

***N*-Chlorcarbonyl-isocyanat – Synthese und Reaktionen**

Von Hermann Hagemann^[*]

Professor Otto Bayer zum 75. Geburtstag gewidmet

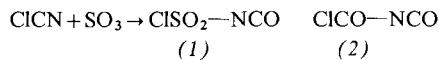
Cl—CO—N=C=O (*N*-Chlorcarbonyl-isocyanat) wird durch partielle Verseifung des Additionsprodukts aus Phosgen und Chlorcyan mit 90 % Ausbeute hergestellt. Aus dem sehr reaktiven *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat, dem das Gerüst der Iminodicarbonsäure zugrunde liegt, lassen sich viele Derivate dieser Reihe gewinnen. Sowohl die Säurechlorid- als auch die Isocyanatgruppe sind im Ergebnis selektiven Umsetzungen zugänglich. Dies eröffnet unter anderem einen präparativ einfachen Weg zur Herstellung von Isocyanaten aus Alkoholen, Phenolen, Thiolen und Thiophenolen. Die Kombination der beiden funktionellen Gruppen und ihre eigenartige Symmetrie, die z. B. im HCl-Addukt deutlich wird, befähigen *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat außerdem, unter milden Bedingungen Cyclisierungsreaktionen einzugehen.

1. Einleitung

Nachdem inzwischen mehrere Publikationen erschienen sind, in denen Bildungsweisen^[1] und Reaktionen^[1a, 2] des *N*-Chlorcarbonyl-isocyanats beschrieben werden, soll jetzt über unsere schon 1968 zum Patent^[3] angemeldete Synthese und die vielseitige Chemie dieser inzwischen auch im Technikumsmaßstab zugänglichen C₂-Verbindung berichtet werden.

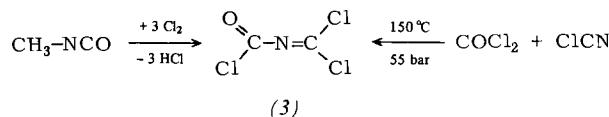
2. Herstellung von *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat aus Chlorcyan, Phosgen und Wasser

Die Additionsprodukte aus Chlorcyan und stark elektrophilen Reagentien bilden sich zum Teil schon unter sehr milden Bedingungen^[4]. Das bekannteste Beispiel hierfür ist wohl das aus Schwefeltrioxid und Chlorcyan herstellbare Chlorsulfonylisocyanat (1)^[5].



Die analoge Reaktion zum *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat (2) gelingt nicht, weil der elektrophile Charakter des Kohlendioxids zu schwach ist. Der Umweg über das stärker elektrophile Kohlensäurederivat Phosgen erwies sich jedoch als einfacher Zugang zu dieser Verbindung.

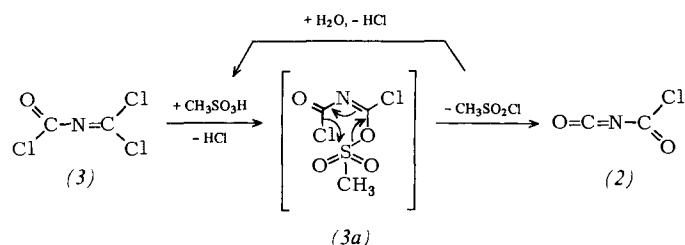
Leitet man Phosgen und Chloryan bei 150°C und 55 bar über einen Aktivkohle-Kontakt, so entsteht das Additionsprodukt *N*-Chlorcarbonyl-isocyaniddichlorid (3)^[6], eine Verbindung, die schon früher durch Chlorierung von Methylisocyanat hergestellt worden ist^[7].



Die Addition am Aktivkohle-Kontakt wird in einer halb-
kontinuierlich arbeitenden Anlage mit überschüssigem Phos-

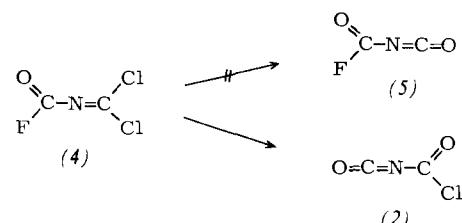
gen durchgeführt, um die Trimerisierung des Chlorcyans zu Cyanurchlorid möglichst weitgehend auszuschließen und die Bildung eines Produkts aus zwei mol Chlorcyan und einem mol Phosgen zurückzudrängen.

