

- [60] K. Marquardt u. P. Mehnert, Chem.-Ztg. 97, 564 (1973).
 [61] K. Marquardt u. P. Mehnert, Angew. Makromol. Chem. 38, 155 (1974).
 [62] K. Marquardt u. P. Mehnert, Colloid Polym. Sci., im Druck.
 [63] C. H. Bamford, A. D. Jenkins u. R. Johnston, Trans. Faraday Soc. 58, 1212 (1962).
 [64] K. Marquardt u. P. Mehnert, Naturwissenschaften 60, 476 (1973).
 [65] K. Marquardt u. P. Mehnert, unveröffentlicht.
 [66] K. Noma, Y. Kawegishi u. M. Niwa, Chem. High Polym. (Kobunshi Kagaku) 26, 708 (1969).
 [67] F. Engel u. P. Mehnert, unveröffentlicht.
 [68] N. Grassie u. E. Vance, Trans. Faraday Soc. 52, 727 (1956).
 [69] F. Engel u. P. Mehnert, Naturwissenschaften 58, 96 (1971).

α -Metallierte Isocyanide in der Organischen Synthese

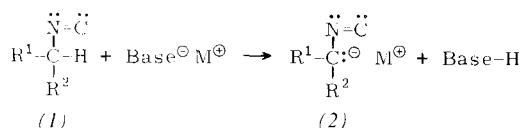
Von Dieter Hoppe^[*]

Neue synthetische Methoden (6)

α -Alkalimetallierte Isocyanide – zugänglich aus Isocyaniden und Basen – gestatten die nucleophile Einführung von (maskierten) α -Aminoalkylgruppen. Ein intramolekularer Ringschluß kann folgen, wenn sich ein Nucleophil in das Elektronensextett des Isocyanid-Kohlenstoffs einlageret. Die Umsetzung der α -alkalimetallierten Isocyanide mit Elektrophilen gestattet die schnelle und ergiebige Synthese u.a. von 2- und 3-Aminoalkoholen, geradkettigen, verzweigten sowie β -funktionellen α -Aminosäuren, Olefinen, Vinylisocyaniden und einer Vielzahl vorwiegend fünf-, aber auch sechs- und siebengliedriger Aza-, Diaza-, Oxaza- und Thiaza-Heterocyclen.

1. Einleitung

Während die aktivierende Wirkung der Cyangruppe^[11] schon seit nahezu hundert Jahren bekannt ist, haben Schöllkopf und Gerhart^[12] erst 1968 gefunden, daß auch die Isocyanogruppe α -ständigen Wasserstoff acidifiziert.



Die α -metallierten Isocyanide (2) haben sich in den wenigen Jahren seit ihrer Entdeckung bereits als wertvolle Reagentien für die organische Synthese erwiesen^[3], und es ist denkbar, daß sie in Zukunft präparativ ebenso wichtig werden wie die metallierten Cyanide. Die synthetische Bedeutung der Verbindungen (2) basiert einerseits auf dem metallierten (d.h. anionisierten) Kohlenstoffatom, das sie zur Anlagerung an elektrophile Zentren befähigt, andererseits ermöglicht der „zweibindige“ Isocyanid-Kohlenstoff^[4, 5] eine anschließende Hetero-Cyclisierung. Da die Isocyangruppe im Sauren zur Aminofunktion verseift wird, sind die metallierten Isocyanide (2) maskierte α -Amino-Carbonanionen und erlauben die nucleophile Einführung einer α -Aminoalkylgruppe in organische und anorganische Moleküle.

Alkylisocyanide (1) erhält man aus Formamiden bequem und in hohen Ausbeuten durch Wasserabspaltung^[5, 4] mit Phosgen^[6], Phosphoroxidchlorid^[7], Toluolsulfonylchlorid^[8], Triphenylphosphan/Tetrachlormethan^[9] oder Thionylchlorid/Dimethylformamid^[10] in Gegenwart von Basen. Mit der Mäkosza-Variante^[11] der Hofmannschen Carbyleamin-Reaktion^[1, 2] lassen sich alkaliunempfindliche Isocyanide darstellen.

[*] Dr. D. Hoppe
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

2. Zur Metallierung der Isocyanide

Isocyanide (1), die keine α -Wasserstoffatome tragen, addieren Grignard-^[13] und Lithium-Verbindungen^[14] an die Isocyanid-Gruppe zu Metall-Aldiminen; die Lithium-Derivate wurden als Acylanionen-Äquivalente angewendet^[15]. Ganz anders verläuft die Umsetzung von z. B. Methylisocyanid (3a) (s. Tabelle 1) mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -70°C ; der α -Wasserstoff wird gegen Lithium ausgetauscht^[2]. Das Iso-cyan-methyllithium (4a)^[16] wurde durch Reaktionen mit Carbonylverbindungen^[17] nachgewiesen (vgl. Abschnitt 4). In der Folgezeit zeigte sich, daß auch andere Alkylisocyanide, wie Allyl- (5)^[2], Benzyl- (7)^[2] und Cyclopropylisocyanide (9)^[18], also solche, deren zugrundeliegende Kohlenwasserstoffe nach der Cramischen Aciditätsskala^[19] ebenso sauer oder saurer als Methan sind, von n-Butyllithium glatt metalliert werden.

Isocyanide mit kräftig elektronenziehenden Substituenten in α -Stellung, wie α -Isocyanalkansäureester (15), α -Isocyanalkannitrile (17), Arensulfonylmethylisocyanide (23) und α -Isocyanmethanphosphonsäureester (25) lassen sich bereits mit schwächeren Basen, z. B. Kalium-tert.-butanolat, Natriumhydrid, Natriumäthanolat oder gar tertiären Aminen vollständig oder teilweise anionisieren. Über die bislang metallierten Grundtypen^[128, 129] und die Reaktionsbedingungen gibt Tabelle 1 Auskunft.

Die Ursache für die acidifizierende Wirkung der Isocyanogruppe ist noch nicht völlig geklärt; es wird eine Dipolstabilisierung des Anions^[20] vermutet^[127].

Bei den weniger aciden α -alkylsubstituierten Isocyaniden wie Cyclohexyl-[²¹¹] und n-Butylisocyanid[²²¹] versagt n-Butyllithium selbst in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethyläthylen diamin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid[²³¹], da hier die α -Addition die Oberhand gewinnt. In diesen Fällen kann aber die Metallierung durch starke, wenig nucleophile Basen, z. B. Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperid[²⁴¹], *in situ* erzwun-

Tabelle 1. Bislang metallierte Isocyanide (Grundtypen).

	$R^1 R^2 CH - NC$		Base/Solv/T [°C]		$R^1 R^2 CM - NC$	Lit.
	R^1	R^2			M	
(3a)	H	H	BuLi/THF/-70	(4a)	Li	[2]
(3b)	CH_3	H	$LiNR_2$ [a]/THF/-70 [b]	(4b)	Li	[25]
(5a)	$CH_2=CH$	H	BuLi/THF/-70 $Cu_2O/C_6H_6/80$ [b]	(6a)	Li Cu	[2] [31]
(5b)		H	BuLi/THF/-70	(6b)	Li	[28]
(7a)	C_6H_5	H	BuLi/THF/-70 $KOtBu/THF/-70$ [b] $Cu_2O/C_6H_6/80$ [b]	(8a)	Li K Cu	[2] [32] [33]
(7b)	C_6H_5	C_6H_5	$KOtBu/THF/-70$	(8b)	K	[32]
(7c)	2-Furyl	H	$NaH/DMF/20$ [b]	(8c)	Na	[22]
(9a)	$-CH_2-CH_2-$	H	BuLi/THF/-70	(10a)	Li	[18]
(11a)	$CH_3O(CH_2)_2$	H	BuLi/THF/-70	(12a)	Li	[30]
(11b)	$(CH_3)_2N(CH_2)_2$	H	BuLi/THF/-70	(12b)	Li	[26]
(13a)	C_6H_5CO	H	BuLi/THF/-70 [c]	(14a)	Li	[34]
(15a)	$CO_2C_2H_5$	H [d]	BuLi/THF/-70	(16)	Li	[35, 36]
(15b)	$CO_2tC_4H_9$	H [d]	$KOtBu/THF/-70$		K	[36]
(15c)	$CO_2C_2H_5$	CH_3 [d]	$NaH/THF/20$ [b] $NaH/DMSO/20$ [b] $NaOEt/EtOH/20$ [b] $NaCN/EtOH/20$ [b] DBU [e]/THF/20 [b] $Cu_2O/C_6H_6/80$ [b]		Na Na Na Na Cu	[37, 38] [39] [35, 36] [40, 41] [42, 43]
(17a)	$C\equiv N$	H	$Et_3N/CH_2Cl_2/15$ [b]	(18a)	[f]	[44]
(17b)	$C\equiv N$	$(CH_3)_2CH$	$NaCN/EtOH/15$ [b]	(18b)	Na	[44]
(19a)	$(CH_3)_3Si$	H	BuLi/THF/-70	(20a)	Li	[45]
(19b)	$(CH_3)_3Si$	$(CH_3)_3Si$	BuLi/THF/-70	(20b)	Li	[45]
(21a)	C_6H_5S	H	BuLi/THF/-70	(22a)	Li	[46]
(23a)	$p-CH_3-C_6H_4SO_2$	H	BuLi/THF/-70 $KOtBu/THF/-70$ $NaH/DMSO/20$ [b] $K_2CO_3/CH_3OH/65$ [b] $KOH/Glyme/20$ [b] $KOH/tBuOH/20$ [b]	(24a)	Li K Na K K	[47, 48] [47, 48] [49] [50] [50] [51]
(25a)	$(C_2H_5O)_2P(O)$	H	BuLi/THF/-70 $NaCN/EtOH/20$ [b] $Cu_2O/C_6H_6/80$ [b]	(26a)	Li Na Cu	[52, 53] [52, 53] [52, 53]

[a] $LiNR_2$ = Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid oder -diisopropylamid.

[b] Das metallierte Isocyanid wird *in situ* erzeugt.

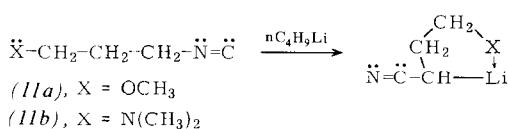
[c] Durch Lithierung von 5-Phenylloxazol (vgl. Abschnitt 6).

[d] (15a), (15b) und (15c) wurden jeweils mit sämtlichen angegebenen Reagentien umgesetzt.

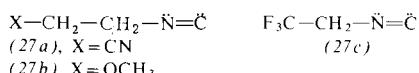
[e] DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

[f] Siehe Abschnitt 5.2

gen werden^[25]. Eine Sonderstellung nehmen Isocyanide (11) ein, welche an C-3 Donor-Reste, z. B. Alkoxy- oder Dialkylamino-Reste, tragen, da hier die Ausbildung eines Chelates die Lithierung beträchtlich begünstigt^[26].

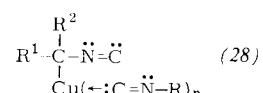


Trägt das Isocyanid in β -Stellung eine nucleofuge Abgangsgruppe [Typ (27)], wie z. B. 3-Isocyanopropionitril (27a)^[27], 2-Methoxy-äthylisocyanid (27b)^[28] oder 2,2,2-Trifluoräthylisocyanid (27c)^[29], so erhält man beim Versuch der Metallierung Olefine.



Die metallierten Isocyanide sind thermolabil und zersetzen sich – je nach Struktur – zwischen –60 und 0 °C. Wenn höhere Temperaturen für ihre Umsetzung erforderlich sind, erzeugt man sie daher zweckmäßig *in situ*. Nach Saegusa et al.^[31, 33] gehen Benzyl- (7) und Allylisocyanide (5) sowie α -Isocyanalkansäureester (15) die für metallierte Isocyanide

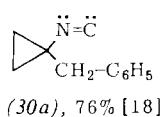
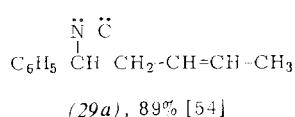
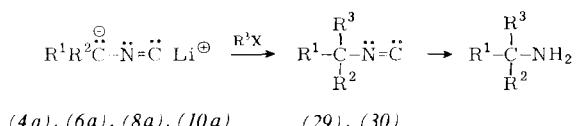
charakteristischen Reaktionen ein, wenn man sie in Gegenwart von 1–5 Mol-% Kupfer(I)-oxid mit Carbonylverbindungen oder aktivierten Olefinen erhitzt. Als entscheidende Zwischenstufe fungiert ein Kupfer-Isocyanid-Komplex vom Typ (28) mit Metall-Kohlenstoff-Bindung, dessen Struktur noch nicht völlig geklärt ist^[33].



3. Alkylierung metallierter Isocyanide

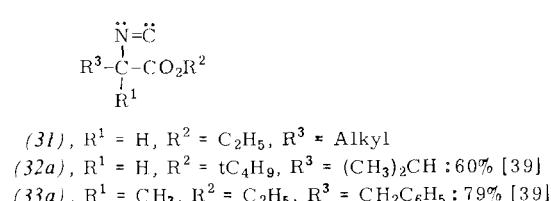
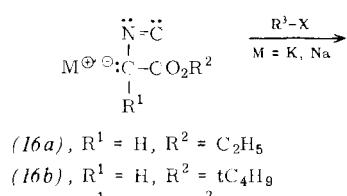
3.1. Kettenverlängerung von Aminen

Ausgehend von lithiierten Isocyaniden (4a), (6a) und (8a) erhielt man mit Alkylbromiden oder -jodiden die Monoalkylierungsprodukte (29); (10a) ergab (30). Die Ausbeuten lagen zwischen 30 und 90%^[54, 18]. Da Isocyanide aus Aminen gewonnen und bei der sauren Hydrolyse^[55] wieder in diese übergehen, ist die Reaktionsfolge eine Methode zur α -Alkylierung primärer Amine. Sonst nur schwierig darstellbare Homoolyl-, z. B. aus (29a), oder tert.-Cyclopropylamine, z. B. aus (30a), sind auf diese Weise bequem zu synthetisieren.

