

drei Werten für Reflexintensität und Untergrund rechts und links vom Reflex werden zusätzlich die Reflexintensitäten rechts und links vom eingestellten Glanzwinkel gemessen (vgl. Abb. 9) und ausgegeben. Aus dem Verhältnis dieser beiden Werte ermittelt die Rechenmaschine eine etwaige Verschiebung der Reflexkurve. Diese Art der Messung benötigt keine zusätzliche Meßzeit, da die drei Reflexmessungen für die Auswertung zusammengezählt werden können; die Summe bestimmt den statistischen Fehler der Gesamtmessung.

f) Schlußbemerkung

In der Einleitung wurde darauf hingewiesen, daß die in der Kristallstrukturanalyse jetzt beginnende experimentelle Automatisierung ihre Parallelen in anderen automatisierten physikalisch-chemischen Meßmethoden (Infrarotanalyse, Gaschromatographie, Amino-

säureanalyse) findet. Die nähere Diskussion hat allerdings gezeigt, daß doch einige strukturelle Unterschiede auftreten. Der eine ist die Digitalisierung des Meßproblems, der andere die relativ komplizierte logische Struktur der Meßprogramme. Man ist daher geneigt, Parallelen eher in den komplizierten Steuer- und Regelungsproblemen einer automatischen Fabrik, als in den bekannten registrierenden Meßverfahren der Physik und Chemie zu suchen. Diese Verwandtschaft wird noch ausgeprägter, wenn man den direkt vom Rechenautomaten gesteuerten Röntgenmeßautomaten betrachtet; man kann vom vielleicht ersten „Prozeßrechenverfahren“ in der Meßtechnik sprechen. Es sind zweifellos die große Menge an zu messender Information einerseits und die Abhängigkeit der Meßdaten von mehreren Koordinaten andererseits, welche diese Entwicklung notwendig gemacht haben.

Eingegangen am 26. Oktober 1964 [A 431]

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV

Isonitril-Synthesen

VON PRIV.-DOZ. DR. I. UGI, DR. U. FETZER, DR. U. EHOLZER, DR. H. KNUPFER UND DR. K. OFFERMANN

WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM
DER FARBENFABRIKEN BAYER AG., LEVERKUSEN

Unter den vielen bekannten Bildungsweisen von Isonitrilen blieben die vor rund hundert Jahren entdeckten klassischen Isonitril-Synthesen nach Gautier und Hofmann bis vor kurzem der einzige präparative Zugang zu Isonitrilen. Beide Methoden sind nicht allgemein anwendbar und nur in Ausnahmefällen ergiebig. Neuerdings sind Isonitrile durch Wasserabspaltung aus N-monosubstituierten Formamiden bequem erhältlich; als Mittel zur Wasserabspaltung dienen Acylhalogenide in Gegenwart von Basen. Die Wasserabspaltung mit Phosgen und tertiären Aminen zeichnet sich dabei durch einen besonders weiten Anwendungsbereich aus. In der Regel ist dies nach Ausbeute und Arbeitsaufwand die günstigste Methode, vor allem für die Darstellung größerer Mengen (> 1 Mol) von Isonitrilen.

1. Einleitung
2. Die Alkylierung von Cyaniden
3. Primäre Amine als Reaktionspartner von Dichlorcarben
4. α -Eliminierungen aus Ameisensäure-Derivaten primärer Amine

5. Redox-Reaktionen
6. Beckmann-Umlagerungen zweiter Art
7. Ringöffnungsreaktionen von Heterocyclen
8. Ringschluß-Reaktionen von α -Halogenacyl-aminen mit anschließender α -Cycloeliminiierung

1. Einleitung

Seit der Entdeckung der Isonitrile durch *Gautier* [1–1d] und *Hofmann* [2–2b] sind rund hundert Jahre vergangen [3].

Obwohl zeitweise grundlegende Probleme der organischen Chemie wie das Isomerieproblem [1–4] und

die Frage, ob Kohlenstoff auch zweiwertig auftreten kann [5–9], zum Studium der Isonitrile anregen, ist ihre Chemie, ungeachtet ihrer vielseitigen Reaktionsfähigkeit, recht wenig untersucht worden.

Das relativ geringe Publikationsvolumen [3] ist vornehmlich darauf zurückzuführen, daß erst seit wenigen

[1] *A. Gautier*, Liebigs Ann. Chem. 142, 289 (1867).

[1a] *A. Gautier*, Liebigs Ann. Chem. 146, 119 (1868).

[1b] *A. Gautier*, Liebigs Ann. Chem. 149, 29, 155 (1869).

[1c] *A. Gautier*, Liebigs Ann. Chem. 151, 239 (1869).

[1d] *A. Gautier*, Ann. Chimie (4), 17, 103, 203 (1869).

[2] *A. W. Hofmann*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 65, 484 (1867).

[2a] *A. W. Hofmann*, Liebigs Ann. Chem. 144, 114 (1867).

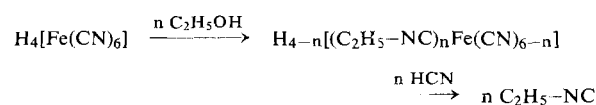
[2b] *A. W. Hofmann*, Liebigs Ann. Chem. 146, 107 (1868).

aus denen Kaliumcyanid Isonitrile freisetzt; die auf Silbercyanid bezogenen Ausbeuten betragen hierbei bis zu 55 % [17].

Auch die Umsetzungsprodukte von Alkyljodiden und Kupfer(I)-cyanid [4, 16a] liefern beim Zersetzen beträchtliche Mengen Alkylisonitril, während man aus Zink-, Cadmium- und Nickelcyanid auf diese Weise nur sehr wenig (3 %) Isonitril erhält [4].

Aus den Alkylierungsprodukten von Alkali- oder Silber-hexacyanoferraten(II) [19] und -kobaltaten(III) können thermisch [20] oder durch die Einwirkung von Alkalihydroxyden [19] oder -cyaniden [4, 16a, 21] Alkylisonitrile abgespalten werden.

Durch Erhitzen cyanwasserstoffhaltiger äthanolischer Eisen(II)-cyanwasserstoff-Lösungen auf 120 °C erhält man bis zu 40 % Äthylisonitril [22]; der partiellen „Veresterung“ der Eisen(II)-cyanwasserstoffsäure schließt sich ein Isonitril-Cyanwasserstoff-Austausch der Komplex-Liganden an. Kobalt(III)-cyanwasserstoffsäure reagiert analog [22–24].

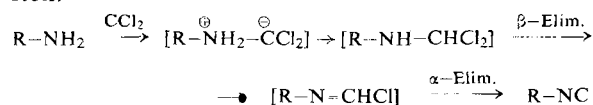


3. Primäre Amine als Reaktionspartner von Dichlorcarben

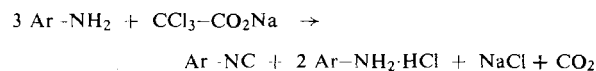
Die als Carbylamin-Reaktion bekannte Umsetzung von primären Aminen mit Chloroform [25] und starken Basen wie äthanolischer Kalilauge [2–2b, 27–29], festem Alkalihydroxyd [6, 30–34] oder Kalium-tert.-butylat [34–36] wurde zum qualitativen Nachweis primärer Amine empfohlen [84] und galt lange Zeit als die günstigste Methode zur Darstellung von Isonitrilen [36–36f].

- [19] F. Hölzl, W. Hauser u. M. Eckmann, Mh. Chem. 48, 71 (1927).
 [20] I. Ugi u. C. Steinbrückner, Angew. Chem. 71, 386 (1959).
 [21] L. Malatesta, Progr. inorg. Chem. 1, 283 (1959).
 [22] W. Z. Heldt, J. org. Chemistry 26, 3226 (1961).
 [23] F. Hölzl, T. Meier-Mohar u. F. Viditz, Mh. Chem. 53/54, 237 (1929); F. Hölzl u. J. Krakora, ibid. 64, 97 (1934).
 [24] F. Hölzl, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 43, 319 (1937).
 [25] Bromoform [26] und Jodoform [27] sind weniger geeignet.
 [26] T. L. Davis u. W. E. Yelland, J. Amer. chem. Soc. 59, 1998 (1937).
 [27] S. Bose, J. Indian chem. Soc. 35, 376 (1958).
 [28] M. Passerini, Gazz. chim. ital. 50 II, 340 (1920).
 [29] M. Passerini u. G. Banti, Gazz. chim. ital. 58, 636 (1928).
 [30] F. A. Cotton u. F. Zingales, J. Amer. chem. Soc. 83, 351 (1961).
 [31] H. C. Biddle, Liebigs Ann. Chem. 310, 1 (1900).
 [32] L. Malatesta, Gazz. chim. ital. 77, 238 (1947).
 [33] P. A. S. Smith u. N. W. Kalenda, J. org. Chemistry 23, 1599 (1958).
 [34] D. Ross, Dissertation, Universität München, 1957; A. Dellmayer, Diplomarbeit, Universität München, 1959.
 [35] T. Shingaki u. M. Takebayashi, Bull. chem. Soc. (Japan) 36, 617 (1963).
 [36] Die Ausbeuten der Carbylamin-Reaktion betragen bei Verwendung von äthanolischer Kalilauge als Base maximal 20 %, mit festem Alkali bis zu 45 %, und mit Kalium-tert.-butylat werden bis zu 55 % erreicht. In der Literatur (u. a. [32, 35, 36a]) angegebene wesentlich höhere Ausbeuten dürften sich auf Gemische von Isonitrilen und primären Aminen beziehen.

Nef [5c, 37] deutete die Hofmannsche Carbylamin-Reaktion bereits 1897 als Anlagerung von Dichlorcarben [38] an primäre Amine [39–41] und anschließende β - und α -Eliminierung von je einem Mol Chlorwasserstoff.



Einem analogen Mechanismus folgt auch die Bildung von Isonitrilen (15–43 %) bei der thermischen Zersetzung von Natrium-trichloracetat in Gegenwart von Arylaminen wie Anilin, p-Toluidin oder p-Anisidin [42].

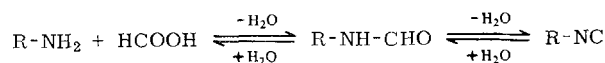


Auch die Reaktion von primären Aminen (n-Butylamin, Anilin) und Tetrachlorkohlenstoff mit Kupfer [43] verläuft möglicherweise nach einem ähnlichen Mechanismus.

4. α -Eliminierungen aus Ameisensäure-Derivaten primärer Amine

4.1. Die Wasserabspaltung aus N-monosubstituierten Formamiden

Gautier [1b–1d] äußerte den Gedanken, daß Isonitrile auf Grund ihrer Verseifbarkeit als Ameisensäure-Derivate primärer Amine aufzufassen seien. Es müsse daher möglich sein, sie durch Wasserabspaltung aus den Formiaten primärer Amine darzustellen. Seine diesbezüglichen Versuche [1d] führten nicht zum Ziele.

