

Umsetzungen von Isocyaniddihalogeniden und ihren Derivaten

Von E. Kühle

unter experimenteller Mitarbeit von B. Anders, E. Klauke, H. Tarnow und G. Zumach^[*]

Die gut zugänglichen Isocyaniddichloride eignen sich als Ausgangsstoffe für Verbindungen vieler Stoffklassen. So lassen sie sich durch Austauschreaktionen in zahlreiche Derivate der Ameisen- und Kohlensäure überführen; durch Umsetzung mit bifunktionellen Reaktionspartnern können Heterocyclen gewonnen werden. Neben literaturbekannten Umsetzungen werden eigene, zum Teil unveröffentlichte Arbeiten berücksichtigt.

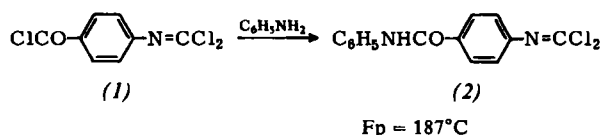
1. Einleitung

In unserer Übersicht über Isocyaniddihalogenid-Synthesen^{[1][**]} haben wir bereits auf die Verwandtschaft dieser Verbindungsklasse mit den Isocyanaten, Isothiocyanaten (Senfölen), Carbodiimiden sowie mit Phosgen und Thiophosgen hingewiesen. Dank dieser Beziehungen können auch die Umwandlungen der Isocyaniddichloride leicht verstanden werden.

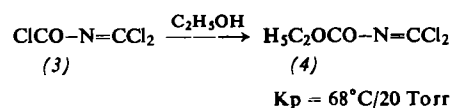
Die Reaktivität der Isocyaniddichloride nimmt von den Alkyl- und Cycloalkyl- über die Aryl- zu den Acylisocyaniddichloriden zu. Während man viele Reaktionen der aliphatischen und aromatischen Reihe auch in wäßrigem Medium durchführen kann, müssen die hydrolyseanfälligen Acylisocyaniddichloride fast immer in wasserfreiem Medium umgesetzt werden.

Die Alkyl- und Arylisocyaniddichloride reagieren träger, die Acylisocyaniddichloride dagegen mindestens ebenso gut wie Carbonsäurechloride. Eine Sonderstellung nehmen α -chlorierte aliphatische Isocyaniddichloride ein, deren α -Chloratome bei nucleophilen Substitutionen im allgemeinen zuerst reagieren^[2].

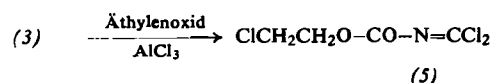
Das unterschiedliche Verhalten von Säurechloriden und Isocyaniddichloriden haben wir bei einigen Derivaten, die zusätzlich eine Chlorcarbonylgruppierung enthalten, untersucht. So liefert z. B. 4-Chlorcarbonylphenylisocyaniddichlorid (4-Dichlormethylenamino-benzoylchlorid) (1) bei der Umsetzung mit Anilin das Substitutionsprodukt (2).



In der aliphatischen Reihe konnte Reusche^[3] zeigen, daß das Chlorcarbonylisocyaniddichlorid (3) mit einer äquimolaren Menge Äthanol selektiv in Äthoxycarbonylisocyaniddichlorid (4) übergeführt wird.



Nach Oertel^[4] setzt sich Verbindung (3) in Gegenwart einer katalytischen Menge Aluminiumchlorid mit Epoxiden zu β -Chloräthoxycarbonylisocyaniddichloriden um, z. B. mit Äthylenoxid zu (5).



Aus manchen Isocyaniddichloriden kann Chlorcyan abgespalten werden; dieses Verhalten ist besonders beim Chlorsulfonylisocyaniddichlorid (Rhodantrichlorid^[5]) ausgeprägt, das bei zahlreichen Umsetzungen wie Schwefeldichlorid reagiert.

Im folgenden werden – neben einigen Umsetzungen mit Isocyaniddifluoriden – ausschließlich Reaktionen der Isocyaniddichloride besprochen; die schwerer zugänglichen und in der Literatur nur vereinzelt beschriebenen Isocyaniddibromide sollen hier vernachlässigt werden.

Ist eines der geminalen Chloratome durch einen anderen Rest ersetzt, nimmt die Reaktionsfähigkeit des noch verbleibenden Chloratoms meistens ab. Diese unterschiedliche Reaktivität der beiden Chloratome kann für selektive Substitutionen ausgenutzt werden.

[*] Dr. E. Kühle, Dr. B. Anders, Dr. E. Klauke, Dr. H. Tarnow und Dr. G. Zumach
Wissenschaftliches Hauptlaboratorium
der Farbenfabriken Bayer AG
509 Leverkusen

[**] Frühere Beiträge dieser Reihe sind gesammelt in fünf Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Sie liegen auch in englischer Ausgabe vor. – Dieser Beitrag – erweitert um Tabellen und präparative Vorschriften – wird in Band VI der Reihe erscheinen.

[***] Strenggenommen müssen die Isocyaniddichloride als Imidsäurechloride bezeichnet werden, und zwar als N-substituierte Chlorformimidssäurechloride.

[1] E. Kühle, B. Anders u. G. Zumach, Angew. Chem. 79, 663 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 649 (1967).

[2] H. Holtschmidt, Angew. Chem. 74, 848 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 633 (1962).

[3] W. Reusche, unveröffentlicht.

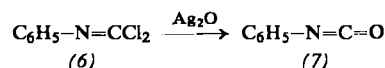
[4] G. Oertel, DAS 1249515 (24. Nov. 1964), Farbenfabriken Bayer AG.

[5] R. G. R. Beacon u. R. S. Irwin, J. chem. Soc. (London) 1960, 5079.

2. Austausch beider Chloratome gegen Sauerstoff, Schwefel oder Iminogruppen sowie Isocyanidbildung

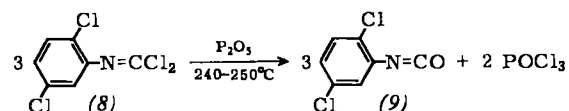
2.1. Isocyanate

Die Umwandlung eines Isocyaniddichlorids in ein Isocyanat ist bereits von *Sell* und *Zierold*^[6] am Beispiel des Phenylisocyaniddichlorids (6) studiert worden, das mit Silberoxid exotherm zum Phenylisocyanat (7) reagiert.

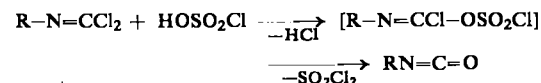


Bei unseren Bemühungen, Isocyaniddichloride zu Isocyanaten abzuwandeln, haben wir uns der Isocyaniddichloride als Acylierungsmittel bedient und sie mit Säureanhydriden umgesetzt. Hierbei entstehen im Prinzip neben Säurechloriden Isocyanate; allerdings sind die Ausbeuten (meistens infolge Sekundärreaktionen) unbefriedigend.

Nach dem Erhitzen von 2,5-Dichlorphenylisocyaniddichlorid (8) mit Phosphorpentoxid auf 240–250 °C konnten wir 2,5-Dichlorphenylisocyanat (9) in 55% Ausbeute isolieren.

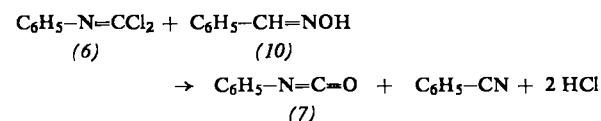


In jüngster Zeit fand *Arlt*^[7] eine recht einfache und sehr ergiebige Methode zur Herstellung von Isocyanaten, die darin besteht, daß man Isocyaniddichloride mit sehr starken Säuren, z. B. Chloroschwefelsäure oder Dichlorphosphorsäure, bei Raumtemperatur umsetzt und anschließend destilliert.

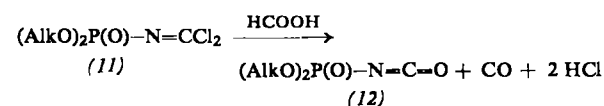


Nach diesem Verfahren sind aliphatische und aromatische Isocyanate gut zugänglich geworden.

Mukaiyama et al.^[8] nutzen die leichte Dehydratisierbarkeit des Benzaldoxims (10) aus, Phenylisocyaniddichlorid (6) in Phenylisocyanat (7) umzuwandeln.



Schließlich haben *Kirsanov* et al.^[9] ein Dialkoxylphosphoryl-isocyaniddichlorid (11) mit wasserfreier Ameisensäure zum phosphorylierten Isocyanat (12) abgewandelt. Es ist ein Vorteil dieses Verfahrens, daß nur gasförmige Nebenprodukte entstehen.

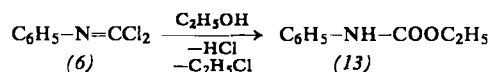


[6] *E. Sell* u. *G. Zierold*, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 1228 (1874).
[7] *D. Arlt*, Dt. Pat.-Anm. F 52867 IVb/12 o (6. Juli 1967), Farbenfabriken Bayer AG.

[8] *T. Mukaiyama* et al., Bull. chem. Soc. Japan 35, 1104 (1962).

[9] *A. V. Kirsanov*, *G. I. Derkač* u. *N. I. Liptuga*, Ž. obšč. Chim. 34, 2812 (1964).

Die Umsetzung von Phenylisocyaniddichlorid (6) mit Äthanol, die unter Abspaltung von Chlorwasserstoff und Chloräthan zum *N*-Phenyl-äthylurethan (13) verläuft, ist gleichfalls schon von *Sell* und *Zierold*^[6] mitgeteilt worden.



Diese Umsetzung verläuft sehr wahrscheinlich über *N*-Phenylchlorformimidsäure-äthylester, der leicht Chloräthan abspaltet. Diese Abspaltung wird durch Chlorwasserstoff katalysiert^[8,10]. Das entstehende Isocyanat reagiert dann mit überschüssigem Äthanol zum Urethan.

2.2. Isothiocyanate

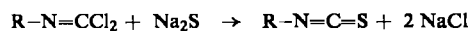
Im Gegensatz zu den Isocyanaten, die fast alle durch Phosgenierung primärer Amine zugänglich sind, gibt es für die Isothiocyanate keine allgemein anwendbare Synthese, wenn man von der Umsetzung primärer Amine mit dem teuren Thiophosgen absieht. Es bedeutet deshalb eine Bereicherung der präparativen Chemie, daß Isothiocyanate auch aus Isocyaniddichloriden nach zwei sich gegenseitig ergänzenden Verfahren in guten Ausbeuten hergestellt werden können.

Bereits *Sell* und *Zierold*^[6] haben Phenylisocyaniddichlorid bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff behandelt und hierbei Phenylisothiocyanat (Phenylsenföhl) in quantitativer Ausbeute erhalten. Nach *Petrov* et al.^[11] eignet sich diese Methode allerdings nicht für aliphatische Isocyaniddichloride. Wir fanden, daß auch Phenylisocyaniddichlorid beim Durchleiten von Schwefelwasserstoff erst bei etwa 100 °C in das Isothiocyanat übergeht.

