

# ANGEWANDTE CHEMIE

103. Jahrgang 1991

Heft 8

Seite 907–1066

## Die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung – Mechanismus und präparative Anwendung \*\*

Von Christoph Rüchardt\*, Michael Meier, Klaus Haaf, Joachim Pakusch,  
Erwin K. A. Wolber und Barbara Müller

*Professor Horst Prinzbach zum 60. Geburtstag gewidmet*

Bis vor kurzem war die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung hauptsächlich als Beispiel für eine unimolekular verlaufende Gasphasenreaktion bekannt und nur für einfache Systeme kinetisch untersucht. Kinetikstudien in Lösung wurden erst möglich, als man eine überlagerte, zum gleichen Produkt führende Radikalkette erkannte und diese inhibieren konnte. Die Geschwindigkeit der Isomerisierung erwies sich als kaum von der Struktur und von Substituenten abhängig. Allenfalls starke sterische Hinderung in drei Dimensionen wie in tris- $\alpha$ -substituierten Triptycylisocyaniden führt zu einer deutlichen Erhöhung der Aktivierungsenthalpie. Die Ergebnisse lassen sich mit einem rein sigmatropen Mechanismus deuten und sind damit in Einklang mit Voraussagen aus ab-initio-Rechnungen. Auch präparativ lässt sich diese Umlagerung inzwischen nutzen. Bei der Blitzpyrolyse sind die Ausbeuten an Cyanid nahezu quantitativ. Allylisocyanide reagieren ohne Allylisomerisierung und optisch aktive Isocyanide unter vollständiger Retention. Die Umlagerung kann sowohl Bestandteil wirtschaftlich interessanter Synthesen, z. B. der Entzündungshemmer Ibuprofen und (S)-Naproxen, sein als auch beim Aufbau optisch aktiver  $\beta$ -Acyloxycyanide, die nützliche Synthesebausteine sind, aus optisch aktiven  $\alpha$ -Aminosäuren helfen.

### 1. Einleitung

Obwohl man organische Isocyanide **1** schon seit der Mitte des letzten Jahrhunderts vor allem wegen ihres penetranten Geruchs bei der vergeblichen Synthese von Cyaniden **2** aus Alkylhalogeniden und Silbercyanid kannte<sup>[1]</sup>, ist die Aufklärung ihrer Struktur<sup>[1]</sup> erst dank der modernen spektroskopischen

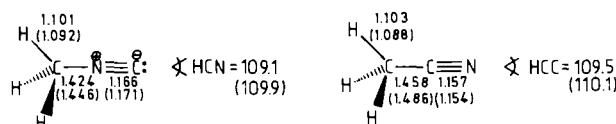


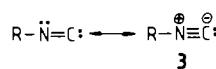
Abb. 1. Bindungsängen [Å] und -winkel [°] von Methylisocyanid [3a] und Acetonitril [3b], bestimmt durch Mikrowellenspektroskopie [3] (Werte ohne Klammern) sowie MINDO- oder ab-initio-Rechnungen [2] (Werte in Klammern).



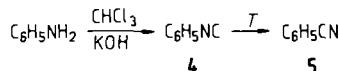
[\*] Prof. Dr. C. Rüchardt, Dr. M. Meier, Dr. K. Haaf, Dr. J. Pakusch,  
Dipl.-Chem. E. K. A. Wolber, Dipl.-Chem. B. Müller  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Albertstraße 21, W-7800 Freiburg

[\*\*] Neben dieser IUPAC-Bezeichnung findet man in der Literatur häufig auch den Ausdruck Isonitril-Nitril-Umlagerung. Nomenklaturbeispiel: Acetonitril  $\rightleftharpoons$  Methylisocyanid  $\rightleftharpoons$  Ethansäurennitril.

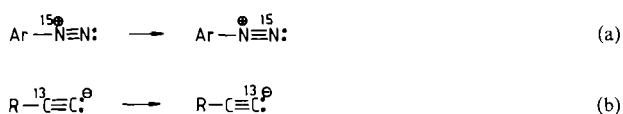
schen Methoden gelungen. Hückel-, MINDO- und schließlich ab-initio-MO-Studien<sup>[2]</sup> führten zur Klärung der Bindungsverhältnisse. Die Ergebnisse für Methylisocyanid finden sich in Abbildung 1; sie sprechen formal für eine Formulierung als Resonanzhybrid **3**.



Während die Chemie der Isocyanide eigentlich erst seit der Entwicklung praktikabler Syntheseverfahren, insbesondere der Dehydratisierung von Formamiden durch *Ugi* et al.<sup>[4]</sup>, einen Aufschwung nahm, hat die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung eine bis ins letzte Jahrhundert zurückgehende Geschichte<sup>[5]</sup>; dabei blieb die präparative Anwendung dieser Reaktion allerdings weitgehend ausgespart<sup>[7]</sup>. 1873 stellte *Weith* fest<sup>[8]</sup>, daß das aus Anilin,  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{KOH}$  entstehende, unangenehm riechende Phenylisocyanid **4** beim Erhitzen in das schwach riechende Phenylcyanid **5** übergeht.



Die Reaktion wurde schon frühzeitig den bekannten 1,2-Umlagerungen wie der Wagner-Meerwein-, der Beckmann-, der Curtius- und der Criegee-Umlagerung zur Seite gestellt<sup>[9, 10]</sup>; neuerdings wird auch die Analogie zur Lewis-Zollinger-Isotopomerisierung der zu den Isocyaniden isoelektronischen aromatischen Diazonium-Ionen bei der Phenolverkochung<sup>[15]</sup> [Gl. (a)] und zur entsprechenden thermischen Umlagerung von Acetyleniden<sup>[15]</sup> [Gl. (b)] betont.



## 2. Reaktionsmechanismus und Übergangszustand

Schon früh stellte sich – insbesondere für den Vergleich mit den bekannten 1,2-Sextett-Umlagerungen – die Frage nach dem Übergangszustand der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung, die sich gut an den zwei Extremformulierungen 6 und 7 (Abb. 2) diskutieren lässt.

Umfassende Arbeiten der Schule von *B. S. Rabinowitch* in den sechziger Jahren<sup>[5]</sup> nutzten die thermische Umlagerung von Methylisocyanid und später Ethylisocyanid zur Prüfung der RRKM-Theorie<sup>[6]</sup> der Kinetik unimolekularer Gasphasenreaktionen. Die Umlagerung hat sich als für diesen Zweck ideale Gasphasenreaktion erster Ordnung erwiesen, da sie quantitativ, unkatalysiert und homogen verläuft. Die Kinetik wurde über einen großen Druck- und Temperaturbereich gemessen, und die charakteristische Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit, d. h. das Ansteigen der Aktivie-

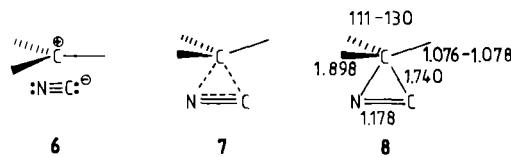


Abb. 2. Strukturvorschläge für den Übergangszustand der Umlagerung von Methylisocyanid in Acetonitril. **6**: ein hypovalentes (carbeniumartiges) C-Atom wandert; **7**: ein hypervalentes fünfbindiges (carboniumartiges) C-Atom wandert; **8**: Ergebnisse von ab-initio-Rechnungen [11]; Bindungslängen in Å, Winkel in °.

rungsenthalpie, bei zunehmendem Druck wurde mit der RRKM-Theorie verifiziert. Dabei mußte ein dreigliedriger sigmatroper Übergangszustand entsprechend 7 mit definierten geometrischen Parametern zugrunde gelegt werden. Die Übereinstimmung von Theorie und Experiment wurde durch die Messung kinetischer Isotopeneffekte<sup>[5]</sup>, kinetische Schock-Rohr-Experimente<sup>[5]</sup> und das Studium thermischer Explosionsen<sup>[12]</sup> bestätigt. Unabhängig von den Annahmen der kinetischen Gastheorie berechneten H. F. Schaefer III et al. den Übergangszustand der Umlagerung von Methylisocyanid mit ab-initio-Methoden und nutzten dabei die Gradiententechnik zur Geometrieoptimierung<sup>[11]</sup>. Der berechnete Übergangszustand 8 ist mit den Befunden von Rabinovitch et al. vereinbar, unterscheidet sich aber in einzelnen Bindungslängen und -winkeln deutlich.