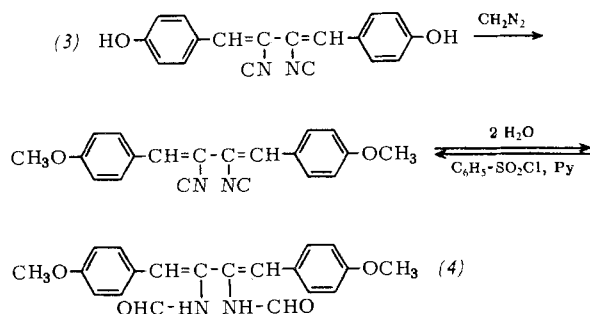


Wegler [44] griff den Gedanken 1938 auf und setzte N-monosubstituierte Formamide mit Thionylchlorid um; er fand unter den Reaktionsprodukten Spuren von Isonitrilen, deren

- [36a] W. Schneidewind, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1323 (1888).
 [36b] H. Rupe u. K. Glenz, Liebigs Ann. Chem. 436, 184 (1924).
 [36c] US.-Pat. 2342794 (29. Febr. 1944) u. US.-Pat. 2347772 (2. Mai 1944), beide Celanese Corp., Erf.: H. Dreyfus.
 [36d] D. Samuel, B. Weinraub u. D. Ginsburg, J. org. Chemistry 21, 376 (1956).
 [36e] H. Feuer, H. Rubinstein u. A. T. Nielsen, J. org. Chemistry 23, 1107 (1958).
 [36f] E. Jungermann u. F. W. Smith, J. Amer. Oil Chemists' Soc. 36, 388 (1959).
 [37] Vgl. auch: V. Meyer u. P. Jacobson, Lehrbuch der Organischen Chemie. de Gruyter, Leipzig 1922, Bd I/1, S. 419.
 [38] J. Hine, J. Amer. chem. Soc. 72, 2438 (1950); W. v. E. Doering u. A. K. Hofmann, ibid. 76, 6162 (1954).
 [39] Auch sekundäre und tertiäre Amine lagern in analoger Weise Dichlorcarben an, jedoch unterbleibt die Eliminierung von Chlorwasserstoff [40, 41].
 [40] M. Saunders u. R. W. Murray, Tetrahedron 6, 88 (1959); 11, 1 (1960); M. B. Frankel u. H. Feuer, Tetrahedron Letters 7, 5 (1959). Vgl. auch [41] und Abschnitt 7.
 [41] J. Ploquin, Bull. Soc. chim. France (5), 14, 901 (1947).
 [42] A. P. Krapcho, J. org. Chemistry 27, 1089 (1962).
 [43] G. J. Beichl, I. E. Colwell u. J. G. Miller, Chem. and Ind. 1960, 203.
 [44] R. Wegler, persönliche Mitteilung.

Säureempfindlichkeit wohl die Ursache für die niedrigen Ausbeuten war.

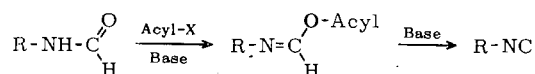
Hagedorn und Tönjes führten im Zusammenhang mit der Konstitutionsaufklärung des Xanthocillins (3) [45–47] am „O,O'-Dimethyl-xanthocillin-Dihydrat“ (4) erstmalig eine solche Wasserabspaltung in Gegenwart einer Base durch [45a]. Zur Wasserabspaltung diente Benzolsulfochlorid in Pyridin.



Das 1948 von Rothe [47] in Kulturbrühen von *Penicillium notatum* Westling und *Penicillium chrysogenum* gefundene Antibiotikum Xanthocillin (3) ist übrigens das einzige bekannte in der Natur vorkommende Isonitril. Vermutlich entsteht es aus Tyramin durch oxydative Verdopplung, wobei die Isonitrilgruppe wohl unter der Einwirkung eines energie-reichen Phosphates aus einer Formylaminogruppe hervor-geht (vgl. Abschn. 4.14).

Inzwischen hat es sich gezeigt, daß viele Acylierungsmittel [Phosgen (s. Abschn. 4.11), Cyanurchlorid (s. Abschn. 4.12), Benzol- und Toluolsulfochlorid (s. Abschn. 4.13), Phosphor-tribromid [48], Phosphor-trichlorid [48], Phosphor-oxydchlorid (s. Abschn. 4.14), Phosphor-pentachlorid [48], Phosphor-pent-oxyd [48] und Thionylchlorid [48]] in Gegenwart von Basen [Trialkyl- und Dialkyl-aryl-amine (s. Abschn. 4.11), Pyridin (s. Abschn. 4.13 und 4.14), Chinolin (s. Abschn. 4.11 und 4.13), Kaliumcarbonat (s. Abschn. 4.12) und Kalium-tert.-butylat (s. Abschn. 4.14)] mit N-monosubstituierten Formamiden unter Wasserabspaltung zu reagieren vermögen. Bei der präpa-rativen Darstellung von Isonitrilen haben sich die Kombina-tionen von Phosgen/Triäthylamin (s. Abschn. 4.11), Benzol-und Toluolsulfochlorid/Pyridin oder Chinolin (s. Abschn. 4.13) sowie Phosphor-oxydchlorid/Pyridin oder Kalium-tert.-butylat (s. Abschn. 4.14) besonders bewährt.

Die Umsetzung N-monosubstituierter Formamide mit Acylierungsmitteln und Basen erfolgt in zwei Reaktions-schritten; der basenkatalysierten O-Acylierung folgt die nucleophile α -Eliminierung eines Protons und eines Säure-Anions.



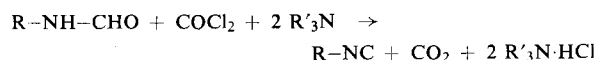
Die Schwefelwasserstoffabspaltung aus N-monosubsti-tuierten Thioformamiden mit Bromcyan oder Pikryl-chlorid in Gegenwart von Basen [50] verläuft analog.

- [45] I. Hagedorn u. H. Tönjes, *Pharmazie* 11, 409 (1956).
 [45a] I. Hagedorn u. H. Tönjes, *Pharmazie* 12, 567 (1957).
 [46] I. Hagedorn, U. Eholzer u. A. Lüttringhaus, *Chem. Ber.* 93, 1584 (1960).
 [47] W. Rothe, *Pharmazie* 5, 190 (1950).
 [48] I. Ugi u. R. Meyr, *Chem. Ber.* 93, 239 (1960); vgl. [49].
 [49] I. Ugi u. R. Meyr, *Angew. Chem.* 70, 702 (1958).
 [50] DAS 1158499 (2. März 1962/5. Dez. 1963), Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: W. Betz u. I. Ugi.

4.11. Die Phosgen-Methode

4.11.1. Allgemeines

Die Wasserabspaltung aus N-monosubstituierten Form-amiden mit Hilfe von Phosgen in Gegenwart tertiärer Amine (Trimethylamin, Triäthylamin, Tri-n-butylamin, N,N-Dimethyl-cyclohexylamin, N,N-Diäthylanilin, Pyridin, Chinolin) [51] zeichnet sich als rasch und bequem

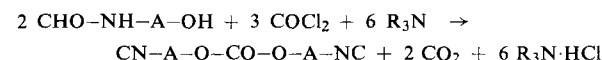


durchführbar, ökonomisch [52] und hinsichtlich der Konstitution der Ausgangsmaterialien als sehr varia-tionsfähig aus. Die Mehrzahl der im vorliegenden Re-ferat erwähnten Isonitrile ist nach der Phosgen-Methode erhalten worden (vgl. Tabelle 1).

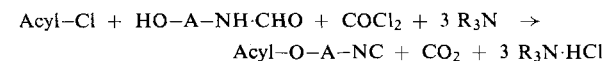
Eine jüngst ausgearbeitete, bevorzugte Ausführungsform der Phosgen-Methode besteht darin, daß man ohne Außenküh-lung in eine intensiv gerührte Lösung oder Suspension [53] eines N-Alkyl- oder N-Aryl-formamids in Triäthylamin/ Methylenchlorid so lange einen kräftigen Phosgen-Strom ein-leitet, bis das durch die exotherme Reaktion bedingte Sieden (Rückflußkühler) [51a] nachläßt (vgl. Abschn. 4.112). Zur Auf-arbeitung leitet man Ammoniak ein, filtriert vom ausgefäll-ten Ammoniumchlorid ab und engt im Vakuum ein [51b, 54]. Zurückbleibendes rohes Isonitril wird durch Destillation, Umkristallisieren, Umfällen oder Chromatographieren ge-reinigt. Als Reinigungsmethode für kristalline, thermolabile Isonitrile bewährt sich besonders das Zerkleinern mittels eines „Ultra-Turrax“ [55] in Lösungsmitteln, die Verun-reinigungen aus dem suspendierten Isonitril herauslösen, und anschließendes Absaugen.

Für die Darstellung niedrigsiedender ($K_p < 100^\circ\text{C}/760$ Torr), unbeständiger oder ammoniakempfindlicher Isonitrile sind in Abschnitt 4.112 Beispiele angegeben.

Eine erwähnenswerte Variante der Phosgen-Methode stellt die „Eintopf-Synthese“ von Ester-Isonitrilen dar. Hydroxyalkyl- oder -arylformamide setzen sich unter ge-eigneten Reaktionsbedingungen (s. Abschn. 4.112e) mit Phosgen zu Di-(isocyanalkyl- oder -isocyanaryl)-carbo-naten um.



Versetzt man Hydroxyalkyl- oder -arylformamide vor dem Phosgenieren mit Acylhalogeniden (Carbonsäure-chloride, Phosphorsäure-esterchloride), so entstehen die entsprechenden Ester-Isonitrile (s. Abschn. 4.112k).



Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, gestattet die Phosgen-Methode die Synthese von Mono- und Polyisonitrilen

- [51] I. Ugi, W. Betz, U. Fetzter u. K. Offermann, *Chem. Ber.* 94, 2814 (1961); DAS 1177146 (3. Aug. 1960/3. Sept. 1964), Erf.: I. Ugi u. W. Betz.
 [51a] Dtsch. Pat.-Anm., Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: H. Knupfer, I. Ugi, U. Fetzter u. U. Eholzer.
 [51b] Dtsch. Pat.-Anm., Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: I. Ugi.
 [52] Auch große Ansätze (10–100 Mol) erfordern einschließlich der Aufarbeitung nicht mehr als 8–15 Std. Arbeitszeit; Aus-beuten bis zu 97 %; wohlfeile Hilfsstoffe.
 [53] DAS 1158500 (6. April 1962/5. Dez. 1963), Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: I. Ugi.
 [54] Das abdestillierte Triäthylamin/Methylenchlorid kann ohne Reinigung für analoge Ansätze weiterverwendet werden.
 [55] Janke & Kunkel KG., Staufen i. B.

Tabelle 1. Nach der Phosgen-Methode dargestellte Isonitrile [62,63].

Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]	Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]
C₁–C₆:				2,6-Dichlorbenzylisonitril	49 (n)	34–35	—
Methylisonitril [1a, 71]	37 (a)	—	25–30/150	3,4-Dichlorbenzylisonitril	46 (j)	—	129–130/0,01
Methylendiisonitril [65a, c]	—	—	n. d.	2-Methoxy-4,5-dichlorphenylisonitril	50 (n)	95–96	—
Äthylisonitril [1a, 17, 71]	65 (a)	—	32–35/120	4-Chlorbenzylisonitril	54 (j)	—	105/110/0,2
Äthylendiisonitril [36c, 53]	64 (f)	—	65–68/0,005	2-Methyl-3-chlorphenylisonitril	79 (j)	—	67–68/0,15
	51 (j)	—	—	3-Methyl-4-chlorphenylisonitril	48 (j)	46–47	58–60/0,005
	52 [65c]	—	—	2-Methoxy-4-chlorphenylisonitril	73 (n)	95–97	—
Allylisonitril [4]	62 (d ₂)	—	—	2-Methoxy-5-chlorphenylisonitril	23 (n)	75–76	—
Isopropylisonitril [1b, 36e]	75 (c)	—	82–83/750	4-Nitrobenzylisonitril	84 (h)	103–104	—
Isocyanessigsäure-äthylester	77 (b)	—	76–78/4	2-Methyl-5-nitrophenylisonitril	54 (n)	78–80	—
N-Methyl-O-(β-isocyanäthyl)-urethan	73 (h)	38–39	—	2-Methyl-6-nitrophenylisonitril	16 (n)	81–86	—
n-Butylisonitril [26, 36c, 36e]	75 (f)	—	40–42/11	3-Nitro-4-methylphenylisonitril	59 (n)	75–77	—
tert.-Butylisonitril [5d, 32]	82 (c)	—	92–93/750	2-Methoxy-4-nitrophenylisonitril	65 (n)	158–160	—
	78 (d)	—	—	2-Nitro-4-methoxyphenylisonitril	60 (n)	97–98	—
	70 (d ₂)	—	—	2-Methoxy-5-nitrophenylisonitril	87 (n)	103–105	—
	50 (d ₁)	—	—	Benzylisonitril [32, 36a]	82 [51]	—	92–93/11
	24 (d ₃)	—	—		77 (j)	—	—
2-Furyl-methylisonitril	77 (j)	—	35–37/0,02	2-Methyl-phenylisonitril [5, 73]	83 (j)	—	36–38/0,6
1,4-Butan-diisonitril [36c, 53]	58 (j)	—	70–75/0,001		54 [51]	—	—
β-Isocyan-propionsäure-äthylester	32 [65c]	—	—		47 [60]	—	—
	64 (j)	—	39–40/0,001	4-Methyl-phenylisonitril [2a, 5]	72 [51]	—	70–72/8
3-Dimethylamino-propylisonitril [33]	66 [51]	—	32–36/0,003	4-Methylsulfonylphenylisonitril	85 (i)	90–93	—
C₇:				Tricyclo[2.2.1.0.2,6]-2-heptylisonitril	84 (b)	—	56–58/1
Pentachlorphenylisonitril	64 (n)	188–191	—	1,3-Cyclohexylen-diisonitril	97 [65c]	106–107	115–116/1,5
2,4,6-Tribromphenylisonitril	86 (n)	113–115	—	1,4-Cyclohexylen-diisonitril [53]	96 [65b, c]	108–109	110–115/0,1
2,6-Dibromphenylisonitril	93 (i)	208–209	—		43 (n)	—	—
2,6-Dichlorphenylisonitril [74]	97 (i)	98–100	—	1-Cyan-cyclohexylisonitril	73 (n)	36–38	—
3,4-Dichlorphenylisonitril	42 (n)	32–33	—	1,2,3,6-Tetrahydrobenzylisonitril	87 (f)	—	48–50/0,01
3-Nitrophenylisonitril [27]	93 (n)	97–99	—	1,6-Hexylen-diisonitril [36c, 53]	79 (f)	—	92–94/0,003
4-Nitrophenylisonitril [27]	68 (n)	119–120	—		29 (j)	—	—
Phenylisonitril [2a, 51]	76 (j)	—	50–51/11		38 [65c]	—	—
Di-(2-isocyanäthyl)-carbonat	86 (e)	56–59	—	3-Diäthylamino-propylisonitril [33]	65 (f)	—	40–42/0,004
Cyclohexylisonitril [34, 51, 73]	88 (f)	—	67–72/13	C₈:			
α-Isocyan-isovaleriansäure-methylester [51]	76 (j)	—	37–38/15	1,3-Diisocyan-tetrachlorbenzol [53]	61 (i)	63–65	—
Isocyan-essigsäure-tert.-butylester [51]	77 (j)	—	38–40/0,1		53 (n)	—	—
2-Pyrrolidino-äthylisonitril	75 (g)	—	46–48/0,02	1,4-Diisocyan-tetrachlorbenzol [53]	84 (i)	188–189Z.	—
N-Methyl-O-(2-methyl-2-isocyan-1-propyl)-urethan	64 (j)	—	—		83 (n)	—	—
C₈:				2-Trifluormethyl-4-chlor-phenylisonitril	80 (n)	n. d.	n. d.
1,3-Diisocyan-tetrachlorbenzol [53]	61 (i)	63–65	—	2,4,6-Trichlorbenzylisonitril	49 (n)	134–136	—
1,4-Diisocyan-tetrachlorbenzol [53]	84 (i)	188–189Z.	—	2-Methoxy-3,5,6-trichlor-phenylisonitril	65 (n)	92–93	—
2-Trifluormethyl-4-chlor-phenylisonitril	80 (n)	n. d.	n. d.	1,2-Diisocyanbenzol [53]	32 (n)	n. d.	n. d.
2,4,6-Trichlorbenzylisonitril	49 (n)	134–136	—	1,3-Diisocyanbenzol [53]	83 [65c]	106–107	—
2-Methoxy-3,5,6-trichlor-phenylisonitril	65 (n)	92–93	—		74 (b)	—	—
1,2-Diisocyanbenzol [53]	32 (n)	n. d.	n. d.		55 (n)	—	—
1,3-Diisocyanbenzol [53]	83 [65c]	106–107	—	1,4-Diisocyanbenzol [9, 53]	90 (i)	100 Z.	—
1,4-Diisocyanbenzol [9, 53]	90 (i)	100 Z.	—		75 [65b, c]	—	—
4-Cyan-phenylisonitril	82 (i)	130 Z.	—		47 (n)	—	—
2-Methoxy-4-nitro-5-chlor-phenylisonitril	65 (n)	117–118	—	2,4-Dimethyl-5-nitrophenylisonitril	46 (n)	77–78	—
				2,4-Dimethyl-6-nitrophenylisonitril	29 (n)	50–52	—

Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]
2-Methoxy-4-nitro-5-methyl-phenylisonitril	83 (n)	135—136	—
2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenylisonitril	86 (n)	134—137	—
2-Chlor-4-N,N-dimethylsulfonamido-phenylisonitril	44 (i)	98—101	—
α -Phenyl-äthylisonitril [66]	87 (j)	—	50—54/0,001
2,3-Dimethyl-phenylisonitril	82 (f)	—	62—63/0,01
2,4-Dimethyl-phenylisonitril	52 (j)	—	55—58/0,03
2,5-Dimethyl-phenylisonitril [70]	97 (f)	—	56—58/0,01
2,6-Dimethyl-phenylisonitril	85 (j)	—	70—75/0,3
4-Methoxybenzyl-isonitril	84 (f)	72—73	90—95/0,05
2-Methyl-4-methoxy-phenylisonitril	25 (j)	—	68—69/0,0001
2,4-Dimethoxy-phenylisonitril	27 (j)	—	—
2,5-Dimethoxy-phenylisonitril	41 (n)	67—68	—
2-Phenylmercapto-äthylisonitril	65 (n)	64—65	—
1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-methano-benzyl-isonitril	80 (h)	—	85—90/0,001
1,2,3,6-Tetrahydro-5-methyl-benzylisonitril	63 (j)	—	36—40/0,008
Methacrylsäure-(2-methyl-2-isocyanpropyl)-ester	38 (j)	—	56—58/0,04
N,N-Di-(3-isocyanpropyl)-methylamin	37 (k)	—	88—92/0,02
2,4,4-Trimethyl-pentyl-isonitril [51]	54 (l)	—	131—134/0,2
Diäthyl-(2-methyl-2-isocyanpropyl)-thionophosphat	56 (j)	—	45—50/3
C ₁₀ :	22 (k)	—	70—75/0,004
1,4-Di-(isocyanmethyl)-tetrachlorbenzol	70 (m)	170 Z.	—
8-Isocyan-chinolin	61 (i)	69—70	—
1,3-Diisocyan-4,6-dimethylbenzol	73 (n)	105—107	—
p-Carbäthoxy-phenylisonitril	68 (n)	95—103	—
2,4,5-Trimethyl-6-nitro-phenylisonitril	57 (n)	120—126	—
2-Phenyl-2-propyl-isonitril	45 (j)	—	62—64/0,003
2,3,5-Trimethyl-phenylisonitril	79 (j)	—	77—79/0,04
2,4,5-Trimethyl-phenylisonitril	61 (j)	29—31	77—80/0,05
2-Methoxy-5-äthyl-sulfonyl-phenylisonitril	74 (n)	108—109	—
4-Dimethylamino-benzylisonitril	81 (i)	40—41	—
α -Isocyan-isovaleroyl-glycin-äthylester	79 (h)	—	n. d.
1,6-Diisocyan-3-dimethylamino-hexan	76 (f)	—	110—115/0,003
1-Diäthylamino-4-pentylisonitril	50 (j)	—	58—60/0,1
C ₁₁ :	—	—	—
2,4-Dichlor-1-naphthyl-isonitril	79 (n)	95—98	—
4-Brom-1-naphthyl-isonitril	61 (n)	88—118 Z.	—
1-Naphthylisonitril [27]	82 (f)	—	90—95/0,005
2-Naphthylisonitril [27]	90 (f)	59—60	100—102/1
6-Isocyan-3-methyl-chinolin	93 (i)	114—115	—
5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthylisonitril	93 (j)	—	119—123/0,02

Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]
2,5-Diäthoxy-4-nitro-phenylisonitril	57 (n)	140 Z.	—
2-Methyl-2-phenyl-propylisonitril	58 (j)	—	68—75/0,05
1-(4'-Tolyl)-propyl-isonitril	53 (f)	—	70—73/0,001
2,6-Diäthyl-phenylisonitril	93 (f)	—	70—72/0,40
2,4-Dimethyl-6-äthyl-phenylisonitril	78 (f)	—	72—74/0,002
Di-(2-methyl-2-isocyan-propyl)-carbonat [53]	58 (j)	114—115	120—125/0,001
1-(β -Isocyan-äthyl)-3,6-äthano-hexahydro-azepin	19 (j)	—	104—106/0,1
C ₁₂ :	74 (j)	—	—
1,4-Diisocyan-naphthalin [53]	51 (o)	110—112	—
1,5-Diisocyan-naphthalin [53]	61 (m)	150 Z.	—
2,7-Diisocyan-naphthalin	93 (m)	142—144	—
5-Cyan-1-naphthyl-isonitril	69 (i)	150 Z.	—
N-(3,4-Dichlorphenyl)-O-(2-methyl-2-isocyan-propyl)-urethan	87 (h)	122—125	—
1,3-Di-(isocyanmethyl)-4,6-dimethylbenzol	15 (n)	68—69	—
1,3-Diisocyan-2-methyl-5-isopropylbenzol	24 (n)	70—75	—
1,4-Diisocyan-durol	82 (o)	127—128	—
4-Isocyan-2,6-diäthyl-toluol	58 (j)	—	72—74/0,002
Tri-(3-isocyan-propyl)-amin	70 (p)	—	n. d.
C ₁₃ :	—	—	—
2-Isocyan-2',4,4',5,5'-pentachlor-diphenyl-äther	84 (n)	63—64	—
2-Phenoxy-3,5-dichlor-phenylisonitril	68 (i)	120 Z.	—
3-Isocyan-dibenzofuran	29 (i)	113—114	—
4-Isocyan-dibenzofuran	50 (i)	114—116	—
2-Phenyl-5-isocyan-benzotriazol	77 (n)	157—159	—
2-Isocyan-biphenyl	70 (n)	116—118	—
5-Isocyan-acenaphthen	97 (i)	70—72	—
4-Isocyan-azobenzol [28]	73 (n)	102—104	—
2-Isocyan-diphenylsulfid	70 (i)	70 Z.	—
2-Isocyan-diphenylsulfon	68 (i)	78—80	—
2-Äthoxy-1-naphthyl-isonitril	89 (i)	60—62	—
1,3-Diisocyan-2,4-di-äthyl-5-chlor-6-methylbenzol	54 (n)	—	110—115/0,1
1,3-Diisocyan-2,4-di-äthyl-6-methylbenzol [53]	51 (j)	—	110—115/0,1
4-Cyclohexyl-phenylisonitril	91 (j)	—	108—110/0,5
2,4-Diisopropyl-5-nitro-phenylisonitril	72 (n)	70—71	—
1-(4'-Tolyl)-3-methyl-butylisonitril	68 (j)	—	93—95/0,005
2,4-Diisopropyl-phenylisonitril	82 (j)	—	98—100/0,02
2,6-Diisopropyl-phenylisonitril	80 (j)	—	71—72/0,02
n-Dodecylisonitril [36f, 68, 72]	43 (j)	—	94—96/0,7
C ₁₄ :	59 (f)	—	115—118/0,1
1,3-Diisocyan-4-[penta-chlorphenylthio]-benzol	95 (m)	160 Z.	—

Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]	Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]
4,4'-Diisocyan-2,2',5,5'-tetrachlorazoxybenzol	65 (m)	116 Z.	—	1-(4'-Diphenyl)-äthylisonitril	47 (n)	45—46	—
4,4'-Diisocyan-2,2',6,6'-tetrachlorazoxybenzol	7 (m)	154 Z.	—	4-Isocyan-2',3'-dimethylazobenzol	80 (i)	115—118	—
4,4'-Diisocyan-3,3'-dichlorbiphenyl	88 (m) 39 (n)	300 Z.	—	1-Phenyl-2-phenylthio-äthylisonitril	83 (i)	—	n. d.
3,3'-Diisocyan-6,6'-dichlorazobenzol	51 (o)	152 Z.	—	2-Methoxy-5-benzyl-sulfonyl-phenylisonitril	71 (i)	156—157	—
2,4-Diisocyan-2',4'-dichlordiphenyläther	79 (o)	102 Z.	—	C ₁₆ :			
4,4'-Diisocyan-3,3'-dichlorazoxybenzol	67 (o)	132 Z.	—	1,4,5,6,7,7-Hexachlor-5-bicyclo[2,2,1]hepten-endo-dicarbonsäure-N-(p-isocyan-phenyl)-imid	76 (h)	>260 Z.	—
2-endo-(p-Isocyan-phenyl)-1,4,5,6,7,7-hexachlor-5-bicyclo[2,2,1]hepten	75 (i)	167—168	—	2,2',4,4'-Tetraisocyan-biphenyl	68 (m)	>120 Z.	—
2,4-Diisocyan-4'-chlor-diphenyläther	67 (o) 48 (n)	110 Z.	—	1,5-Diisocyan-anthrachinon [53]	42 (m)	90—92	—
2,4',5'-Trichlor-benzhydrylisonitril	23 (n)	63—64	—	7-Isocyan-3-phenyl-cumarin	41 (n)	100 Z.	—
2,2'-Diisocyan-biphenyl	70 (n)	101—104	—	3,3'-Dimethyl-4,4'-diisocyan-biphenyl	55 (o)	147—149	—
2,4'-Diisocyan-biphenyl	60 (o)	97—98	—	3,3'-Dimethoxy-4,4'-diisocyan-biphenyl	93 (o)	240—243	—
4,4'-Diisocyan-biphenyl	94 (m) 79 [65c]	183—186	—	3,3'-Diisocyan-4,4'-dimethyl-azoxybenzol	51 (o)	>130 Z.	—
4,4'-Diisocyan-azobenzol	35 (o)	195 Z.	—	N-Äthyl-N-(p-isocyan-benzoyl)-anilin	58 (i)	72—74	—
4,4'-Diisocyan-diphenyläther	64 (o) 54 (n)	136—137	—	4,4'-Dimethoxy-benzhydrylisonitril	88 (n)	127—128	—
3,3'-Diisocyan-azoxybenzol	71 (o)	96—100	—	1-Phenyl-2-(2'-tolylthio)-äthylisonitril	88 (i)	—	n. d.
4,4'-Diisocyan-diphenylsulfon	93 (o)	>300 Z.	—	1-Phenyl-2-(3'-tolylthio)-äthylisonitril	96 (i)	—	n. d.
4,4'-Dichlor-benzhydrylisonitril	72 (i) 61 (n)	73—74	—	1-Phenyl-2-(4'-tolylthio)-äthylisonitril	91 (i)	—	n. d.
2-Isocyan-fluoren	97 (i)	58—59	—	C ₁₇ :			
4-Isocyan-benzophenon	86 (n)	79—84	—	4-(β-Naphthoxy)-phenylisonitril	89 (i)	78—80	—
4-Isocyan-3-methoxy-dibenzofuran	68 (n)	172—173	—	4-(β-Naphthylthio)-phenylisonitril	77 (i)	113—114	—
Benzhydrylisonitril	78 (n)	35—36	—	3,3'-Dichlor-4,4'-diisocyan-5,5'-dimethyl-diphenylmethan	37 (n)	208 Z.	—
2-Isocyan-2'-methyl-diphenyläther	55 (f)	37—40	113—115/0,05	3,3'-Diisocyan-4,4'-dimethoxy-diphenyl-carbonat [53]	87 (e)	128—130	—
1-Isocyan-4'-methyl-diphenylsulfid	83 (i)	68—71	—	3,3'-Dimethyl-4,4'-diisocyan-diphenylmethan	42 (n)	87—89	—
3-Isocyan-4-methoxy-diphenylsulfon	45 (n)	115—116	—	2-(4'-Isocyan-3'-tolyl)-5,7-dimethylbenzthiazol	64 (n)	129—130	—
1,6,11-Triisocyan-undecan	87 (o)	—	n. d.	4-Isocyan-2,6-diäthyl-4'-nitroazobenzol	86 (i)	133—136	—
C ₁₅ :				1,3-Diisocyan-2,4,6-trisopropylbenzol [53]	69 (n)	59—61	130—135/0,2
2,4,4'-Triisocyan-biphenyl	83 (m)	100 Z.	—	4-(β-Isocyanäthyl)-2,6-di-tert.-butylphenol	70 (n)	114 Z.	—
2,4,4'-Triisocyan-diphenyläther	84 (m)	110 Z.	—	C ₁₈ —C ₂₀ :			
1-Isocyan-anthrachinon	31 (n)	170 Z.	—	3,3'-Diäthoxy-4,4'-diisocyan-biphenyl [53]	65 (n)	140—142	—
4,4'-Diisocyan-3,3'-dichlor-diphenylmethan	20 (m)	116—118	—	4,4'-Diisocyan-3,3',5,5'-tetramethyl-diphenyl-sulfid	68 (o)	185—186	—
4,4'-Diisocyan-benzophenon	72 (m) 5 (n)	120 Z.	—	3,3'-Diäthyl-4,4'-diisocyan-diphenylmethan	80 (n)	83—84	—
4,4'-Diisocyan-diphenylcarbonat	76 (e)	107—128	—	4,4'-Diisocyan-3,3',5,5'-tetramethyl-diphenyl-methan [53]	72 (o)	190 Z.	—
2-(4'-Isocyanphenyl)-3,4-benzthiophen-1,1-dioxyd	60 (n)	162—163	—	4-Lauroyl-phenylisonitril	85 (i)	37—43	—
4,4'-Diisocyan-diphenylmethan [53]	83 (o) 72 (n)	131—133	—	N,N-Di-(3-isocyan-propyl)-N-n-butyl-N-benzylammonium-chlorid	84 (o)	—	n. d.
2-(4'-Isocyanphenyl)-6-methyl-benzthiophen	59 (i)	175—176	—	4-n-Dodecyl-phenylisonitril	55 (i)	39—55	—
1-Phenyl-2-(2',5'-dichlor-phenylthio)-äthyl-isonitril	84 (i)	—	n. d.	4-n-Dodecyloxy-phenylisonitril	72 (i)	29—34	—
1-Phenyl-2-(3',4'-dichlor-phenylthio)-äthyl-isonitril	98 (i)	—	n. d.	n-Octadecylisonitril [36a, 36c, 36e, 68]	95 (h)	—	n. d.
1-(4'-Chlorphenyl)-2-phenyläthyl-isonitril	35 (i)	68—69	—				
1-Phenyl-2-(4'-chlor-phenylthio)-äthyl-isonitril	93 (i)	—	n. d.				
1-Isocyan-1,2-diphenyläthan	62 (n)	29—30	n. d.				

Bezeichnung [63]	% Ausb. [64]	Fp [°C]	Kp [°C/Torr]
3,3'-Dimethyl-4,4'-diisocyan-5,5'-diäthyl-diphenylsulfid	66 (o)	81–82	—
N-n-Dodecyl-3-isocyan-benzamid	54 (i)	62–76 Z.	—
N,N-Di-(3-isocyanpropyl)-N-n-dodecylamin C ₂₁ –C ₃₃	71 (p)	—	n. d.
Tri-(4-isocyanphenyl)-thionophosphat	13 (n)	120–122	—
1-(4''-Chlor-4'-biphenyl)-2-(4'''-chlorphenyl)-äthylisonitril	89 (i)	116–118	—
1-(4'-Biphenyl)-2-(3''-4''-dichlorphenylthio)-äthylisonitril	92 (i)	74–75	—
1-(4'-Biphenyl)-2-phenyl-äthylisonitril	31 (i)	102–103	—
3,3'-Diisopropyl-4,4'-diisocyan-diphenylmethan	45 (n)	102–126	—
3,3'-Dimethyl-4,4'-diisocyan-5,5'-diäthyl-diphenylmethan [53]	90 (o) 68 (n)	128–130	—
1-Phenyl-2-(n-dodecylmercapto)-äthylisonitril	84 (i)	—	n. d.
1,1-Di-(3'-methyl-4'-isocyanphenyl)-cyclohexan	80 (o)	142 Z.	—
4,4'-Diisocyan-3,3',5,5'-tetraäthyl-diphenylsulfid	72 (o)	69–71	—
4,4'-Diisocyan-3,3',5,5'-tetraäthyl-diphenylmethan [53]	71 (o) 47 (n)	98–99	—
N,N'-Di-(3'-isocyan-4'-methyl-phenoxy-carbonyl)-1,6-diaminohexan	42 (h)	115–119	—
4,4'-Diisocyan-2,2',5,5'-tetramethyl-triphenylmethan	55 (o)	102 Z.	—
2-Methoxy-5-(N-methyl-N-n-octadecylsulfonamido)-phenylisonitril	44 (i)	112–120 Z.	—
N,N-Di-(3-isocyanpropyl)-N-benzyl-n-octadecyl-N-ammoniumchlorid	86 (m)	—	n. d.