Die Einwirkung von Schwefel auf 4-Chlorphenylisocyaniddichlorid bei 250 °C führt unter Abspaltung von Schwefeldichlorid in mäßiger Ausbeute zu 4-Chlorphenylisothiocyanat^[12].

2.2.1. Das Natriumsulfidverfahren^[13,14]

Aliphatische und aromatische Isocyaniddichloride liefern bei der Umsetzung mit Natrium- oder Ammoniumsulfid in wäßrig-acetonischer Lösung in hohen Ausbeuten (> 80%) die zugehörigen Isothiocyanate:



Für diese Umsetzung sind nur solche Isocyaniddichloride geeignet, deren entsprechende Isothiocyanate unter den Reaktionsbedingungen (20–50 °C) nicht mit Wasser reagieren. So lassen sich die von Carbonsäuren, Sulfonsäuren und Phosphorsäuren abgeleiteten acylierten Isocyaniddichloride auf diesem Wege nicht in die reaktionsfähigen Isothiocyanate umwandeln. Ebenso versagt die Methode bei Isocyaniddichloriden, die gleichzeitig eine mit Wasser reagierende funktionelle Gruppe (z. B. COCl, NCO) enthalten.

[10] *F. Lengfeld* u. *J. Stieglitz*, Amer. chem. J. 16, 70 (1894).

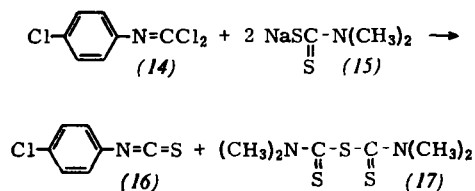
[11] *K. A. Petrov* u. *A. A. Nejmysheva*, Ž. obšč. Chim. 29, 2165 (1959).

[12] In der höherchlorierten aromatischen Reihe wird Schwefel in einer zu 2-Chlorbenzthiazolen verlaufenden Cyclisierungsreaktion eingebaut (*E. Roos*, unveröffentlicht).

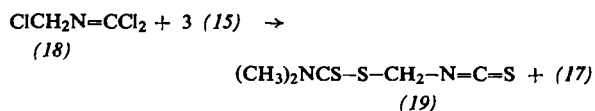
[13] *E. Kühle*, DBP 1167331 (11. Febr. 1961), Farbenfabriken Bayer AG.

[14] *E. Kühle*, DBP 1192189 (10. März 1962), Farbenfabriken Bayer AG.

Isothiocyante entstehen bisweilen auch bei der Einwirkung von Thiolaten wie (15) auf Isocyaniddichloride (vgl. Abschnitt 4.3.). So erhält man aus 4-Chlorphenylisocyaniddichlorid (14) und 2 mol Natriumdimethyldithiocarbamat (15) neben 4-Chlorphenylisothiocyant (16) das Tetramethylthiurammonosulfid (17).



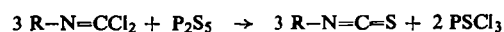
Analog reagiert Chlormethylisocyaniddichlorid (18) mit 3 mol (15) in über 90% Ausbeute zum Isothiocyanatmethyl-*N,N*-dimethyldithiocarbamat (19) [15].



Bei der Umsetzung von Kalium-*N*-tosyldithiocarbonimidat mit Phenylisocyaniddichlorid erhielten wir neben Phenylisothiocyant erstmals auch ein Sulfonylisothiocyant. Diese Reaktion ließ sich zu einer Methode zur Herstellung von Sulfonylisothiocyanaten aus *N*-Sulfonyldithiocarbonimidaten mit Phosgen ausweiten [16].

2.2.2. Das Phosphorpentasulfidverfahren [17]

Im Einklang mit der Beobachtung, daß Isocyaniddichloride mit Phosphorpentoxid in die Isocyanate übergehen (vgl. Abschnitt 2.1.), sollte man die Isocyaniddichloride mit Phosphorpentasulfid zu den analogen Isothiocyanaten umsetzen können. Dies gelingt in der Tat beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln (siedendes Toluol oder Chlorbenzol) in hohen Ausbeuten:



Dieses Verfahren, das in wasserfreiem Medium durchgeführt wird, läßt sich auch bei hydrolyseanfälligen Acylisocyaniddichloriden (z. B. beim tetrameren Chlorycyan) sowie bei solchen aliphatischen oder aromatischen Isocyaniddichloriden anwenden, die eine mit Wasser reagierende Gruppe (z. B. COCl oder NCO) enthalten (Ausbeuten > 80%).

Bei hochchlorierten Resten R sind meistens höhere Temperaturen erforderlich (z. B. siedendes Dichlorbenzol); mitunter versagt diese Methode auch.

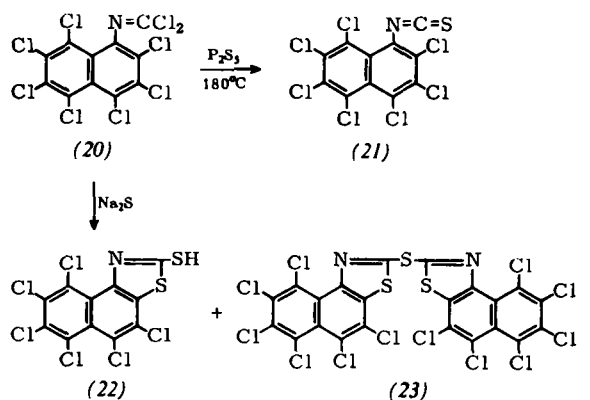
Das 1-Perchlornaphthyl-isocyaniddichlorid (20) reagiert mit überschüssigem Phosphorpentasulfid bei 180 °C zum Isothiocyanat (21). Die Natriumsulfidmethode liefert in diesem Falle die Naphthothiazol-Derivate (22) und (23) [18].

[15] Diese Verbindung zeigt im Pflanzenschutz eine recht beachtliche blattfungizide Wirkung (Versuche von F. Grewe, Leverkusen).

[16] K. Dickoré u. E. Kühle, Angew. Chem. 77, 429 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 430 (1965).

[17] E. Kühle u. K. Sasse, DBP 1174772 (20. Juli 1962), Farbenfabriken Bayer AG.

[18] G. Beck, unveröffentlicht.



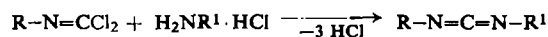
(21), Fp = 121–122 °C; (22), Fp = 267–269 °C;

(23), Fp = 358–359 °C (Zers.)

2.3. Carbodiimide

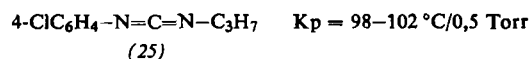
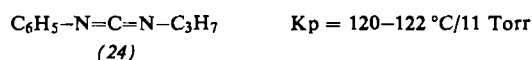
Die Hydrochloride primärer Amine lassen sich durch „Iminophosgenierung“ in Carbodiimide überführen. Es ist erforderlich, die Amine in Form dieser wenig reaktionsfähigen Salze einzusetzen, da die freien Basen mit Isocyaniddichloriden unter diesen Bedingungen meistens direkt zu Guanidinen (vgl. Abschnitt 4.1.) weiterreagieren.

Die Synthese der Carbodiimide verläuft nach folgendem Schema:



und wird bei Alkyl- und Arylisocyaniddichloriden zwischen 170 und 180 °C (Dichlorbenzollösung) durchgeführt [19]. Bei Verwendung von Sulfonylisocyaniddichloriden genügen 120–130 °C (Chlorbenzollösung) [20].

Carbodiimide sind aus Isocyaniddichloriden auch über die Zwischenstufe der Chlorformamidine zugänglich. Setzt man beispielsweise die Verbindungen (6) bzw. (14) bei 20–30 °C jeweils mit 2 mol *n*-Propylamin um, so erhält man direkt die Carbodiimide (24) bzw. (25) [20a].



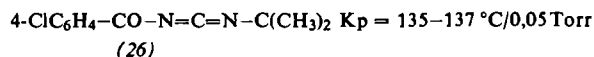
Diese Reaktion ist auch auf Acylisocyaniddichloride übertragbar; die von Carbonsäuren abgeleiteten Acylisocyaniddichloride liefern allerdings nur mit solchen aliphatischen Aminen, deren Aminogruppe an einem tertiären Kohlenstoffatom sitzt, die gewünschten Carbodiimide [21]. 4-Chlorbenzoylisocyaniddichlorid und tert.-Butylamin reagieren bei Raumtemperatur im Molverhältnis 1:1 in Gegenwart von Triäthylamin

[19] E. Kühle, DBP 1149712 (14. Nov. 1961), Farbenfabriken Bayer AG.

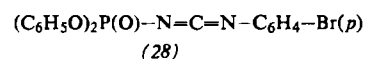
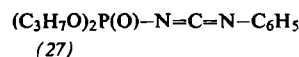
[20] B. Anders u. E. Kühle, Angew. Chem. 77, 430 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 430 (1965); vgl. auch R. Neidlein u. E. Heukelbach, Arch. Pharmaz. 299, 944 (1966).

[20a] Vgl. hierzu M. Seefelder u. G. Neubauer, DBP 1125914 (14. Sept. 1960), Badische Anilin- und Soda-Fabrik.

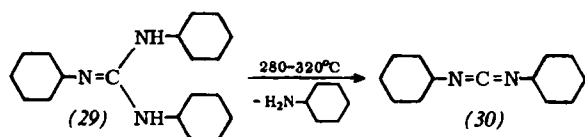
zum stabilen *N*-(4-Chlorbenzoyl)-*N'*-tert.-butyl-carbodiimid (26).



Aus phosphorylierten Isocyaniddichloriden haben *Derkač* et al. [22] mit Anilinen phosphorylierte Carbodiimide hergestellt, z. B. (27) und (28).

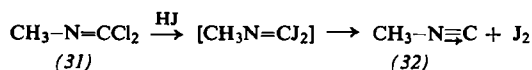


Auf dem Umweg über Guanidine sind Carbodiimide aus Isocyaniddichloriden ebenfalls zugänglich. So spaltet das aus Cyclohexylisocyaniddichlorid und Cyclohexylamin erhaltene *N*¹,*N*²,*N*³-Tricyclohexylguanidin (29) bei 280–320 °C ein mol Cyclohexylamin unter Bildung von Dicyclohexylcarbodiimid (30) ab.

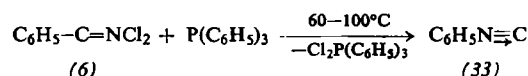


2.4. Isocyanide

Bei vielen nucleophilen Austauschreaktionen der Isocyaniddichloride konnten wir immer wieder am Geruch Spuren von Isocyaniden feststellen, die zweifellos auf Nebenreaktionen zurückzuführen sind, bei denen sich die Isocyaniddichloride als Oxidationsmittel betätigen. Die Bildung von Methylisocyanid (32) haben *Petrov* et al. [11] bei der Umsetzung von Methylisocyaniddichlorid (31) mit Jodid nachgewiesen, wobei das intermediär auftretende Methylisocyaniddijodid sofort in (32) und Jod zerfällt.