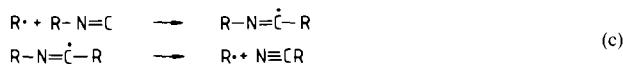
An den Strukturparametern für Methylisocyanid und Methylcyanid (Acetonitril) (siehe Abb. 1) sowie für den Übergangszustand der Isomerisierung nach ab-initio-Rechnungen, 8<sup>[2, 11]</sup>, fällt auf, daß die wandernde Methylgruppe während der ganzen Umlagerung die H-C-H-Bindungswinkel von 109° beibehält und daß die N-C-Dreifachbindung im Übergangszustand nur um 1% elongiert ist. Die von Schaefer III et al. errechnete Aktivierungsenthalpie ( $E_a = 40.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ )<sup>[11]</sup> stimmt mit dem experimentell gemessenen Wert  $E_a = 38.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[13]</sup> relativ gut überein. Die Rechnungen<sup>[11]</sup> sagen außerdem aus, daß im Übergangszustand der Umlagerung keine Ladungstrennung eintritt, dieser also weitgehend Struktur 7 und nicht Struktur 6 entspricht.

Die Prüfung dieser Voraussagen durch Kinetikstudien zur Abhängigkeit der Reaktivität von der Struktur der Iso-cyanide stieß anfangs auf Schwierigkeiten<sup>[14]</sup>. Die Durchführung der Versuche *in Lösung* in Glasampullen lieferte in vielen Fällen nichtreproduzierbare, von der Konzentration, dem Solvens und der Sorgfalt des Entgasens abhängige Ergebnisse, stark negative Aktivierungsentropien, höhere als erste Reaktionsordnungen und in einer Nebenreaktion ent-

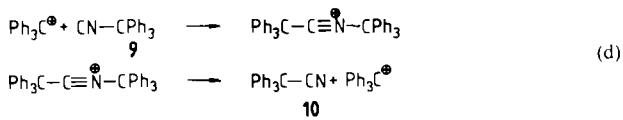


Christoph Rüchardt wurde 1929 in München geboren. Er studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität München und der University of Georgia in Athens Chemie mit den Abschlüssen MSc (1952) und Diplom-Chemiker (1954) und promovierte 1956 bei R. Huisgen. 1957–1959 arbeitete er als Postdoktorand an der Harvard University bei P. D. Bartlett und am California Institute of Technology bei J. D. Roberts. Nach seiner Habilitation in München 1963 folgte er 1968 dem Ruf auf einen Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität Münster. 1972 wurde er an die Universität Freiburg berufen, deren Rektor er seit 1987 ist. Rüchardt ist Mitglied der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Seine Hauptarbeitsgebiete sind Reaktionsmechanismen, die Radikalchemie sowie Fragen der Bindungsdissoziation und der Stereochemie.

standene Produkte. Es zeigte sich, daß der sigmatropen Umlagerung unter diesen Bedingungen eine zum gleichen Produkt führende Radikalalkette [Gl. (c)] überlagert ist<sup>[5, 15]</sup>, die vermutlich durch eine Autoxidation ausgelöst wird, weil sehr sorgfältiges Entgasen die Störphänomene beseitigt. Die beiden Kettenschritte, radikalische Addition an das Isocyanid und  $\beta$ -Spaltung, führen zum Cyanid.



Auch durch Zusatz von 1,1-Diphenylethen oder 3-Pyridylcyanid als Inhibitoren ließ sich die Radikalalkette unterdrücken<sup>[15, 16]</sup>. Die Umlagerung läuft unter diesen Bedingungen bei 200–220 °C in den meisten Fällen nahezu quantitativ und ungestört ab, so daß Kinetikmessungen in Lösung möglich wurden. Eine weitere in einigen Fällen störende Nebenreaktion trat bei der Isomerisierung von Triphenylmethylylisocyanid **9** zu Triphenylacetonitril **10** auf [Gl. (d)]<sup>[17]</sup>.



Vor allem bei der Katalyse durch Lewis-Säuren kann diese kationische Kettenreaktion<sup>[18]</sup> zu einer starken Beschleunigung der Isomerisierung führen. Als Kationenfänger zugegebenes Ethanol stabilisiert daher derartige Isocyanide<sup>[18]</sup>.

Die Isomerisierung von Cumylylisocyanid und von sterisch stark gehinderten *tert*-Alkylisocyaniden wird vermutlich ebenfalls durch diese kationische Nebenreaktion gestört.  $\beta$ -Eliminierung scheint dagegen in den seltensten Fällen zu konkurrieren, da meist nahezu quantitativ das Cyanid erhalten wird<sup>[7, 10]</sup>.

In einer ersten Kinetikstudie in Diglyme, allerdings ohne Zusatz von Inhibitoren, hatten Casanova et al.<sup>[19]</sup> festgestellt, daß sich Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und *tert*-Butylisocyanid – ähnlich wie bei der Curtius-Umlagerung<sup>[10]</sup> – kaum in der Reaktivität unterscheiden (Tabelle 1). Bei Beckmann-

Tabelle 1. Relative Reaktivitäten verschiedener Isocyanide R–NC in Diglyme bei 200 °C [19].

R	Me	Et	iPr	tBu	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<i>k</i> <sub>rel</sub>	5.6	7.8	2.6	1.0	20.6	18.2	23.8

und Criegee-Umlagerungen dagegen steigt die Geschwindigkeit in dieser Reihe der Substituentenvariation stark an, was auf eine Ladungstrennung im Übergangszustand (analog zu **6**) zurückgeführt wird<sup>[10]</sup>. Der leichte Reaktivitätsabfall bei *sek*- und *tert*-Alkylisocyaniden könnte auf einen hemmenden sterischen Effekt bei der Bildung des Dreiring-Übergangszustandes **7** zurückzuführen sein.

Daß im Übergangszustand keine Ladungstrennung auftritt, wurde auch durch den fehlenden Einfluß polarer Substituenten auf die Isomerisierung von Arylisocyaniden belegt (Tabelle 1).