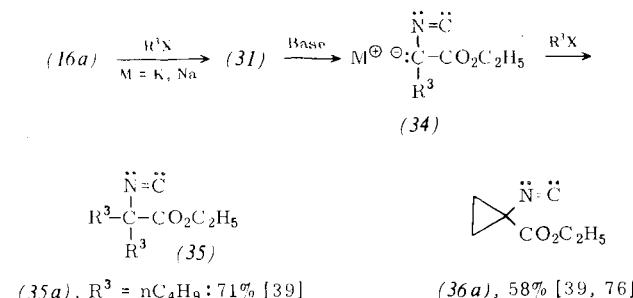


3.2. Alkylierung von metallierten α -Isocyanalkansäureestern; Aminosäure-Synthesen

Interesse verdient die Alkylierung α -metallierter α -Isocyanalkansäureester (16), weil sie im Endeffekt den Aufbau langerkettiger, auch α -verzweigter Aminosäuren gestattet^[39]. Eine Lösung der Kaliumverbindung (16), M=K, in Tetrahydrofuran, dargestellt aus (15) und Kalium-tert.-butanolat, oder der Natriumverbindung (16), M=Na, in situ erzeugt mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid/Äther, wurde dazu mit Alkylhalogeniden (R^3X) umgesetzt. Eindeutig verläuft die Alkylierung des α -Isocyanpropionsäureäthylesters (15c), die zu 2-Isocyan-2-methylalkansäureestern (33) führt.

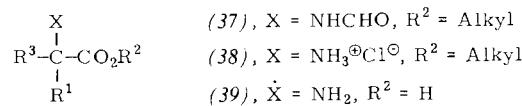


Beim Isocyanessigsäureäthylester (*15a*) isolierte man hingegen neben (*31*) und nicht umgesetztem Ausgangsmaterial hauptsächlich die Dialkylierungsprodukte (*35*). Dieses steht im Einklang mit Erfahrungen bei anderen CH-aciden Verbindungen^[56]. Mit 1,2-Dibromäthan oder 2-Chloräthyl-toluolsulfonat entsteht zu 58 bzw. 30 % 1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäureäthylester (*36a*)^[39, 76]. Die Cycloalkylierung ist nicht auf sekundäre oder tertiäre Dihalogenalkane übertragbar – diese reagieren bevorzugt unter Eliminierung – so daß kernsubstituierte Ester dieses Typs besser durch Methylenierung von 2-Isocyanacrylsäureestern (*74*) dargestellt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1).



Die Monoalkylierung zu (32) gelingt hingegen bei Isocyanessigsäure-tert.-butylester (15b), da hier die sperrige Estergruppe den Angriff eines zweiten Moleküls Alkyhalogenid behindert^[39].

Die 2-Isocyanalkansäureester [Typ (31)–(33), (35) und (36)] sind mit Äther/Salzsäure bei –10 bis 0°C in *N*-Formylaminosäureester (37), mit Chlorwasserstoff/Äthanol bei Raumtemperatur in Aminosäureester-hydrochloride (38) und durch Erhitzen mit wässriger Salzsäure in die Aminosäuren (39) überführbar^[39].

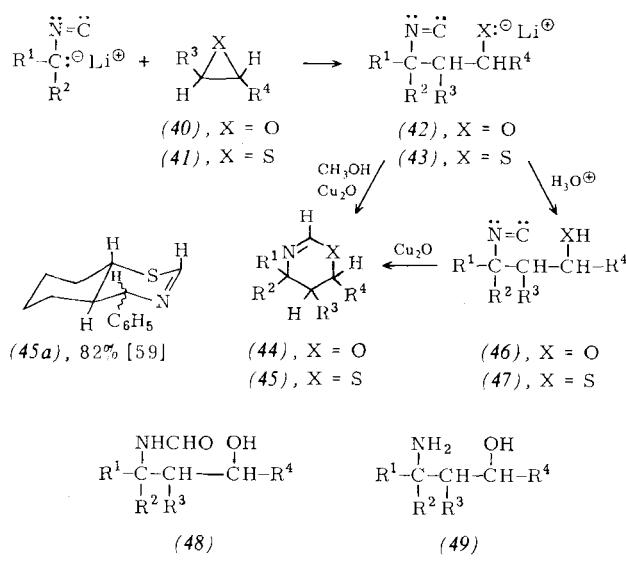


Versuche zur asymmetrisch induzierten Synthese von L-(-)- α -Methyl-3,4-dihydroxy-phenylalanin (α -Methyldopa) durch Alkylierung von α -Isocyianpropionsäure-(-)-menthyl- oder -(+)-bornylester ergaben optische Ausbeuten um 10%^[57].

Über die baseninduzierte Alkylierung von Arensulfonylmethylisocyaniden (23) berichten van Leusen et al.^[49]; auch hier bereitet die Monoalkylierung Schwierigkeiten.

3.3. Alkylierung mit Epoxiden, Episulfiden und Oxetanen

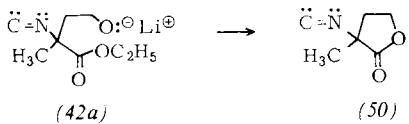
Metallierte Isocyanide greifen Epoxide (40) bei –70 bis 0°C (am weniger substituierten Kohlenstoffatom) an. Die Lithiumsalze (42) sind entweder zu 3-Isocyanalkoholen (46) zu protonieren oder durch Erwärmen mit Methanol oder (besser) Kupfer(I)-oxid^[58] zu 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazinen (44) zu cyclisieren^[30, 59].



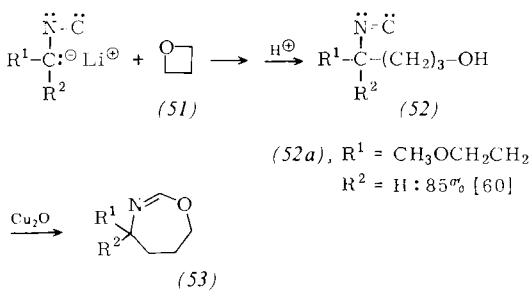
Die Isocyanide (46) lassen sich quantitativ in 3-Hydroxalkyl-formamide (48) oder 3-Aminoalkohole (49) umwandeln^[30]. Aus lithiierten Isocyaniden (4), (6), (8) und Episulfiden (41) sind 3-Isocyanalkthiole (47) zu gewinnen, welche bereits bei Raumtemperatur teilweise in 5,6-Dihydro-4H-1,3-thiazine (45) übergehen^[60, 59].

Die nucleophile Ringöffnung des Thiiran-Ringes gelingt nicht bei Episulfiden, die sich von konjugierten Olefinen ableiten, weil hier Entschwefelung unter Olefinbildung eintritt^[61, 59].

Der (weniger nucleophile) α -metallierte Isocyanessigsäureäthylester (*16a*) greift weder Epoxide noch Episulfide an. Hier dominiert – wie im inerten Medium – die „Selbstkondensation“ (vgl. Abschnitt 6.1). Lithium- α -isocyanopropionsäureäthylester (*16c*) lieferte dagegen mit Äthylenoxid zu 51 % das 2-Isocyanobutyrolacton (*50*), dessen Bildung sich aus der Lactonisierung des Adduktes (*42a*) erklärt. (*50*) wird beim Erwärmen mit überschüssigem Äthanolat (über den offenkettigen Ester) in das Dihydro-oxazin (*44*) umgewandelt^[30].

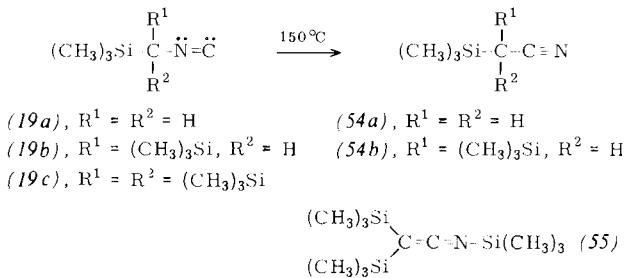


Oxetane (*51*) reagieren erst ab 0°C mit metallierten Isocyaniden^[60]. Daher führen nur weniger thermolabile Verbindungen mit ausreichender Nucleophilie wie Lithium-benzylisocyanid (*8a*) oder -3-methoxypropylisocyanid (*12a*) in befriedigenden Ausbeuten zu 4-Isocyanalkoholen (*52*). Ihre Cyclisierung zu 4,5,6,7-Tetrahydro-1,3-oxazepinen (*53*) verläuft auch unter Kupfer-Katalyse nur mit mäßigen Ausbeuten, da die intermolekulare Polyaddition vorherrscht^[60].



3.4. Silylierung

Mit Trimethylchlorsilan reagiert Lithium-methylisocyanid (*4a*) bereits bei -78°C zu Trimethylsilyl-methylisocyanid (*19a*)^{14,51}; schrittweise Lithierung und erneute Silylierung ergeben Bis- und Tris(trimethylsilyl)methylisocyanid (*19b*) bzw. (*19c*).

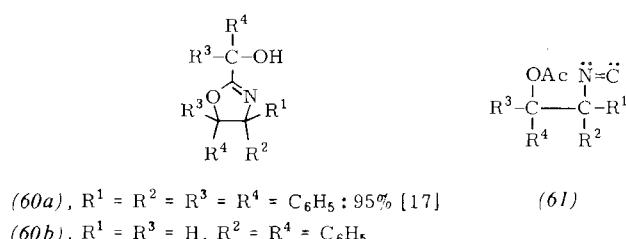
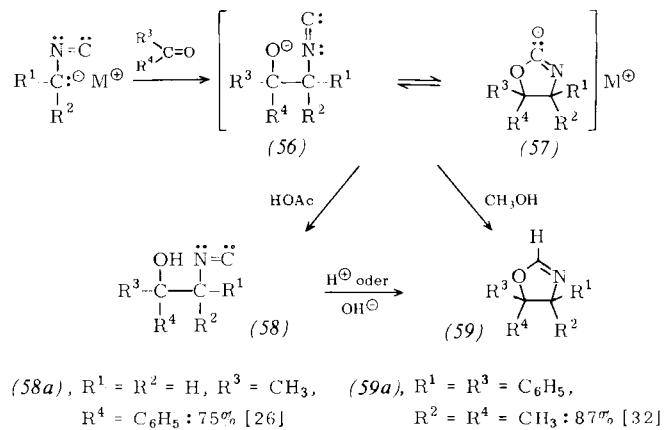


(19a) lagert sich beim Erwärmen auf 150°C in Trimethylsilyl-acetonitril (54a) um, während (19c) zu Tris(trimethylsilyl)-ketenimin (55) isomerisiert. Die Thermolyse des Bis(trimethylsilyl)methylisocyanids (19b) liefert (54a), (54b) und (55) im Gemisch.

4. Umsetzung mit Aldehyden und Ketonen im aprotischen Medium

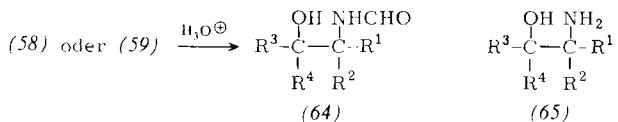
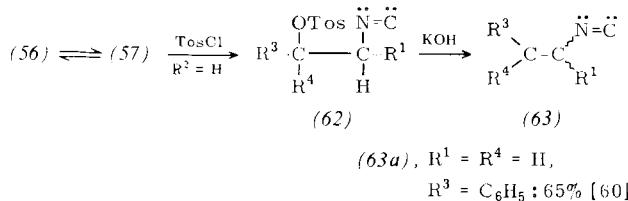
4.1. Synthese von 2-Oxazolinen; 2-Isocyanalkohole und 2-Aminalkohole

Lithium-alkylisocyanide vom Typ (4), (6), (8), (10), (12) und (22) (bereitet mit n-Butyllithium bei -70°C in Tetrahydrofuran) addieren sich an Aldehyde und Ketone schon bei -70°C zu 2-Isocyan-alkanolen (56), welche im mobilen Gleichgewicht^[62, 92] mit den 2-Oxazolinyl-Anionen (57) stehen. Protonierung mit Wasser bei Raumtemperatur^[17] oder besser mit Methanol bei -70°C ^[32] liefert mit 60–90% Ausbeute 2-Oxazoline (59). Neutralisiert man hingegen bei ca. -70°C mit Eisessig und arbeitet schonend auf, so lassen sich 2-Isocyanalkohole (58)^[26] isolieren, welche beim Behandeln mit (wasserfreien) Säuren oder Basen ebenfalls zu (59) cyclisieren. Sind $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$ sowie $\text{R}^3 \neq \text{R}^4$, erhält man Diastereomeren-Gemische, so etwa (59a) im *cis/trans*-Verhältnis 1 : 3^[32, 63]. Als Nebenprodukte findet man, insbesondere mit aromatischen Aldehyden und Ketonen, 2-(Hydroxyalkyl)-2-oxazoline (60). Wie Kontrollversuche ergaben^[32], bilden sich diese aus dem Oxazolinyl-Anion (57) mit der Carbonylverbindung: Metalliert man nämlich 4,5-Diphenyl-2-oxazolin mit n-Butyllithium bei -70°C zum 2-Lithium-Derivat (durch Deuteriolysen nachgewiesen) und fügt Benzaldehyd hinzu, so lässt sich zu 60% das 2-Hydroxybenzyl-2-oxazolin (60b)^[32] isolieren. Mit Acylchloriden hingegen kann man das Anion (56) nahezu quantitativ als Carbonsäure-(2-isocyanalkyl)ester (61) abfangen^[26, 32].



Auf der Umsetzung von (56) \rightleftharpoons (57) mit *p*-Toluolsulfonylchlorid zu (62) und anschließender Eliminierung von Toluolsulfinsäure beruht eine „Eintopfsynthese“^[60] der (konventionell^[10, 64, 65] nur schwierig zugänglichen) Vinylisocyanide (63).

2-Hydroxyalkylformamide (64) erhält man entweder aus den Oxazolinen (59) oder den 2-Isocyanalkoholen (58) durch



schonende Hydrolyse, z. B. mit Methanol über basischem Aluminiumoxid^[27, 32], während mit wäßriger oder alkoholischer Salzsäure 2-Aminoalkohole (65) entstehen^[66]. Diese Sequenz [mit (4)], kombiniert mit einer Tiffeneau-Demjanow-Umlagerung, wurde für die Homologisierung cyclischer Ketone empfohlen^[66]. 2-Oxazoline (59) entstehen auch beim Erhitzen von hinreichend aciden Isocyaniden der Typen (5), (7) und (15) mit überschüssiger Carbonylverbindung in Gegenwart von 1–5 Mol-% Kupfer(I)-oxid^[31, 33]. Der Reaktionsverlauf ist hier im einzelnen noch unklar.

4.2. Carbonyl-Olefinierung mit metallierten Isocyaniden

Erwärmt man z. B. das aus Isocyan-benzhydryl-lithium und Benzaldehyd gebildete Addukt (*56a*) \rightleftharpoons (*57a*) auf Raumtemperatur, so isoliert man nicht das Oxazolin (*59*), sondern neben Lithiumcyanat 1,1,2-Triphenyläthylen (*66a*) in 74% Ausbeute, das Ergebnis einer Carbonyl-Olefinierung^[2]. .