Partielle Verseifung von (3) mit Methansulfonsäure führt mit ca. 90 % Ausbeute zum *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat (2)^[8], obwohl dieses schnell und irreversibel mit Methansulfonsäure reagiert.



Durch geeignete Temperaturführung läßt sich die partielle Verseifung weitgehend in zwei Teilschritte zerlegen, so daß die Reaktion zwischen Methansulfonsäure und *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat (2) unterdrückt wird. Der erste Schritt verläuft schon bei 20°C unter Chlorwasserstoff-Abspaltung. Das hypothetische Zwischenprodukt (3a) wird dann bei wenig erhöhter Temperatur in (2) und Methansulfonylchlorid gespalten. Letzteres kann mit >90 % Ausbeute zurückgewonnen und nach Überführung in Methansulfonsäure in den Kreislauf zurückgeführt werden.

Ob (3) bei der partiellen Verseifung über einen viergliedrigen Übergangszustand als Isocyaniddichlorid^[19] oder wie oben formuliert als *N*-Chlorcarbonyl-imidchlorid^[18] reagiert, kann aufgrund der Bildung von (2) nicht entschieden werden. Für die Formulierung über den sechsgliedrigen Übergangszustand (3a) spricht, daß unter den gleichen Bedingungen aus *N*-Fluorcarbonyl-isocyaniddichlorid (4) nicht *N*-Fluorcarbonyl-isocyanat (5), sondern ebenfalls *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat (2) entsteht.



[*] Dr. H. Hagemann
Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Bayer AG
D-5090 Leverkusen

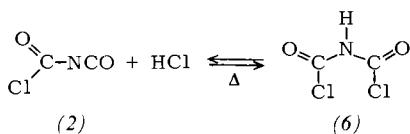
Die Isocyanatfunktion ist also offenbar nicht aus der Isocyaniddichloridgruppierung hervorgegangen, sondern aus der N-Fluorcarbonylgruppe^[10].

Es handelt sich bei (2) um eine wasserklare Flüssigkeit, die unter Feuchtigkeitsausschluß unbeschränkt lagerfähig ist und bei 64 °C siedet (63.6 °C^[1a]).

3. Umsetzungen mit *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat

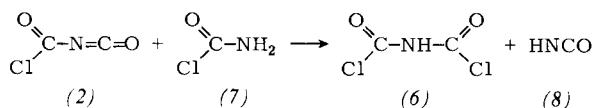
3.1. Allgemeine Betrachtung

Die Vielfalt der chemischen Umsetzungen von (2) ergibt sich zum einen aus der Kombination zweier als besonders reaktionsfähig bekannter funktioneller Gruppen und zum anderen aus der Symmetrie des Moleküls, die im Additionsprodukt aus Chlorwasserstoff und (2), dem *N*-Chlorcarbonylcarbamidsäurechlorid (6), deutlich wird. (6), das Dichlorid



der Iminodicarbonsäure, schmilzt bei 88–89 °C unter Rückspaltung.

Aufgrund dieser Symmetrie kann z. B. aus der Analyse der Produkte nicht geschlossen werden, ob (2) mit schwach nucleophilen Reagentien wie Wasser oder Alkohol primär an der Säurechlorid- oder an der Isocyanatgruppe reagiert.

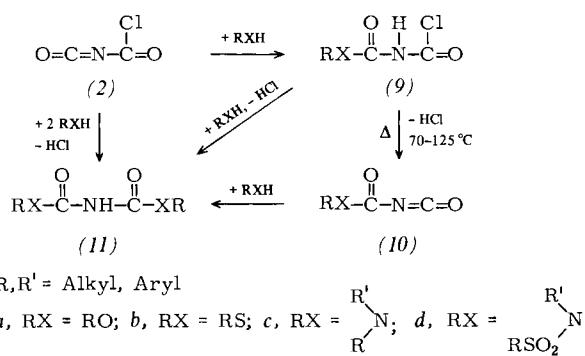


Auch die Bildung von *N*-Chlorcarbonyl-carbamidsäurechlorid (6) aus (2) und Wasser im Unterschluß und das Fehlen von Carbamidsäurechlorid (7) unter den Produkten dieser Umsetzung lassen nicht den Schluß zu, es könne primär keine Addition von Wasser an die Isocyanatgruppe stattgefunden haben^[1a]. Carbamidsäurechlorid (7) spaltet bekanntlich schon bei Raumtemperatur HCl ab^[11], während (2) unter diesen Bedingungen in stark exothermer Reaktion HCl addiert, so daß sich (7) neben (2) dem Nachweis entzieht, weil es (6) und HNCO (8) (→ Cyanursäure) bildet.