Die glatte Isomerisierung von Cyclobutylisocyanid (ohne Bildung von Cyclopropylmethyl- oder 3-Butenylcyanid) wurde als weiteres Argument gegen einen Übergangszustand **6** gewertet<sup>[19]</sup>. Dies ist wenig überzeugend, da der Cyclobutylrest auch bei der Beckmann- und der Criegee-Umlagerung die 1,2-Wanderung unverändert übersteht. Auch die Feststellung, daß optisch aktives 2-Butylisocyanid unter *partieller* Retention der Konfiguration zum Cyanid isomerisiert<sup>[19]</sup>, ist nur ein schwaches mechanistisches Kriterium für die Struktur des Übergangszustandes, denn selbst bei der Beckmann- und der Criegee-Umlagerung erfolgt die Wanderung unter *vollständiger* Retention. Es besteht der Verdacht, daß unter den Bedingungen von Casanova et al.<sup>[19]</sup> die mit Racemisierung verbundene Radikalkettenreaktion [Gl. (c)] nicht vollständig unterbunden war.

Tabelle 2. Freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^*(250^{\circ}\text{C})$  [kcal mol<sup>-1</sup>] und Geschwindigkeitskonstanten  $10^4 k_1$  [s<sup>-1</sup>] bei 210 °C für Isocyanid-Cyanid-Umlagerungen in Hexadecan, Dodecan oder Mesitylen [10]; die Ausbeuten gelten für präparative Blitzpyrolyseversuche [7].

Verb.-Nr.	$\Delta G^*(250^{\circ}\text{C})$	$10^4 k_1$	Ausb. [%]	
<i><math>\alpha</math>-Verzweigung</i>				
11 <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -CH <sub>2</sub> -NC	36.4	2.95	98	
12 <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-NC	37.6	0.97	100 [a]	
13 <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -NC	39.2	0.18	92	
<i><math>\beta</math>-Verzweigung</i>				
14 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NC	37.8	0.86	96	
15 [(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH] <sub>2</sub> CH-NC	38.3	0.51	99	
<i><math>\alpha</math>-Substitution</i>				
16 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -NC	36.3	4.16	99	
17 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-NC	37.4	1.25	95	
18 <i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -NC	35.7	7.33	98	
19 <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -NC	36.5	3.04	96 [a]	
9 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C-NC	38.1	0.64	90	
20 CH <sub>3</sub> OOC-CH <sub>2</sub> -NC	36.9	2.22	97	
<i>Cyclische Strukturen</i>				
21 Cyclopropyl-NC	38.1	0.66	92	
22		exo: 39.5 endo: 39.8	0.11 0.12	97 95
<i>Brückenkopfsysteme</i> [10]				
23 1-Adamantyl-NC	39.0	0.22	98	
24 1-Bicyclo[2.2.2]octyl-NC	39.6	0.13	97	
25 1-Bicyclo[2.2.1]heptyl-NC	38.8	0.27	101 [a]	
26 3-Homoadamantyl-NC	38.8	0.23	100	
27 9,10-Dihydro-9-isocyano-9,10-[1',2']-benzenoanthracen [b]	44.1	0.001	96	
28 9,10-Dihydro-9-isocyano-1,4,5,8,13,16-hexamethyl-9,10-[1',2']-benzenoanthracen [b]	48.6	$4.11 \times 10^{-7}$	91 [a]	
<i>Aromatische Isocyanide</i>				
29		35.3	10.3	99 [a]
30		35.0	14.3	99 [a]
31		36.6	2.59	98 [a]
32 [20, 21]		38.4	0.28	98 [a]
33 [20]		35.2	11.8	91 [a]
34 [20]		36.0	6.48	96 [a]

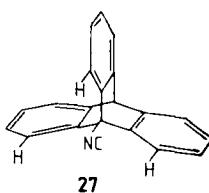
[a] In Lösung unter den Bedingungen der Kinetikstudien. [b] Benennung der Triptycenderivate nach Chemical Abstracts.

Neuere, breit angelegte Kinetikstudien<sup>[10, 20, 21]</sup> zur elektronischen und sterischen Beeinflussung der Reaktivität aliphatischer und aromatischer Isocyanide präzisieren die experimentellen Kriterien, die zur Definition der Struktur des Übergangszustandes der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung verfügbar sind (Tabelle 2). In Tabelle 2 wird die Aufspaltung von  $\Delta G^\ddagger$  in  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  nicht berücksichtigt (siehe hierzu<sup>[10, 20, 21]</sup>), weil der Wert von  $\Delta S^\ddagger$  in allen Fällen nahe bei 0 ( $\pm 3$ )  $\text{JK}^{-1} \text{mol}^{-1}$  liegt.

$\alpha$ -Verzweigung verlangsamt die Umlagerung wie erwartet, allerdings nur um den Faktor 16 (vgl. 11–13). Der geringe Effekt der  $\beta$ -Verzweigung insbesondere in 15 legt nahe, daß im Übergangszustand zwei sperrige  $\alpha$ -Substituenten nicht durch zusätzliche sterische Wechselwirkung interagieren, weil einer vor, der andere hinter der Ringebene angeordnet ist (siehe Abb. 2). Leider gelang es nicht, die Kinetik der Isomerisierung von  $(\text{BuCH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{NC}$  56 zu messen, weil laut Produktanalyse  $\beta$ -Eliminierung oder/und ionischer Kettenabbau hier stark stören<sup>[22]</sup>. Der geringe Einfluß der Verzweigung auf die Geschwindigkeit stützt insgesamt 7 als Übergangszustand stärker als 6, weil bei letzterem die Bindungswinkel am wandernden C-Atom größer sein sollten und daher Back-Strain-Effekte (darunter versteht man die Entlastung sterischer Abstoßung auf der Rückseite des Reaktanten aufgrund einer Vergrößerung der Bindungswinkel) wirksam werden müßten. In gleiche Richtung weisen die Befunde für die cyclischen Isocyanide 21 und 22.

Besonders signifikant gegen Ladungstrennung im Übergangszustand spricht der fehlende Einfluß von  $\alpha$ -Aryl- und  $\alpha$ -Carbomethoxygruppen auf die Reaktivität (vgl. 9, 18–20). Daß die Reaktivität von Triphenylmethylisocyanid 9 nur um einen Faktor <4 größer ist als die von 13 und der fehlende Substituenteneffekt (18, 19) können nur durch den hypervalenten Übergangszustand 7 mit fünfach koordiniertem, zu keiner weiteren Konjugation fähigem C-Atom interpretiert werden.

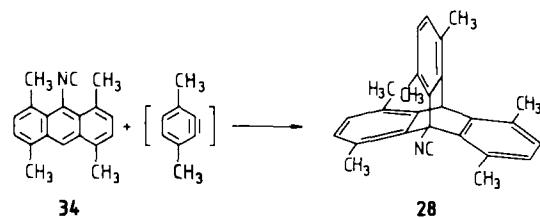
Die fehlende Veränderung der H-C-H-Winkel am wandernden C-Atom wird durch die Reaktivität der Brückenkopfisocyanide 23–27 völlig evident. Bis auf das Triptycylisocyanid 27 unterscheiden sie sich in ihren Umlagerungsge-



schwindigkeiten nicht signifikant vom offenkettigen Isocyanid 13. Damit handelt es sich um eine der ganz wenigen Reaktionen ohne Brückenkopfeffekt.

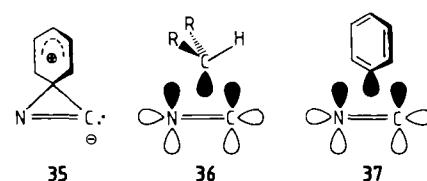
Die Sonderstellung von 27, das 200mal langsamer reagiert als die anderen Brückenkopfisocyanide, aber nur 600mal langsamer als Triphenylmethylisocyanid 9 kann nicht auf einen elektronischen Einfluß der Arylsubstituenten zurückzuführen sein. Vielmehr war als Ursache für die geringe Reaktivität die in drei Dimensionen wirksame sterische Hinderung durch die zur NC-Gruppe  $\beta$ -ständigen H-Atome im cyclischen Übergangszustand anzunehmen. Diese Vermutung ließ sich bestätigen, als die Umlagerung des Hexamethyllderivats 28 untersucht wurde.