In Analogie zu der von *Hofmann* [23] beschriebenen Umsetzung von Isothiocyanaten mit Triäthylphosphin haben wir Isocyaniddichloride mit Trialkyl- oder Triarylphosphinen bei erhöhter Temperatur in Isocyanide überführen können [24], z. B. (6) in Phenylisocyanid (33).



Bei Acylisocyaniddichloriden versagt diese Methode nach unseren bisherigen Erfahrungen.

3. Nucleophiler Austausch eines Chloratoms

3.1. Chlorformamidine

Durch Umsetzung vom Isocyaniddichloriden mit primären oder sekundären Aminen im Molverhältnis 1:1 sind Chlorformamidine leicht zugänglich. Zweckmä-

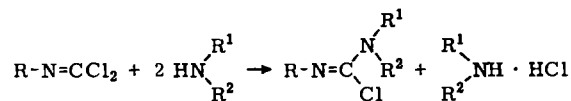
[21] P. Schnegg, Dissertation, Universität München, 1965.

[22] G. I. Derkač et al., Ž. obšč. Chim. 36, 461 (1966).

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

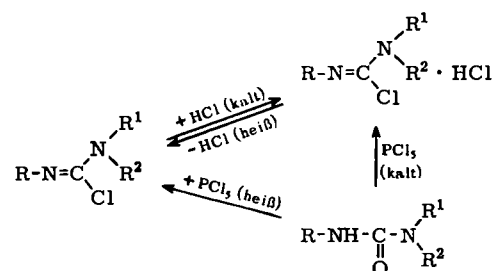
[24] H. Malz u. E. Kühle, DBP 1158 501 (23. Mai 1962), Farbenfabriken Bayer AG.

Bigerweise setzt man die doppelte Menge des Amins ein, um den freiwerdenden Chlorwasserstoff zu binden [25].



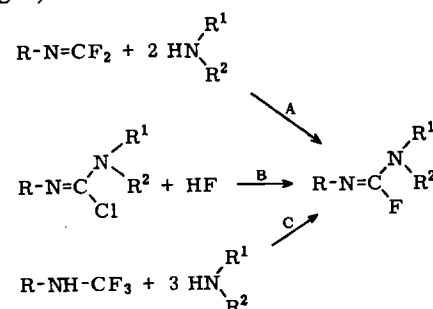
Bei wertvollen Aminen können entsprechende Mengen eines tertiären Amins zur Bindung des Chlorwasserstoffs verwendet werden. Die Reaktion, die bereits bei Raumtemperatur abläuft, geht bei aliphatischen und aromatischen Isocyaniddichloriden befriedigend nur mit stark basischen Aminen vonstatten. Bei Verwendung aromatischer Amine müssen höhere Temperaturen gewählt werden; hierbei erhält man neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial unter Austausch beider Chloratome direkt Guanidine [6].

Die meisten Chlorformamidine lagern in der Kälte Chlorwasserstoff an, der oberhalb des Schmelzpunktes der Salze leicht wieder abgespalten wird. Die Chlorformamidiniumchloride („Harnstoff-dichloride“) entstehen auch in guten



Ausbeuten bei der Umsetzung substituierter Harnstoffe mit Phosphorpentachlorid in der Kälte [26], während in der Hitze unter gleichzeitiger HCl-Abspaltung direkt die freien Chlorformamidine erhalten werden [27].

Zu den Fluorformamidinen führen drei Wege [28]. Man kann wie bei den Isocyaniddichloriden in den Isocyaniddifluoriden ein Fluoratom gegen einen Aminrest ersetzen (Weg A). Sodann liefern die Chlorformamidine bei der Behandlung mit wasserfreier Flußsäure unter Chlor-Fluor-Austausch ebenfalls Fluorformamidine (Weg B). Schließlich lassen sich die in Abschnitt 6.1. beschriebenen *N*-Trifluormethylamine mit 3 mol eines Amins in die Fluorformamidine umwandeln (Weg C).



[25] E. Kühle u. L. Eue, DBP 1211 163 (16. Mai 1959), Farbenfabriken Bayer AG.

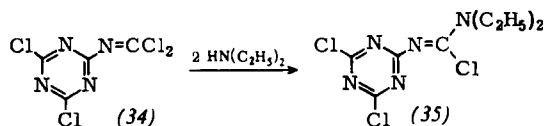
[26] R. Wegler, E. Kühle u. L. Eue, DBP 1129 161 (19. Jan. 1960), Farbenfabriken Bayer AG.

[27] D. L. Smathers, US-Pat. 3 084 192 (14. April 1959), DuPont.

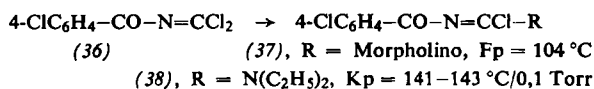
[28] E. Kühle, E. Klauke u. L. Eue, DBP 1153 743 (12. Aug. 1961), Farbenfabriken Bayer AG.

Auch Acylisocyaniddichloride lassen sich durch Umsetzung mit Aminen selektiv in acylierte Chlorformamidine umwandeln.

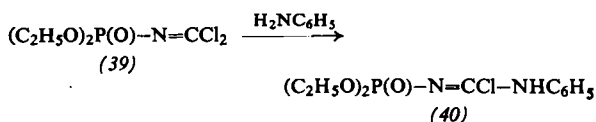
So verläuft die Umsetzung des „tetrameren Chlorcyans“ (34), das man formal als Acylisocyaniddichlorid ansehen kann, mit primären und sekundären Aminen bereits bei -15°C in guten Ausbeuten [29, 30]. Ein Beispiel ist die Bildung von *N*,*N*'-Diäthyl-*N*'-dichlortriazinyl-chlorformamidin (35).



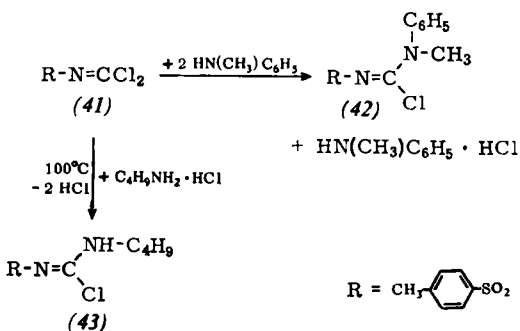
Analog reagieren auch von Carbonsäuren abgeleitete Acylisocyaniddichloride mit Aminen zu acylierten Chlorformamidinen. Wir haben beispielsweise aus (36) in guten Ausbeuten die Verbindungen (37) und (38) synthetisiert.



In der Reihe der Phosphorylisocyaniddichloride beschrieben Derkač et al. [22] die Synthese des phosphorylierten Chlorformamidins (40) aus Diäthoxyphosphorylisocyaniddichlorid (39) und Anilin.



Schließlich haben Neidlein et al. [31] Sulfonylisocyaniddichloride, z. B. (41), mit jeweils 2 mol eines sekundären aromatischenamins in die sulfonylierten Chlorformamidine, z. B. (42), übergeführt.



Fp = $93\text{--}96^{\circ}\text{C}$

Sulfonylierte Chlorformamidine wie (43) sind auch durch Erhitzen von Sulfonylisocyaniddichloriden mit Hydrochloriden primärer Amine auf 100°C erhältlich. Bei dieser Temperatur entweichen nur 2 mol Chlorwasserstoff; das dritte mol HCl wird erst bei $120\text{--}130^{\circ}\text{C}$ unter Carbodiimidbildung abgespalten (vgl. Abschnitt 2.3.).

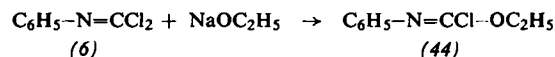
3.2. Chlorformimidsäureester

Bereits Lengfeld et al. [10] haben Phenylisocyaniddichlorid (6) mit Natriumäthanolat im Molverhältnis 1:1 zu *N*-Phenylchlorformimidsäure-äthylester (44) umgesetzt.

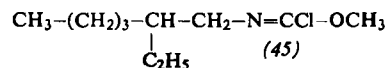
[29] Geigy AG, Belg. Pat. 604736 (7. Juni 1961).

[30] Y. Kodama, T. Sekiba u. M. Kato, J. Soc. org. synth. Chem., Japan 22, 749 (1964).

[31] R. Neidlein u. W. Haussmann, Tetrahedron Letters 1966, 2217.



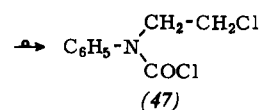
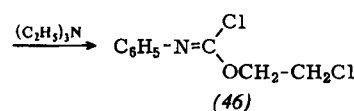
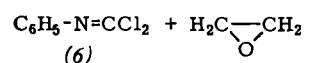
Diese Reaktion ist auch auf aliphatische Isocyaniddichloride übertragbar; so erhält man z. B. die Verbindung (45).



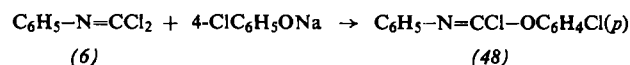
Kp = $100\text{--}101^{\circ}\text{C}/11 \text{ Torr}$

Arylisocyaniddichloride setzen wir in einem inerten und mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, beispielsweise Chlorbenzol, mit einer wäßrig-alkoholischen Lauge um [32]. Dieses in einem Zweiphasensystem ablaufende modifizierte Verfahren hat den Vorteil, daß der überschüssige wasserlösliche Alkohol bei der Aufarbeitung des Ansatzes in der Hitze nicht mehr mit dem bereits entstandenen Chlorformimidsäureester reagieren kann, sondern vorher durch die wäßrige Phase abgetrennt wird.

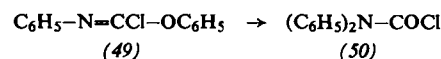
Bei der Umsetzung von (6) mit Äthylenoxid in Gegenwart von Triäthylamin bei $95\text{--}100^{\circ}\text{C}$ erhält man nicht den *N*-Phenylchlorformimidsäure-β-chloräthylester (46), sondern im Sinne einer Chapman-Umlagerung das isomere Carbamidsäurechlorid (47) [33].



Wie Alkohole lassen sich auch Phenole in äquimolaren Mengen mit Isocyaniddichloriden zu Chlorformimidsäure-arylester, z. B. (48), umsetzen [34]. Hier hat sich die Verwendung von Natriumphenolaten in einem polaren Lösungsmittel wie Dioxan am besten bewährt.



Diese Verbindungen sind zwar bei der Destillation hinreichend stabil, erleiden aber bisweilen bei extremen Temperaturen eine Chapman-Umlagerung. So isomerisiert der *N*-Phenylchlorformimidsäure-phenylester (49) bei 330°C zum Diphenylcarbamidsäurechlorid (50).