3.2. Reaktion mit Alkoholen, Thiolen, Phenolen, Thiophenolen, sekundären Aminen und Sulfonamiden

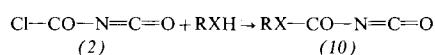
Mit den genannten Nucleophilen (RXH) gelingt bei einer Vorlage von (2) die Herstellung der *N*-Carbonyl-substituierten Carbamidsäurechloride (9). Auch hier muß nicht notwendig eine zunächst plausibel erscheinende selektive Addition des Nucleophils an die Isocyanatgruppe stattgefunden haben, denn der bei einer Substitution an der Säurechloridgruppe entstehende Chlorwasserstoff würde unter den Reaktionsbedingungen (ca. 20 °C) sofort von der Isocyanatgruppe abgefangen, und man erhielte die gleichen Produkte.

Die Primärprodukte (9) spalten bei 70–125 °C Chlorwasserstoff ab und gehen in die zugehörigen Isocyanate (10)^[12]



über. In Tabelle 1 sind einige Beispiele für die Reaktion (2) → (10) zusammengestellt.

Tabelle 1. Isocyanate vom Typ (10) aus (2) und Nucleophilen [a].



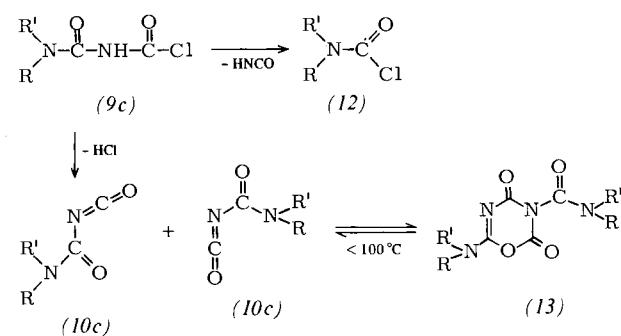
RX	Typ	Kp [°C/Torr]	Ausb. [%] [b]	Lit.
CH_3O	(10a)	97/760	70	[12d]
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	(10a)	114/760	76	[12d]
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{O}$	(10a)	113/11	85	[12d]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$	(10a)	100/15	90	[12d]
CH_3S	(10b)	125/760	66	[12d]
$\text{C}_4\text{H}_9\text{S}$	(10b)	88/15	88	[12d]
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{S}$	(10b)	111/0.04	77	[12d]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$	(10b)	115/11	73	[12d]
$\text{o-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	(10c)	98/0.03	86	
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{N}$	(10c)	116/0.4	72	
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	(10c)	62/17	43	
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{N}$	(10c)	64/0.02	52	
$p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{N}$	(10d)	148–150/0.1	91	[12f]
$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2)_2\text{N}$	(10d)	142/0.12	85	[12f]
$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$	(10d)	93/0.08	78	[12f]
$\text{CH}_3\text{SO}_2(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{N}$	(10d)	114/0.08	80	[12f]

[a] Die Struktur der Isocyanate (10) ist durch Elementaranalysen, Spektren, zahlreiche feste Iminodicarbonsäurederivate sowie Vergleich mit authentischen Verbindungen gesichert.

[b] Die Ausbeute, die in vielen Fällen nicht optimiert wurde, bezieht sich auf destillativ isoliertes Produkt.

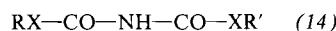
Ein zum Teil abweichendes Verhalten zeigen die Primärprodukte aus (2) und sekundären Aminen. Während die gemischt aliphatisch-aromatischen Allophansäurechloride (9c), R = Alkyl, R' = Aryl in der beschriebenen Weise unter Chlorwasserstoff-Eliminierung die Isocyanate (10c) ergeben, beobachtet man bei der Thermolyse der rein aliphatischen Allophansäurechloride (9c), R = R' = Alkyl etwa zur Hälfte eine Spaltung in HNCO und Dialkylcarbamidsäurechloride (12).