Aus 1,4,5,8-Tetramethyl-9-anthrylisocyanid 34 ließ sich – allerdings nur in schlechter Ausbeute – das Hexamethyltritycylisocyanid 28 herstellen, das beim Erhitzen auf 250–300°C quantitativ zum entsprechenden Cyanid isomerisiert<sup>[23]</sup>. Für dieses in drei Dimensionen sterisch stark abge-



schirmte Isocyanid ist die freie Aktivierungsenthalpie zur Erreichung des Übergangszustandes der Isomerisierung 4.5  $\text{kcal mol}^{-1}$  höher als für 27<sup>[23b]</sup>. In der Temperatur, bei der die Halbwertszeit 1 h beträgt, unterscheiden sich die beiden Isocyanide um fast 60 K (303 bzw. 361°C), was die starke sterische Abstoßung der  $\beta$ -ständigen Methylgruppen im dreigliedrigen Ring des Übergangszustandes verdeutlicht. Thermochemische Rechnungen zeigen, daß die C-NC-Bindungsdissoziationsenergie aliphatischer Isocyanide von der Größenordnung 100  $\text{kcal mol}^{-1}$  ist<sup>[20, 23b]</sup>, so daß selbst bei 28, dem stabilsten aller bisher bekannten Isocyanide, ein Dissoziations-Rekombinations-Mechanismus als alternativer Isomerisierungsmechanismus ausscheidet.

Erstaunlich ist, daß aromatische Isocyanide nur wenig reaktiver sind als aliphatische (vgl. 29 und 11), polare Substituenten nur wenig Wirkung haben (siehe Tabellen 1 und 2) und die Einführung sperriger Gruppen in den *o*-Positionen von Phenylisocyanid 4 oder in den Positionen 1 und 8 von 9-Anthrylisocyanid 33 nur eine geringe Reaktivitätsniedrigung bewirkt (vgl. 30–32 bzw. 34). Ein phenoniumartiger Übergangszustand 35, wie er bei den meisten Sextett-Umlagerungen postuliert wird, verlangt Ladungstrennung und scheidet daher aus.

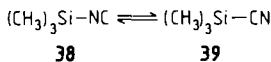


Sowohl in der aliphatischen als auch in der aromatischen Reihe wird demnach ein hypervalenter Dreizentrenübergangszustand, 36 bzw. 37, durchlaufen, dessen Vorteil unter anderem ist, daß Ladungstrennung vermieden wird. Im aliphatischen Fall (36) nehmen die beiden Reste R Positionen minimaler sterischer Wechselwirkung mit der NC-Gruppe ein, wenn sie auf Lücke stehen. Im aromatischen Fall (37) ist die bevorzugte Konformation die orthogonale Anordnung von Dreiring und aromatischem Ring. Andernfalls müßten *ortho*-Substituenten zu stärkerer sterisch bedingter Erniedrigung der Reaktivität führen, wie es am Hexamethyltritycylisocyanid 28 zu erkennen ist. Der Effekt von zwei *o*-*tert*-Butylgruppen in 32 ist dagegen erstaunlich klein. Daß die aromatischen Isocyanide reaktiver als die aliphatischen sind, obwohl sie im Aktivierungsprozeß Konjugationsenergie verlieren, erklärt sich wahrscheinlich durch die geringeren steri-

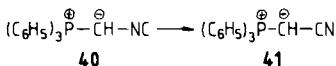
schen Wechselwirkungen im Übergangszustand der aromatischen Isocyanide. Ein weiterer Vorteil des sigmatropen Reaktionspfades über **37** dürfte sein, daß das aromatische  $\pi$ -System weitgehend ungestört bleibt.

Auch in ihren Isomerisierungswärmen unterscheiden sich aliphatische und aromatische Isocyanide kaum. Neuere experimentelle Ergebnisse<sup>[24]</sup> für Mesitylisocyanid **30** ( $\Delta H_{\text{Isom.}} = -19.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), 1-Adamantylisocyanid **23** ( $-19.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und 1-Norbornylisocyanid **25** ( $-21.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) stimmen mit älteren Werten für Methylisocyanid ( $-23.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und Ethylisocyanid ( $-21.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), die in Experimenten zur kontrollierten thermischen Explosion erhalten worden waren<sup>[25]</sup>, gut überein. Offenbar sind die Konjugationsenergien von Cyanid- und Isocyanidgruppe mit einem aromatischen Ringsystem sehr ähnlich.

Insgesamt zeichnet sich die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung aliphatischer und aromatischer Isocyanide durch einen erstaunlich geringen Einfluß der Struktur auf die Reaktivität aus. Fast alle Verbindungen in Tabelle 2 reagieren zwischen 210 und 250°C mit  $\tau_{1/2} = 1 \text{ h}$  nahezu quantitativ unter den besonderen Bedingungen der Kinetikstudien in Lösung (Inhibitor-Zusatz, Entgasen). Dies scheint aber nicht für Isocyanidgruppen an Heteroatomen wie in Trimethylsilylisocyanid **38** zu gelten, von dem berichtet wird, daß es bereits bei Raumtemperatur mit dem Cyanid **39** im Gleichgewicht steht<sup>[26]</sup>.



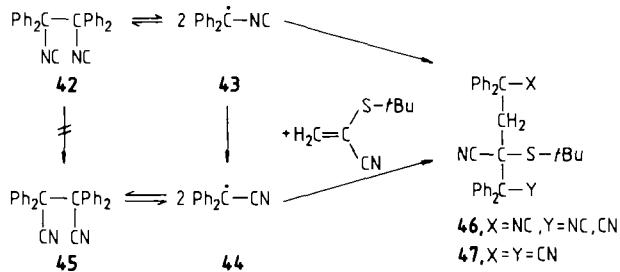
Auch Isocyanidgruppen an carbanionischen oder radikalischen C-Atomen scheinen schneller zu isomerisieren. Die Isomerisierungsenthalpien von Isocyanmethanid und dem Isocyanmethylradikal wurden aus thermochemischen Daten zu  $-25.5$  bzw.  $-14.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  abgeschätzt<sup>[20, 27]</sup>.  $\alpha$ -Lithiierte Isocyanide sind wichtige metallorganische Intermediate, die sich bei Raumtemperatur handhaben lassen<sup>[1, 28]</sup>. Bei 70°C<sup>[29]</sup> jedoch isomerisiert beispielsweise Phosphorylid **40** mit einem  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden ähnlichen Strukturelement zum Ylid **41**.



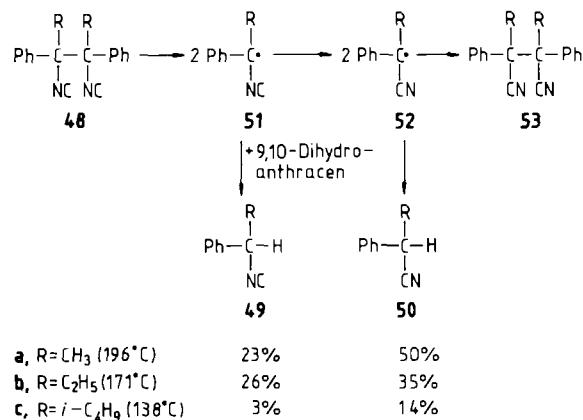
Die Isomerisierung von  $\alpha$ -Isocyanalkylradikalen wurde jüngst in einem kinetischen Konkurrenzsystem studiert<sup>[20]</sup>. Hinweise auf diese Isomerisierung hatten bereits *U. Schöllkopf* et al. gefunden<sup>[30]</sup>; sie waren aber nicht in der Lage, eine verlässliche mechanistische Interpretation zu geben.