Diese Fragmentierung läßt sich als [4+2]-Cycloreversion^[67, 68] eines (Hetero)-Cyclopentenyl-Anions formulieren, für die die Theorie bei synchronem thermischem Verlauf den suprafacialen Austritt des Cyanat-Ions fordert. Tatsächlich konnte am Zerfall von *cis*-2-Lithio-4,5-diphenyl-2-oxazolin (57b) zum *cis*-Stilben (66b) nachgewiesen werden, daß die Fragmentierung stereospezifisch verläuft^[69]. Sehr unterschied-

lösen muß und erst nach dem Bindungsbruch in das energetisch günstige sp-Hybrid übergehen kann.

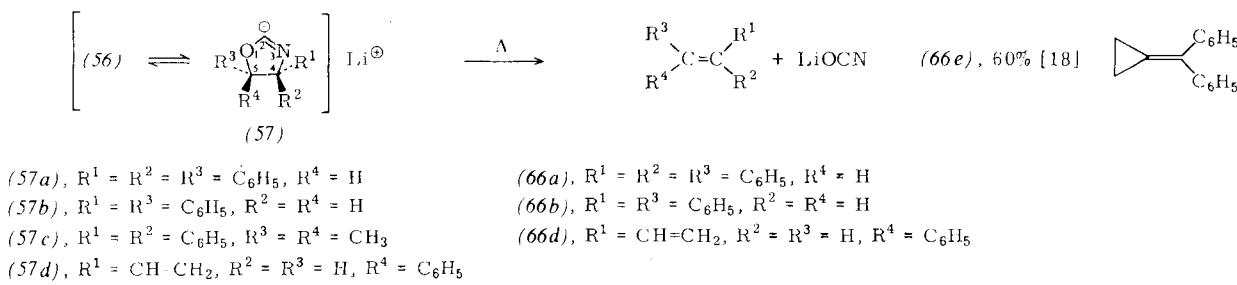
Die Häufung von Substituenten am Oxazolin-Ring wie in (57c) erschwert die Carbonyl-Olefinierung ebenfalls. Zwei Faktoren scheinen maßgebend zu sein: Zunächst muß (57) im Gleichgewicht (56) \rightleftharpoons (57) in ausreichendem Anteil vorliegen. Zunehmende Substitution wird die Gleichgewichtslage verschlechtern, da vicinale Substituenten im Fünfring nahezu ekliptisch stehen. Zusätzlich behindern sie die optimale planare Einstellung benachbarter sp^2 -Zentren. In diesen Fällen dominieren Nebenreaktionen, z. B. die Rückspaltung von (56) in die Ausgangsverbindungen und deren irreversible Folgereaktionen^[6,9].

Wenngleich die Isocyanid-Olefinierung deshalb in ihrer Anwendungsbreite nicht mit der universellen Wittig-Reaktion^[70] konkurrieren kann, verdient sie doch in einigen Fällen Beachtung: So entsteht aus Lithium-allylisocyanid und Benzaldehyd isomerenfrei (*E*)-1-Phenyl-1,3-butadien (66d)^[28, 2]; all-trans-Retinylisocyanid (67) und all-trans-Retinal (68) ergeben zu 60 % ebenfalls isomerenfreies (all-trans)-β-Carotin^[28].

Die Carbonyl-Olefinierung mit metallierten Isocyaniden kann die Wittig-Reaktion ergänzen, wenn diese aufgrund erhöhter Stabilisierung des Phosphonium-Ylids ausbleibt. So reagiert z. B. Lithium-benzhydrylisocyanid mit Benzaldehyd zu (66a), während sich Triphenylphosphonium-diphenylmethylid nicht mit Aldehyden umsetzt^[70].

4.3. Metallierte Isocyanide vom Typ (16), (24) und (26) Formylaminomethylenierungen

Überraschend verläuft im aprotischen Medium die Umsetzung von metallierten Isocyaniden (16), (24) und (26)^[129] mit Aldehyden und Ketonen. Diese Reagentien haben am metalltragenden Kohlenstoffatom neben einem Wasserstoffatom noch einen stark acidifizierenden Substituenten (CO_2R , SO_2Ar bzw. $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$). Zwar addieren sie sich ebenfalls an die Carbonylverbindung zu den Addukten (56) \rightleftharpoons (57) (vgl. Abschnitt



liche Reaktionsgeschwindigkeiten von an C-4 und C-5 invers substituierten Oxazolinyl-Anionen (57) lassen vermuten, daß im Übergangszustand das Lösen der C⁴—N- und C⁵—O-Bindung nicht gleich weit fortgeschritten ist. Zur Carbonyl-Olefinition kommt es nur dann, wenn das Oxazolinyl-Anion (57) an C-4 und/oder C-5 einen oder mehrere resonanzfähige Phenyl- oder Vinylreste trägt. Vermutlich spielt die Bildung des (energiearmen) Lithiumcyanats als treibende Kraft im Übergangszustand hier keine Rolle. Dies könnte daran liegen, daß sich das Cyanat-Ion als gewinkeltes Teilchen vom Olefin

4.1), doch tautomerisiert nun (57) zum Oxazolinyl-Anion (69), da die negative Ladung an C-4 durch den Substituenten X wirksam stabilisiert wird. (69) unterliegt einer schnellen, zumeist schon zwischen -70 und 0°C ablaufenden Ringöffnung^[71] zum „Pentadienyl-Anion“ (70), das durch Protonierung in Form der isomeren Alkenylformamide (71), (72) bzw. (73) zu gewinnen ist. Im Endeffekt wird bei diesen Reaktionen ein Oxo-Sauerstoffatom durch die Formylamino-methylen-Gruppe substituiert, weshalb die Bezeichnung „Formylaminomethylenierung“^[3] vorgeschlagen wurde.

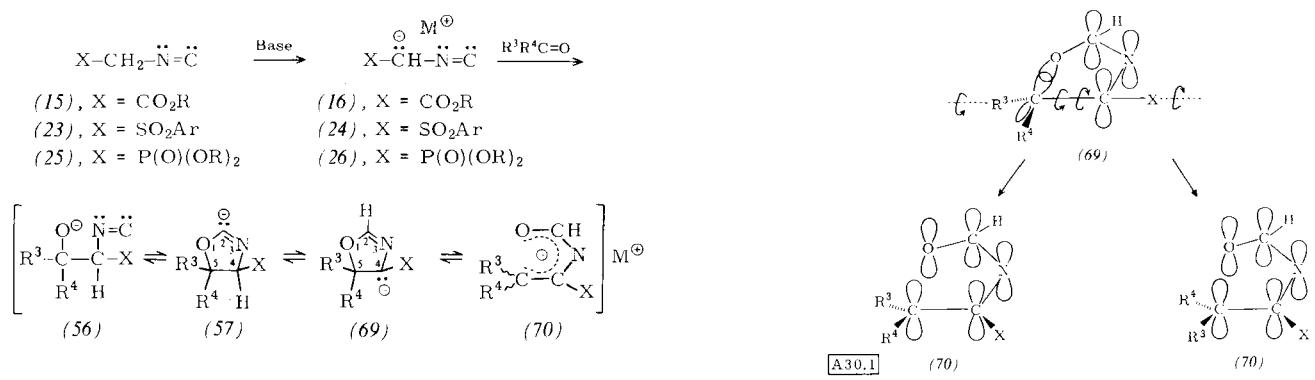
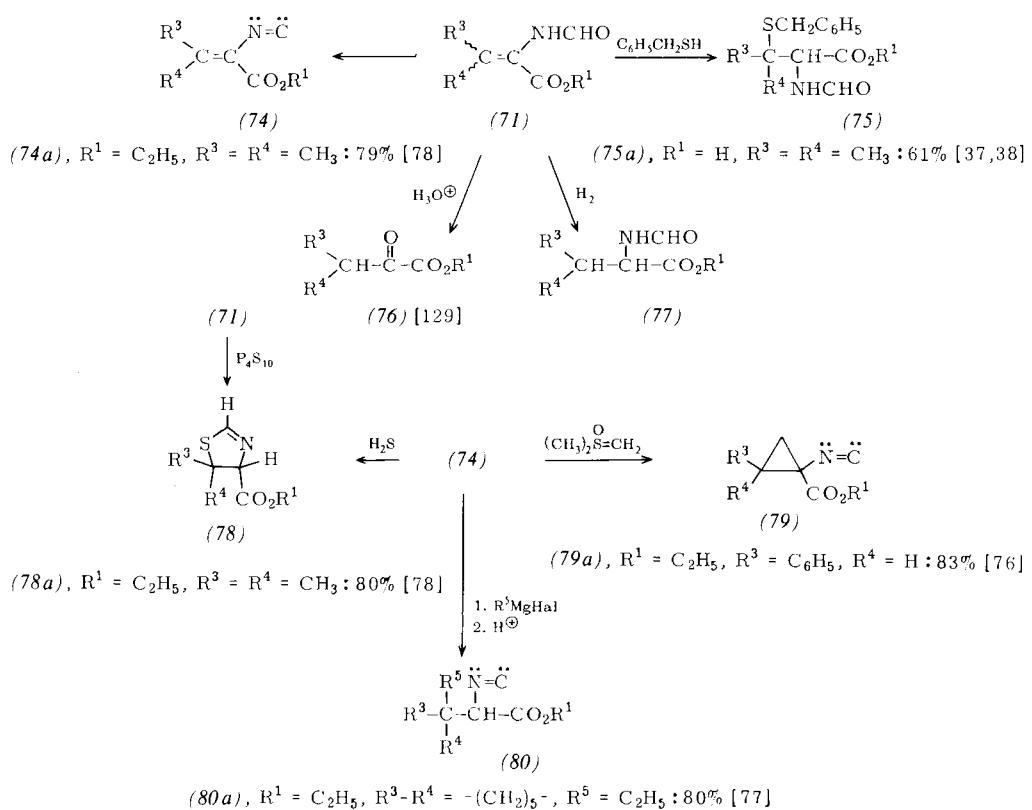
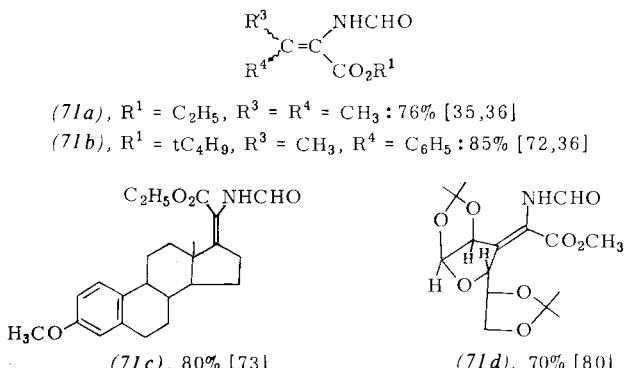


Abb. 1. Zur Stereochemie der Formylaminomethylenierung.

äthylester (15a) wird mit Kalium-tert.-butanolat in Tetrahydrofuran bei -70°C metalliert und nach Zugabe der Carbonylverbindung und Erwärmung auf Raumtemperatur wie üblich aufgearbeitet^[35, 36]. Östronmethyläther mit seiner sterisch gehinderten Carbonylgruppe mußte allerdings in THF unter Rückfluß gekocht werden^[7, 31]. Es entstand (71c). Verwendet man Natriumhydrid (in THF) als Base, so erzeugt man (16a) in situ, indem man (15a) und die Carbonylverbindung bei 20°C gleichzeitig eintropft^[36, 38].



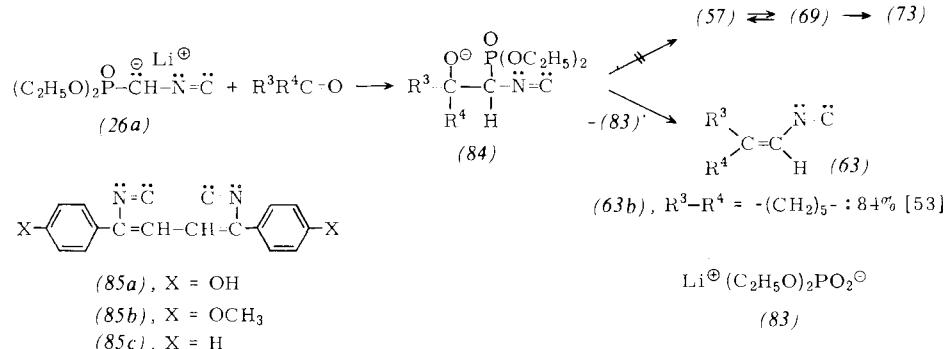
Die Formylaminomethylenierung besitzt gegenüber dem klassischen Erlenmeyerschen Azlacton-Verfahren^[74] einige Vorteile: Sie verläuft auch mit reaktionsträgeren Carbonylverbindungen meist unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten. Zudem werden nicht die Säuren, sondern die für weitere Umsetzungen wertvolleren Ester gewonnen. Vorteile bietet außerdem die leicht und selektiv abspaltbare Formylgruppe^[55].

Im folgenden seien einige Abwandlungsmöglichkeiten für die Ester (71) aufgeführt: Die Hydrierung, die auch asymmetrisch geführt werden kann^[75], ergibt *N*-Formylaminoäureester

methanolat in Nitrile (81)^[83, 84] überführen. Die Reaktionssequenz gestattet somit die Umwandlung einer Carbonylverbindung in die nächsthöhere Carbonsäure oder in das Nitril.

4.3.3. Vinylisocyanide und 1-Formylamino-1-alken-phosphonsäuredialkylester

Die Umsetzung der Lithiumverbindung (26a) (mit n-Butyllithium aus Isocyan-methan-phosphonsäurediäthylester (25a)^[52] dargestellt) mit Carbonylverbindungen verläuft nicht unter Formylaminomethylenierung, sondern liefert zu ca. 80 % die Vinylisocyanide (63), das Ergebnis einer Wittig-Ole-



(77); Cystein-Derivate (75) sind durch Addition von Thio-^[37, 38]len zugänglich. S-Benzyl-N-formyl-penicillamin (75a) z. B. erhält man so im Eintopfverfahren aus Isocyanessigsäureäthylester. Weitere präparative Möglichkeiten eröffnet die Umwandlung in die α -Isocyanacrylsäureester (74)^[76]: Diese liefern mit Dimethylsulfoxoniummethyliid 1-Isocyan-1-cyclopropancarbonsäureester (79)^[76], die Vorstufen für 1-Aminocyclopropancarbonsäuren. Dieses Verfahren ergänzt deren Synthese durch Cycloalkylierung (vgl. Abschnitt 3.2). Grignard-Verbindungen addieren sich an (74) zu (80)^[77], was die Synthese β -tertiärer Aminosäuren erlaubt. Schließlich führt die basenkatalysierte Umsetzung mit Schwefelwasserstoff fast quantitativ zu 5-substituierten 2-Thiazolin-4-carbonsäureestern (78)^[78], die sich auch durch direkte Schwefelung der Acylester (71) mit Tetraphosphordezakasulfid^[78] erhalten lassen. Thiazoline vom Typ (78) fanden Verwendung zur Synthese modifizierter Penicilline^[79].