Kp = $170\text{--}180^{\circ}\text{C}/10 \text{ Torr}$ Fp = $82\text{--}84^{\circ}\text{C}$

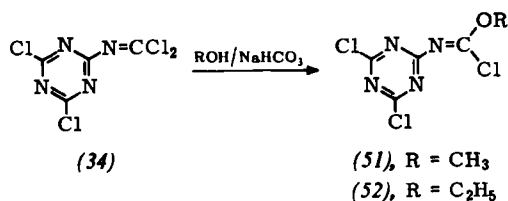
Das „tetramere Chlorcyan“ (34) ist mit niederen aliphatischen Alkoholen in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat in die *N*-(Dichlortriazinyl)chlorformimidsäureester (51) und (52) umgewandelt worden [35].

[32] E. Kühle, DBP 1126380 (14. Okt. 1960), Farbenfabriken Bayer AG.

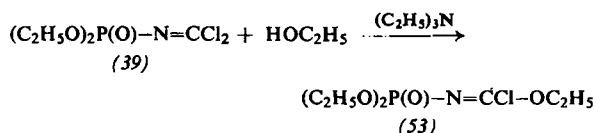
[33] V. S. Etlis, A. P. Sinekov u. M. E. Sergeva, Ž. org. Chim. 2, 1684 (1966).

[34] A. Hantzsch u. L. Mai, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 977 (1895).

[35] Y. Kodama u. T. Sekiba, J. Soc. org. synth. Chem., Japan 21, 788 (1963).

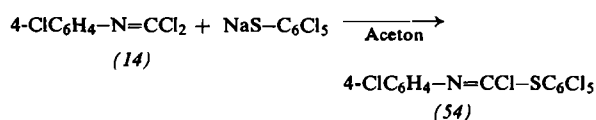


Alimov et al. [36] haben Diäthoxyphosphorylisocyaniddichlorid (39) mit Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin in den *N*-(Diäthoxyphosphoryl)chlorformimidsäure-äthylester (53) übergeführt.



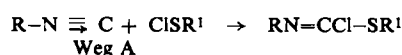
3.3. Chlorformimidsäurethioester

Vereinzelt sind Thioanaloge der Chlorformimidsäureester wie (54) beschrieben worden, die u.a. aus Isocyaniddichloriden und Thiolaten hergestellt werden können [37].

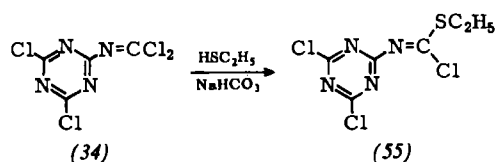


Mit Acylthiolaten wie Dithiocarbamaten, Xanthogenaten und Dithiophosphaten, verläuft dieser selektive Chloraustausch nicht immer einheitlich.

Die besten Verfahren, um in die Reihe der Chlorformimidsäurethioester zu gelangen, sind die Addition von Sulfonylchloriden an Isocyanide (Weg A) und die Umsetzung von Sulfonylchloriden mit monosubstituierten Formamiden in Gegenwart von Thionylchlorid (Weg B) [38].

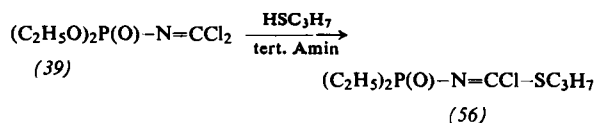


Bei den Acylisocyaniddichloriden ist das „tetramere Chlorcyan“ (34) mit Alkylthiolen in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat in den Thioester (55) umgewandelt worden [39].



Außerdem haben Alimov et al. [36, 40] Diäthoxyphosphorylisocyaniddichlorid (39) mit Propanthiol in Ge-

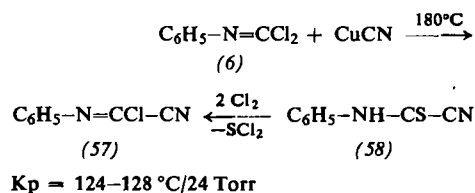
genwart eines tertiären Amins zum phosphorylierten Chlorformimidsäurethioester (56) umgesetzt.



3.4. Cyanformimidsäurechloride

Beim Erhitzen von Isocyaniddichloriden mit Kupfer(I)-cyanid in äquimolaren Mengen in einem hochsiedenden Lösungsmittel wie Dichlorbenzol entstehen die Cyanformimidsäurechloride, z. B. Verbindung (57) [41].

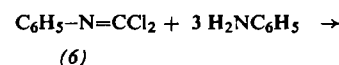
Diese Verbindungen sind auch durch Chlorierungen von Addukten wie (58) zugänglich [42].



4. Nucleophiler Austausch beider Chloratome gegen zwei gleichartige Reste

4.1. Guanidine

Aus Isocyaniddichloriden und Aminen lassen sich tri-, tetra- und pentasubstituierte Guanidine herstellen. Mit aromatischen Aminen reagieren Isocyaniddichloride im Molverhältnis 3:1 direkt zu den Guanidiniumchloriden, z. B. zu Verbindung (59) [6].



Diese Guanidinsynthese verläuft besonders glatt und übersichtlich, wenn man in wäßrig-alkalischem Medium bei Raumtemperatur oder schwach erhöhter Temperatur arbeitet; dabei fallen die Guanidine direkt als freie Basen an [43].

Zur Herstellung tetrasubstituierter Guanidine bedient man sich zweckmäßigerweise der Chlorformamidine (vgl. Abschnitt 3.1.), die man gezielt mit primären oder sekundären Aminen in unsymmetrisch substituierte Guanidine überführen kann.

Diguanidine, z.B. Verbindung (61), sind aus Bis-isocyaniddichloriden und 4 mol eines Amins erhältlich.

[36] P. I. Alimov u. L. N. Levkova, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1964, 1889.

[37] E. Enders, E. Kühle u. H. Malz, DBP 1154089 (10. Nov. 1960), Farbenfabriken Bayer AG.

[38] E. Kühle, Angew. Chem. 74, 861 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 647 (1962).

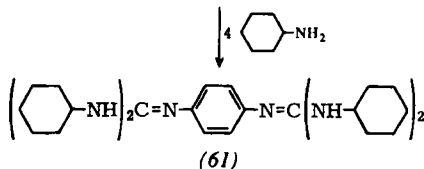
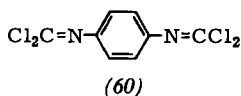
[39] Y. Kodama, J. Soc. org. synth. Chem., Japan 23, 57 (1965).

[40] P. I. Alimov u. L. N. Levkova, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. chim. Nauk 1965, 1298.

[41] E. Kühle u. B. Anders, DBP 1224306 (18. Juni 1965), Farbenfabriken Bayer AG.

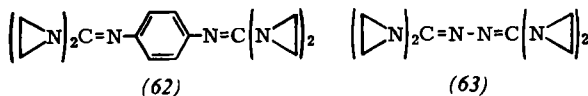
[42] E. Degener u. H. Holtschmidt, DBP 1224305 (14. Apr. 1965), Farbenfabriken Bayer AG.

[43] B. Anders u. E. Kühle, DBP 1170931 (14. Sept. 1962), Farbenfabriken Bayer AG.

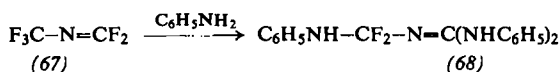
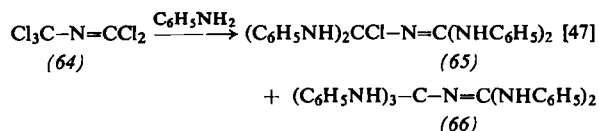


Fp = 168–171 °C

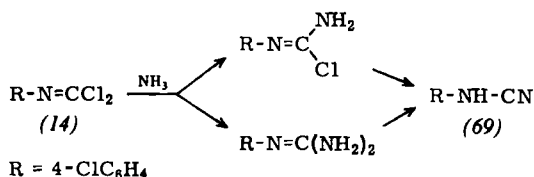
Wegen ihrer möglichen Wirksamkeit als Cytostatika oder Insektenchemosterilisantien sind von mehreren Arbeitskreisen Diguanidine auf Basis von Äthylenimin synthetisiert worden, z. B. die Verbindungen (62) und (63) [44,45].



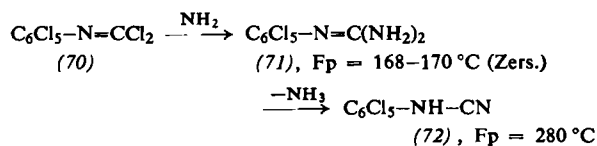
Bei Verwendung von Trichlormethylisocyaniddichlorid (64) bzw. Trifluormethylisocyaniddifluorid (67) als Ausgangsmaterialien wurden Guanidinderivate mit weiteren Aminfunktionen im Molekül erhalten; mit Anilin entstehen die Verbindungen (65) und (66) [11] bzw. (68) [46].



Mit Ammoniak als Aminkomponente reagieren Isocyaniddichloride unter Bildung von Cyanamiden, wobei als Zwischenprodukte Chlorformamidine oder auch Guanidine möglich sind. Aus 4-Chlorphenylisocyaniddichlorid (14) entsteht so in über 90% Ausbeute das 4-Chlorphenylcyanamid (69) [48].



Bei der Umsetzung von Pentachlorphenylisocyaniddichlorid (70) mit Ammoniak konnten wir das Guanidin (71) isolieren; oberhalb des Schmelzpunktes geht es unter Abspaltung von Ammoniak in das Cyanamid (72) über.



[44] W. Gauss u. E. Kühle, Brit. Pat. 978089 (27. Juni 1963), Farbenfabriken Bayer AG.

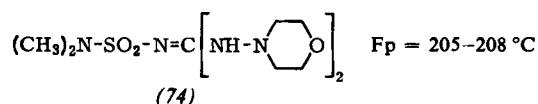
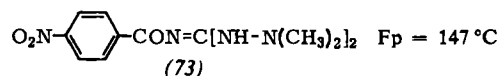
[45] R. Neidlein u. W. Haussmann, Angew. Chem. 77, 506 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 521 (1965).

[46] K. A. Petrov u. A. A. Nejmysheva, Ž. obšč. Chim. 29, 2695 (1959).

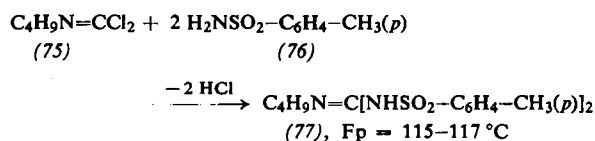
[47] Nach Untersuchungen von H. Holtschmidt können auch isomere Chlorformamidin-Derivate entstehen.

[48] E. Kühle u. B. Anders, DAS 1261498 (31. Aug. 1964), Farbenfabriken Bayer AG.

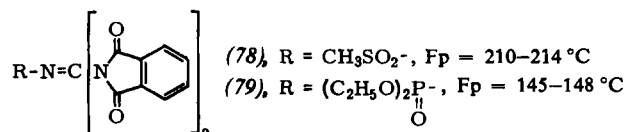
Bei Verwendung von Acylisocyaniddichloriden entstehen acylierte Guanidine bzw. Cyanamide. Analog erhält man aus Acylisocyaniddichloriden und substituierten Hydrazinen acylierte Diaminoguanidine, z. B. die Verbindungen (73) und (74).