Beim Erhitzen des Diisocyanids **42** auf 60°C erhält man 38% Tetraphenylbernsteinsäuredinitril **45** neben vier nicht charakterisierten Nebenprodukten (Dünnschichtchromatographie). Da die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung weitgehend unabhängig von der Struktur erst bei 200°C eintritt, sprechen diese Ergebnisse für eine Isomerisierung über die homolytische Spaltung der C-C-Bindung von **42** zu  $\alpha$ -Isocyanidphenylmethylradikalen **43**, die schon bei 60°C zu  $\alpha$ -Cyanidphenylmethylradikalen **44** isomerisieren. Diese stehen unter den Reaktionsbedingungen bekanntlich mit **45** im

Gleichgewicht<sup>[31]</sup>. Da Isocyangruppen Alkylradikale schlechter stabilisieren als Cyangruppen (Resonanzenthalpie  $H_r = 2.5 \pm 0.7$  bzw.  $4.1 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ )<sup>[20]</sup>, sollte die Isomerisierung **43** → **44** in ihrer Richtung eindeutig sein. Erhitzt man **42** im ESR-Spektrometer, so mißt man zunächst ein **43** zuzuordnendes Spektrum, das schließlich vollständig in das von **44** übergeht.



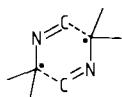
Führt man die Thermolyse von **42** in Gegenwart von  $\alpha$ -*(tert*-Butylmercapto)acrylnitril (25facher Überschuß) durch, so isolierte man in 97% Ausbeute die Addukte **46** und **47**. Entsprechend erhielt man bei der Thermolyse der 1,2-Diisocyanide **48a-c** (in Gegenwart von 9,10-Dihydroanthracen als H-Donor) die H-Absangprodukte **49** und **50** der nichtisomeren bzw. isomeren Radikale **51** bzw. **52**. In Abwesenheit von 9,10-Dihydroanthracen entsteht **53**. Da sich



**49a** unter den Reaktionsbedingungen langsam in **50a** umlager, ließ sich das Konkurrenzsystem in diesem am wenigsten durch Nebenreaktion gestörten Beispiel leider nicht quantitativ auswerten. Die unterschiedlichen Ausbeuteverhältnisse **49:50** lassen sich teilweise verstehen, wenn man berücksichtigt, daß die Radikale **51** bei niedriger Temperatur nicht so schnell abgefangen werden, so daß das Verhältnis **52:51** steigen kann, aber auch die Ausbeute-mindernden Nebenreaktionen von **51** zunehmen. Aus unabhängigen Versuchen ist bekannt, daß die Radikale **52** weniger zu Nebenreaktionen neigen. Die geschilderten Abfangversuche belegen zugleich, daß freie Radikale **51** schon bei relativ niedrigen Temperaturen während ihrer systembedingten kurzen Lebensdauer isomerisieren können. Die Geschwindigkeit der Isomerisierung ist demnach bei Radikalen beachtlich höher als bei gesättigten Isocyaniden.

Schwerer zu verstehen ist die Beobachtung, daß schon bei der Synthese der Isocyanide **48** durch Oxidation der lithiierten

ten Isocyanide **49** bei  $-70^{\circ}\text{C}$  mit 2,3-Dibrom-2,3-dimethylbutan neben dem gewünschten Isocyanid **48** auch das entsprechende Cyanid **53** entsteht. Es könnte sein, daß die Dimerisierung der Organometall-Aggregate über komplexe Mechanismen mit neuen Isomerisierungsmöglichkeiten ablaufen, z. B. formal über die Rekombination von Radikalen und „Carbanionen“ zu Dimer-Radikal-anionen<sup>[32]</sup>. Nach ei-

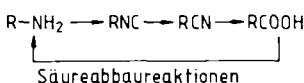


Schema 1. Mögliche Erklärung für die Bildung von **53** bei der Synthese von **48** aus **49**.

nem Vorschlag von *Kehne*<sup>[30]</sup> könnte aber auch die Radikal-dimerisierung von **51** von Umlagerung begleitet sein (Schema 1). Dies würde erklären, warum bei der Synthese der Isocyanide **48** nur die 1,2-Dicyanide **53**, nie aber gemischte Dimere auftraten.

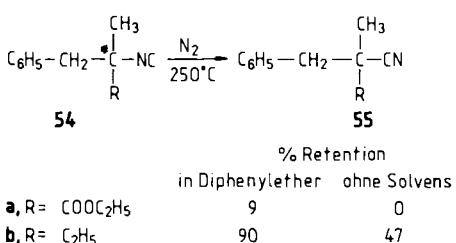
### 3. Präparative Anwendung

Welches ist die Ursache, daß die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung bis vor kurzem<sup>[7]</sup> keinen Eingang in den Methodenschatz des präparativ arbeitenden Chemikers gefunden hat? Schließlich handelt es sich um eine Reaktion zur Kettenverlängerung und um die Umkehr der viel genutzten Abbaureaktionen vom Typ der Curtius-, Hoffmann- und Lossen-Reaktion (Schema 2).



Schema 2. Isocyanid-Cyanid-Umlagerung als Umkehr gängiger Abbaureaktionen.

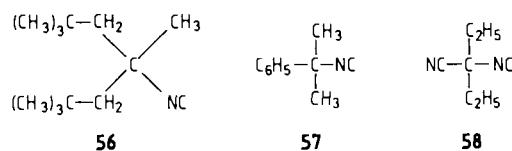
Ein Grund liegt sicherlich in der lange Zeit schlechten präparativen Zugänglichkeit der Isocyanide<sup>[4]</sup>, ein anderer in den hohen Reaktionstemperaturen von über  $200^{\circ}\text{C}$ , die hochsiedende Lösungsmittel verlangen, was bei der Aufarbeitung oft zu Trennproblemen führt. Schließlich zeigten Arbeiten von *Yamada* et al.<sup>[33]</sup>, daß unter diesen Arbeitsbedingungen aus optisch aktiven Aminen nur Cyanide weitgehend ohne optische Aktivität entstehen. Hierfür konnte nicht ausschließlich eine basenkatalysierte Racemisierung der Cyanide ursächlich sein, weil auch *tert*-Alkylisocyanide wie **54** zu partiell racemisierten Cyaniden (**55**) reagierten. So lieferten die Isocyanide **54a** und **54b** nach Umlagerung **55a** bzw. **55b**



in über 75 % Ausbeute, aber mit hohem Verlust an optischer Aktivität<sup>[33]</sup>.