Die Isocyanate (10c) aus (2) und sekundären Aminen haben ebenfalls eine Besonderheit, die inzwischen auch von Zinner und Isensee beschrieben worden ist^[12e]. Im Gegensatz

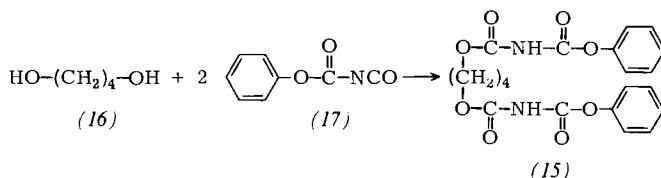


zu den übrigen Isocyanaten der allgemeinen Formel (10) dimerisieren sie außerordentlich leicht ohne Katalysatorzusatz zu 1,3,5-Oxadiazindionen (13). Diese [4+2]-Cycloaddition ist schon unter sehr milden Bedingungen reversibel und ermöglicht damit über die gut kristallisierenden Dimere eine einfache Trennung der Isocyanate (10c) von den nahezu gleich siedenden Carbamidsäurechloriden (12).

Mit (2) und dem Nucleophil RXH im Molverhältnis 1:2 gelangt man in einem Schritt zu den symmetrischen Iminodicarbamsäurederivaten (11). Nahezu beliebige asymmetrische Verbindungen der allgemeinen Formel (14) lassen sich aus den Primärprodukten (9) oder den Isocyanaten (10) mit einem zweiten Nucleophil herstellen.



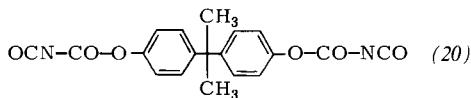
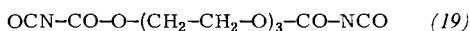
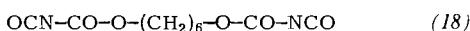
Polyfunktionelle gemischt aliphatisch-aromatische Iminodicarbamsäureester (15) – phenolverkappte hochreaktive Polyisocyanate, die sich zur Wärmevernetzung von hydroxylgrup-



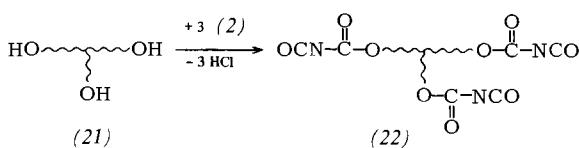
penhaltigen Lackharzen eignen^[13] – erhält man z. B. durch Umsetzung von Polyhydroxyverbindungen (16) mit dem aus (2) und Phenol leicht zugänglichen Phenoxycarbonyl-isocyanat (17), einer Verbindung vom Typ (10a).

3.3. Reaktion mit Diolen und Polyolen

1,6-Hexandiol, Triethylenglykol und α,α -Dimethyl-4,4'-methylendiphenol (Bisphenol A) führen mit (2) zu den Diisocyanaten (18) bis (20). Die Ausbeuten betragen 90, 85 bzw. 90 %, die Siedepunkte 123°C/0.09 Torr, 170°C/0.1 Torr bzw. 200–210°C/0.1 Torr.



Sehr glatt verläuft die Reaktion (2)–(10) auch bei einigen Hydroxylgruppen enthaltenden Polyethern (21) und eröffnet damit einen besonders einfachen Weg zu hochmolekularen (Molekulargewicht ca. 2000), sehr reaktionsfähigen Polyisocyanaten (22).



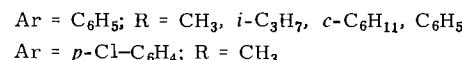
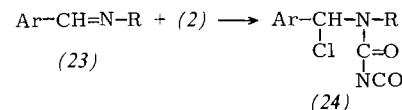
In Analogie zur Polyurethanchemie können aus den Di- und Polyisocyanaten durch Umsetzung mit verschiedenen, auch höhermolekularen Polyolen Polyiminodicarbamsäureester mit sehr breit variierbaren Eigenschaften erhalten wer-

den^[14]. Man benötigt hier also auch als Ausgangsstoff für die Isocyanatkomponente eine Di- oder Polyhydroxyverbindung und kein Di- oder Polyamin wie zur Herstellung der Isocyanate für Polyurethane.

