-2-propyl)-semicarbazid [34b] (L g)

Die Lösung von 1,15 g (10 mMol) Aceton-semicarbazon, 0,83 g (10 mMol) tert.-Butyl-isocyanid und 1,00 g (10,5 mMol) Chloressigsäure in 15,0 cm³ Methanol läßt man 4 Tage bei ca. 20 °C stehen. Beim Einengen im Vakuum bleiben 2,91 g eines von Kristallen durchsetzten Harzes zurück, das durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser gereinigt wird. Ausbeute 2,43 g (82 %), Fp 231–233 °C (Zers.).

Eingegangen am 29. Mai 1961; Nachträge vom August 1961 [A 154]