Den Schlüssel zum Verständnis und zur Überwindung dieses präparativen Nachteils lieferte uns die Beobachtung, daß beim Arbeiten in Lösung stets eine höhere optische Ausbeute erzielt wird als bei Versuchen ohne Solvens. Dies führte zu der Vermutung, daß die Radikalkettenreaktionen (c) mit der eigentlichen, stereospezifisch ablaufenden Umlagerung konkurriert und für die Racemisierung, die auf der Stufe des Radikals eintritt, verantwortlich ist. Wegen ihrer höheren Reaktionsordnung dominiert die Kettenreaktion bei höherer Konzentration stärker als in verdünnter Lösung. Diese Vermutung war auch mit den Ergebnissen einzelner bei sehr hohen Temperaturen (zwischen  $270$  und  $310^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführter<sup>[34]</sup>, stereospezifisch verlaufender Isocyanid-Cyanid-Umlagerungen in Einklang. Möglicherweise waren diese Reaktionen in der Gasphase abgelaufen, oder die Temperaturerhöhung beschleunigte die Reaktion erster Ordnung stärker als die Radikalkettenreaktion. Die Hoffnung, daß sich die geschilderten Nachteile für die präparative Anwendung der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung durch Einsatz der Blitzpyrolyse überwinden lassen sollten, bestätigte sich voll<sup>[17]</sup>, wie die Ausbeuten in Tabelle 2 zeigen, die alle im Bereich von 90 % und darüber liegen.

Durch Arbeiten in der Gasphase bei  $10^{-2}$  Torr wird die störende Kettenreaktion unterdrückt und durch die hohe Reaktionstemperatur von  $520$ – $550^{\circ}\text{C}$  die unimolekulare Umlagerung wegen ihrer Aktivierungsentropie von ca.  $0 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  gegenüber potentiellen Störreaktionen (z. B.  $\beta$ -Eliminierung) bevorzugt. Da alle Isocyanide ähnliche Reaktionsgeschwindigkeiten aufweisen, kann man die genannten Standardbedingungen breit verwenden. Die apparativen Voraussetzungen sind einfach zu erfüllen<sup>[7, 35]</sup> und die Anlagen so zu dimensionieren, daß ohne Schwierigkeiten 20 g Isocyanid in Reaktionszeiten von ca.  $1/2$  h umgesetzt werden können<sup>[36]</sup>. Auch sterisch stark gehinderte Verbindungen reagieren glatt, wie die einfache Synthese von 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenylcyanid aus **32** zeigt<sup>[21]</sup>. Selbst die Umlagerungen, die unter den Bedingungen der Kinetikstudien stark durch Nebenreaktionen gestört waren, z. B. die der Isocyanide **56**<sup>[22]</sup> bis **58**, verlaufen präparativ mit hohen Cyanidausbeuten (93, 77 bzw. 85 % Cyanid)<sup>[20]</sup>.

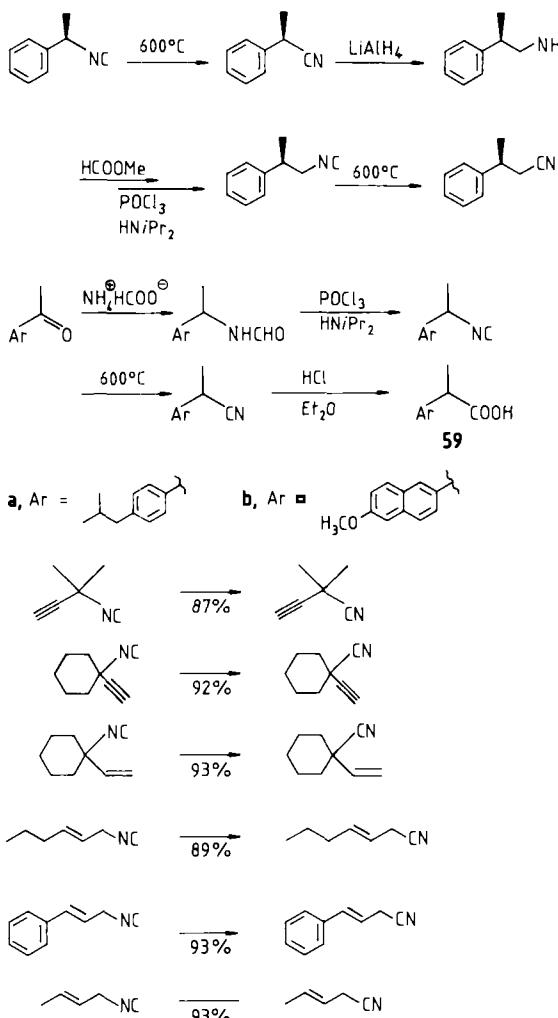


Die Isomerisierungen von 2-Phenylcyclopropylisocyanid<sup>[7]</sup> und 1-Homocubylisocyanid<sup>[7]</sup> waren jedoch von Ringöffnungsreaktionen überlagert. Einige Beispiele der präparativen Anwendung zur Kettenverlängerung sind in Schema 3 zusammengefaßt<sup>[37]</sup>.

Besonders vielversprechend ist ein neuer, einfacher Zugang zu  $\alpha$ -Alkylarylessigsäuren, die als Antipyretica und als Herbizide vom Pyrethroidtyp von Bedeutung sind<sup>[38]</sup>. Beispiele sind Ibuprofen **59a** und Naproxen **59b**, die in guten Ausbeuten erhalten werden<sup>[39]</sup>.

Für schwer flüchtige Isocyanide läßt sich anstelle der Blitzpyrolyse die Short-Contact-Flow-Thermolyse<sup>[7, 35]</sup> einsetzen; dabei sind die Ausbeuten allerdings geringer.

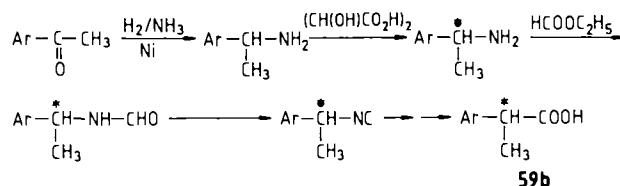
Die Isocyanid-Cyanid-Umlagerung weist unter den neuen Arbeitsbedingungen zwei weitere beachtliche präparative Vorteile auf. Zum einen reagieren Allylisocyanide und Propargylisocyanide ohne störende Allylisomerisierung. Einige Beispiele dafür sind in Schema 3 gezeigt. Dies ist ein Vorteil, den nur wenige Reaktionen, unter ihnen vor allem die Sextett-Umlagerungen, bieten.



Schema 3. Beispiele für das Nutzen der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung zur Kettenverlängerung.

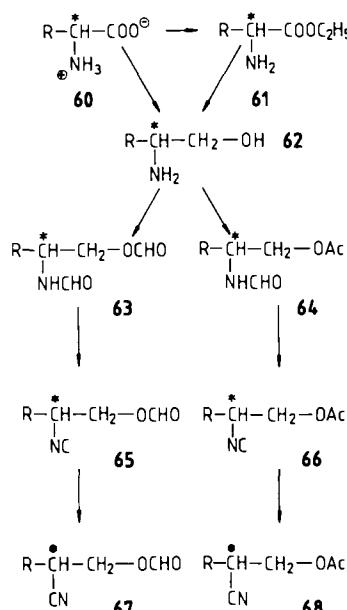
Zum anderen lassen sich bei dieser Reaktionsführung optisch aktive Amine ohne Racemisierung in optisch aktive Cyanide und damit in optisch aktive Carbonsäuren überführen. Da sich Amine im allgemeinen mit den klassischen Methoden der Racematspaltung leicht in Enantiomere trennen lassen und das „falsche“ Enantiomer häufig in einer Wällach-Leuckart-Reaktion racemisiert werden kann, ergeben sich – unabhängig von den modernen Methoden zur Gewinnung enantiomerenreiner Amine – interessante Anwendungen. Industriell von Bedeutung könnte die Synthese des wichtigen nichtsteroiden Entzündungshemmers Naproxen **59b** als reines (*S*)-Enantiomer sein (Schema 4)<sup>[39]</sup>, für den vor einigen Jahren eine technisch durchführbare stereospezifische Synthese beschrieben wurde<sup>[38]</sup>.