[51–51b, 53, 56] nahezu beliebiger Konstitution, vorausgesetzt, daß Strukturelemente vermieden werden, die Zersetzlichkeit des Isonitrils [58] oder weitere Umsetzung mit Phosgen [59] bewirken.

4.112. Arbeitsvorschriften [67]

a) Äthylisonitril

In einem mit Rührer, weitem, tief eintauchendem Gaseinleitungsrohr und weitlumiger Gasableitung versehenen 10 l-Dreihalskolben werden 730 g (10,0 Mol) N-Äthyl-formamid, 5,0 l Tri-n-butylamin und 3,0 l 1,2,4-Trichlorbenzol vorgelegt. Unter Kühlung und Rühren leitet man bei 20–30 °C in 3–4 Std. 1,00 kg (10,1 Mol) Phosgen ein und nach 1 Std.

[56] Auch die nach der Hofmann-Methode (s. Abschn. 3) nicht zugänglichen [33] N-Isocyan-dialkylamine sind mit der Phosgen-Methode dargestellt worden [57].

[57] H. Bredereck, B. Föhlisch u. K. Walz, Angew. Chem. 74, 388 (1962); 76, 580 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 334 (1962); 3, 647 (1964).

[58] Beispielsweise sind 2,4-Dinitro-phenylisonitril und 1,4-Dichlor-2,5-diisocyanbenzol nicht zugänglich.

100 g Ammoniak. Das Reaktionsprodukt wird i.Vak. (ca. 150 Torr) bei 30–50 °C in trockenis-gekühlte Fallen destilliert. Das Rohprodukt (430 g) wird im Vakuum über eine Füllkörperkolonne mit Rücklaufregler destilliert. Kp = 32 bis 35 °C/120 Torr. Ausbeute: 358 g (65 %).

b) Isocyanessigsäure-äthylester

In eine unter Rückfluß siedende Lösung von 131 g (1,00 Mol) Formylglycin-äthylester in 320 ml Triäthylamin und 500 ml Methylenchlorid tropft man 105 g (1,06 Mol) Phosgen, gelöst in 900 ml Methylenchlorid, ein. Man engt im Vakuum ein, gibt 200 ml Benzol zu, filtriert, engt erneut ein und destilliert im Vakuum; Kp = 76–78 °C/4 Torr. Ausbeute: 87 g (77 %).

[59] p-Amino-, p-Carboxy- und p-Sulfonamido-phenylisonitril, die durch die Carbylamin-Reaktion zugänglich sind [9,36d], lassen sich nach der Phosgen-Methode nicht darstellen. Allgemein sind Isonitrile in Abwesenheit von Basen [60] gegenüber Phosgen sehr reaktionsfähig [5b,61].

[60] Vgl. auch A. A. R. Sayigh u. H. Ulrich, J. chem. Soc. (London) 1963, 3146.

[61] I. Ugi u. U. Fetzer, Chem. Ber. 94, 1116 (1961).

[62] Wir danken Frau Dr. D. Lauerer und Herrn Prof. Dr. M. Pestemer für IR-Messungen. Die Herren Dr. E. Degener, Dr. H. Eck, Dr. H. Herlinger, Dr. H. Holtschmidt, Dr. F. Möller, Dr. J. A. Renner, Dr. K. W. Schellhammer, Dr. R. Schröter, Dr. H. Tarnow, Dr. H. Wilms und Dr. W. Zecher stellten freundlicherweise Ausgangsmaterialien zur Verfügung. Den Herren K. Holstein, H. Howey, U. Kretschmann, B. Luckas, H. Preikschat, H. Wolf und Frl. U. Schlüter schulden wir Dank für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

[63] Die Anordnung der Substanzen erfolgte nach der Anzahl der enthaltenen C-, H-, Br-, Cl-, F-, N-, O-, P- und S-Atome. „n.d.“ steht für „nicht destillierbares Öl“, „Z.“ bedeutet „unter Zersetzung“.

[64] Die durch „a“, „p“ gekennzeichneten Ausbeuten wurden unter Reaktionsbedingungen erhalten, die den Arbeitsvorschriften 4.112, a–p entsprechen.

[65a] R. Neidlein, Angew. Chem. 76, 440 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 382 (1964).

[65b] R. Neidlein, Angew. Chem. 76, 500 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 446 (1964).

[65c] R. Neidlein, Arch. Pharm. 297, 589 (1964).

[66] Für (S)-α-Phenyläthyl-isonitril (aus (S)-(-)-α-Phenyläthylamin) beträgt laut persönlicher Mitteilung von H. Herlinger [α]_D²⁵ = –49,5° (vgl. [36b]).

[67] a) Die verwendeten tert.-Amine müssen frei von Wasser und acylierbaren Aminen sein. Der Chlorwasserstoffgehalt des Phosgens sollte gering sein. N-Alkyl-formamide sind in der Regel aus prim. aliphatischen Aminen und der berechneten Menge technischer 70-bis 95-proz. Ameisensäure durch Erhitzen in Chlorbenzol, Toluol oder Xylol und Abdestillieren des Reaktionswassers mit einem Veresterungsaufsatz bequem zugänglich. N-Aryl-formamide erhält man aus prim. Arylaminen durch 2–15 stdg. Erhitzen (70–105 °C) mit der 2- bis 10-fachen Gewichtsmenge 85- bis 100-proz. Ameisensäure. Die als Ausgangsmaterialien dienenden Formamide dürfen weder Ameisensäure noch Dimethylformamid enthalten; schwerlösliche Formamide werden vor der Umsetzung mit Hilfe eines „Ultra-Turrax“ [55] in Suspension gründlich zerkleinert. Für die Trocknung von Isonitrillösungen eignen sich u. a. wasserfreies Kaliumcarbonat oder Magnesiumsulfat. Beim Einengen von Isonitrillösungen sollten Badtemperaturen > 50 °C vermieden werden.

b) Von wenigen Ausnahmen abgesehen, weisen Isonitrile für Warmblütler keine nennenswerte Toxizität auf (vgl. [1a]). Wie im toxikologischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Elberfeld, festgestellt wurde, werden Dosen von 500–5000 mg/kg (Maus, oral und subkutan) vertragen. Über die ausgeprägten fungiciden, acariciden und insekticiden Eigenschaften von Isonitrilen finden sich Angaben im Belg. Pat. 641 379 (12. 6. 1964/ Dt. Prior. 17. 12. 1962), Farbenfabriken Bayer AG.; Erf.: I. Ugi, U. Fetzer, F. Grewe, W. Behrenz, P. E. Frohberger, B. Homeyer, H. Scheinflug u. G. Unterstenhöfer; Span. Pat. 294 587 sowie 294 588 (7. 2. 1964, dt. Prior.: 17. 12. 1962) und Belg. Pat. 641 309 sowie 641 311 (12. 6. 1964/dt. Prior. 17. 12. 1962), Farbenfabriken Bayer AG.; Erf.: U. Fetzer, I. Ugi, G. Unterstenhöfer, W. Behrenz, P. E. Frohberger und H. Scheinflug; vgl. auch [68,74].

c) und d) *tert.-Butylisonitril*

c) 1,00 kg (10,1 Mol) Phosgen werden unter Rühren in 1,01 kg (10,0 Mol) N-*tert.*-Butylformamid, 1,30 kg Trimethylamin und 7,0 l *o*-Dichlorbenzol eingeleitet; die Reaktionswärme wird mit Hilfe eines mit Kühlsole (-20°C) beschickten Rückflußkühlers abgeführt. Man versetzt mit Wasser, trennt die Schichten, trocknet über wasserfreiem Kaliumcarbonat oder Magnesiumsulfat und destilliert fraktioniert. $K_p = 90-92^{\circ}\text{C}/750$ Torr. Ausbeute: 681 g (82 %).

d) 1,01 kg (10,0 Mol) *tert.*-Butylformamid in 5,4 l Tri-*n*-butylamin und 2,5 l 1,2,4-Trichlorbenzol werden bei 10 bis 20°C mit 1,00 kg (10,1 Mol) Phosgen umgesetzt (vgl. 4.112a). Nach Einleiten von 50 g Ammoniak wird das Reaktionsprodukt bei 120–150 Torr (Badtemperatur $80-85^{\circ}\text{C}$) abdestilliert und durch Fraktionieren gereinigt. Ausbeute: 648 g (78 %).

d₁) Arbeitet man einen analog 4.112d hergestellten Ansatz durch Wasserdampfdestillation auf, so beträgt die Ausbeute 413 g (50 %).

d₂) Ersetzt man das Tri-*n*-butylamin von Ansatz 4.112d durch 3,50 kg N,N-Diäthylanilin, so werden 582 g (70 %) *tert.*-Butyl-isonitril erhalten.

d₃) Bei Verwendung von 3,00 kg Chinolin (vgl. 4.112 d₂) resultiert eine Ausbeute von 222 g (24 %).

e) *Di-(2-isocyanäthyl)-carbonat*

In die Lösung von 178 g (2,00 Mol) 2-Formylamino-äthanol (aus 2-Aminoäthanol und Ameisensäuremethylester dargestellt) in 1,00 l Triäthylamin und 1,50 l Methylenchlorid werden in der Siedehitze 300 g (3,03 Mol) Phosgen eingeleitet. Bei 20°C leitet man 110 g Ammoniak ein, filtriert und engt ein. Der Rückstand erstarrt beim Stehen. $F_p = 58-60^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 145 g (86 %).

Stellt man analog dieser Vorschrift Diisocyan-diarylcarbonate dar, so empfiehlt es sich, den Ansatz nach 4.112 n aufzuarbeiten.

f) *Cyclohexylisonitril*

1,27 kg (10,0 Mol) N-Cyclohexyl-formamid, 3,20 l Triäthylamin und 4,50 l Methylenchlorid werden vorgelegt. Man leitet unter Rühren so rasch Phosgen ein, daß lebhaftes Sieden unter Rückfluß stattfindet ($300-400$ g/Std.). Sobald das Sieden nachläßt (bei ca. 1,04 kg Phosgen), beendet man die Phosgenierung und kühlt auf ca. 20°C ab. Innerhalb 1–2 Std. leitet man ca. 400 g Ammoniak ein, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird destilliert. $K_p = 67-72^{\circ}\text{C}/14$ Torr. Ausbeute: 955 g (88 %).

g) *Isocyanessigsäure-tert.-butylester*

100 g (1,01 Mol) Phosgen werden unter Rühren in die siedende Lösung von 159 g (1,00 Mol) Formylglycin-*tert.*-butylester [51] in 400 ml Triäthylamin und 400 ml Methylenchlorid innerhalb einer Stunde eingeleitet. Anschließend sättigt man unter Eiskühlung mit Ammoniak (55 g in 50 min.), filtriert, wäscht den Rückstand mit Methylenchlorid nach, engt im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch Destillation im Vakuum. $K_p = 52-58^{\circ}\text{C}/0,3$ Torr. Ausbeute: 106 g (75 %).

h) *p*-Nitro-benzylisonitril

In der Siedehitze versetzt man eine Lösung von 60,0 g (0,333 Mol) N-Formyl-*p*-nitro-benzylamin in 110 ml Triäthylamin und 400 ml Methylenchlorid mit 36 g (0,364 Mol) Phosgen, gelöst in 300 ml Methylenchlorid. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt in 100 ml Benzol auf, saugt ab, engt ein und wäscht mit Cyclohexan nach. $F_p = 103-104^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 45,3 g (84 %).

i) *p*-Methylsulfonyl-phenylisonitril

796 g (4,00 Mol) *p*-Methylsulfonyl-formanilid, 1,30 l Triäthylamin und 3,0 l Methylenchlorid werden vorgelegt. Man leitet 415 g (4,20 Mol) Phosgen ein, wobei das Reaktionsgemisch durch die exotherme Umsetzung zum Sieden kommt.