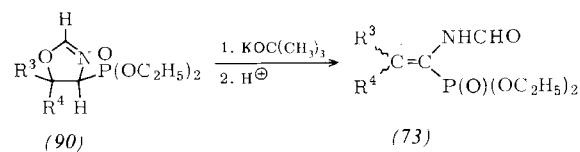
4.3.2. *N*-(1-Arenesulfonyl-1-alkenyl)formamide; Überführung einer Oxo-Funktion in die Cyan- oder Carboxygruppe

Arenesulfonylmethylisocyanide (23) sind aus (4a) und Arenesäurefluoriden^[48, 49] oder besser den Formamiden^[48, 49, 82] (dargestellt durch Aminomethylierung von Arenesulfinsäuren mit Hydroxymethylformamid^[81]) erhältlich. Ihre Kaliumsalze (24) reagieren mit Aldehyden und Ketonen bei -10°C in Tetrahydrofuran zu *N*-(1-Arenesulfonyl-1-alkenyl)-formamiden (72).

Diese lassen sich mit wäßrigen Säuren und Laugen nahezu quantitativ in Carbonsäuren (82) und mit Natrium-

finierung. Offenbar ist die reversible Cyclisierung von (84) zu den Oxazolinyl-Anionen (57) und (69), die dann zur Formylaminomethylenierung führen könnte, nur ein Nebenschluß; der Zerfall des Adduktes (84) in Lithium-diäthylphosphat (83) und Vinylisocyanid (63) bestimmt den Reaktionsverlauf.

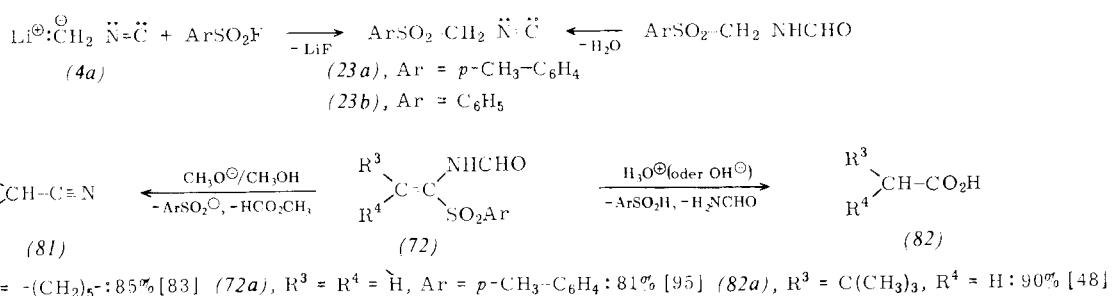
Als Vorstudie zur Synthese des Isoxanthocillins (85a) wurde aus Isocyan-(phenyl)methan-phosphonsäurediäthylester und Glyoxal das Diisocyanid (85c) synthetisiert^[53].



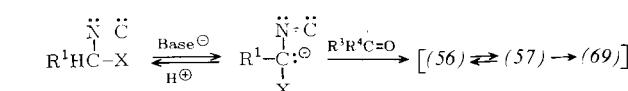
1-Formylamino-1-alken-phosphonsäureester (73) lassen sich jedoch über die Oxazolin-4-phosphonsäureester (90) durch baseninduzierte Ringöffnung (vgl. Abschnitt 5.3) gewinnen^[52, 53].

5. Basenkatalysierte Umsetzung relativ acider Isocyanide mit Aldehyden und Ketonen im protonischen Medium; Oxazolin-Synthesen

Um aus den Isocyaniden (15), (17), (23) und (25) mit besonders ausgeprägter CH-Acidität und Carbonylverbindungen die Oxazoline (87), (88), (89) bzw. (90), jeweils mit $R^1 = H$,



zu gewinnen, muß das Reaktionsmedium schwach basisch und protonisch sein, weil sonst Konkurrenz- und/oder Folgereaktionen dominieren (vgl. Abschnitt 4.3).

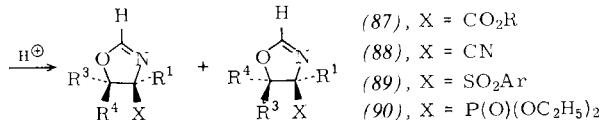


(15), X = CO₂R

(17), X = C≡N

(23), X = SO₂Ar

(25), X = P(O)(OC₂H₅)₂



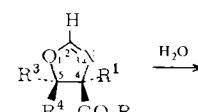
Bewährt hat sich Äthanol als Solvens und Natriumcyanid (5–10 Mol-%) als Katalysator^[40, 41], der infolge partieller Alkoholyse für ein schwach basisches Medium sorgt; auch ca. 5 Mol-% Natriumäthanolat in Äthanol^[35, 36] wurden empfohlen. Triäthylamin in Dichlormethan^[44] erwies sich für α -Isocyanalkannitrile (17) als optimal. Generell anwendbar scheint die Kupferoxid-Methode nach Saegusa^[31, 33] zu sein. Während diastereomere 2-Oxazoline ($\text{R}^3 \neq \text{R}^4$), die an C-4 noch ein Wasserstoffatom tragen, im basischen Milieu über das Anion (69) zum thermodynamisch begünstigten (*trans*-) Isomeren äquilibrieren, liefert die kupferkatalysierte Umsetzung allerdings auch dort Diastereomeren-Gemische^[33].

5.1. 2-Oxazolin-4-carbonsäurealkylester und Serine

Aus Isocyanessigsäureäthylester (15a) und Carbonylverbindungen lassen sich nach dem „Cyanid-Verfahren“ zu 50–90 % 2-Oxazolin-4-carbonsäureäthylester (87)^[40, 41] erhalten, wobei die 5-monosubstituierten Ester ($\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$) zu mehr als 95 % in der *trans*-Form anfallen. α -Isocyanalkansäureester wie α -Isocyanopropionsäureester (15c), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, liefern analog 4-Alkyl-2-oxazolin-4-carbonsäureester.

Als Imidsäureester sind die Oxazoline (87)^[86] zu *N*-Formylserinestern (91)^[41, 87] zu hydrolysieren. Die Hydrolyse verläuft im neutralen bis schwach basischen Medium unter Retention an C-4 und C-5. Mit 6 N Salzsäure (ca. 100 °C, 1–2 h) erhält man daraus die Serine (94); *trans*-5-Methyl-2-oxazolin-4-carbonsäureäthylester (87a) z. B. liefert ausschließlich D,L-Threonin. Matsumoto et al.^[88] stellten kernmethoxylierte, α -alkylierte Phenylserinmethylester (93) dar, indem sie α -Isocyanalkansäuremethylester (15), $\text{R}^1 = \text{Alkyl}$ mit aromatischen Aldehyden umsetzten (Natriumhydrid in Tetrahydrofuran, 20 °C) und das Oxazolin (87) *in situ* mit methanolischer Salzsäure (2 h, 50 °C) verseiften. Mit wachsender Raumfüllung der Alkylgruppe steigt der Anteil an *threo*- (93).

Schwierig ist die saure Deformylierung β -verzweigter und β -alkoxyphenyl-substituierter *N*-Formylserinester (91), $\text{R}^1 = \text{H}$ ^[89], die leicht zu α -Aminoacrylsäureester-hydrochloriden (96) dehydratisieren. Damico et al.^[90] nutzten diesen Effekt für eine Synthese von D,L-Dopa (97) aus Isocyanessigsäuremethylester und 3,4-Dibenzoyloxy-benzaldehyd; bei der Hydrierung des Hydrochlorids vom Typ (96) werden gleichzeitig die Benzylgruppen entfernt. Ein Weg zu *N*-Formyl-phenylalaninestern (95) ist die Hydrogenolyse 5-aryl-substituierter Oxazoline (87)^[91].

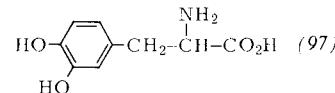
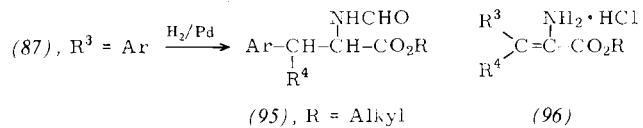


(87) [85]

(87a), $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$
 $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$



(91), $\text{R} = \text{Alkyl}$
(92), $\text{R}^3 = \text{Ar}$, $\text{R} = \text{H}$
(93), $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{Alkyl}$
 $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{Ar}, \text{H}$
(94), $\text{R} = \text{H}$

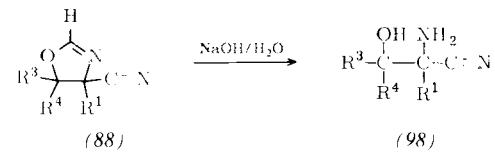


Aus α -Isocyanopropionsäure-(*–*)-menthylester und Formaldehyd erhält man (nach Hydrolyse) (*–*)- α -Methylserin (94), $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, wenngleich die optische Ausbeute bei dieser asymmetrischen Synthese nur 20 %^[193] beträgt.

Die Umsetzung von Isocyanessigsäureestern (15a) mit aromatischen Aldehyden und Ketonen mit überschüssigem Natriumhydroxid in Tetrahydrofuran^[35, 36] liefert direkt *N*-Formyl- β -arylserine (92). Wahrscheinlich fungiert hier nicht das Alkalimetallhydroxid, sondern durch Verseifung (vgl. Abschnitt 8.1) gebildetes Alkoholat als Base.

5.2. 2-Oxazolin-4-carbonitrile

α -Isocyan-alkylcyanide (17)^[44], dargestellt durch Dehydratisierung von *N*-(1-Cyan-1-alkyl)formamiden^[94], reagieren mit Aldehyden oder Ketonen in Dichlormethan bereits in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur zu 2-Oxazolin-4-carbonitrilen (88)^[44]. Die Verseifung von (88) mit wässriger Natronlauge bei 20 °C ergibt 2-Amino-3-hydroxyalkannitrile (98)^[44].

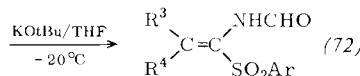
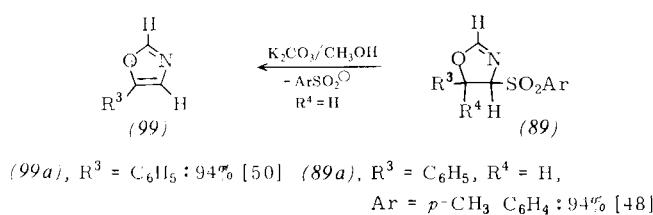


(88a), $\text{R}^1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $\text{R}^3 = \text{H}$,
 $\text{R}^4 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$: 93% [44]

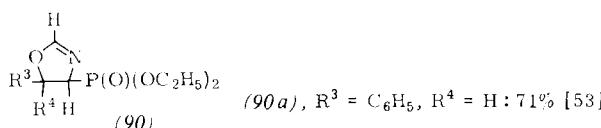
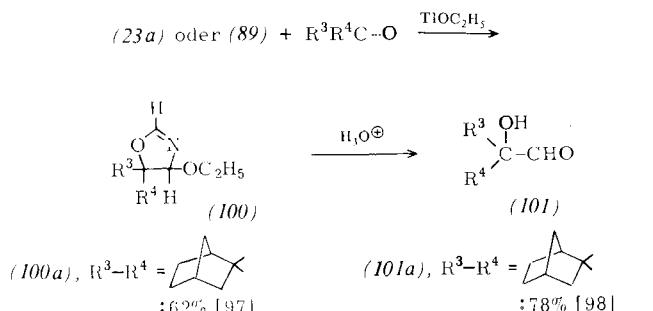
5.3. 4-Arenesulfonyl-2-oxazoline und 2-Oxazolin-4-phosphonsäure-dialkylester

p-Toluolsulfonyl- (23a) und Benzolsulfonyl-methylisocyanid setzen sich mit Carbonylverbindungen nach dem „Cyanid-Verfahren“^[48] (bei 15–30 °C) oder in Methanol/Kaliumcarbonat

(20 °C)^[50] in Ausbeuten von 60–95 % zu den 4-Arenulsfonyl-2-oxazolinien (89) um.



Während diese im aprotischen Medium (ca. -20 °C) mit starken Basen Ringöffnung zu Vinylformamiden (72) (vgl. Abschnitt 4.3.2) erleiden, eliminieren sie, wenn in 5-Position ein Proton steht, beim Erwärmen mit Basen in Methanol Toluolsulfinsäure und bilden nahezu quantitativ 5-monosubstituierte Oxazole (99)^[50]. Mit Thallium(I)-äthanolat wird die Sulfonyl- durch die Äthoxygruppe ersetzt^[96]; die erhaltenen 4-Äthoxy-2-oxazoline (100) sind in monomere 2-Hydroxyaldehyde (101) überführbar^[97].

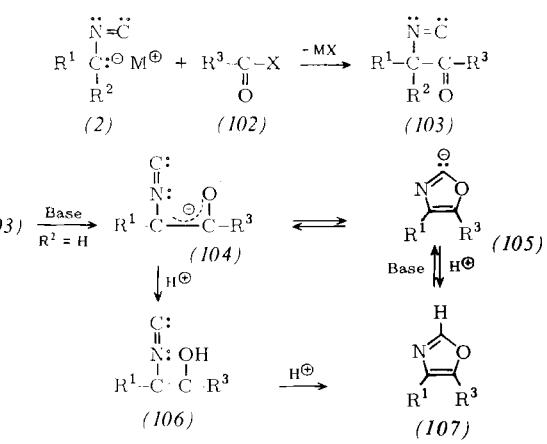


2-Oxazolin-4-phosphonsäurediäthylester (90) gewinnt man aus Isocyanmethanphosphonsäurediäthylester und Aldehyden oder Ketonen nach dem „Cyanid“- oder „Kupferoxid-Verfahren“ mit 50–70% Ausbeute^[53].