Di- und peracylierte Guanidinderivate sind ebenfalls aus Isocyaniddichloriden herstellbar. Setzt man Isocyaniddichloride wie (75) mit Sulfonamiden, z. B. (76), im Molverhältnis 1:2 in einem inerten Lösungsmittel bei 140–150 °C um, so entsteht unter Abspaltung von Chlorwasserstoff direkt das 1,3-disulfonylierte Guanidin (77).

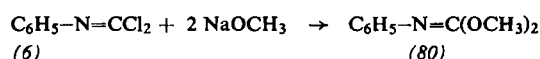


Bei der Umsetzung acylierter Isocyaniddichloride mit 2 mol Phthalimidkalium entstehen peracylierte Guanidine, beispielsweise die Verbindungen (78) und (79).

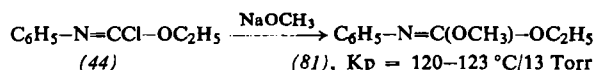


4.2. Carbonimidsäureester

Bei der Einwirkung von Natriumalkoholaten oder alkoholischer Lauge auf Isocyaniddichloride erhält man Carbonimidsäureester, z. B. N-Phenylcarbonimidsäure-dimethylester (80) [49].

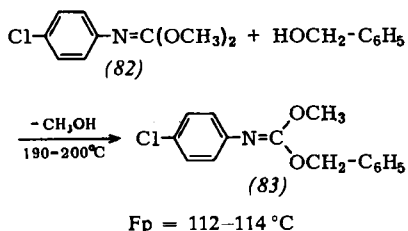


Wählt man Chlorformimidsäureester (vgl. Abschnitt 3.2.) als Ausgangskomponente, so lassen sich auch Carbonimidsäureester mit verschiedenen Alkylresten herstellen, z. B. (81).

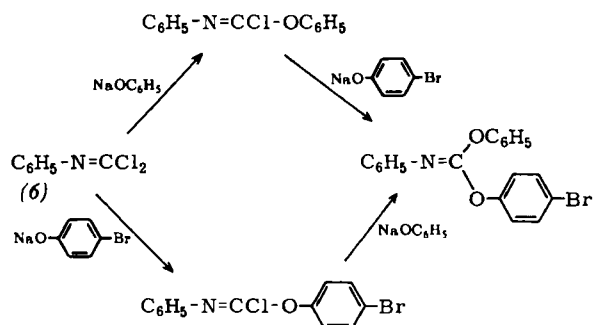


Verbindungen dieses Typs sind bisweilen auch zugänglich, wenn Carbonimidsäureester mit niederen Alkylresten mit einem höhersiedenden Alkohol in der Siedehitze partiell umgeestert werden. So liefert der Ester (82) beim Erhitzen in Benzylalkohol unter Abspaltung von Methanol den N-(4-Chlorphenyl)carbonimidsäure-benzylmethylester (83).

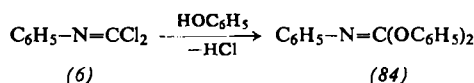
[49] W. R. Smith, Amer. chem. J. 16, 372 (1894).



In der Reihe der Diarylester haben bereits *Hantzsch* et al. [34] im Rahmen stereochemischer Arbeiten Versuche zur Herstellung unsymmetrisch veresterter Carbonimidsäuren unternommen. Sie fanden allerdings, daß die auf zwei Wegen synthetisierten Verbindungen identisch sind.

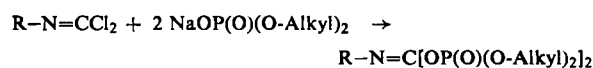


Nach *Dyson* et al. [50] liefert Phenylisocyaniddichlorid (6) beim Erhitzen mit freien Phenolen auf 150 °C gleichfalls Carbonimidsäure-diarylester, z. B. (84).

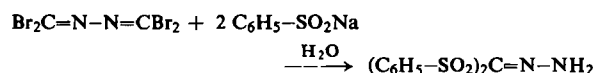


Rein formal gehören an diese Stelle die Umsetzungen von Isocyaniddihalogeniden mit Salzen solcher Säuren, bei denen ein Sauerstoffatom die negative Ladung trägt.

a) Umsetzung mit Salzen von Phosphorsäureestern [51]:

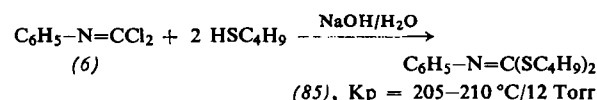


b) Umsetzung mit Salzen von Sulfinsäuren [52]:

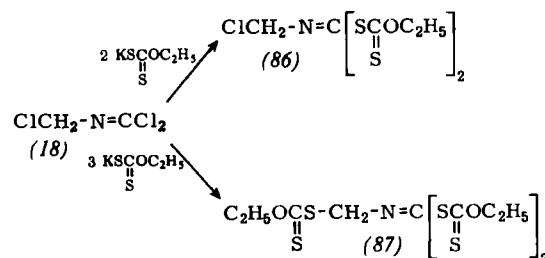


4.3. Carbonimidsäurethioester

Wir haben bereits im Abschnitt 2.2.1. darauf hingewiesen, daß Isocyaniddichloride mit Thiolaten leicht zu Isothiocyanaten reagieren. Die Umsetzung der Isocyaniddichloride mit 2 mol eines Thiols oder Thio-phenols verläuft dagegen glatt zu den Carbonimidsäurethioestern, wenn man in stark alkalischem, insbesondere in wäßrig-alkalischem Medium arbeitet. So erhält man beispielsweise den Thioester (85).

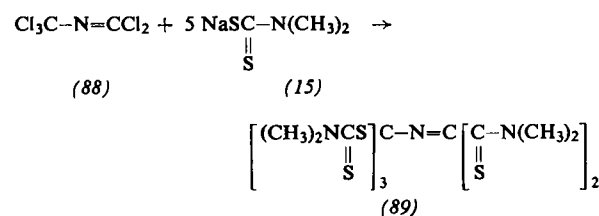


Während aus Chlormethylisocyaniddichlorid (18) und 3 mol Natriumdimethyldithiocarbamat unter Abspaltung von Tetramethylthiuram-monosulfid (17) das Isothiocyanat (19) gebildet wird (vgl. Abschnitt 2.2.1.), reagiert (18) mit 2 bzw. 3 mol Kalium-äthylxanthogenat zu den Verbindungen (86) bzw. (87) [53].

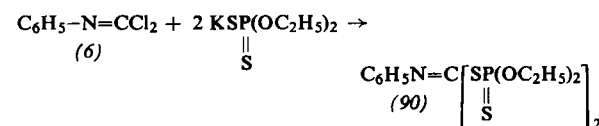


(86), Kp = 100–103 °C (Zers.)/35 Torr; (87), Kp = 110 °C (Zers.)/10 Torr

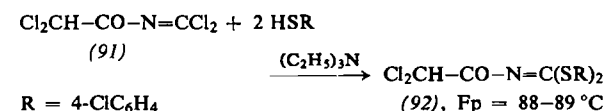
Aus Trichlormethylisocyaniddichlorid (88) und 5 mol Natriumdimethyldithiocarbamat (15) entsteht unter Schwefelabspaltung das Tris-dithiocarbamat (89) [54].



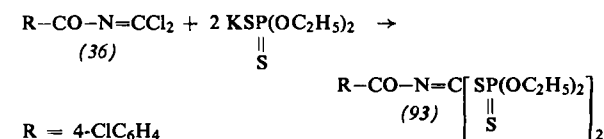
Mit den Salzen von Mono- oder Dithiophosphorsäureestern setzen sich aliphatische und aromatische Isocyaniddichloride, z. B. (6), zu Bis-thiophosphorylverbindungen um, z. B. zu (90) [55, 56].



Ausgehend von Acylisocyaniddichloriden, z. B. (91), sind von mehreren Arbeitskreisen *N*-Acylcarbonimidsäurethioester, z. B. (92), synthetisiert worden. Die Umsetzungen verlaufen im allgemeinen glatt mit Thiolen in Gegenwart eines tertiärenamins oder aber mit Alkalithiolaten. Bei den Sulfonyl- und Phosphorylisocyaniddichloriden findet die gleiche Reaktion statt.



Zu triacylierten Estern wie (93) gelangt man durch Umsetzung von Acylisocyaniddichloriden, z. B. (36), mit einem Mono- oder Dithiophosphat. Die Reaktionsprodukte sind meistens stark viskose Öle.



[53] L. Eue, H. Hack, E. Kühle u. H. Holtschmidt, DBP 1211 164 (5. Febr. 1964), Farbenfabriken Bayer AG.

[54] E. Kühle, H. Holtschmidt, F. Grewe u. H. Kaspers, Belg. Pat. 691 561 (23. Dez. 1965), Farbenfabriken Bayer AG.

[55] H. Malz, E. Kühle u. O. Bayer, DBP 1138 389 (17. Okt. 1959), Farbenfabriken Bayer AG.

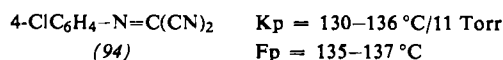
[56] H. Malz, H. Holtschmidt, E. Kühle u. O. Bayer, DBP 1233 852 (26. Jan. 1962), Farbenfabriken Bayer AG.

[50] G. M. Dyson u. T. Harrington, J. chem. Soc. (London) 1942, 150.

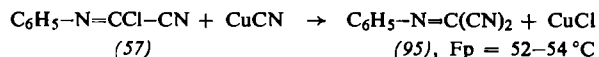
[51] Ihara Agriculture Chem. Comp., Jap. Pat. Anm. 24399/63 (15. Nov. 1963).

[52] J. Diekmann, J. org. Chemistry 28, 2933 (1963).

Die in speziellen Fällen aus aromatischen Nitroverbindungen und Malonsäuredinitril^[57] zugänglichen Imidomesoxalsäuredinitrile haben wir aus den Isocyaniddichloriden darzustellen versucht. Während die Einwirkung von Alkalicyaniden oder Blausäure auf Isocyaniddichloride ergebnislos verlief, konnten wir beispielsweise 4-Chlorphenylisocyaniddichlorid (14) mit Kupfer(I)-cyanid im Molverhältnis 1:2 bei 150 bis 180 °C zur Reaktion bringen. Anstelle des erwarteten 4-Chlorimidomesoxalsäuredinitrils (94), das hierbei nur in untergeordneter Menge entsteht, findet sich als Hauptprodukt ein sehr stabiler, schwarzer Kupferkomplex, den wir nicht näher untersucht haben.

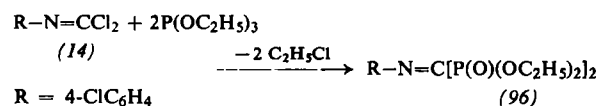


In mäßigen Ausbeuten (bis etwa 30 %) erhält man die Imidomesoxalsäuredinitrile, z. B. (95), aus den Imidocyanameisensäurechloriden (vgl. Abschnitt 3.4.) und Kupfercyanid.