Man sättigt bei ca. 20°C mit Ammoniakgas, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird mit Äther/Isopropanol (1:3) versetzt, mit einem „Ultra-Turrax“ [55] zerkleinert und abgesaugt. $F_p = 88-89^{\circ}\text{C}$. Ausbeute 613 g (85 %).

j) α -Phenyläthylisonitril

99 g (1,00 Mol) Phosgen werden unter Eiskühlung und Rühren in eine Lösung von 147 g (1,00 Mol) N-Formyl- α -phenyläthylamin in 350 ml Triäthylamin und 1,0 l Methylenchlorid eingeleitet. Man versetzt mit Wasser, trennt ab, trocknet und destilliert im Vakuum. $K_p = 41-45^{\circ}\text{C}/0,001$ Torr. Ausbeute: 112 g (87 %).

k) *Methacrylsäure-(2-methyl-2-isocyanpropyl)-ester*

351 g (3,00 Mol) 2-Methyl-2-formylamino-propanol und eine Spatelspitze Phenothiazin in 1,50 l Triäthylamin und 2,50 l Methylenchlorid werden in der Siedehitze mit 314 g (3,00 Mol) Methacrylsäurechlorid versetzt. Anschließend leitet man 300 g Phosgen ein, versetzt mit Eiswasser, trennt, wäscht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung nach, trocknet und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt (498 g) kann portionsweise durch Destillation im Vakuum gereinigt werden. $K_p = 65-70^{\circ}\text{C}/0,008$ Torr. Ausbeute: 187 g (37 %).

l) *N,N*-Di-(3-isocyanpropyl)-methylamin

In die siedende Lösung von 1015 g (5,00 Mol) N,N-Di-(3-formylaminopropyl)-methylamin in 3,20 l Triäthylamin und 5,00 l Methylenchlorid werden unter Rühren 1,02 kg (10,3 Mol) Phosgen eingeleitet. Man sättigt bei ca. 20°C mit Ammoniak, filtriert und engt ein. Der Rückstand (730 g) wird durch Kurzwegdestillation gereinigt. $K_p = 131-134^{\circ}\text{C}/0,25$ Torr. Ausbeute: 445 g (54 %).

m) *2,7-Diisocyan-naphthalin*

107 g (0,50 Mol) 2,7-Diformylamino-naphthalin werden in 320 ml Triäthylamin und 1,20 l Methylenchlorid suspendiert und mit einem „Ultra-Turrax“ [55] gründlich zerkleinert. Man leitet in der Siedehitze 100 g (1,01 Mol) Phosgen und anschließend 35 g Ammoniak ein. Es wird abfiltriert und eingengt. Der Rückstand wird in Isopropanol zerkleinert, abgesaugt und mit Äther gewaschen. $F_p = 142-144^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 82 g (93 %).

n) *4*-Isocyan-azobenzol

225 g (1,0 Mol) 4-Formylamino-azobenzol, 320 ml Triäthylamin und 2,50 l Methylenchlorid werden vorgelegt. Unter Eiskühlung und Rühren leitet man 100 g (1,01 Mol) Phosgen ein. Nach einer Std. versetzt man mit Wasser, trennt, trocknet und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Leichtbenzin gewaschen. $F_p = 102-104^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 151 g (73 %).

o) *4,4'*-Diisocyan-diphenylmethan

254 g (1,00 Mol) 4,4'-Diformylamino-diphenylmethan werden in 650 ml Triäthylamin und 1,0 l Methylenchlorid suspendiert und mit Hilfe eines „Ultra-Turrax“ [55] gründlich zerkleinert. Man leitet unter Rühren 200 g (2,02 Mol) Phosgen ein, wobei das Reaktionsgemisch infolge der exothermen Reaktion siedet (Rückflußkühler). Bei ca. 20°C wird mit Ammoniak gesättigt und von ausgefälltem Ammoniumchlorid, das mit Methylenchlorid nachgewaschen wird, abfiltriert. Der Rückstand des eingengten Filtrates (219 g) wird mit 150 ml Äther und 8 ml Isopropanol versetzt, bei 0°C mit einem „Ultra-Turrax“ [55] zerkleinert und abgesaugt. $F_p = 131-133^{\circ}\text{C}$. Ausbeute: 181 g (83 %).

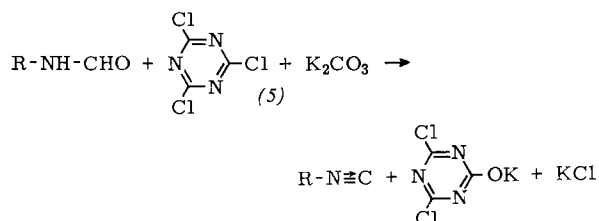
p) *N,N*-Di-(3-isocyanpropyl)-*n*-dodecylamin

In die siedende Lösung von 355 g (1,00 Mol) N,N-Di-(3-formylaminopropyl)-*n*-dodecylamin, 650 ml Triäthylamin und 1,50 l Methylenchlorid werden unter Rühren 200 g (2,02 Mol) Phosgen eingeleitet. Man sättigt bei ca. 20°C mit Ammoniak, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird

durch kurzes Durchleiten (ca. 5 min.) von Wasserdampf von flüchtigen Verunreinigungen (größtenteils 3-Chlorpropylisonitril) befreit. Dunkle Harze werden auf Grund ihrer Unlöslichkeit in Äther abgetrennt. Nach Einengen der getrockneten ätherischen Lösung bleiben 218 g (71 %) eines hellbraunen, nicht unzersetzt destillierbaren Öles zurück.

4.12. Cyanurchlorid als Mittel zur Wasserabspaltung

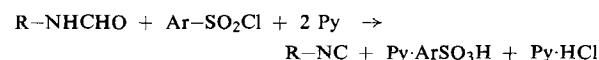
Die Umsetzung von N-monosubstituierten Formamiden mit Cyanurchlorid (5) und Kaliumcarbonat in Aceton ist erst am Beispiel einiger einfacher Isonitrile (n-Butylisonitril, Cyclohexylisonitril und Benzylisonitril; Ausbeuten: 51–76 %) erprobt worden [69].



Es erscheint möglich, daß diese Methode sich in speziellen Fällen als besonders schonend erweist.

4.13. Die Sulfochlorid-Methode

Benzol- oder Toluolsulfochlorid in Pyridin [45a, 70] sind relativ milde Wasserabspaltungsmittel und eignen sich vorzüglich zur Darstellung kleiner Isonitrilmengen.



Bei der Synthese niedrig siedender aliphatischer Isonitrile setzt man mit Vorteil als Base und Lösungsmittel Chinolin ein, dessen hoher Siedepunkt die Isolierung des Reaktionsproduktes erleichtert [71].

Präparative Beispiele für die Sulfochlorid-Methode finden sich in den Arbeiten [45a, 70–72].

4.14. Die Phosphoroxdchlorid-Methode

Phosphoroxdchlorid als dehydratisierendes Agens bedingt gegenüber Phosgen bei Isonitril-Synthesen aus N-monosubstituierten Formamiden größeren Arbeits- und Materialaufwand, was bei großen Ansätzen ins Gewicht fallen kann. Auch die Ausbeuten der Phosgen-Methode liegen für gewöhnlich höher. Die Wahl zwischen der Wasserabspaltung mit Phosgen und mit Phosphoroxdchlorid oder auch Sulfochlorid fällt jedoch zugunsten der beiden letztgenannten Verfahren aus, wenn kein Laboratorium mit ausreichenden Schutzvorkehrungen für die gefahrlose Handhabung des äußerst giftigen, flüchtigen Phosgens zur Verfügung steht.

[68] US.-Pat. 3012932 (12. Dez. 1961), Standard Oil of Indiana, Erf.: F. Bussert.

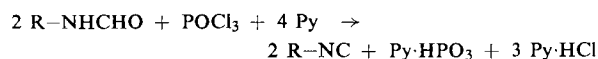
[69] R. Wittmann, Angew. Chem. 73, 219 (1961).

[70] W. R. Hertler u. E. J. Corey, J. org. Chemistry 23, 1221 (1958).

[71] J. Casanova, R. E. Schuster u. N. D. Werner, J. chem. Soc. (London) 1963, 4280.

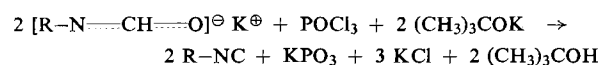
[72] M. Lipp, F. Dallacker u. I. Meier zu Köcker, Mh. Chem. 90, 41 (1959).

Für die Darstellung aliphatischer oder araliphatischer Isonitrile aus den entsprechenden Formamiden genügt es, Phosphoroxdchlorid mit Pyridin zu kombinieren [48, 49, 73, 73a].



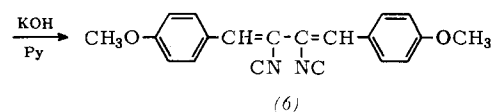
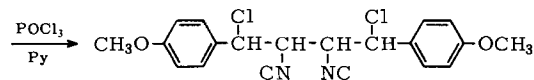
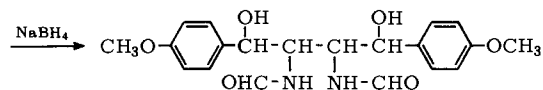
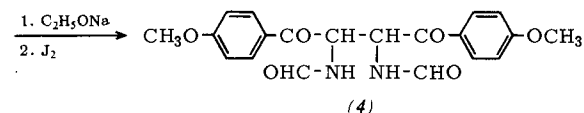
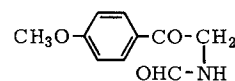
Aliphatische Isonitrile sind so in 58–95 % Ausbeute zugänglich, während aromatische lediglich zu 7–54 % erhalten werden [48, 74].

Die Wasserabspaltung aus N-Aryl-formamiden mit Phosphoroxdchlorid verläuft jedoch zufriedenstellend, wenn Kalium-tert.-butylat als Base eingesetzt wird. Es liegt wohl daran, daß die aus N-Aryl-formamiden durch das tert.-Butylat erzeugten Anionen [75] durch Phosphoroxdchlorid glatter O-acyliert werden als das Ausgangsmaterial.



Auf diese Weise ist eine Reihe von Mono- und Diisonitrilen in 56–88 % Ausbeute dargestellt worden [48, 76].