3.4. Reaktion mit Azomethinen, Aldehyden, Ketonen, Vinylthern, Cyanaten und Epoxiden

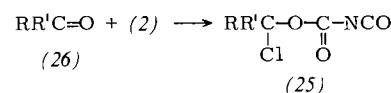
Eine selektive Umsetzung der Chlorcarbonylgruppe von (2) gelingt mit einigen polaren π -Bindungen und mit der C–O-Bindung in Epoxiden.

Aus Azomethinen der allgemeinen Formel (23) entstehen so Carbamoyl-isocyanate mit *N*-(Chloralkyl)amid-Teilstruktur (24)^[15]. Durch das benachbarte Chloratom wird der basi-



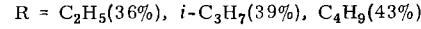
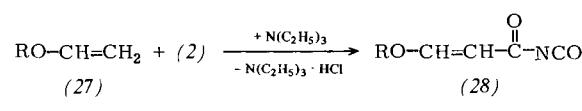
sche Charakter des Amidstickstoffs geschwächt. Die Isocyanate (24) zeigen wahrscheinlich deshalb nicht die Tendenz zur Dimerisierung wie die chlорfreien *N,N*-disubstituierten Carbamoyl-isocyanate vom Typ (10c) (siehe Abschnitt 3.2).

Mit Ausbeuten zwischen 25 und 80 % lassen sich die Additionsprodukte (25) aus Carbonylverbindungen (26) und *N*-Chlorcarbonyl-isocyanat (2) isolieren.

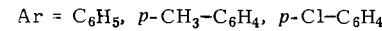
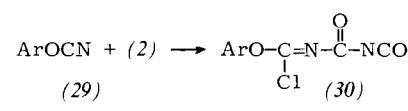


Als Aldehyde wurden hierbei Chloral und Benzaldehyd, als Ketone Aceton, Ethyl-methyl-keton und Cyclohexanon eingesetzt^[2b].

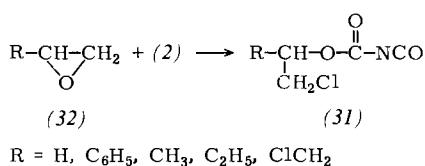
Die 1:1-Addukte aus Vinylthern (27) und (2) können mit Triethylamin unter Chlorwasserstoff-Eliminierung in 2-Alkoxyacryloyl-isocyanate (28) übergeführt werden^[2a]. In Klammern sind die Ausbeuten angegeben.



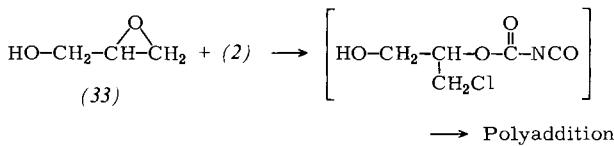
Zu Arylestern der *N*-(Isocyanatocarbonyl)chlorformimidäure (30) gelangt man durch Addition der Säurechloridgruppe von (2) an die CN-Dreifachbindung aromatischer Cyanate (29)^[2c]. Die Ausbeuten bei den angegebenen Beispielen betragen 55–60 %.



α -(Chlormethyl)alkoxycarbonyl-isocyanate (31) bilden sich mit 55–60 % Ausbeute durch ringöffnende Addition von (2) an Epoxide (32)^[16].



R = H, C₆H₅, CH₃, C₂H₅, ClCH₂

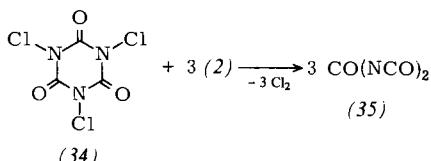


Epoxide, die zusätzlich eine Hydroxygruppe im Molekül besitzen, z. B. Glycid (33) als einfachster Vertreter dieser Reihe, reagieren mit (2) unter Polyaddition.