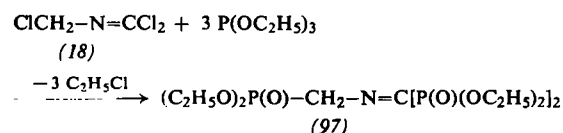


4.5. Carbonimidoyl-bisphosphonate

Nach Art einer Arbusov-Reaktion reagieren Isocyaniddichloride bei Raumtemperatur mit Trialkylphosphiten unter Abspaltung von Chloralkan zu Carbonimidoyl-bisphosphonaten wie (96)^[55].



Chlormethylisocyaniddichlorid (18) liefert unter den gleichen Bedingungen mit 3 mol Triäthylphosphit das Trisphosphonat (97)^[56].

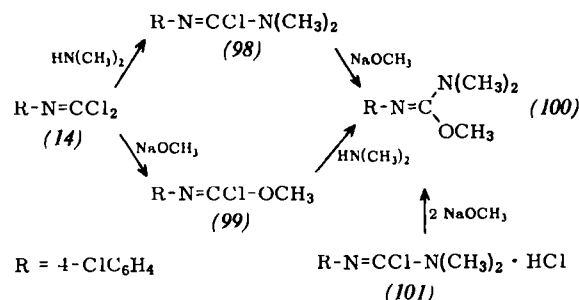


5. Austausch beider Chloratome gegen zwei verschiedene nucleophile Reste

Die im Abschnitt 3. beschriebenen Chlorformamidine (3.1.), Chlorformimidsäureester (3.2.) und -thioester (3.3.) haben jeweils noch ein reaktives Chloratom, das sich gegen beliebige nucleophile Reste austauschen läßt. Auf diese Weise sind nicht nur die in Abschnitt 4. behandelten unsymmetrisch substituierten Guanidine, sondern auch Isoharnstoffe, Isothioharnstoffe und unsymmetrisch substituierte Carbonimidsäureester und -thioester erhältlich.

[57] F. Sachs, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 959 (1900).

Im Gegensatz zu den durch Alkoholanlagerung an Cyanamide und Carbodiimide herstellbaren mono- und disubstituierten Isoharnstoffen sind die *N,N,N'*-trisubstituierten Isoharnstoffe praktisch ausschließlich über die Isocyaniddichloride zugänglich. Hier kann



(98), Kp = 157–160 °C/10 Torr; (99), Kp = 127–128 °C/11 Torr; (100), Kp = 147–149 °C/11 Torr

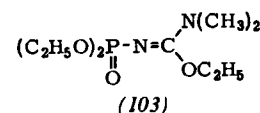
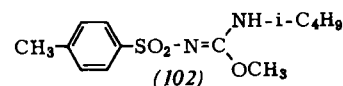
man entweder ein Chlorformamidin (98) mit einem Alkohol oder Phenol oder aber einen Chlorformimidsäureester (99) mit einem Amin zum Isoharnstoff (100) umsetzen.

Grundsätzlich sind beide Reaktionswege ohne Schwierigkeiten gangbar. Wir haben jedoch meistens den Weg über den Chlorformimidsäureester gewählt und bei Verwendung aromatischer Isocyaniddichloride die Umsetzung sogar als „Eintopf“-Verfahren durchgeführt. Das Isocyaniddichlorid wurde in einem inerten Lösungsmittel zunächst mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge umgesetzt und anschließend mit Amin in guten Ausbeuten in den Isoharnstoff übergeführt^[58, 59].

Nach einer Variante erhält man Isoharnstoffe, z. B. (100), auch durch Umsetzung der aus Harnstoffen und Phosphor-pentachlorid zugänglichen Chlorformamidiniumchloride, z. B. (101), mit 2 mol Natriummethanolat^[60].

Nach dem gleichen Prinzip entstehen die *O*-Arylisoharnstoffe^[61].

Bei den Acylisocyaniddichloriden führen die oben beschriebenen Umsetzungen zu *N*-acylierten Isoharnstoffen [Beispiele: (102) und (103)^[36]]. Auch hier sind die beiden Wege – über *N*-acylierte Chlorformamidine oder *N*-Acyl-chlorformimidsäureester – möglich.



[58] E. Kühle u. L. Eue, DBP 1138 039 (4. Juni 1959), Farbenfabriken Bayer AG.

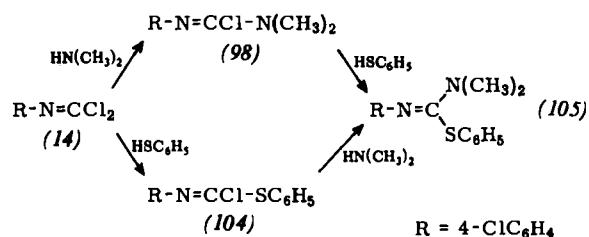
[59] Die *O*-Alkylisoharnstoffe sind gute Alkylierungsmittel, die bereits unter milden Bedingungen im sauren und alkalischen Bereich unter Harnstoffbildung reagieren.

[60] E. Kühle u. R. Wegler, DBP 1219 020 (10. Okt. 1959), Farbenfabriken Bayer AG.

[61] E. Kühle, L. Eue u. O. Bayer, DBP 1137 000 (10. Febr. 1961), Farbenfabriken Bayer AG.

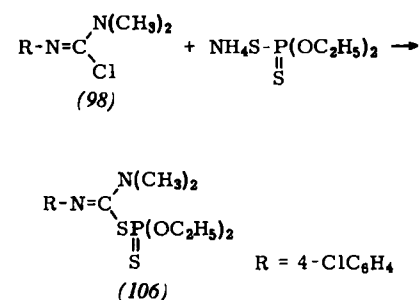
5.2. Isothioharnstoffe

Während sich *S*-Alkylisothioharnstoffe allgemein durch Alkylierung von Thioharnstoffen darstellen lassen, sind *S*-Arylisothioharnstoffe bislang nur in Spezialfällen (durch Addition von Thiophenolen an Cyanamid^[62]) erhalten worden. Über die Isocyanidchloride oder die daraus zugänglichen Chlorformamidine (Abschnitt 3.1.) oder Chlorformimidsäurethioester (Abschnitt 3.3.) lassen sich in Analogie zur weiter oben behandelten Isoharnstoffsynthese auch Isothioharnstoff, z. B. (105), leicht herstellen.

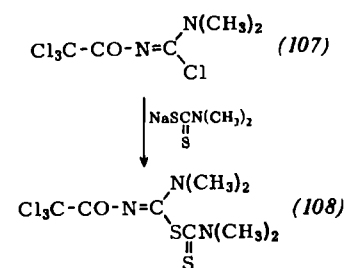


(104), Kp = 167 °C/0,05 Torr; Fp = 66 °C;
(105), Fp = 57–59 °C

Durch Umsetzung von Chlorformamidinen, z. B. (98), mit Dithiophosphaten gelangt man zu *S*-phosphorylierten Isothioharnstoffen, z. B. (106)^[55].



Aus *N*2-Trichloracetyl-*N*1,*N*1-dimethylchlorformamidin (107) und Natrium-dimethyldithiocarbamat bildet sich der Isothioharnstoff (108).

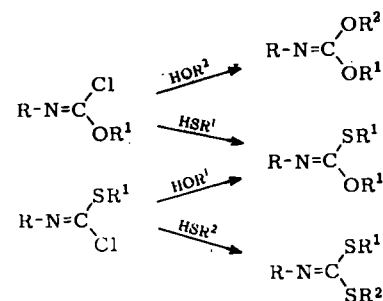


Fp = 102–105 °C

5.3. Carbonimidsäureester und -thioester

Durch Umsetzung von Chlorformimidsäureestern (Abschnitt 3.2.) oder -thioestern (Abschnitt 3.3.) mit Alkoholen oder Thiolen erhält man Ester sowie Monothio- oder Dithioester der Carbonimidsäure (vgl. Abschnitte 4.2. und 4.3.).

[62] F. Arndt, Liebigs Ann. Chem. 384, 322 (1911).



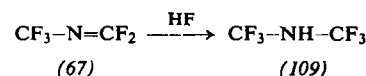
6. Additionen an Isocyaniddihalogenide

Während Isocyanate oder Isothiocyanate Amine, Alkohole oder Thiole glatt addieren, reagieren Isocyaniddihalogenide mit diesen unter nucleophiler Substitution (vgl. die Abschnitte 3. bis 5.). Lediglich Fluorwasserstoff, einige Carbonylfluoride, Stickstoffwasserstoffsäure, Diazomethan und Epoxide konnten bisher an die N=C-Bindung der Isocyaniddihalogenide addiert werden.

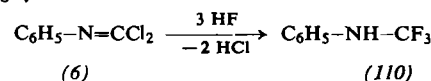
6.1. Anlagerung von Fluorwasserstoff

Die Anlagerung von Flußsäure an Isocyaniddichloride bzw. -fluoride ist die bislang am meisten untersuchte Addition in dieser Verbindungsklasse. Sie verläuft bei den Isocyaniddichloriden als alternierende Additions-Eliminierungsreaktion unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zu den *N*-Trifluormethylaminen. Chlorhaltige Zwischenstufen konnten dabei nicht isoliert werden. Selbst beim Einsatz von Flußsäure im Unterschuß geht die Reaktion bis zum Trifluormethylamin weiter, während gleichzeitig ein Teil des Ausgangsmaterials nicht umgesetzt wird.

Die Addition von Fluorwasserstoff an Trifluormethylisocyaniddifluorid (67) verläuft nach Barr und Haszeldine^[63] mit hoher Ausbeute zum Bis(trifluormethyl)-amin (109).



Die Umsetzung eines Isocyaniddichlorids mit Flußsäure ist erstmals von Petrov et al.^[64] am Beispiel des Phenylisocyaniddichlorids (6) untersucht worden; hierbei entsteht in geringer Ausbeute das *N*-Trifluormethylanilin (110) neben großen Mengen eines „Polymerisates“.



Außerdem beschrieben die Autoren die zu (109) verlaufende Perfluorierung des Trichlormethylisocyaniddichlorids (64).

Nach unseren Beobachtungen lassen sich aromatische Isocyaniddichloride mit negativierenden Kernsubsti-

[63] D. A. Barr u. R. N. Haszeldine, J. chem. Soc. (London) 1955, 2532.

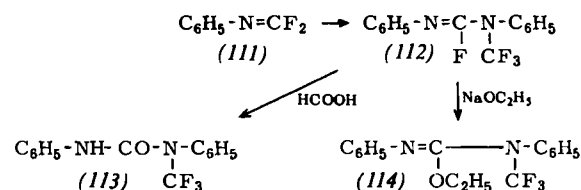
[64] K. A. Petrov u. A. A. Nejmysheva, Ž. obšč. Chim. 29, 2169 (1959).

tuenten sowie auch heterocyclisch substituierte Isocyaniddichloride (z.B. „tetrameres Chlorcyan“) mit Flußsäure fast ohne „Polymeren“-Bildung mit guten Ausbeuten in die *N*-Trifluormethylamine überführen^[65]. Isocyaniddichloride mit leicht austauschbarem Chlor (z.B. Säurechloride) werden bei dieser Reaktion in die Fluoranalogen umgewandelt.