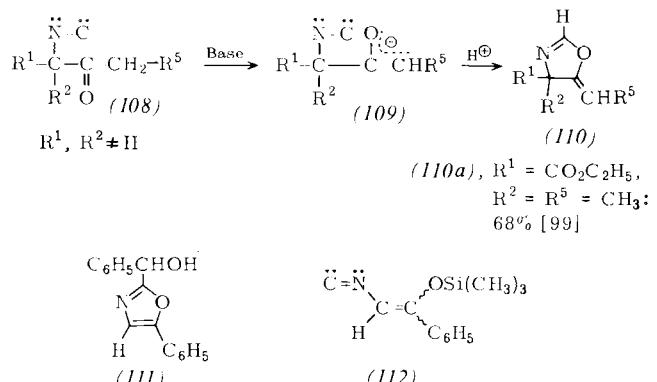
6. Umsetzung mit Acylierungsmitteln

Die Acylierung von metallierten Isocyaniden ergibt die α -Isocyanetone (103) [und (108)], die je nach Art der Substituenten R^1 , R^2 und R^3 verschiedene Folgereaktionen eingehen können. Geeignete Acylierungsmittel (102) sind Säurechloride, Anhydride, Ester und Dimethylamide sowie speziell Chlorameisensäureäthylester und Diäthylcarbonat.

Ist R^1 oder R^2 Wasserstoff, so wird das relativ acide Isocyanekton (103) von einer Base – z. B. nicht umgesetztem metalliertem Isocyanid – deprotoniert. Das Enolat (104) wird entweder erneut acyliert (vgl. Abschnitt 6.2) oder cyclisiert zum Oxazolyl-Anion (105). Die Protonierung führt zum Oxazol (107), vielleicht über (106)^[98].



Daß sich die Anionen (104) und (105) im mobilen Gleichgewicht befinden, ließ sich zeigen, indem man 5-Phenylloxazol (107), $R^1=H$, $R^3=C_6H_5$, mit n-Butyllithium metallierte^[34]: Mit Benzaldehyd wurde das Anion (105) [als Oxazol (111)] abgefangen, mit Trimethylchlorsilan das Anion (104) [als Enoläther (112)]^[34].



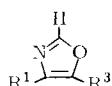
Falls die α -Position wie in (108) durch Alkyl- oder Arylgruppen blockiert und der Rest zur Enolisierung befähigt ist, kann sich auch über das Enolat (109) das 5-Alkylen-2-oxazolin (110) bilden^[99].

6.1. Oxazol-Synthesen

Bei der Oxazol-Synthese ist zu berücksichtigen, daß oft zusätzlich metalliertes Isocyanid (2) verbraucht wird (vgl. Abschnitt 6); bei der Reaktion mit Säurechloriden oder Anhydriden (102) setzt man das metallierte Isocyanid in doppelter Stöchiometrischer Menge ein und destilliert überschüssiges Isocyanid bei der Aufarbeitung ab oder zerstört es mit wäßriger Säure. Eine bessere Ausnutzung von (2) erlaubt die Acylierung mit Estern oder *N,N*-Dialkylamiden (102), denn das freiwerdende Alkoholat bzw. Dialkylamid ($X^\ominus = RO^\ominus$ bzw. R_2N^\ominus) übernimmt die Deprotonierung des Isocyanektons (103)^[100]. Nach Matsumoto et al.^[42, 43] läßt sich Isocyanessigester (15) mit Aroychlöriden schon in Gegenwart überschüssiger tertiärer Amine oder Natriumhydrid auch beim Verhältnis 1:1 fast quantitativ zu 5-Aryl-oxazol-4-carbonsäureestern (107), $R^1 = CO_2R$, $R^3 = Ar$, kondensieren.

Über metallierte Isocyanide (2) wurden bisher in 4-Position unsubstituierte, 4-phenyl- sowie 4-alkoxycarbonyl-substituierte 5-Alkyl- und 5-Aryl-oxazole (107)^[34, 100, 42, 43] synthetisiert.

siert, ferner [mit (21) und (23)] 5-Arylthio- (114)^[53, 54] und 5-Arensulfonyl-oxazole (115)^[50]. Chlorameisensäureester oder Kohlensäuredialkylester setzen sich mit (16a) zu 5-Alkoxy-oxazol-4-carbonsäureestern (113)^[100] um^[131].



(107), R¹ = H, C₆H₅, CO₂R; R³ = Alkyl, Aryl

(113), R¹ = CO₂C₂H₅, R³ = OAlkyl

(114), R¹ = SC₆H₅, R³ = H

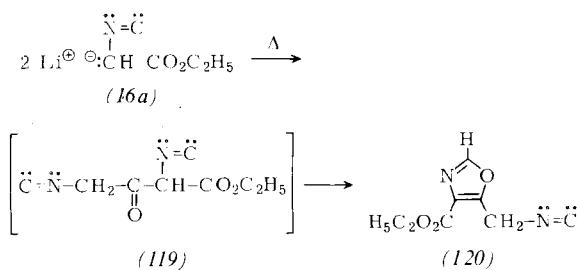
(115), R¹ = SO₂Ar, R³ = Aryl

(116), R¹ = H, C₆H₅; R³ = C≡C-R [101]

(117), R¹ = CO₂R, C₆H₅; R³ = CH-C(=O)-C₆H₅ [59]

(118), R¹ = , R³ = CH₃ [28]

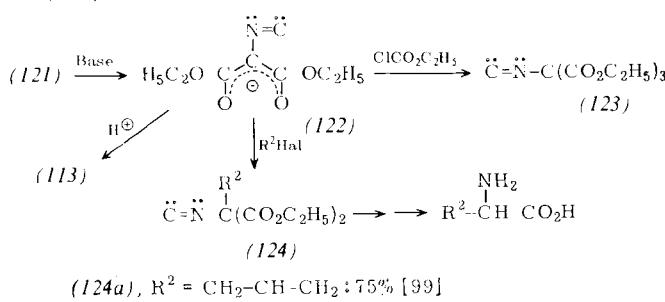
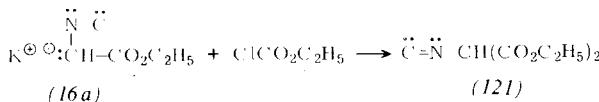
Die oberhalb von 0°C beginnende „Zersetzung“ von Lithium-isocyanessigsäureäthylester (16a) verläuft als Esterkondensation über 2,4-Diisocyan-acetessigsäureäthylester (119)^[102] und führt zum Oxazol (120)^[60]. Daneben erfolgt die intramolekulare Cyclisierung zu 5-Äthoxy-oxazol, eine Reaktion, die auch bei anderen α -Isocyanalkansäureestern in geringerem Ausmaß schon beim Destillieren beobachtet wird^[103].



Aus (16a) und Chlorameisensäureäthylester^[99] erhält man stets 5-Äthoxy-oxazol-4-carbonsäureäthylester (113)^[104]; das intermediiär gebildete Isocyan-malonester-Anion (122) kann jedoch mit Alkyhalogeniden abgefangen werden (vgl. Abschnitt 6.2).

6.2. 2-Isocyan-alkansäureester und 2-Isocyan-3-oxo-alkansäureester; Aminosäure-Synthesen

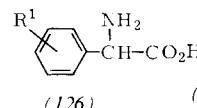
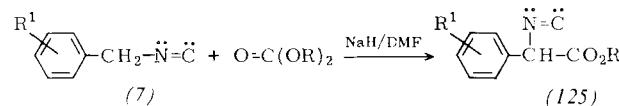
Das Kaliumsalz von (122), in situ erzeugt aus Kalium-isocyanessigester (16a) und Chlorameisensäureäthylester^[99], reagiert mit Alkylbromiden und -jodiden in siedendem Tetrahydrofuran zu den Estern (124) und kann somit – ähnlich



(124a), R² = CH₂-CH-CH₂: 75% [99]

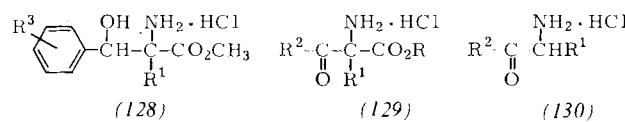
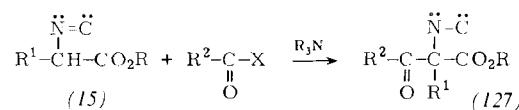
wie die Alkalimetallsalze von N-Formyl-aminomalonester – zur Aminosäure-Synthese herangezogen werden. Die weitere Umsetzung von (122) mit Chlorameisensäureester ergab Isocyanmethantricarbonsäuretriäthylester (123)^[99] (60% Ausbeute).

Kernsubstituierte α -Isocyan-phenylessigsäureester (125) wurden aus Benzylisocyaniden (7) und Kohlensäuredialkylestern (Dimethylformamid/Natriumhydrid, 20°C)^[22] synthetisiert^[105] und zu Phenylglycinen (126) verseift (Gesamtausbeute 50–60%).



(126a), R¹ = p-Cl: 51% [105]

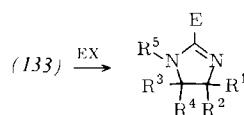
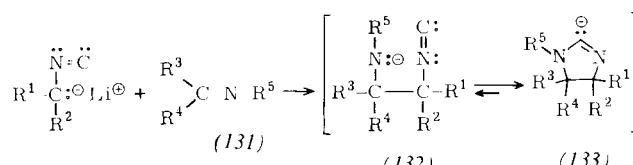
Durch Acylierung von α -monoalkylsubstituierten α -Isocyanalkansäureestern (15) mit Aroylchloriden stellen Matsu-moto et al.^[42, 43] die 2-Isocyan-3-oxo-alkansäureester (127) dar, welche durch Hydrierung und saure Alkoholyse stereoselektiv in (kern-substituierte) erythro-Phenylserin-methylester-hydrochloride (128) umgewandelt wurden^[88]. Mit methanolischer Salzsäure ergeben die Ester (127) 2-Amino-3-oxosäure-methylester-hydrochloride (129), die beim Erhitzen mit wäßriger Salzsäure zu 2-Aminoketon-hydrochloriden (130) verseifen und decarboxylieren^[42, 43].



7. Umsetzungen mit heteroanalogen Carbonylverbindungen

7.1. Umsetzung mit Azomethinen; Pyrrolin-Synthese

Soweit bisher geprüft, addieren sich an Azomethine (131) nur besonders nucleophile Lithium-alkylisocyanide, z. B. Li-

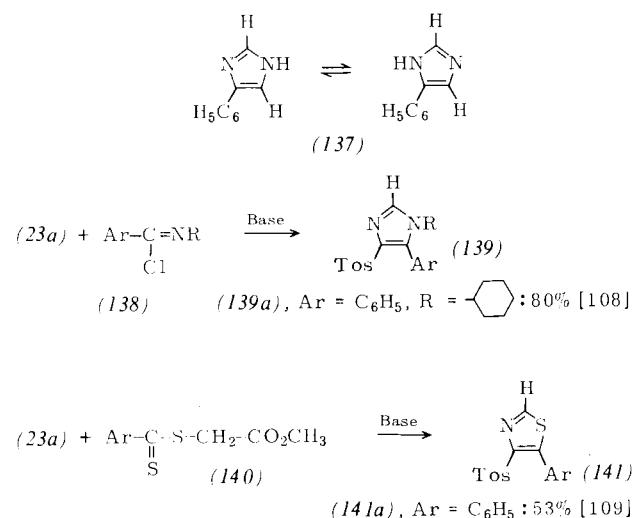


(134), E = H
 (134a), E = R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = C₆H₅, R⁵ = : 77% [106]
 (135), E = R⁶R⁷COH
 (136), E = Alky

thium-methyl- (*4a*) oder -benzylisocyanid (*8a*)^[106]. Das (bislang nicht gefaßte) Addukt (*132*) cyclisiert zum Imidazolinyl-Anion (*133*), welches mit Säuren zum 2-Imidazolin (*134*) protoniert oder mit anderen Elektrophilen wie Carbonylverbindungen oder Alkylierungsmitteln in 2-Position zu (*135*) bzw. (*136*) weiter substituiert werden kann^[106].

7.2. Umsetzungen mit Nitrilen, Imidsäurechloriden und Dithio-säureestern; Imidazol- und Thiazol-Synthesen

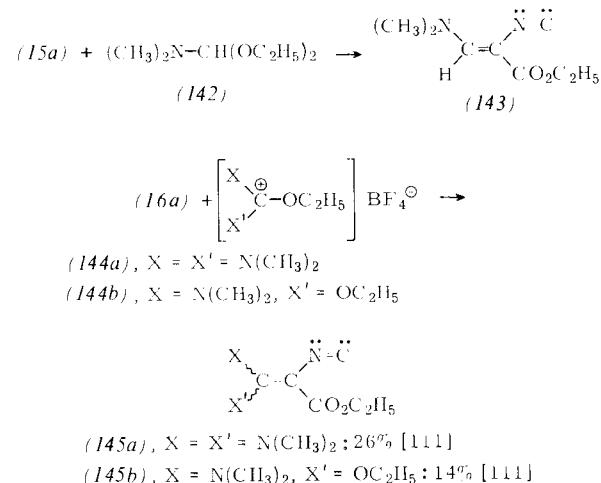
Die Umsetzung von metallierten Isocyaniden mit Stickstoff- und Schwefel-Derivaten der Carbonsäuren ergibt – analog zur Oxazol-Bildung (vgl. Abschnitt 6.1) – Imidazole und Thi-



azole. 4(5)-Phenylimidazol (*137*) wurde aus Lithium-methylisocyanid (*4a*) und Benzonitril in 40 % Ausbeute erhalten^[107]. Van Leusen et al. synthetisierten 5-Toluolsulfonylimidazole (*139*)^[108] sowie 4-Toluolsulfonylthiazole (*141*)^[109] aus Toluolsulfonylmethylisocyanid (*23a*) und Arenimidsäurechloriden (*138*) bzw. Arendithiocarbonsäureestern (*140*).

7.3. Umsetzung mit Säureamidacetalen; Synthese von 3-hetero-substituierten 2-Isocyan-acrylsäureestern

Isocyanessigsäureäthylester (*15a*) reagiert mit *N,N*-Dimethylformamidacetal (*142*)^[110] bereits ohne Zusatz von Basen bei Raumtemperatur zu 3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäure-



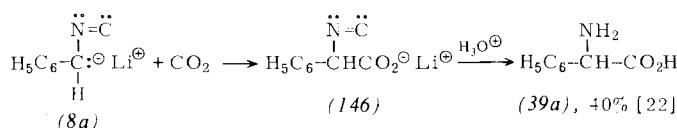
äthylester (143)^[111] mit 78% Ausbeute (vermutlich (Z)-Konfiguration).

3,3-Bisheterosubstituierte 2-Isocyanacrylsäureester (*145a*) bzw. (*145b*) resultieren aus der Reaktion von Kalium-isocyanessigsäureäthylester (*16a*) mit den resonanzstabilisierten Carbenium-tetrafluoroboraten (*144a*) bzw. (*144b*)^[111], wenngleich in schlechten Ausbeuten.