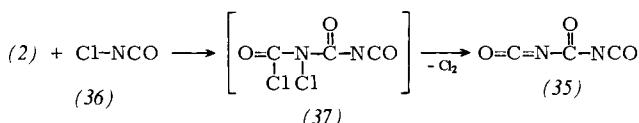
3.5. Reaktion mit *N,N',N''*-Trichlorisocyanursäure

Verbindungen mit negativ polarisiertem Chlor, z. B. Säurechloride, und Verbindungen mit positiv polarisiertem Chlor, z. B. *N*-Chlorverbindungen, können unter Chlorabspaltung miteinander reagieren. Man benötigt hierfür jedoch hohe Temperaturen und in vielen Fällen zusätzlich Friedel-Crafts-Katalysatoren^[17].

Eine der am besten zugänglichen und gut zu handhabenden *N*-Chlorverbindungen ist die Trichlorisocyanursäure (34), die man auch als trimeres *N*-Chlorisocyanat (36) auffassen kann. (34) lässt sich mit (2) im Gegensatz zu allen anderen Säure-chloriden schon bei ca. 40°C unter Chlorabspaltung zur Reaktion bringen; bei etwas höherer Temperatur erhält man dabei Carboxyliisocyanat (35) (Ausbeute 86%)^[18].



Daß (2) in der Reaktivität hier eine solche Sonderstellung unter den Säurechloriden einnimmt, muß man wohl mit einer Beteiligung der Isocyanatgruppe erklären, wie bei der Umsetzung von (2) mit Alkoholen beschrieben. Der Primärabschritt wäre dann eine Addition der *N*-Chlorverbindung (34) an die Isocyanatgruppe von (2) zu (37) (hier der Übersichtlichkeit wegen mit $\frac{1}{3}$ Trichlorisocyanursäure = (36) formuliert).

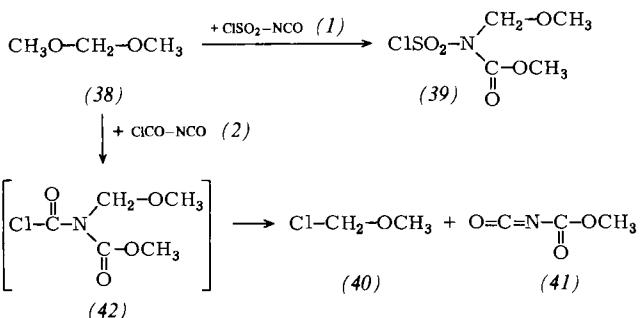


Bei der Reaktion von (2) mit Alkoholen entsteht aus dem Primärprodukt (9) unter Chlorwasserstoff-Eliminierung eine neue Isocyanatgruppe; hier bildet sie sich unter Chlorabspaltung.

3.6. Reaktion mit Dimethoxymethan

Es liegt nahe, die Additionen von *N*-Chlorcarbonyl- (2) mit den ausführlich bearbeiteten Additionen von *N*-Chlorsul-

fonyl-isocyanat (1)^[5] zu vergleichen. Der Primärschritt verläuft analog; die Eigenschaften der Carbonylgruppe ermöglichen jedoch überraschende stabilisierende Folgereaktionen, die den Verbindungen mit Sulfonylgruppe nicht offenstehen.

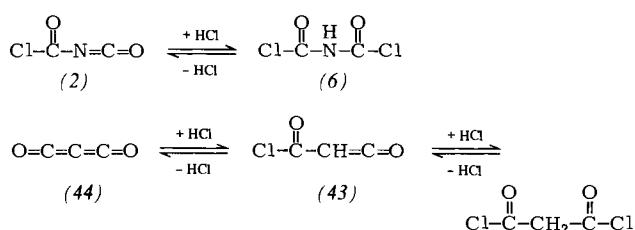


(1) setzt sich mit Dimethoxymethan (Methylal) (38) zum Einschiebungsprodukt (39) um. Die Reaktion von (2) mit (38) führt dagegen zum Chlormethylether (40) und Methoxy-carbonyl-isocyanat (41). Auch mit (2) findet wahrscheinlich zunächst eine Einschiebungsreaktion [zu (42)] statt, nur kann sich dieses Primärprodukt leicht zu (40) und (41) stabilisieren.