Schließlich bot es sich an, neue Synthesebausteine und neue Synthesen aus natürlich vorkommenden optisch akti-



Schema 4. Synthese von (*S*)-Naproxen **59b** unter Verwendung der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung.

ven Aminen, insbesondere aus  $\alpha$ -Aminosäuren **60**, zu entwickeln. Da aus  $\alpha$ -Aminosäureestern hergestellte Isocyanide wegen der hohen Acidität ihrer  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome nicht racemisierungsfrei zu handhaben sind<sup>[7, 36]</sup>, wurden durch Reduktion der Aminosäuren **60** oder ihrer Ester **61** die optisch aktiven  $\beta$ -Aminoalkohole **62** hergestellt, die einstufig zu **63** diformyliert oder sukzessive zu **64** formyliert und acetyliert wurden<sup>[36, 40]</sup>. Diese wurden nach üblichen



Verfahren in die Isocyanide **65** bzw. **66** umgewandelt, die in 70–93 % Ausbeute blitzpyrolytisch in die Cyanide **67** bzw. **68** überführt wurden. Als Nebenreaktion trat Esterpyrolyse auf. Die für eine ganze Reihe von Aminosäuren erzielten Ausbeuten zeigt Tabelle 3. Auf die dabei notwendige Schutzgruppentechnik und die für jede Aminosäure optimierte Reaktionsführung<sup>[43]</sup> kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Die Gesamtausbeuten an optisch reinen  $\beta$ -Acylcyaniden **67** bzw. **68** von 47–61 % sind für die präparative Anwendung dieser Synthesesequenz vielversprechend.

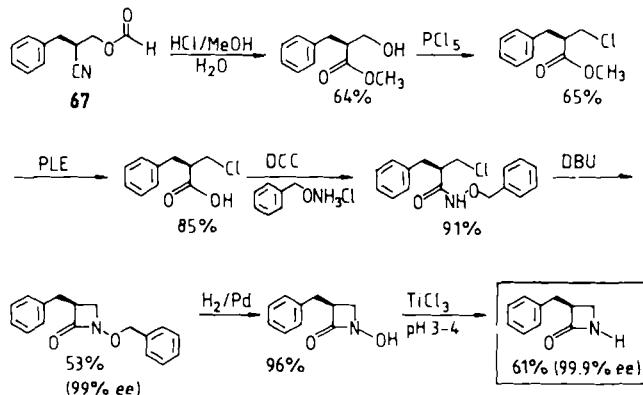
Die Verwendung der neuen Synthesebausteine sei hier nur beispielhaft für **67** ( $R = \text{Benzyl}$ ) gezeigt.

1. Durch Reduktion mit  $H_2/Pd$ , Hydrolyse zum Aminoalkohol **69** (92 %) und anschließende Cyclisierung mit Formaldehyd oder mit Di-1-imidazolylketon (Carbonyldiimidazol) konnten (*R*)-5-Benzyl-1,3-oxazinan **70** (87 %) bzw. (*R*)-5-Benzyl-1,3-oxazinan-2-on **71** (63 %) optisch rein erhalten werden.

2. Die Pinner-Reaktion lieferte den  $\beta$ -Hydroxymethylester **72**<sup>[40]</sup>, der mit  $I_2/PPh_3$ /Imidazol in den  $\beta$ -Iodmethylester **73** überführt wurde<sup>[36]</sup>. Mit Tributylzinnhydrid<sup>[41]</sup> ließ sich das

Tabelle 3. Synthese von  $\beta$ -Acyloxycyaniden 67 und 68 aus optisch aktiven  $\alpha$ -Aminosäuren 60 durch Blitzpyrolyse der  $\beta$ -Acyloxyisocyanide 65 bzw. 66 [36].

Aminosäure	Reaktionsstufen	$\beta$ -Acyloxy-cyanid	Ausb. der Umlagerung [%]	Gesamt-ausb. [%]
(S)-Phenylalanin	4		83	54
(S)-Leucin	6		90	61
(S)-Alanin	6		91	50
(S)-Tyrrosin	7		93	47
(S)-Lysin	5		83	55
(S)-Asparaginsäure	8		93	52



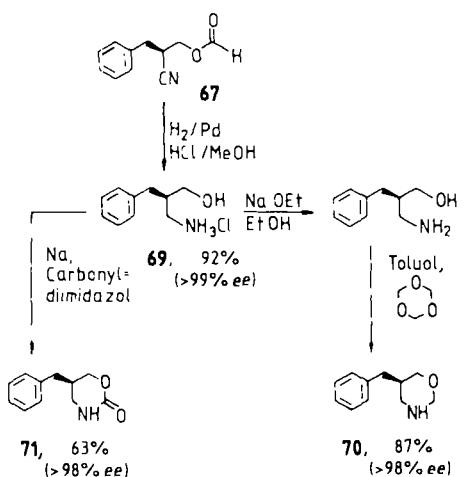
Schema 5.  $\beta$ -Lactamsynthese ausgehend im Prinzip von Phenylalanin. PLE = Schweineleber-Esterase, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Benzyl- $\beta$ -lactam zu überführen (Schema 5). Analoge  $\beta$ -Lactame wurden auch aus Alanin und Leucin<sup>[36]</sup> hergestellt.

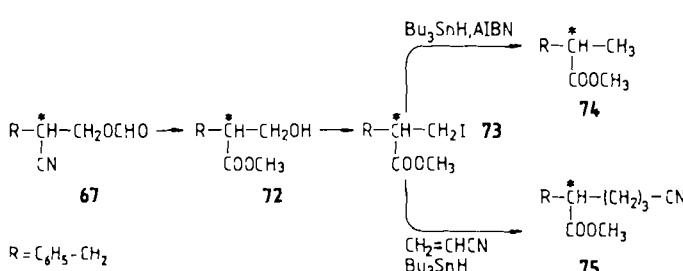
#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Das hier beschriebene Verfahren zur präparativen Durchführung der Isocyanid-Cyanid-Umlagerung ermöglicht Kettenverlängerungen ausgehend von Aminen und Ketonen (nach Wallach-Leuckart-Reduktion) zu Cyaniden oder Carbonsäuren und läuft damit den bekannten Abbaureaktionen nach Curtius und Hoffmann entgegen. Die große Anwendungsbreite läßt erwarten, daß diese Reaktion bald zum Standardrepertoire des Synthetikers zählen wird.

Erst am Anfang steht das Studium der Umlagerung von Isocyaniden in valenzmäßigen Ausnahmeständen, z. B. von Radikalen, Anionen,  $\alpha$ -metallierten Isocyaniden und Radikalionen (Schema 6). Es ist zu erwarten, daß in dieser



Iod reduktiv entfernen, und man erhielt den optisch aktiven  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenylpropionsäuremethylester 74. Darüber hinaus ließ sich 73 auch nach Giese<sup>[42]</sup> mit Tributylzinnhydrid reduktiv an Acrylsäurenitril zu enantiomerenreinem 75<sup>[36]</sup> addieren.