6.2. Anlagerung von Fluorcarbonylverbindungen

Mit der Addition von Flußsäure verwandt ist die „Polymerisat“-Bildung der Isocyaniddifluoride, auf die bereits Petrov^[64] hingewiesen hat. Nach unseren Untersuchungen handelt es sich hierbei um eine Dimerisation des Isocyaniddifluorids, die thermisch oder durch Katalyse mit Fluoridionen rasch vonstatten geht; ein Beispiel ist die Bildung von *N*¹,*N*²-Diphenyl-*N*¹-trifluormethylfluorformamidin (112).

Die Struktur von Verbindung (112) konnte IR-spektroskopisch sowie durch Abbaureaktionen erhärtet werden^[66]. So ergibt (112) mit Ameisensäure den Harnstoff (113), während mit Natriumäthanolat der Isoharnstoff (114) entsteht.



(112), Kp = 102°C/0,1 Torr; (113), Fp = 102–103°C;
(114), Kp = 95°C/0,01 Torr

Carbonyldifluorid lagert sich ebenfalls an Isocyaniddifluoride an. So erhält man nach Fawcett et al.^[67] aus Trifluormethylisocyaniddifluorid (67) und Carbonyldifluorid bei 150°C das Bis(trifluoromethyl)carbamidsäurefluorid (115).



Sheppard^[68] beschreibt die Addition von Carbonyldifluorid an aromatische Isocyaniddifluoride, die in Gegenwart von Caesiumfluorid mit Ausbeuten über 80% *N*-Aryl-*N*-trifluormethylcarbamidsäurefluoride liefert.

6.3. Anlagerung von Stickstoffwasserstoffsäure und Diazomethan

Als erste Addition an Isocyaniddichloride wurde die Umsetzung von Phenylisocyaniddichlorid (6) mit 2 mol Natriumazid beschrieben^[69], bei der wahr-

[65] E. Klauke u. E. Kühle, DBP 1170414 (15. Mai 1962), Farbenfabriken Bayer AG.

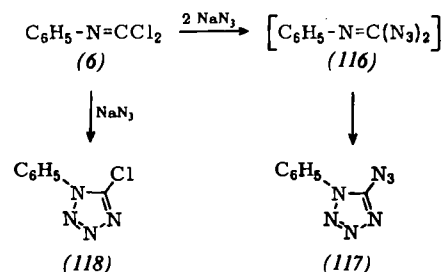
[66] Diese Konstitution ist bereits früher von M. Hauptschein et al., J. org. Chemistry 23, 323 (1958), diskutiert worden.

[67] F. S. Fawcett, C. W. Tullock u. D. D. Coffman, J. Amer. chem. Soc. 84, 4275 (1962).

[68] W. A. Sheppard, J. Amer. chem. Soc. 87, 4338 (1965).

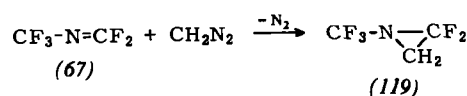
[69] P. S. Pelkis u. T. S. Dunajewska, Mem. Inst. Chem., Akad. Sci. Ukr. SSR Inst. Microbiol. Epidemiol. 6, 163 (1940); Chem. Abstr. 34, 5829⁹ (1940).

scheinlich unter Substitution und anschließender Addition an das intermediär entstehende Diazid (116) 5-Azido-1-phenyltetrazol (117) gebildet wird. Wenn

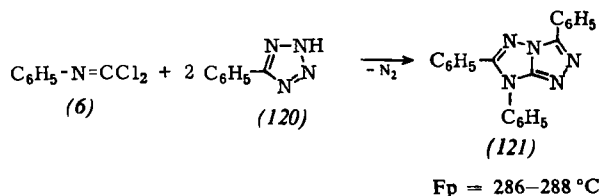


Isocyaniddichloride, z.B. (6), mit Natriumazid im Molverhältnis 1:1 umgesetzt werden, erhält man 1-Aryl-5-chlortetrazole, z.B. (118)^[70,71].

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf Trifluormethylisocyaniddifluorid (67) entsteht unter Abspaltung von Stickstoff das Trifluormethyl-aziridin (119)^[72].

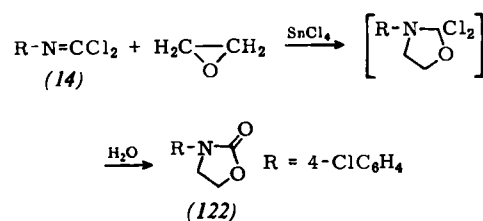


Schließlich konnten wir in Analogie zu einer von Huisgen^[73] beschriebenen Reaktion Phenylisocyaniddichlorid (6) mit 2 mol 5-Phenyltetrazol (120) umsetzen. Unter Abspaltung von Stickstoff bildet sich hierbei das 3,6,7-Triphenyl-7*H*-s-triazolo[4,3-*b*]-s-triazol (121).



6.4. Anlagerung von Epoxiden

Durch Einwirkung von Epoxiden auf Isocyaniddichloride in Gegenwart von Zinkchlorid oder Zinn-tetrachlorid und anschließende Hydrolyse erhält man in mäßigen Ausbeuten Oxazolidinone. So liefert die Umsetzung von 4-Chlorphenylisocyaniddichlorid (14) mit Äthylenoxid das Oxazolidinon (122)^[74].



[70] C. A. Maggiulli u. R. E. Paine, DAS 1251327 (25. Okt. 1965), Eastman Kodak Comp.

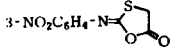
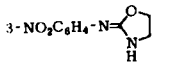
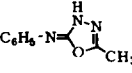
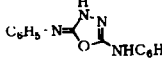
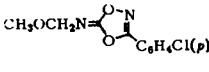
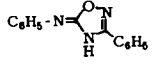
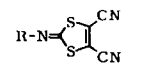
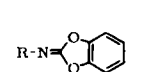
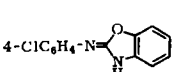
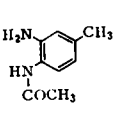
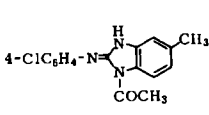
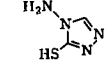
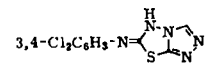
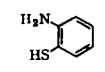
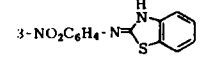
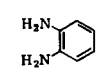
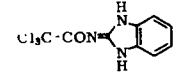
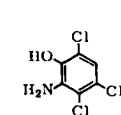
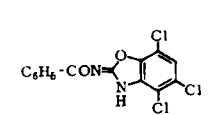
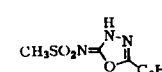
[71] J. C. Kauer u. W. A. Sheppard, J. org. Chemistry 32, 3580 (1967).

[72] A. L. Logothetis, J. org. Chemistry 29, 3049 (1964).

[73] R. Huisgen, J. Sauer u. M. Seidel, Chem. Ber. 93, 2885 (1960).

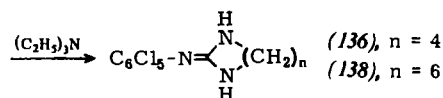
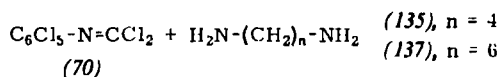
[74] R. Oda, T. Hamada, Y. Ito u. M. Okano, Bull. Inst. chem. Res., Kyoto Univ. (Kagaku Kenkyusho Hokoku) 44, 227 (1966).

Tabelle 1. Beispiele für fünfgliedrige Heterocyklen aus Isocyaniddichloriden oder Acylisocyaniddichloriden und bifunktionellen Reaktionspartnern.

Reaktionspartner	Reaktionsprodukt	R	K _p (°C/Torr) F _p (°C)	Lit.
HOCH ₂ —CH ₂ OH		C ₆ H ₅ [a] (C ₂ H ₅ O) ₂ P(O) [a]	73—75 134—135/1	[77] [40]
HOCH ₂ —CH ₂ SH		C ₆ H ₅ [b] C ₆ H ₅ CO [b] 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ —SO ₂ [b]	67 58 127—129	[75, 78] [81]
HSCH ₂ —CH ₂ SH		C ₆ H ₅ [b] C ₆ H ₅ CO [b]	43—44 79	[79] [81]
(CH ₃ NH—CH ₂ —) ₂		3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ [b] 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO [b]	228—230/15 155	[78]
HSCH ₂ —COOH		[b]	188—191	[78]
HOCH ₂ —CH ₂ NH ₂		[c]	165—167	
HSCH ₂ —CH ₂ NH ₂		[b]	164—165	[78]
CH ₃ CO—NHNH ₂		[c]	166	
C ₆ H ₅ NHCO—NHNH ₂		[b]	207—208	[80]
4-ClC ₆ H ₄ —CONHOH		[c]	156—157 (Zers.)	
C ₆ H ₅ —C(NH ₂)=NOH		[c]	151—153	
		2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ [c] 4-Cl-3-NO ₂ C ₆ H ₃ CO [c]	142—145 229—231	
		c-C ₆ H ₁₁ [b] C ₆ H ₅ CO [b] C ₆ H ₅ SO ₂ [b]	118/0,06 113—115 179—181	[81]
		[c]	218—220	[78]
		[b]	166—167	[78]
		[c]	292—294	
		[b]	189	[78]
		[b]	271—273	
		[b]	219—221	
C ₆ H ₅ CO—NHNH ₂		[b]	189—190	[82]

[a] In Benzol unter Verwendung von Glykol als Natriumsalz. [b] Mit Triäthylamin oder Pyridin. [c] In wäßriger Lauge.

Pentachlorphenylisocyaniddichlorid (70) den sieben- (136) bzw. neungliedrigen Heterocyclus (138).

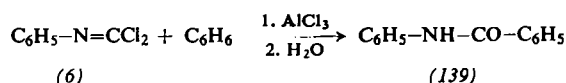


(136), Fp = 245–246 °C; (138), Fp = 218–220 °C (langsameres Sintern ab 160 °C)

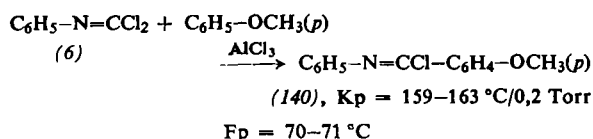
8. Sonstige Umsetzungen

8.1. Friedel-Crafts-Reaktionen

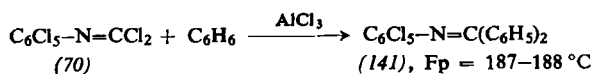
Von den wenigen elektrophilen Substitutionen mit Isocyaniddichloriden sind die Friedel-Crafts-Reaktionen am häufigsten untersucht worden. Als erste haben *Dyson* und *Harrington*^[50] Phenylisocyaniddichlorid (6) und Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu Benzanilid (139) umgesetzt.