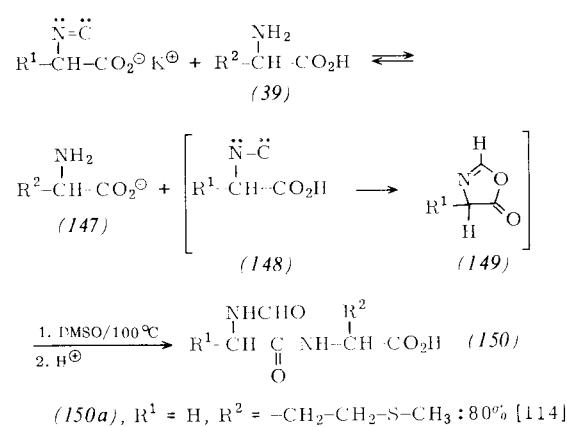
8. Umsetzung mit Heterokumulen

8.1. Umsetzung mit Kohlendioxid; α -Isocyanalkancarboxylate

Isocyanbenzyllithium (*8a*) ergab bei der Carboxylierung^[112] das Isocyancarboxylat (*146*)^[113, 22], welches (ohne Isolierung) sauer zu Phenylglycin verseift wurde (Ausbeute 40%). Präparative Bedeutung dürfte dieser Reaktion aber nicht zukommen, denn zur Darstellung von Aminosäuren verdient die Alkoxy-carbonylierung mit Kohlensäureestern (vgl. Abschnitt 6.2) den Vorzug. Die Salze (*146*) sind einfacher durch alkalische Verseifung der Äthyl-^[114, 76], Methyl- oder Trimethylsilylester^[115] unter milden Bedingungen erhältlich. Vorsichtiges Ansäuern unter Feuchtigkeitsausschluß führt zu freien Isocyanalkansäuren (*148*), die beim Erwärmen über 30°C in die äußerst hydrolyseempfindlichen 2-Oxazolin-5-one (*149*) übergehen^[114].



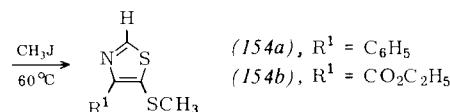
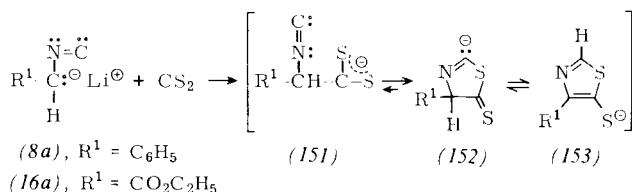
Erwärmt man äquimolare Mengen Kaliumisocyanacetat oder α -isocyanopropionat mit Aminosäuren in Dimethylsulfoxid (2–5 h, 100°C), so bilden sich die Kaliumsalze von *N*-Formyl-dipeptiden (150)^[114], welche sich mit saurem Ionenaustauscher in die Säure überführen lassen. Entscheidende Zwischenstufe ist hier das Oxazolinon (149), das das Aminosäure-Anion (147) acyliert.



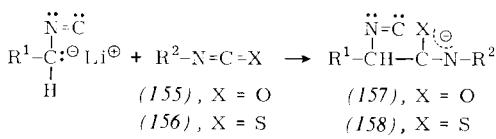
8.2. Umsetzungen mit Schwefelkohlenstoff, Isocyanaten und Isothiocyanaten

An Schwefelkohlenstoff addieren sich Lithium-benzylisocyanid (*8a*) sowie Lithium-isocyanessigsäureäthylester (*16a*) bereits bei -60°C zu den α -Isocyan-alkandithioaten (*151*).^[111] Diese sind aber im Gegensatz zu den Carboxylaten

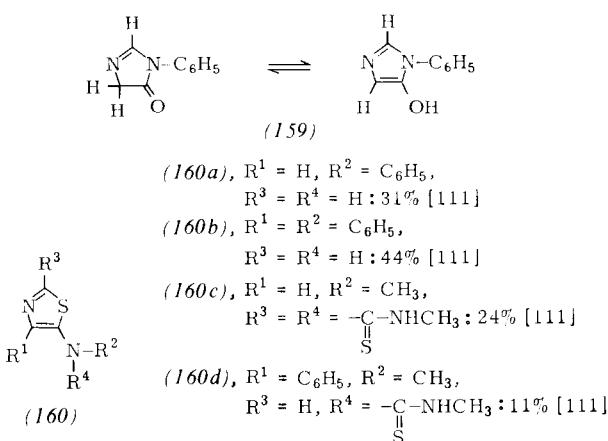
vom Typ (146) nicht beständig, sondern cyclisieren und tautomerisieren zu 5-Thiazolthiolaten (153), die mit Alkylhalogeniden abgefangen wurden. Mit Methyljodid z. B. isolierte man die 5-Methylthiothiazole (154a) und (154b) in 24 bzw. 49 % Ausbeute.



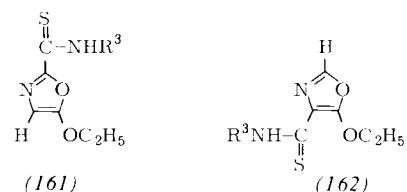
Auch die Reaktion von lithiierten Isocyaniden mit Isocyanaten (155) sowie Isothiocyanaten (156) beginnt mit einer 1,2-Addition an das Heterokumulen-System zum resonanzstabilisierten Carboxamid- (157) bzw. Carbothioamid-Anion (158)^[111]. Je nachdem, ob sich das freie Elektronenpaar des Stickstoffs oder aber des Sauerstoffs bzw. Schwefels in das Elektronensexett des Isocyanid-Kohlenstoffs einlagert, resultieren Imidazole oder aber Oxazole bzw. Thiazole.



So entsteht aus Lithium-methylisocyanid (4a) und Phenylisocyanat (155), R² = C₆H₅, in 30% Ausbeute 3-Phenyl-1-imidazolin-4-on (159)^[107], während das entsprechende Addukt (158) aus (4a) und Phenylisothiocyanat (156), R² = C₆H₅, über den Schwefel cyclisiert und das 5-Aminothiazol (160a) ergibt. Uneinheitlicher reagiert das additionsfreudigere Methylisothiocyanat: Es bilden sich überwiegend höher thiocabamoylierte Thiazole (160c) und (160d).

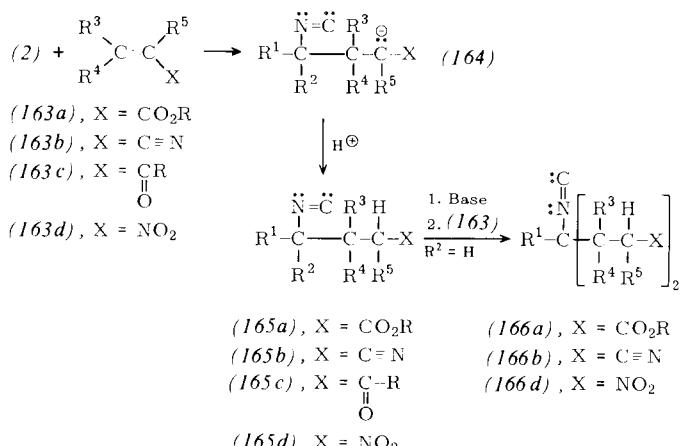
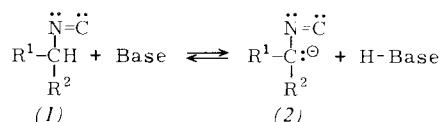


Überraschenderweise liefert Lithium-isocyanessigsäureäthylester (16a) mit Isothiocyanaten keine Thiazole, sondern Oxazolthiocarbamide der Struktur (161) oder (162)^[111].



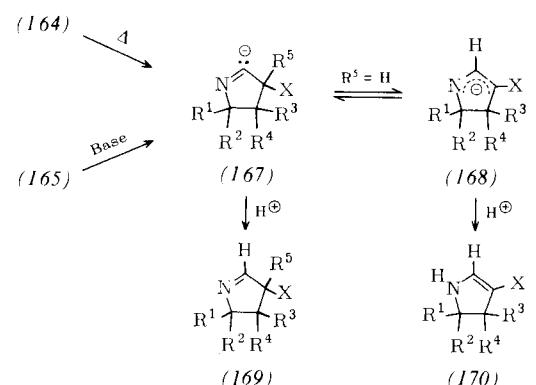
9. Addition an aktivierte Olefine

Isocyanide mit relativ acidem α -Proton addieren sich (im protonischen Medium) basenkatalysiert im Sinne einer Michael-Addition^[116] an aktivierte Olefine (163), wie Acrylsäureester und -nitrile (163a) bzw. (163b), α,β -ungesättigte Ketone (163c) oder Nitroolefine (163d). Die Addukte (164) ergeben bei der Protonierung die Isocyanide (165) mit verlängerter Kette; beim Erwärmen cyclisieren die Addukte zu 1-Pyrrolyl-Anionen (167), die bei R⁵ = H zu 2-Pyrrolyl-Anionen (168) tautomerisieren und so nach der Protonierung 1- oder 2-Pyrroline (169) bzw. (170) ergeben.



Trägt das Monoaddukt (165) ein zur Isocyanidgruppe α -ständiges Wasserstoffatom, so vermag es ein zweites mol Olefin zum Bisaddukt (166) aufzunehmen, wobei das resultierende Verhältnis von (165) zu (166) nur in geringen Grenzen durch das Molverhältnis von eingesetztem Isocyanid zu Olefin regulierbar ist.

Besonders reaktionsfähige Michael-Komponenten, z. B. Acrylnitril oder Acrylsäureäthylester, begünstigen die Bildung von



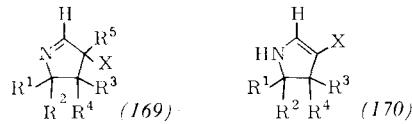
Bisaddukten; in β -Stellung monosubstituierte Olefine lassen sich durch Variieren des Molverhältnisses gezielt in Mono- oder Bisaddukte überführen. α,β - oder β,β -disubstituierte Olefine oder solche, die durch einen konjugierten Phenylrest stabilisiert sind, reagieren nur zu Monoaddukten.

Unter Kupfer(I)-oxid-Katalyse^[3,3] werden unmittelbar die Pyrroline (169) und (170) erhalten, jedoch lässt sich auch unter diesen Bedingungen die Reaktion nur in geringem Maße lenken.

setzt man zur Synthese von 2-Isocyan-4-nitro-alkansäureestern (165d) am besten mit äquimolaren Mengen Lithium- α -isocyanalkansäureester (16) bei -78°C um^[122].

9.2. Cyclisierungsprodukte; Pyrrolin- und Pyrrol-Synthesen

Monoaddukte vom Typ (165) (in situ oder nach ihrer Isolierung) cyclisieren beim Erhitzen mit Natriumäthanolat auf $70\text{--}110^{\circ}\text{C}$ zu 1- oder 2-Pyrrolinen (169) bzw. (170).



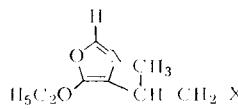
(169a), X = R¹ = CO₂C₂H₅, R² = R⁵ = CH₃, R³ = R⁴ = H: 70% [118]

(169b), X = C≡N, R¹ = C₆H₅, R² = R⁵ = CH₃, R³ = R⁴ = H: 85% [33]

(169c), X = NO₂, R¹ = CO₂C₂H₅, R² = R³ = H, R⁴ = R⁵ = CH₃: 71% [122]

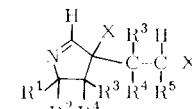
(170a), X = R¹ = CO₂C₂H₅, R² = CH₃, R³ = R⁴ = H: 75% [118]

(170b), X = C≡N, R¹ = CO₂C₂H₅, R² = R³ = R⁴ = H: 37% [33]



(172a), X = CO₂C₂H₅

(172b), X = C≡N: 50% [120]

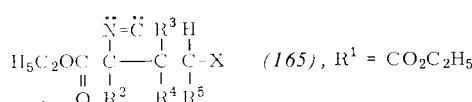


(173)

9.1. Offenkettige Addukte vom Typ (165) und (166); Glutaminsäure-Synthese

Isocyanessigsäure- (15a) sowie α -Isocyanpropionsäureäthylester (15c) liefern (Äthanol, 20–50°C, 10–20 Mol-% Natriumäthanolat) mit α,β -ungesättigten Carbonsäureestern (163a) zu 30–65% die (kettenverzweigten) 2-Isocyan-glutarsäureester (165a)^[117, 118] bzw. zu über 70% die Bisaddukte (166a). Verseifung führt zu Glutaminsäure-Derivaten (171).

Analog werden mit α,β -ungesättigten Nitrilen (163b) die Produkte (165b) und (166b) der Cyanäthylierung^[119, 120] gewonnen. 2-Isocyan-2-methyl-5-oxo-hexansäureäthylester entsteht aus (15c) und Methylvinylketon^[121]. Nitroolefine (163d), die im alkalischen Medium schnell polymerisieren,

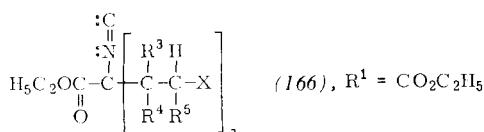
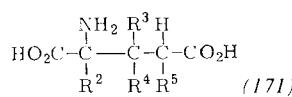


X = CO₂C₂H₅, R² = R⁴ = R⁵ = H, R³ = CH₃: 63% [117, 118]

X = C≡N, R² = R⁵ = CH₃, R³ = R⁴ = H: 86% [119, 120]

X = C=CH₃, R² = CH₃, R³ = R⁴ = R⁵ = H: 45% [121]

X = NO₂, R² = R⁵ = H, R³ = R⁴ = CH₃: 48% [122]



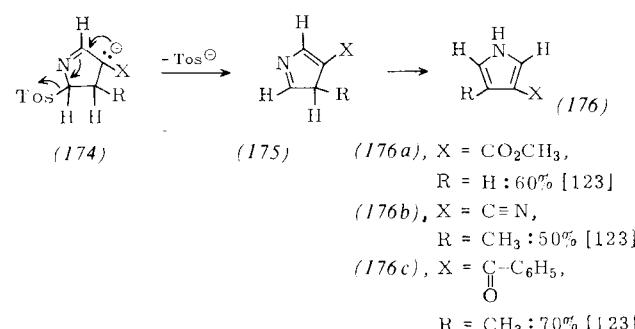
X = CO₂C₂H₅, R³ = R⁴ = H, R⁵ = CH₃: 75% [117, 118]

X = C≡N, R³ = R⁴ = R⁵ = H: 55% [119, 120]

Auffallend ist dabei das Verhalten der Monoaddukte vom Typ (165a) und (165b), welche neben der Isocyanid-Gruppe ein Wasserstoffatom tragen: Ihre Cyclisierung erfolgt über das Esterenolat und führt zu 5-Alkoxy-oxazolen (172a) bzw. (172b)^[118, 120] (vgl. Abschnitt 6.1).