3.7. Heterocyclensynthesen

Die Eigenschaft des Chlorcarbonyl-isocyanats (2), trotz der großen Reaktivität seiner beiden funktionellen Gruppen selektiv je nach Reaktionspartner an einer der beiden Gruppen zu reagieren, macht es für Heterocyclensynthesen besonders geeignet.

N-Chlorcarbonyl-carbamidsäurechlorid (6) kann als Aza-malonyldichlorid aufgefaßt werden. Die formale enge Verwandtschaft mit den reaktiven Malonsäurederivaten läßt erwarten, daß sich (6) ebenfalls als Baustein für Heterocyclensynthesen eignet. (2) ist das Aza-Analogon des bisher nicht isolierten Chlorcarbonylketens (43), des Addukts aus Kohlen-suboxid (44) und Chlorwasserstoff^[19].



3.7.1. Heterocyclen aus (2) und $R-NH-(X)_n-NH-R'$

Eine der bekanntesten Heterocyclensynthesen, die Herstellung von Barbituraten aus Malonsäurederivaten und Harnstoffen, lässt sich glatt auf (2) übertragen. *N,N'*-disubstituierte Harnstoffe (45) cyclisieren mit (2) schon in siedendem Dichlormethan unter thermischer Abspaltung von Chlorwasserstoff zu disubstituierten Isocyanuraten (46) (Tabelle 2). Die

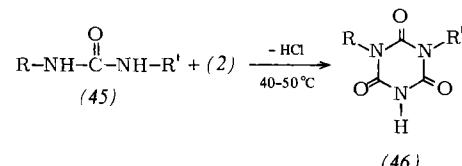


Tabelle 2. Disubstituierte Isocyanurate vom Typ (46) aus (2) und (45) [20a].

R	R'	Fp [°C]	Ausb. [%]
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	233	94
i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	163	98
CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	148	86
c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	214	98
C ₆ H ₅	CH ₃	240	84
CH ₃	CH ₃	219	85
t-C ₄ H ₉	t-C ₄ H ₉	189	75

Bedingungen sind hierbei so milde, daß auch thermisch empfindliche Substituenten, z. B. *tert*-Butyl, die Reaktion unbeschadet überstehen^[20].

Während bei der Cyclisierung zu (46) der Chlorwasserstoff schon ohne einen säurebindenden Hilfsstoff unter sehr milden Bedingungen eliminiert wird, findet bei der Reaktion mit *N,N'*-disubstituierten Thioharnstoffen (47) unter diesen Bedingungen keine Abspaltung von Chlorwasserstoff statt. Die zunächst anfallenden Produkte (48) lassen sich jedoch mit Wasser oder einem Alkohol/Wasser-Gemisch leicht in die Monothioisocyanurate (49) (Tabelle 3) überführen. Die Heterocyclen (49) sind – im Gegensatz zu (46) – offenbar als schwache Basen aufzufassen und (48) als deren leicht hydrolysierbare Salze.

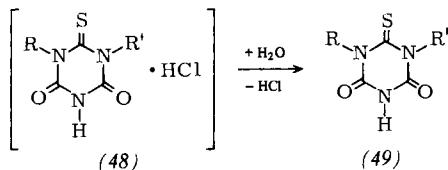
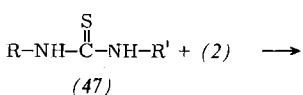


Tabelle 3. Disubstituierte Monothioisocyanurate vom Typ (49) aus (2) und (47) [20a].

R	R'	Fp [°C]	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	164	72
CH ₃	CH ₃	194–195	95
c-C ₆ H ₁₁	CH ₂ =CH-CH ₂	140	36
C ₆ H ₅	CH ₃	217	42

Noch stärker basische Cyclisierungskomponenten (50) setzt man, um eine bessere Abgangsgruppe zu haben, vorteilhaft mit Derivaten von (2) um, z. B. (17). Aus Hydrazinen (50), n=0, Aminalen (50), n=1 und Ethyleniaminen (50), n=2 entstehen die in Tabelle 4 aufgeführten fünf-, sechs- bzw. siebengliedrigen Heterocyclen (51).