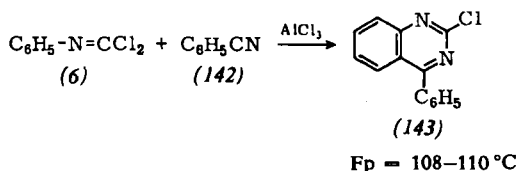
Wir haben mehrere aromatische und cycloaliphatische Isocyaniddichloride mit Benzol oder Anisol in Imidsäurechloride übergeführt, z. B. in Verbindung (140).



Trotz Einsatz überschüssigen Aluminiumchlorids kann das zweite Chloratom im allgemeinen nicht mehr substituiert werden. Eine Ausnahme bildet lediglich das Pentachlorphenylisocyaniddichlorid (70), das bei halbstündigem Erhitzen in Benzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid mit 55 % Ausbeute das *N*-Diphenylmethylen-pentachlorphenylamin (141) liefert^[85].



Eine Reaktion der Isocyaniddichloride in Gegenwart von Aluminiumchlorid, die analog zur Meerweinschen Chinazolinsynthese verläuft^[86], tritt bei Einwirkung

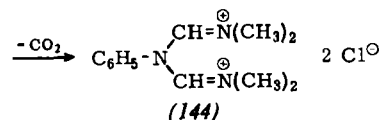
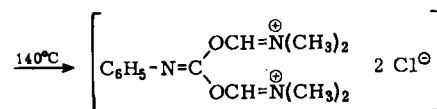
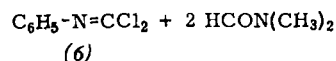


von Benzonitril (142) auf Phenylisocyaniddichlorid (6) in Gegenwart von Aluminiumchlorid ein. Unter Cyclisierung wird 2-Chlor-4-phenylchinazolin (143) gebildet^[87].

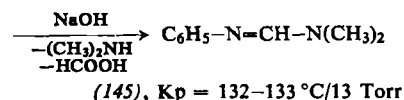
8.2. Umsetzungen mit Formamiden

In Analogie zu den aus Formamiden und Säurechloriden (z. B. Phosgen, Sulfonylchloriden, Phosphorylchlorid, Thionylchlorid, Cyanurchlorid) gebildeten Addukten liefern auch Isocyaniddichloride mit mono- und disubstituierten Formamiden Addukte, die bei höherer Temperatur in stabile Formamidine übergehen.

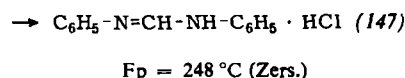
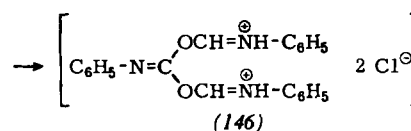
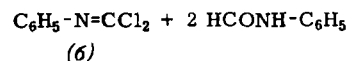
So erhält man aus Phenylisocyaniddichlorid (6) und Dimethylformamid (Molverhältnis 1:2) bei 140 °C in exothermer Reaktion unter Abspaltung von Kohlendioxid ein Bis-formimidiniumchlorid (144), das mit Natronlauge unter Abspaltung von Dimethylamin mit 87 % Ausbeute in das *N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*²-phenylformamidin (145) übergeht.



Fp = 208–210 °C



Etwas unübersichtlicher verläuft die Umsetzung des Phenylisocyaniddichlorids (6) mit Formanilid im Molverhältnis 1:2. Auch hier bildet sich in erster Stufe wahrscheinlich ein 1:2-Addukt (146), das aber unter Abspaltung von Kohlenmonoxid, Kohlendioxid und Chlorwasserstoff direkt in das *N*¹,*N*²-Diphenylformamidiniumchlorid (147) übergeht. Als Nebenprodukte



[85] K. Findeisen, unveröffentlicht.

[86] H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch u. J. Nentwig, Chem. Ber. 89, 224 (1956).

[87] Untersuchung auf Anregung von Dr. R. Mersch, Leverkusen.

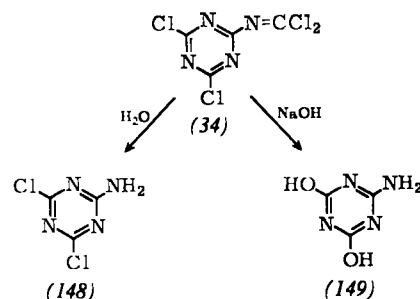
konnten Phenylisocyanat und Phenylisocyanid nachgewiesen werden, was auf eine komplizierte mehrstufige Reaktion schließen läßt.

8.3. Umwandlung zu Aminen und Salzen

Die Umwandlung eines Isocyaniddichlorids in das Amin hat nur dann eine Bedeutung, wenn das Amin auf anderem Wege schlecht zugänglich ist. So läßt sich Pentachlorphenylisocyaniddichlorid (70) mit konzentrierter Schwefelsäure bei 100 °C quantitativ zum Pentachloranilin, Fp = 232–233 °C, verseifen.

Durch Verseifung mit Wasser liefert das „tetramere Chlorcyan“ (34) 2-Amino-4,6-dichlor-triazin (148), während die Hydrolyse im alkalischen Medium bis zum 2-Amino-4,6-dihydroxy-triazin (149) weitergeht [88].

[88] Y. Kodama, J. Soc. org. synth. Chem., Japan 21, 525 (1963).



Mit tertiären Aminen bilden die Isocyaniddichloride salzartige 1:1-Addukte, die meistens recht hygroskopisch sind.

Herrn Dr. H. Holtschmidt danken wir für die Überlassung von Isocyaniddichloriden, die durch Hochtemperatur-Chlorierung zugänglich sind, sowie für anregende Diskussionsbeiträge.

Eingegangen am 9. April 1968 [A 674]

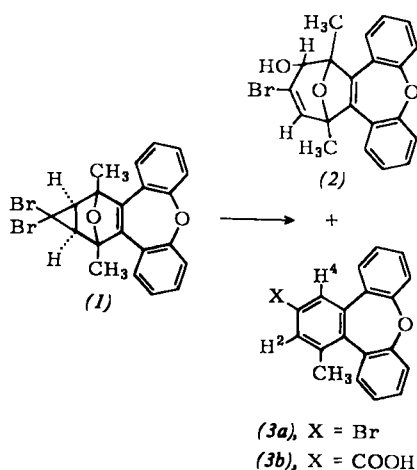
ZUSCHRIFTEN

Ein optisch aktives Tribenzo-oxepin[**]

Von W. Tochtermann und C. Franke[*]

Als Modellsubstanz für Arbeiten über die intramolekulare Beweglichkeit wannenförmiger siebengliedriger Ringe^[1] stellten wir die optisch aktive 1-Methyl-tribenzo-oxepin-3-carbonsäure (3b) her, da Sauerstoff-Heterocyclen häufig vergleichsweise niedrige Energiebarrieren für Umlappvorgänge haben^[2].

Das aus 1,4-Dimethyl-1,4-epoxy-1,4-dihydro-tribenzo-oxepin (3) mit Bromoform und Kalium-tert.-butanolat in Benzol bei 25 °C zugängliche Dibromcyclopropan-Derivat (1) [31% Ausbeute nach chromatographischer Abtrennung vom Ausgangsmaterial an Al₂O₃ mit CCl₄ und CHCl₃; Fp = 184–186 °C aus Cyclohexan; ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃)^[4]: τ = 2,5–2,9 (8H), M; τ = 7,53 (2H), S; τ = 8,05 (6H), S] liefert nach 48 Std. Erhitzen mit Silbersulfat im Molverhältnis 1:1,4 in 2 N H₂SO₄/Dioxan (1:2 v/v) auf 100 °C direkt^[5] 1-Methyl-3-brom-tribenzo-oxepin (3a) [33% Ausbeute; Fp = 114–116 °C aus Cyclohexan; ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): τ = 2,3–3,0 (10H), M; τ = 7,57 (3H), S] neben dem Cyclopropyl-Allyl-Umlagerungsprodukt (2) (44% Ausbeute; Fp = 211–212 °C).



(2) wird durch Umkristallisation des Rohproduktes aus CCl₄ isoliert; die Chromatographie der Mutterlaugen an Al₂O₃ mit CCl₄ ergibt reines (3a). Polyphosphorsäure (2,5 Std., 130 °C) führt den Alkohol (2) ebenfalls in (3a) über (30% Ausb.).

Das gleiche Verfahren eignet sich auch zur Darstellung von 1-Methyl-3-brom-9H-tribenzo[a,c,e]cyclohepten-9-on [(3a), C=O statt O], das mit LiAlH₄ zum bekannten 1-Methyl-9H-tribenzo[a,c,e]cyclohepten-9-ol reduziert werden kann^[6].

Durch Einwirkung von petrolätherischem n-Butyllithium auf (3a) bei –50 °C in Tetrahydrofuran und anschließende Carboxylierung erhält man die Carbonsäure (3b) (80% Ausbeute; Fp = 220–222 °C aus Benzol), deren Struktur durch Elementaranalyse, IR- und ¹H-NMR-Spektrum [CDCl₃: Carboxylproton bei τ = 0,2; AB-System bei τ = 1,80 und 1,92 mit J_{AB} = 1,8 Hz (H⁴, H²), τ = 2,2–3,0 (8H), M; τ = 7,48 (3H), S] gesichert wurde.

Nach längerem Stehen äquimolarer Mengen (3b) und Brucin in Äthanol/Methanol (1:1–1:2 v/v) kristallisiert in 60-proz. Ausbeute^[7] ein Brucin-Salz aus, das bei 20,5 °C in Aceton schnelle Mutarotation zeigt (t_{1/2} = 200 sec; Änderung der auf t₀ extrapolierten spezifischen Drehung von [α]₄₃₆^{20,5} = +87° nach –43°, c = 0,013 g/ml). Die rechtsdrehende Säure kann durch möglichst rasches Auflösen dieses Salzes in Aceton bei –20 °C und schnelles Fällen mit 2 N HCl gewonnen werden. Lösungen von (+)-(3b) in Aceton racemisieren bei +20,5 °C mit einer Halbwertszeit von 195 sec; nach 105 sec betrug [α]₄₃₆^{20,5} = +135° (auf t₀ extrapoliert: [α]₄₃₆^{20,5} = +190°, c = 0,02 g/ml). Daraus errechnet sich für die Ring-inversion von (3b) eine freie Enthalpie der Aktivierung von ΔG_{20,5}[‡] = 20,8 kcal/mol, d.h. (3b) ist weit beweglicher als vergleichbare Systeme^[1].

Eingegangen am 23. Oktober 1968 [Z 893]

[*] Doz. Dr. W. Tochtermann und cand. chem. C. Franke
Organisch-Chemisches Institut der Universität
69 Heidelberg, Tiergartenstraße

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

[1] W. Tochtermann, C. Franke u. D. Schäfer, Chem. Ber. 101, 3122 (1968).

[2] K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon u. G. H. Wahl jr., J. Amer. chem. Soc. 86, 1710 (1964); R. K. Harris u. R. A. Spragg, J. chem. Soc. (London) B 1968, 684; dort weitere