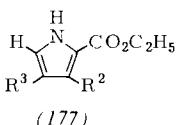
Unter Kupfer(I)-oxid-Katalyse entstehen dagegen Pyrroline^[3,3]. Neben Isocyanalkansäureestern (15) setzte Saegusa auch Benzylisocyanid (7a)^[3,3] und Allylisocyanid (5a)^[3,3] zu Pyrrolinen der Typen (169), (170) und (173) um.

Wenn der Pyrrolin-Ring zur Eliminierung befähigte Substituenten trägt, kann sich die Aromatisierung zum Pyrrol anschließen. So synthetisierten van Leusen et al.^[123] aus Toluolsulfonylmethyl-isocyanid (23a) und aktivierten Olefinen mit Natriumhydrid als Base 3,4-disubstituierte Pyrrole (176).

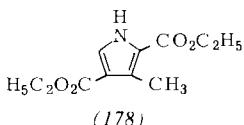


Eine Pyrrol-Bildung unter Eliminierung von Nitrit beobachtete man bei der basenkatalysierten Cyclisierung der aus Nitroolefinen und Isocyanessigsäureester erhaltenen Addukte (165d); es konnten 3,4-Dialkyl-pyrrol-2-carbonsäureäthylester (177)^[122] isoliert werden.

Als Nebenprodukt bei der Formylaminomethylenierung (vgl. Abschnitt 4.3.1) von Acetaldehyd mit Lithium-isocyanessig-



(177a), R² = R³ = CH₃ 71% [122]



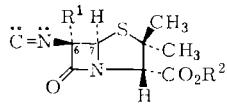
(178)

(177a), R² = R³ = CH₃ 71% [122]

säureäthylester (16a) wurde 3-Methyl-2-pyrrolin-2,4-dicarbonsäure-diäthylester (178) gefunden^[35, 36]. Wie Kontrollversuche bestätigen^[62], fungiert hier 2-Formylamino-crotonsäureäthylester vom Typ (71) als Michael-Komponente^[130] für (16a); das Addukt cyclisiert und spaltet dann Lithiumformamid zu (178) ab.

10. Modifizierung von Penicillin

6- und 7-Substituierte Penicilline und Cephalosporine erlangten in jüngster Zeit erhebliches biologisches Interesse^[124]. Bentley und Clayton^[125] gingen von (epimerem) 6-Isocyan-penicillin-benzylester (179a) aus, der in situ mit Kaliumcarbonat in Dimethylformamid anionisiert wurde, und führten eine 6-Methylthio-Gruppe mit Methyl-methoxycarbonyldisulfid ein. Die Abwandlung der Schwefelfunktion im so erhaltenen



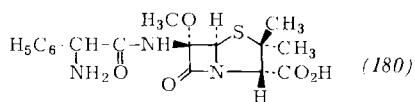
(179a), R¹ = H (α und β im Gemisch), R² = CH₂-C₆H₅

(179b), R¹ = SCH₃

(179c), R¹ = CH₂-C₆H₅

(179d), R¹ = CH₂-CH₂-CO₂CH₂C₆H₅

(179e), R¹ = $\begin{matrix} \text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$



(179b) zur Methoxygruppe^[126] und die Einführung des D-Phenylglycyl-Restes in die Amid-Seitenkette ergaben biologisch aktives Ampicillin (180). Das Isocyanid (179a) reagiert unter dem Einfluß von Basen mit reaktiven Alkylhalogeniden (vgl. Abschnitt 3.2), mit Acrylsäureestern (vgl. Abschnitt 9) sowie mit Ketonen (vgl. Abschnitt 4 und 5) zu α -konfigurierten 6-Alkyl-6-isocyan-penicillinen (179c), (179d) bzw. (179e). Für die Umwandlung der Isocyanogruppe in die Aminofunktion bewährte sich wasserhaltige *p*-Toluolsulfonsäure^[125].

Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf danke ich für zahlreiche Anregungen und Diskussionen sowie für die Überlassung unveröffentlichter Ergebnisse. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für die Gewährung eines Stipendiums zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am 17. Juli 1974 [A 30]

[1] Vgl. P. Kurtz in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1952, 4. Aufl., Bd. 8, S. 349.

[2] U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 80, 842 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 805 (1968).

[3] Frühere Übersichten: a) U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 795 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 763 (1970); b) U. Schöllkopf in Houben-Weyl-

Müller: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1970, 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 234.

[4] Die Chemie der Isocyanide beschränkte sich bisher weitgehend auf α -Additionen der Isocyanogruppe; Übersicht: I. Ugi: Isonitrile Chemistry. Academic Press, New York 1971.

[5] P. Hoffmann, D. Marquarding, H. Kliemann u. I. Ugi in S. Patai: The Chemistry of the Cyano Group. Interscience, New York 1970, S. 853.

[6] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer u. K. Oeffermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 472 (1965).

[7] I. Ugi, U. R. Meyr, Angew. Chem. 70, 702 (1958); I. Ugi, R. Meyr, M. Lipinski, F. Bodesheim u. F. Rosendahl, Org. Synth. 41, 13 (1961); F. Lautenschläger u. G. F. Wright, Can. J. Chem. 41, 863 (1963); K. Pilgram u. F. Korte, Tetrahedron Lett. 1966, 881.

[8] I. Hagedorn u. H. Tönjes, Pharmazie 11, 409 (1956); 12, 567 (1957); W. R. Hertler u. E. J. Corey, J. Org. Chem. 23, 1221 (1958); M. Lipp, F. Dallacker u. T. Meier zu Köcker, Monatsh. Chem. 90, 41 (1959); I. Hagedorn, U. Eholzer u. A. Lütringhaus, Chem. Ber. 93, 1584 (1960); J. Casanora, R. E. Schuster u. N. D. Werner, J. Chem. Soc. 1963, 4280.

[9] R. Appel, R. Kleinstück u. K.-D. Ziehn, Angew. Chem. 83, 143 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 132 (1971).

[10] H. M. Walborsky u. G. E. Niznik, J. Org. Chem. 37, 187 (1972); G. E. Niznik, W. H. Morrison, III, u. H. M. Walborsky, Org. Synth. 51, 31 (1971).

[11] W. P. Weber u. G. W. Gokel, Tetrahedron Lett. 1972, 1637; W. P. Weber, G. W. Gokel u. I. K. Ugi, Angew. Chem. 84, 587 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 530 (1972).

[12] A. W. Hofmann, Ann. Chem. Pharm. 144, 114 (1867).

[13] F. Sachs u. H. Loevy, Ber. Deut. Chem. Ges. 37, 874 (1904); H. Gilman u. L. C. Heckert, Bull. Soc. Chim. Fr. [4] 43, 224 (1928); I. Ugi u. U. Fetzer, Chem. Ber. 94, 2239 (1961).

[14] H. M. Walborsky u. G. E. Niznik, J. Amer. Chem. Soc. 91, 7778 (1969); H. M. Walborsky, G. E. Niznik u. M. P. Periasamy, Tetrahedron Lett. 1971, 4965; M. P. Periasamy u. H. M. Walborsky, J. Org. Chem. 39, 611 (1974).

[15] H. M. Walborsky, W. H. Morrison, III, u. G. E. Niznik, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6675 (1970); G. E. Niznik, W. H. Morrison, III, u. H. M. Walborsky, J. Org. Chem. 39, 600 (1974); N. Hirowatari u. H. M. Walborsky, ibid. 39, 604 (1974); G. E. Niznik u. H. M. Walborsky, ibid. 39, 608 (1974).

[16] Die Bindungsverhältnisse in Organolithium-Verbindungen sind kompliziert und variieren mit dem Alkylrest und dem Solvens. Zur Vereinfachung werden hier die lithiierten Isocyanide in Strukturformeln ionisch formuliert; vgl.: U. Schöllkopf in [3b], S. 7; einige neuere Arbeiten sind zitiert in: W. H. Glaze, J. Organometal. Chem. 68, 1 (1974).

[17] F. Gerhart u. U. Schöllkopf, Tetrahedron Lett. 1968, 6231.

[18] R. Harms, Dissertation, Universität Göttingen, voraussichtlich 1975.

[19] Vgl. D. J. Cram: Fundamentals of Carbanion Chemistry. Academic Press, New York 1965, S. 20.

[20] P. Beak u. R. Farney, J. Amer. Chem. Soc. 95, 4771 (1973).

[21] R. Harms, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1972.

[22] K. Matsumoto, M. Suzuki u. M. Miyoshi, J. Org. Chem. 38, 2094 (1973).

[23] U. Schöllkopf u. K. Hanke, unveröffentlicht.

[24] R. A. Olofson u. C. M. Dougherty, J. Amer. Chem. Soc. 95, 582 (1973).

[25] U. Schöllkopf u. R. Harms, unveröffentlicht.

[26] W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 482 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 458 (1970).

[27] F. Gerhart, unveröffentlicht.

[28] F. Kienzle, Helv. Chim. Acta 56, 1671 (1973).

[29] R. Thoms, Dissertation, Universität Göttingen 1974.

[30] U. Schöllkopf u. R. Jentsch, Angew. Chem. 85, 355 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 323 (1973).

[31] T. Saegusa, I. Murase u. Y. Ito, Bull. Soc. Chem. Jap. 45, 830 (1972).

[32] U. Schöllkopf u. I. Hoppe, unveröffentlicht.

[33] T. Saegusa, Y. Ito, H. Kinoshita u. S. Tomita, J. Org. Chem. 36, 3316 (1971).

[34] U. Schöllkopf, R. Schröder, E. Blume u. I. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1974, im Druck.

[35] U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 672 (1969).

[36] U. Schöllkopf, F. Gerhart, R. Schröder u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 766, 116 (1972).

[37] U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Angew. Chem. 82, 253 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 236 (1970).

[38] U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973, 799.

[39] U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Jentsch, Angew. Chem. 83, 357 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 331 (1971); U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Jentsch, Chem. Ber., im Druck.