Mit Hilfe der Phosphoroxdchlorid-Methode gelingt auch die Dehydratisierung von N-Formyl-hydrazonen zu Isocyanamid-Derivaten [77], außerdem die Darstellung aliphatischer β -Keto- und β -Hydroxy- sowie β -Chlor-isonitrile, aus denen durch Chlorwasserstoffabspaltung α,β -ungesättigte Isonitrile entstehen [77, 78]. Die letzten Stufen der kürzlich gelungenen Synthese [77, 79] des O,O'-Dimethylxanthocillins (6) (vgl. Abschn. 4.1) entspricht dem vorgenannten Reaktionstyp.



[73] I. Ugi, R. Meyr, M. Lipinski, F. Bodesheim u. F. K. Rosen-dahl, Org. Syntheses 41, 13 (1961).

[73a] F. Lautenschläger u. G. F. Wright, Canad. J. Chem. 41, 863 (1963).

[74] Belg. Auslegeschr. 625036 (19. Nov. 1962 / 20. Mai 1963), Philips' Gloeilampenfabrieken.

[75] Vgl. J. Hine u. M. Hine, J. Amer. chem. Soc. 74, 5266 (1952).

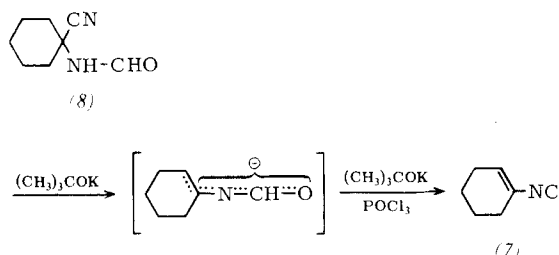
[76] I. Ugi u. R. Meyr, Org. Syntheses 41, 101 (1961).

[77] I. Hagedorn, Angew. Chem. 75, 305 (1963).

[78] I. Hagedorn u. H. Etling, Angew. Chem. 73, 26 (1961).

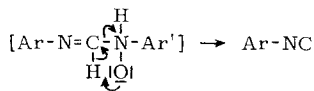
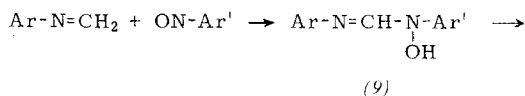
[79] I. Hagedorn u. U. Eholzer, Angew. Chem. 74, 215 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 514 (1962); DAS 1167332 der Farbenfabriken Bayer AG. (6. 7. 1961/9. 4. 1964); Erf.: I. Hagedorn u. H. Etling; I. Hagedorn, U. Eholzer u. H. Etling, Chem. Ber. 98, 193 (1965); I. Hagedorn u. U. Eholzer, ibid. 98, 202 (1965).

Die Synthese des 2-Cyclohexenylisonitrils (7) (57 % Ausbeute [80]) aus N-(1-Cyanocyclohexyl)-formamid (8) stellt eine weitere Variante der Phosphoroydchlorid-Methode dar.



4.2. Die Thermolyse von N,N'-Diaryl-N-hydroxy-formamidinen

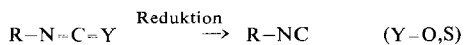
Bei seinen Studien über Cycloadditionen beobachtete *Ingold*, daß aus Nitrosobenzol oder p-Chlor-nitrosobenzol und N-Methylanilin oder dessen p-Brom-, p-Chlor- sowie p-Methyl-Derivaten stabile Addukte entstehen [81], die sich nicht als die erwarteten 1,4-Diaryl-1,2,4-oxadiazetidine, sondern als N,N'-Diaryl-N-hydroxy-formamidine (9) erwiesen [82]. Letztere zerfallen beim Erhitzen, vermutlich durch α -Eliminierung nach einem cyclischen Mechanismus, unter Bildung von Isonitrilen.



5. Redox-Reaktionen

Die Reduktion leicht zugänglicher Iminokohlensäure-Derivate könnte eine wertvolle Ergänzung der übrigen Methoden zur Darstellung von Isonitrilen sein, falls sie unter milden Bedingungen und in hoher Ausbeute gelänge; für gewöhnlich sind die erforderlichen Reduktionsbedingungen drastisch und die Ausbeuten mäßig.

Die Reduktion von Isocyanaten gelingt durch Erhitzen mit Triäthylphosphit (17–57 % Ausbeute [83]). Senföle werden durch Triäthylphosphin [84], durch Kupfer [84a], durch Triphenylzinnhydrid [84b], oder auch photolytisch [85] reduziert.



[80] I. Ugi u. F. K. Rosendahl, Liebigs Ann. Chem. 666, 65 (1963).

[81] C. K. Ingold, J. chem. Soc. (London) 125, 87 (1924).

[82] M. D. Farrow u. C. K. Ingold, J. chem. Soc. (London) 125, 2543 (1924); vgl. auch G. N. Burkhardt, A. Lapworth u. E. B. Robinson, J. chem. Soc. (London) 127, 2234 (1925).

[83] T. Mukaiyama, H. Nambu u. M. Okamoto, J. org. Chemistry 27, 3651 (1962).

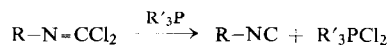
[84] A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 766 (1870).

[84a] W. Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. 6, 210 (1873).

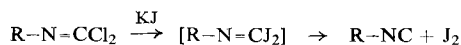
[84b] D. H. Lorenz u. E. I. Becker, J. org. Chemistry 28, 1707 (1963).

[85] U. Schmidt u. K. H. Kabitzke, Angew. Chem. 76, 687 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 641 (1964).

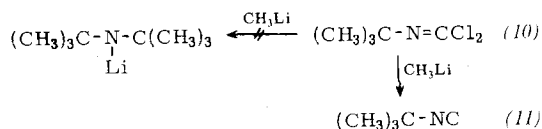
Für die Enthälogenisierung von Isonitril-dichloriden eignen sich tertiäre Phosphine [86].



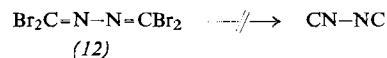
Aliphatische Isonitril-dichloride werden auch durch Jodid reduziert; das sich intermediär bildende Isonitril-dijodid ist instabil und zerfällt spontan in Isonitril und Jod [87].



Isonitrilhalogenide können ferner durch metallorganische Verbindungen in Isonitrile umgewandelt werden; beim Versuch, tert.-Butyl-isocyaniddichlorid mit Methylithium in Di-tert.-butylamin zu überführen [88],



entstand tert.-Butylisocyanid (11), vermutlich durch Halogen-Metall-Austausch und anschließende α -Eliminierung. Tetrabrom-N,N'-dimethylenhydrazin (12) läßt sich nicht mit Hilfe von Metallen zu Diisocyan reduzieren [89].



Bei der Oxydation von 1-Cyclohexyl- [34] und 1-Phenylthiosemicarbazid [90] mit Natriumchlorit oder -hypochlorit oder mit Quecksilberoxyd entstehen geringe Mengen Isonitrile.



Brackman und *Smit* [90a] nehmen an, daß sich bei der kupfer(II)-chlorid-katalysierten Sauerstoff-Oxydation von n-Butylamin/Methanol das n-Butylisonitril bildet; eine solche Reaktion müßte über N-Methylen-n-butylamin verlaufen und würde ein Gegenstück zu den Reduktionen von Iminokohlensäure-Derivaten darstellen.

6. Beckmann-Umlagerungen zweiter Art

Die aus den Natrium-oximaten und p-Toluolsulfochlorid gebildeten O-Tosyloxime 3,5-disubstituierter 4-Hydroxybenzaldehyde (13) und des p-Dimethylaminobenzaldehyds ergeben nach *Müller* und *Narr* [91] durch Abspaltung von p-Toluolsulfonsäure Gemische der entsprechenden Nitrile (14) und Isonitrile (15) in 40- bis 92-proz. Ausbeute. Die Nitril-Bildung entspricht der nucleophilen β -Eliminierung eines Protons und eines Tosy-

[86] DAS 1158501 (23. Mai 1962/5. Dez. 1962), Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: H. Malz u. E. Kühle.

[87] K. A. Petrov u. A. A. Nejmyševa, J. allg. Chem. (russ.) 29, 2165 (1959).

[88] I. Ugi u. F. K. Rosendahl, unveröffentlichte Versuche.

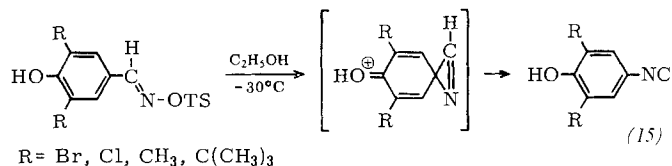
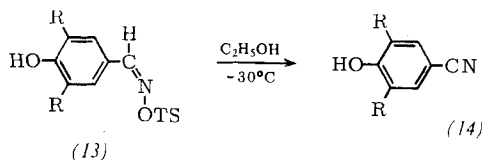
[89] C. Grundmann, persönliche Mitteilung.

[90] K. Ley u. U. Eholzer, persönliche Mitteilung.

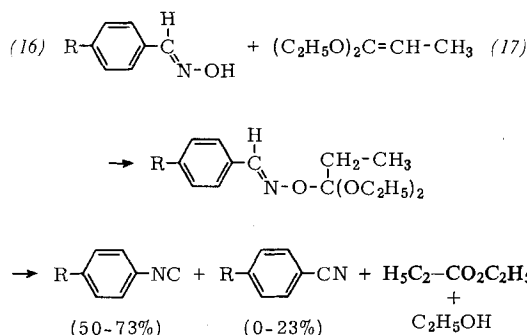
[90a] W. Brackman u. P. J. Smit, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 82, 757 (1963).

[91] E. Müller u. B. Narr, Z. Naturforsch. 16 B, 845 (1961).

lat-Anions [92], während das Isonitril aus einer Beckmann-Umlagerung zweiter Art [93–95] des syn-Isomeren hervorgeht.

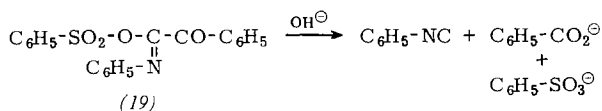
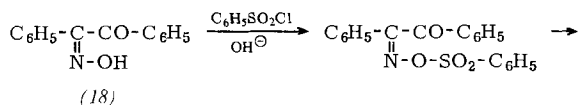


Die durch Bortrifluorid/Quecksilberoxydkatalysierte Reaktion der syn-Oxime des Benzaldehyds und seiner p-Methyl- und p-Nitro-Derivate (16) mit Methylketen-diäthylacetal (17) [96] ist analog zu deuten.



Aus den entsprechenden anti-Oximen entstehen bei gleicher Behandlung ausschließlich die Nitrile (60–80 %) [92].

Beim Versuch, γ -Benzilmonoxim (18) durch Einwirkung von Benzolsulfochlorid und Alkali der Beckmann-Umlagerung zu unterwerfen, fanden *Werner* und *Piquet* [93] Benzoessäure, Phenylisonitril und eine schwefelhaltige, durch Alkali in Benzoessäure, Phenylisonitril und Benzolsulfonsäure zerlegbare Substanz als Reaktionspro-



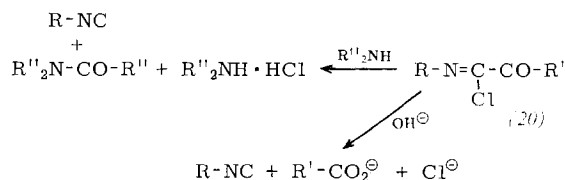
[92] Sammelref.: *P. Kurtz* in *Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie*. Bd. 8, Thieme, Stuttgart 1952, S. 247, 325; vgl. auch: *J. F. Bunnett*, *Angew. Chem.* 74, 731 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 225 (1962).