3. Schließlich gelang es, dieses Acyloxycyanid über eine gut entwickelte Synthesesequenz<sup>[40]</sup> in optisch aktives 3-

Reihe große Reaktivitätsunterschiede aufzutreten. Auch die Isomerisierung von an andere Elemente als Kohlenstoff gebundenen Isocyanidgruppen ist noch kaum untersucht. Das Studium dieser Reaktionen ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern könnte auch dazu beitragen, milder Reaktionsbedingungen für die Isomerisierung, z. B. durch Verwendung von Einelektronen-Redoxkatalysatoren, zu finden<sup>[44]</sup>.

Dr. Günter Range, Dr. Ingrid Mergelsberg und Dipl.-Chem. Constantin von Kessel danken wir für wichtige Voraarbeiten, Dr. Michael Schmitt für wertvolle Diskussionen sowie dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der eigenen hier beschriebenen Arbeiten.

Eingegangen am 16. Januar 1991 [A 828]

[1] a) I. Ugi (Hrsg.): *Isocyanide Chemistry*, Academic Press, New York 1971;  
b) J. A. Green, P. T. Hoffmann in [1a]; S. 1; c) H. M. Walborsky, M. P.

- Periasamy in S. Patai, Z. Rappoport (Hrsg.): *The Chemistry of Triple Bonded Functional Groups, Part 2, Supplement*, Wiley-Interscience, New York 1983, S. 835.
- [2] J. B. Moffat, *Chem. Phys. Lett.* 55 (1978) 125.
- [3] a) M. Kessler, H. Ring, R. Tramborino, W. Gordy, *Phys. Rev.* 79 (1950) 54; b) C. C. Costain, *J. Chem. Phys.* 29 (1958) 864.
- [4] a) P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi in [1a], S. 9; b) R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* 1985, 400.
- [5] K. M. Maloney, B. S. Rabinovitch in [1a], S. 41.
- [6] Zur Rice-Ramspurger-Kassel-Marcus-Theorie siehe beispielsweise P. J. Robinson, K. A. Holbrook: *Unimolecular Reactions*, Wiley-Interscience, New York 1972.
- [7] M. Meier, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* 120 (1987) 1.
- [8] W. Weith, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 6 (1873) 210.
- [9] a) J. March: *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 1985, S. 942; b) G. W. Wheland: *Advanced Organic Chemistry*, 2. Auflage, Wiley, New York 1949, Kap. 12; c) T. H. Lowry, R. K. Schueller: *Mechanismen und Theorie in der Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim 1980, Kap. 5.
- [10] M. Meier, B. Müller, C. Rüchardt, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 648.
- [11] P. Saxe, Y. Yamaguchi, P. Pulay, H. F. Schaeffer III, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3719.
- [12] P. Q. E. Clothier, M. T. J. Glionna, H. O. Pritchard, *J. Phys. Chem.* 89 (1985) 2992.
- [13] F. W. Schneider, B. S. Rabinovitch, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 4215.
- [14] G. Range, *Dissertation*, Universität Freiburg 1979.
- [15] M. Meier, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4671.
- [16] Die hohe Reaktivität von Isocyaniden bei radikalischen Additionen ist bekannt (siehe Zitat 27 in [10]) und wurde bereits wiederholt präparativ genutzt: D. H. R. Barton, W. B. Motherwell in B. M. Trost, C. R. Hutchinson (Hrsg.): *Organic Synthesis Today and Tomorrow*, Pergamon, Oxford 1981; S. 19. S. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2741; G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6765.
- [17] T. Austad, J. Songstad, *Acta Chem. Scand.* 26 (1972) 3141.
- [18] M. Meier, C. Rüchardt, *Chimia* 40 (1986) 228.
- [19] J. Casanova, Jr., N. D. Werner, R. E. Schuster, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 3473.
- [20] J. Pakusch, *Dissertation*, Universität Freiburg 1990.
- [21] J. Pakusch, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1593.
- [22] Die dazu im Widerspruch stehende, in 93% Ausbeute verlaufende präparative Isomerisierung von **56** zum entsprechenden Cyanid durch Blitzpyrolyse bei 570°C ist womöglich darauf zurückzuführen, daß aufgrund der stark negativen Aktivierungsentropien der Störreaktionen deren  $\Delta G^*$  bei hohen Temperaturen drastisch zunimmt.
- [23] a) J. Pakusch, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* 123 (1990) 2147; b) unveröffentlicht.
- [24] M. Meier, B. Dogan, H.-D. Beckhaus, C. Rüchardt, *New J. Chem.* 11 (1987) 2.
- [25] H. O. Pritchard, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 2677, zit. Lit.
- [26] a) D. E. J. Arnold, S. Cradock, E. A. V. Ebsworth, J. D. Murdoch, D. W. H. Rankin, D. C. J. Skea, R. K. Harris, B. J. Kimber, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1981, 1349; b) K. Georgiou, A. C. Legon, *J. Mol. Struct.* 78 (1982) 257.
- [27] a) S. Moran, H. B. Ellis, Jr., D. J. DeFrees, A. D. McLean, S. E. Paulson, G. B. Ellison, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6004; b) S. Moran, H. B. Ellis, Jr., D. J. DeFrees, A. D. McLean, G. B. Ellison, *ibid.* 109 (1987) 5996.
- [28] W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürenbach, U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* 82 (1970) 482; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 458.
- [29] G. Zinner, W. P. Fehlhammer, *Angew. Chem.* 97 (1985) 990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 979.
- [30] a) U. Schöllkopf, D. Stafforst, R. Jentsch, *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1167; b) D. Stafforst, *Dissertation*, Universität Göttingen 1975; c) H. Kehne, *Diplomarbeit*, Universität Göttingen 1978.
- [31] C. Rüchardt, H.-D. Beckhaus, *Top. Curr. Chem.* 130 (1986) 1.
- [32] G. Russell, R. K. Khanna, *Adv. Chem. Ser.* 215 (1987) 355.
- [33] a) S.-I. Yamada, K. Takashima, T. Sato, S. Terashima, *Chem. Commun.* 1969, 811; b) S.-I. Yamada, M. Shibasaki, S. Terashima, *ibid.* 1971, 1008; c) M. Shibasaki, S. Terashima, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 21 (1973) 552; d) M. Shibasaki, T. Sato, N. Ohasi, S. Terashima, S.-I. Yamada, *ibid.* 21 (1973) 1868.
- [34] a) F. Lautenschlager, G. F. Wright, *Can. J. Chem.* 41 (1963) 863; b) R. W. Horobin, N. R. Kahn, Y. McKenna, B. G. Hutley, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5087.
- [35] R. F. C. Brown: *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*, Academic Press, New York 1980.
- [36] K. Haaf, *Dissertation*, Universität Freiburg 1990.
- [37] E. K. A. Wolber, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [38] a) C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem.* 96 (1984) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 413; b) C. Giordano, G. Castaldi, S. Cavicchioli, M. Willa, *Tetrahedron* 45 (1989) 4243; c) H. Gärtner, U. Salz, C. Rüchardt, *Angew. Chem.* 96 (1984) 166; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 162.
- [39] E. K. A. Wolber, C. Rüchardt, unveröffentlicht.
- [40] K. Haaf, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* 123 (1990) 635.
- [41] D. P. Curran, *Synthesis* 1988, 417, 489.
- [42] B. Giese: *Radicals in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford 1986, S. 56.
- [43] K. Haaf, C. Rüchardt, unveröffentlicht.
- [44] Siehe beispielsweise J. P. Dinnocenzo, M. Schmittel, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4147.