- [40] D. Hoppe u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 290 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 300 (1970).
- [41] D. Hoppe u. U. Schöllkopf, Liebigs Ann. Chem. 763, 1 (1972).
- [42] M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto u. K. Okumura, Synth. Commun. 2, 237 (1972).
- [43] M. Suzuki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, K. Okumura u. K. Matsumoto, J. Org. Chem. 38, 3571 (1973).
- [44] K. Hantke, Dissertation, Universität Göttingen 1973; K. Hantke, U. Schöllkopf u. H.-H. Hausberg, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- [45] R. West u. G. A. Gornowicz, J. Organometal. Chem. 25, 385 (1970).
- [46] U. Schöllkopf u. E. Blume, Tetrahedron Lett. 1973, 629.
- [47] U. Schöllkopf u. R. Schröder, Angew. Chem. 84, 289 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 311 (1972).
- [48] U. Schöllkopf, R. Schröder u. E. Blume, Liebigs Ann. Chem. 766, 130 (1972).
- [49] A. M. van Leusen, G. J. M. Boerma, R. B. Helmholdt, H. Siderius u. J. Strating, Tetrahedron Lett. 1972, 2367.
- [50] A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboom u. H. Siderius, Tetrahedron Lett. 1972, 2369.
- [51] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1972, 2777.
- [52] U. Schöllkopf u. R. Schröder, Tetrahedron Lett. 1973, 633.
- [53] U. Schöllkopf, R. Schröder u. D. Stafforst, Liebigs Ann. Chem. 1974, im Druck.
- [54] K. Hennecke, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1973.
- [55] Zur Umwandlung von Isocyaniden in Formamide sowie zur Deformylierung vgl. [39] und dort zit. Lit.
- [56] Zur Monoalkylierung von Carbanionen vgl.: H. O. House: Modern Synthetic Reactions. Benjamin, Menlo Park, Calif. 1972, 2. Aufl., S. 510, und dort zit. Lit.
- [57] M. Suzuki, K. Matsumoto, T. Iwasaki u. K. Okumura, Chem. Ind. (London) 1972, 687.
- [58] Zur kupferkatalysierten α -Addition von Isocyaniden vgl.: T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi u. K. Hirota, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2240 (1967); T. Saegusa, Y. Ito u. S. Kobayashi, Tetrahedron Lett. 1968, 935; sowie [4], S. 67.
- [59] K. Madawinata, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1974.
- [60] R. Jentsch, Dissertation, Universität Göttingen 1973.
- [61] F. G. Bordwell, H. M. Andersen u. B. M. Pitt, J. Amer. Chem. Soc. 76, 1082 (1954); R. D. Schuetz u. R. L. Jakobs, J. Org. Chem. 26, 3467 (1961).
- [62] Über ein ähnliches Gleichgewicht zwischen cyclischem und offenketigem Anion bei 2-lithiierten 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazinen vgl.: A. I. Meyers u. H. W. Adickes, Tetrahedron Lett. 1969, 5151.
- [63] Das ursprüngliche Isomerenverhältnis kann durch doppelte Lithierung und Protonierung zugunsten von *cis*-(59a) auf ca. 3:1 verschoben werden; K.-H. Scheunemann, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1974.
- [64] I. Hagedorn, U. Eholzer u. A. Lüttringhaus, Chem. Ber. 93, 1584 (1960); I. Hagedorn u. E. Etling, Angew. Chem. 73, 26 (1961).
- [65] D. S. Matteson u. I. Bailey, J. Amer. Chem. Soc. 90, 3761 (1968).
- [66] U. Schöllkopf u. P. Böhme, Angew. Chem. 83, 490 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 491 (1971).
- [67] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 781 (1969).
- [68] M. J. S. Dewar, Angew. Chem. 83, 859 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 761 (1971).
- [69] U. Schöllkopf, I. Hoppe u. K.-H. Scheunemann, unveröffentlicht.
- [70] Übersichten: J. Bouagy u. R. Thomas, Chem. Rev. 74, 87 (1974); U. Schöllkopf, Angew. Chem. 71, 260 (1959); sowie [3b] und dort zit. frühere Übersichten.
- [71] Zu analogen Ringöffnungen vgl. [36]; sowie D. Hoppe, Angew. Chem. 85, 660 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 658 (1973).
- [72] P. Markusch, Dissertation, Universität Göttingen 1969.
- [73] U. Schöllkopf u. K. Hantke, unveröffentlicht; (71c) entsteht in der angegebenen Konfiguration; G. Haffer, Berlin, persönliche Mitteilung.
- [74] Übersicht: H. E. Carter, Org. React. 3, 198 (1946).
- [75] T.-P. Dang u. H. B. Kagan, Chem. Commun. 1971, 481; H. P. Kagan u. T.-P. Dang, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972); W. S. Knowles, M. J. Sabacky u. B. D. Vineyard, ibid. 94, 10 (1972).
- [76] U. Schöllkopf, R. Harms u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973, 611.
- [77] U. Schöllkopf u. R. Meyer, Angew. Chem., im Druck.
- [78] U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Angew. Chem. 85, 1102 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 1006 (1973).
- [79] A. K. Bose, G. Spiegelman u. M. S. Manhas, J. Amer. Chem. Soc. 90, 4506 (1968).
- [80] A. J. Brink, J. Coetzer, A. Jordaan u. G. J. Lourens, Tetrahedron Lett. 1972, 5353; A. J. Brink u. A. Jordaan, Carbohyd. Res. 34, 1 (1974).
- [81] H. Böhme u. G. Fuchs, Chem. Ber. 103, 2775 (1970).
- [82] T. Olijnsma, J. B. F. N. Engberts u. J. Strating, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 91, 209 (1972).
- [83] U. Schöllkopf u. R. Schröder, Angew. Chem. 85, 402 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 407 (1973).
- [84] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, Synth. Commun. 2, 281 (1972).
- [85] Zur Kennzeichnung der relativen Konfiguration ist nur ein Enantiomer dargestellt.
- [86] Übersicht: J. A. Frump, Chem. Rev. 71, 483 (1971).
- [87] D. Hoppe u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 84, 435 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 432 (1972).
- [88] M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto u. K. Okumura, Chem. Ind. (London) 1973, 228.
- [89] Y. Hartleben, Gronau, persönliche Mitteilung.
- [90] R. Damico u. J. M. Nicholson, J. Org. Chem. 38, 3057 (1973).
- [91] U. Schöllkopf u. D. Hoppe, Angew. Chem. 82, 483 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 459 (1970).
- [92] Vgl. auch: A. I. Meyers u. E. W. Collington, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6676 (1970).
- [93] H.-H. Hausberg, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1973.
- [94] F. Becke u. P. Päßler, Liebigs Ann. Chem. 735, 27 (1970).
- [95] W. Jung, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1974.
- [96] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1974, 163.
- [97] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1974, 167.
- [98] I. Hagedorn u. E. Etling, Angew. Chem. 73, 26 (1961).
- [99] R. Schröder, Dissertation, Universität Göttingen 1972.
- [100] U. Schöllkopf u. R. Schröder, Angew. Chem. 83, 358 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 333 (1971).
- [101] E. Eilers, Dissertation, Universität Göttingen 1974.
- [102] D. Marquarding u. I. Ugi, unveröffentlicht, zit. in [4], S. 237.
- [103] U. Schöllkopf, R. Schröder, D. Hoppe u. R. Jentsch, unveröffentlicht.
- [104] Auch die Dehydratisierung von Formylamino-malonsäurediäthylester liefert das 5-Alkoxy-oxazol; F. Gerhart, unveröffentlicht.
- [105] Es ist erstaunlich, daß die Ester (125) unter den alkalischen Reaktionsbedingungen nicht wenigstens teilweise cyclisieren, da α -Isocyanophenylsäureäthylester schon beim Destillieren überwiegend 5-Äthoxy-4-phenyl-oxazol ergab; D. Hoppe, unveröffentlicht.
- [106] P. Böhme, Dissertation, Universität Göttingen 1974.
- [107] E. Eilers, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1970.
- [108] A. M. van Leusen u. O. H. Oldenziel, Tetrahedron Lett. 1972, 2373.
- [109] O. H. Oldenziel u. A. M. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1972, 2777.
- [110] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön u. G. Stoppe, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961).
- [111] P.-H. Porsch, Dissertation, Universität Göttingen 1973.
- [112] Übersichten: H. Gilman u. J. W. Morton, Org. React. 8, 290 (1954); R. G. Jones u. H. Gilman, ibid. 6, 358 (1951).
- [113] W. Vaalburg, J. Strating, M. G. Wolfring u. H. Wynberg, Synth. Commun. 2, 423 (1972).
- [114] D. Hoppe, unveröffentlicht.
- [115] G. Gokel, P. Hoffmann, H. Kleimann, H. Klusacek, G. Lüdke, D. Marquarding u. I. Ugi in [4], S. 205.
- [116] Übersicht: H. O. House, [56], S. 595.
- [117] U. Schöllkopf u. K. Hantke, Angew. Chem. 82, 932 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 896 (1970).
- [118] U. Schöllkopf u. K. Hantke, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1571.
- [119] U. Schöllkopf u. P.-H. Porsch, Angew. Chem. 84, 478 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 429 (1972).
- [120] U. Schöllkopf u. P.-H. Porsch, Chem. Ber. 106, 3382 (1973).
- [121] K. Hantke, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1971.
- [122] D. Stafforst, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1971.
- [123] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom u. D. van Leusen, Tetrahedron Lett. 1972, 5337.
- [124] J. E. Baldwin, F. J. Urban, R. D. G. Cooper u. F. L. Jase, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2401 (1973); G. A. Koppel u. R. E. Koehler, ibid. 95, 2403 (1973); R. A. Firestone u. B. G. Christensen, J. Org. Chem. 38, 1436 (1973); W. A. Slusarchyk, H. E. Applegate, P. Funke, W. Koster, M. S. Puar, M. Young u. J. E. Dolfini, ibid. 38, 943 (1973).
- [125] P. H. Bentley u. J. P. Clayton, J. C. S. Chem. Comm. 1974, 278.
- [126] W. A. Spitzner u. T. Goodson, Tetrahedron Lett. 1973, 273.
- [127] Wie kürzlich berichtet, ist (+)-(S)-1-Isocyan-2,2-diphenyl-cyclopropyl-lithium unterhalb von -50°C konfigurativer stabil. Daraus folgt, daß eine

- Mesomerie-Stabilisierung durch die Isocyan-Gruppe keine Rolle spielt; vgl.: H. M. Walborsky u. M. P. Periasamy, J. Amer. Chem. Soc. 96, 3711 (1974). Anmerkungen bei der Korrektur (21. November 1974):
- [128] Inzwischen wurde als erstes Vinylisocyanid (63) *E/Z*- β -Styrylisocyanid (63a) mit n-Butyllithium in Tetrahydrofuran/n-Pentan/Aether bei -110°C α -metalliert (nachgewiesen durch Abfangen mit Methyljodid, Trimethylchlorosilan, Kohlendioxid und Carbonylverbindungen); D. Stafforst, Dissertation, Universität Göttingen, voraussichtlich 1975.
- [129] 3- und 4-Pyridyl-methylisocyanid werden durch Kalium-tert.-butanolat in Tetrahydrofuran bei -70°C metalliert. Die Umsetzung mit Carbonylverbindungen (bei -70°C) ergibt Oxazoline vom Typ (59), welche mit

überschüssiger Base bei 0°C Ringöffnung zu *N*-(1-(3-Pyridyl-1-alkenyl)]formamiden (bzw. den 4-Pyridyl-Derivaten) (71), 3- bzw. 4-Pyridyl statt CO_2R , erleiden. Die Sequenz mit anschließender saurer Hydrolyse von (71) erlaubt die Eintopf-Synthese von 3- und 4-Pyridyl-alkyl- oder -aryl-ketonen vom Typ (76), 3- oder 4-Pyridyl statt CO_2R , mit 60-80% Ausbeute; U. Schölkopf, E. Eilers u. K. Hantke, unveröffentlicht.

[130] Vgl. dazu auch: M. Suzuki, M. Miyoshi u. K. Matsumoto, J. Org. Chem. 39, 1980 (1974).

[131] Über eine Synthese von 3-Amino-4-hydroxycumarinen aus (15) über Oxazole berichten: K. Matsumoto, M. Suzuki, M. Miyoshi u. K. Okumura, Synthesis 1974, 500.

ZUSCHRIFTEN

Innerkristallines Reaktionsvermögen der Phyllodikieselsäure ($\text{H}_2\text{Si}_2\text{O}_5$) _{∞}

Von Gerhard Lagaly, K. Beneke, P. Dietz und Armin Weiss^[*]

Die Charakterisierung fester Kieselsäuren ist im allgemeinen schwierig: Häufig sind die $\geqslant\text{Si}-\text{OH}$ -Gruppen thermisch wenig stabil, so daß bereits bei schwachem Erwärmen die Struktur durch Kondensation zu Siloxangruppen $\geqslant\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\leqslant$ verändert wird. Ihre Acidität ist gering; bei Versuchen zur quantitativen Bestimmung in wässrigem Milieu läßt sich eine Siloxan-Spaltung nicht sicher ausschließen, und viele Reagentien sprechen auf $\geqslant\text{Si}-\text{OH}$ -Gruppen bei etwas dichterer Packung nicht mehr quantitativ an.

Eine Ausnahme machen die kristallinen Phyllokieselsäuren, deren Schichtgitter charakteristische Intercalationskomplexe liefern. Am deutlichsten ausgeprägt ist diese Eigenschaft bei der natürlichen und synthetischen Kieselsäure „H-Magadiit“ ($\text{H}_2\text{Si}_{14}\text{O}_{29} \cdot 5.4\text{H}_2\text{O}$)^[1].

Wir berichten im folgenden über die „Phyllodikieselsäure“ ($\text{H}_2\text{Si}_2\text{O}_5$) _{∞} . Nach den Röntgenogrammen sind drei Formen zu unterscheiden^[2-5], von denen wir vor allem Form II untersucht haben. Sie entsteht aus pulverförmigem α - $\text{Na}_2\text{Si}_2\text{O}_5$ bei Einwirkung von 80proz. Schwefelsäure unter Eiskühlung^[2].

Aus dem relativ scharfen Pulverdiagramm der Form II ergeben sich nach Verfeinerung die Achsen (vgl. ^[3]) $a_0 = 5.64$, $b_0 = 14.63$ und $c_0 = 29.71\text{ \AA}$. SiO_4 -Tetraeder sind wie in den Tonmineralen so zu Schichten verknüpft, daß zwölfgliedrige Siloxanringe entstehen^[3]. Im Gegensatz zu den „Tetraederschichten“ in den Tonmineralen ragen aber hier die freien Tetraederspitzen ($\geqslant\text{Si}-\text{OH}$ -Gruppen) abwechselnd nach oben und unten aus der Schicht heraus. Die Schichten der freien Säure sind stark gefaltet; Schichtabstand $d_L = b/2 = 7.3\text{ \AA}$.

Im Vergleich mit H-Magadiit sind die Phyllodikieselsäuren wesentlich reaktionsträger. Sie reagieren mit Formamid, Acetamid, Harnstoff, Pyridin, Pyridin-N-oxid und deren Methyl- oder Äthyl-derivaten nicht direkt zu Intercalationskomplexen. Bei der Umsetzung mit stärkeren Basen läßt sich nicht sicher entscheiden, ob einfache Intercalationskomplexe oder in einer Säure-Base-Reaktion neue Silicate unter Erhaltung der Schichtstruktur gebildet werden. So wird z. B. durch Einwirkung wässriger Hydrazinlösungen d_L in Abhängigkeit ihres Wassergehalts von 7.3 \AA auf $9.8-10.5\text{ \AA}$ vergrößert (Tabelle 1). Die Zunahme des Schichtabstands ist von gleicher Größenordnung wie beim Kaolinit (von 7.1_5 auf 10.4 \AA)^[6]. Beim Auswaschen mit Wasser erhält man die Phyllodikieselsäure

zurück. Methylhydrazin ($\text{pK}_B = 7.9$) erhöht den Schichtabstand auf 10.0 \AA , mit *N,N'*-Dimethylhydrazin ($\text{pK}_B = 7.5$) findet keine Reaktion statt. Dies macht deutlich, daß die Basenstärke allein nicht ausschlaggebend ist, sondern sterische Effekte eine wesentliche Rolle spielen.

Tabelle 1. Schichtabstände d_L und Herstellungsbedingungen von Intercalationsverbindungen der Phyllodikieselsäure ($\text{H}_2\text{Si}_2\text{O}_5$) _{∞} .

Zwischenschicht-verbindung	$d_L [\text{\AA}]$	Herstellung	pK_B [a]
N_2H_4	10.5	direkte Umsetzung mit	
	10.1 ₅	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$	
	10.0	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
	9.9	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	
	9.8	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	
	9.8	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	
$\text{N}_2\text{H}_5\text{CH}_3$	10.0	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 50\text{H}_2\text{O}$	5.8
		Methylhydrazin	7.9
NH ₃	9.8	direkte Umsetzung mit	
	10.0	Ammoniak (1 N, [a])	4.8
	10.9	Methylamin (40 %, [a])	3.3
	11.0	Äthylamin (33 %, [a])	3.2
Piperazin		Piperazin (ges., [a])	4.2
Piperidin	11.6	durch Verdrängung von	
	13.4	Äthylamin	2.9
	18.3	Butyl- oder Hexylamin	8.7
		Äthyl-, Butyl- oder	3.7
Anilin	22.0	Hexylamin	
		Butylamin	9.4

[a] Wässrige Lösung

Wässriges NH₃, Methylamin sowie Äthylamin reagieren unter Aufweitung des Schichtabstandes auf 9.8 , 10.0 bzw. 10.9 \AA . Längerkettige Amine lassen sich hingegen nicht direkt umsetzen. Läßt man allerdings auf die Äthylaminverbindung einen Überschuß von Propylamin einwirken, so wird das Äthylamin aus dem Schichtzwischenraum verdrängt, und es bildet sich die Propylaminverbindung; der Schichtabstand wächst dabei von 10.9 auf 17.1 \AA . Analog kann aus der Propylamin- die Butylaminverbindung und aus dieser die Pentylaminverbindung etc. hergestellt werden („proping open“^[7]). Die Verdrängungsreaktionen sind umkehrbar.

Abbildung 1 gibt die Schichtabstände der n-Alkylaminverbindungen mit $n=1$ bis 18 C-Atomen in der Alkylkette an. Sie nehmen für $n > 2$ nahezu linear mit der Kettenlänge zu. Die mittlere Schichtabstandszunahme beträgt $2.8\text{ \AA}/\text{CH}_2$. Dieser Wert ist deutlich höher als der Maximalwert 2.5 \AA , den man für eine bimolekulare Anordnung von Alkylaminmolekülen im Schichtzwischenraum erwartet, wenn ihre Längsachsen senkrecht zu den Silicatschichten ausgerichtet sind. Offenbar ist dies bei den Alkylamin-Komplexen der Phyllodikieselsäure nicht der Fall. Vielmehr ist anzunehmen, daß die Ketten gegen

[*] Prof. Dr. G. Lagaly und K. Beneke
Institut für Anorganische Chemie der Universität
23 Kiel, Olshausenstraße 40-60
Prof. Dr. A. Weiss und Dipl.-Chem. P. Dietz
Institut für Anorganische Chemie der Universität
8 München 2, Meiserstraße 1-3