[93] *A. Werner* u. *A. Piquet*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 37, 4295 (1904).

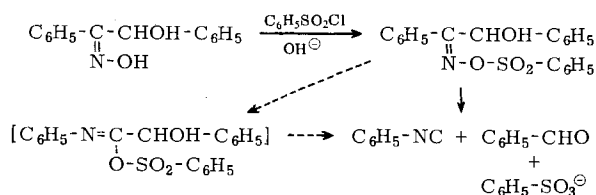
[94] Siehe auch: *E. Beckmann* u. *A. Köster*, *Liebigs Ann. Chem.* 274, 1 (1893).

[95] *A. H. Blatt* u. *R. P. Barnes*, *J. Amer. chem. Soc.* 56, 1148 (1934); *J. org. Chemistry* 24, 580 (1959); *A. Ferris*, *ibid.* 25, 12 (1960); *A. F. Ferris*, *G. S. Johnson* u. *F. E. Gould*, *ibid.* 25, 1813 (1960); Sammelreferate: *C. A. Grob*, *Bull. Soc. chim. France* 1960, 1360; *P. A. S. Smith* in *P. de Mayo: Molecular Rearrangements*. Interscience Publishers, New York 1963, S. 457.

dukte. Die Deutung dieser Reaktion als Beckmann-Umlagerung des γ -Benzilmonoxim-benzolsulfonats zu Phenylglyoxy-anilid-O-benzolsulfonat (19) und anschließende Alkalisplaltung des letzteren [93, 94] wird durch die α -Fragmentierung von α -Ketocarbonsäure-imidchloriden (20) durch Alkali [5–5b, 61, 97] und Amine [61, 97] gestützt.



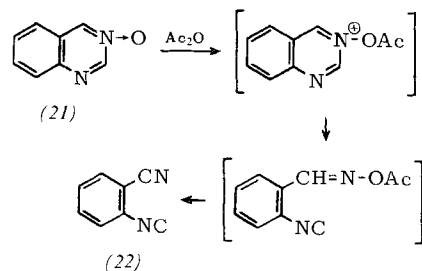
Die Frage, ob die α -Fragmentierung bei der Beckmann-Umlagerung des β -Benzoinoxims [98] während der Umlagerung oder danach stattfindet, ist offen.



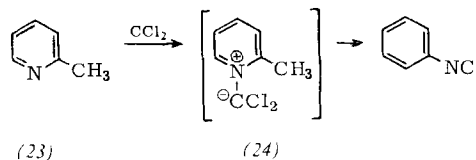
7. Ringöffnungsreaktionen von Heterocyclen

Die unter Bildung von Isonitrilen verlaufende Öffnung heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme kann als weiteres Indiz für die hohe Bildungstendenz (im Sinne thermodynamischer Begünstigung und einer Vielzahl energetisch möglicher Reaktionswege) der Isonitrile angesehen werden.

Chinazolin-3-oxyd (21) wandelt sich unter der Einwirkung von Acetanhydrid in 2-Isocyan-benzonitril (22) [99] um.



2-Methylpyridin (23) reagiert mit Dichlorcarben nach Angaben von *Ploquin* über das Ylid (24) unter Ringöffnung und erneutem Ringschluß zu Phenylisonitril [41].



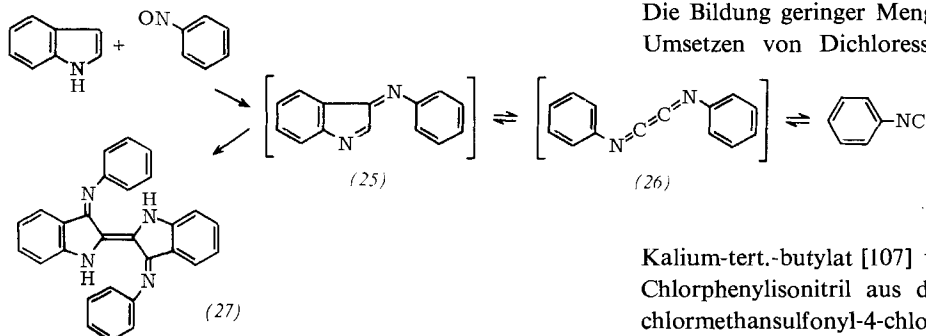
[96] *T. Mukaijama*, *K. Tonooka* u. *K. Inoue*, *J. org. Chemistry* 26, 2202 (1961); s. auch: *T. Mukaijama* u. *T. Hata*, *Bull. chem. Soc. (Japan)* 33, 1382 (1960).

[97] *I. Ugi*, *F. Beck* u. *U. Fetzer*, *Chem. Ber.* 95, 126 (1962).

[98] *A. Werner* u. *T. Detscheff*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 38, 69 (1905).

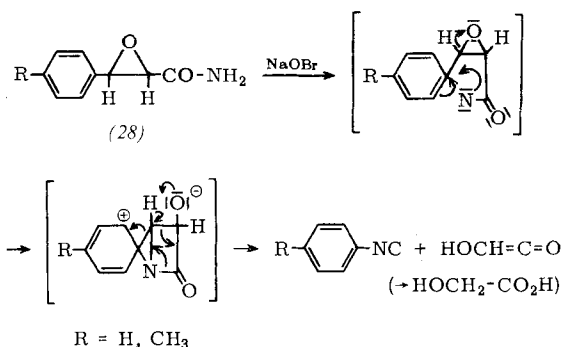
[99] *T. Higashino*, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)* 9, 635 (1961).

Indol setzt sich mit Nitrosobenzol zu Phenylisonitril [100] um. Der Chemismus stimmt hinsichtlich der angenommenen Zwischenstufen (25) und (26) [101] mit der von Grundmann aufgeklärten Tetramerisierung des Phenylisonitrils zu Indigo-dianils (27) [103] überein.



Es ist unseres Wissens bisher noch nicht untersucht worden, ob Indigo-dianil auch „direkt“ aus Indol und Nitrosobenzol entsteht.

Der anomale Hofmann-Abbau von β -Arylglycidamiden (28) stellt ein Beispiel für die Bildung von Isonitrilen durch Ringöffnung nichtaromatischer Heterocyclen dar. Dem von Abraham und Hajela [104] angegebenen Mechanismus ist ein 2.1.0-bicyclischer Mechanismus [105] als Alternativ-Vorschlag (unterscheidbar durch ^{14}C -Markierung) gegenüberzustellen:

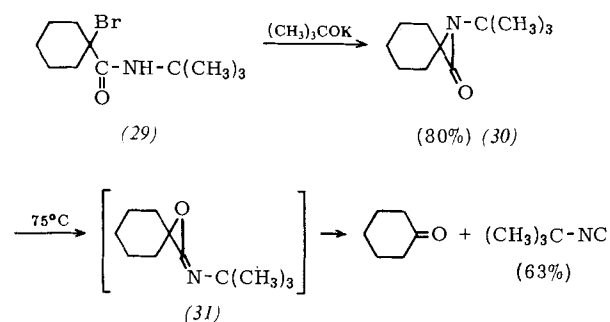


8. Ringschlußreaktionen von α -Halogenacyl-aminen mit anschließender α -Cycloeliminierung

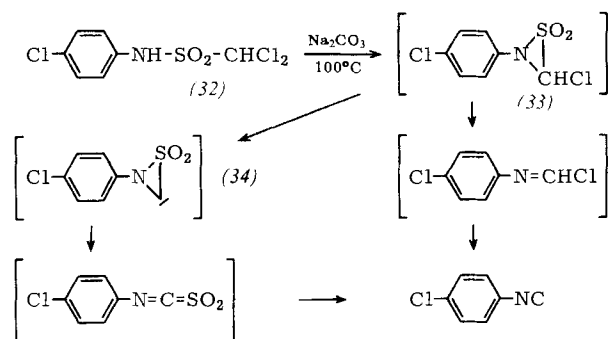
Nach Sheehan und Lengyel [106] läßt sich 1-Brom-cyclohexancarbonsäure-tert.-butylamid (29) durch Kalium-tert.-butylat zum α -Lactam (30) cyclisieren. Das α -Lactam zerfällt beim Erwärmen durch Isomerisierung zu (31) und erfährt anschließend α -Cycloeliminierung.

Analog verläuft die Umsetzung von α -Brom-isobuttersäure-tert.-butylamid zu 1-tert.-Butyl-2,2-dimethylaziridin-3-on (54 %) und dessen thermische Umwandlung in Aceton (12 %), tert.-Butylisonitril (12 %) und Methacrylsäure-tert.-butylamid (65 %) [106a].

Die Bildung geringer Mengen Cyclohexylisonitril beim Umsetzen von Dichloressigsäure-cyclohexylamid mit



der letztgenannten Umsetzung die α -Sultam-Vorstufe (33) durch α -Cycloeliminierung von Schwefeldioxyd und anschließende α -Eliminierung von Chlorwasserstoff zerfällt, oder ob der Reaktionsmechanismus einer Linearisierung eines Dreiring-Carbens (34) [109] mit anschließender Spaltung des kumulierten Bindungssystems entspricht, ist noch ungeklärt.



Eingegangen am 11. November 1964 [A 429]

[100] W. Madelung u. M. Tencer, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 953 (1915).

[101] „Dimeres Phenylisocyanid“, das sich möglicherweise in sehr geringer Konzentration mit Phenylisocyanid im Gleichgewicht befindet, ist wohl auch als Zwischenstufe der 2-Hydroxy-1-naphthylglyoxal-Synthese [102] anzusehen.

[102] M. Passerini, Gazz. chim. ital. 54, 185, 633 (1924); 55, 555 (1925); M. Passerini u. A. Neri, ibid. 64, 934 (1934).

[103] C. Grundmann, Chem. Ber. 91, 1380 (1958).

[104] N. A. Abraham u. N. Hajela, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 255, 3192 (1962).

[105] Vgl. M. S. Newman u. C. Courduvelis, J. Amer. chem. Soc. 86, 2942 (1964).

[106] J. C. Sheehan u. I. Lengyel, J. Amer. chem. Soc. 86, 746 (1964).

[106a] J. C. Sheehan u. I. Lengyel, J. Amer. chem. Soc. 86, 1356 (1964).

[107] I. Ugi, unveröffentlichte Versuche.

[108] W. V. Farrar, J. chem. Soc. (London) 1960, 3058.

[109] W. v. E. Doering u. P. M. La Flamme, Tetrahedron 2, 75 (1958); W. R. Moore u. H. R. Ward, J. org. Chemistry 25, 2073 (1960); 27, 4129 (1962); L. Skattebøl, Tetrahedron Letters 1961, 167; T. J. Logan, ibid. 1961, 173; W. J. Ball u. S. R. Landor, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 143; J. chem. Soc. (London) 1962, 2298; P. D. Gardner u. M. Narayana, J. org. Chemistry 26, 3518 (1961); W. R. Moore u. R. C. Bertelson, ibid. 27, 4182 (1962).