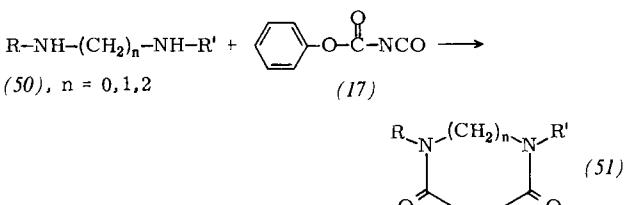


Tabelle 4. Heterocyclen vom Typ (51) aus dem (2)-Derivat (17) [oder ähnlichen Verbindungen (10a)] und (50) [21].

R	R'	n	Fp [°C]	Ausb. [%]
C ₆ H ₅	H	0	262–263	96
p-Cl-C ₆ H ₄	H	0	283	75
p-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	0	276–278	68
CH ₃	H	0	243	30
C ₆ H ₅	CH ₃ CO	0	175	87
o-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄	o-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄	1	190	50
CH ₃	CH ₃	2	202–204	83
C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	2	206–208	79
α -Pyridylmethyl	α -Pyridylmethyl	2	152	77
c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	2	218–222	67
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	2	140–142	80

3.7.2. Heterocyclen aus (2) und ArOH, ArNHR oder ArNR₂

Ist die Nucleophilie der beiden acylierbaren Zentren in den Cyclisierungskomponenten für (2) sehr unterschiedlich, so lassen sich in vielen Fällen die Zwischenprodukte isolieren. Beispiele für besonders stabile Zwischenprodukte sind die in Abschnitt 3.2 erwähnten Additionsprodukte aus Phenolen und (2), die Phenylesterchloride der Iminodicarbonsäure vom Typ (9a). Sie cyclisieren jedoch mit katalytischen Mengen Eisen(III)-chlorid bei höheren Temperaturen in einer intramolekularen Friedel-Crafts-Reaktion zu Benzoxazindionen (52) (Tabelle 5). Das ohne Eisen(III)-chlorid aus (9a), R=R'=R''=H, erhalten Isocyanat (10a), R=R'=R'' \equiv (17) ist thermisch stabil, läßt sich jedoch mit Eisen(III)-chlorid ebenfalls glatt cyclisieren.

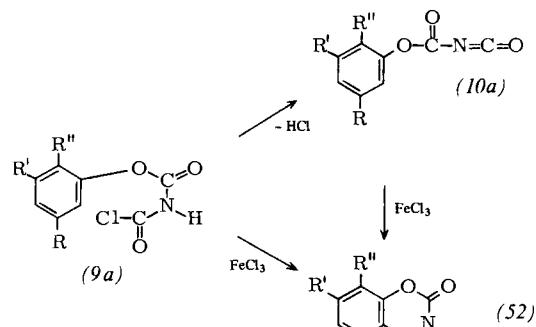


Tabelle 5. Benzoxazindione vom Typ (52) aus (2) und Phenolen [22].

R	R'	R''	Fp [°C]	Ausb. [%]
H	H	H	226–227	89
CH ₃ O	H	H	216–217	86
CH ₃	CH ₃	CH ₃	257–259	84
H	—(CH=CH) ₂ —	—	280	76
H	H	Br	243	22

Ähnliches gilt für die Additionsprodukte der gemischt aliphatisch-aromatischen sekundären Amine an (2), die Allophansäurechloride (9c) (siehe Abschnitt 3.2). Sie können nach Wunsch sowohl in die Carbamoyl-isocyanate (10c) als auch (unter Druck im Autoklaven) in die dazu isomeren Chinazolidione (53) (Tabelle 6) überführt werden.

Zum gleichen Heterocyclentyp (53) gelangt man mit *N,N*,4-Trimethylanilin (54). Anstelle von Chlorwasserstoff wird bei

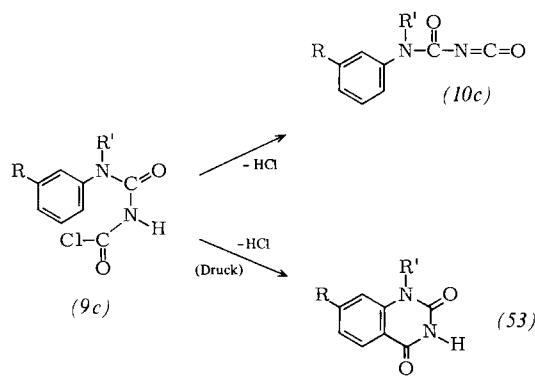
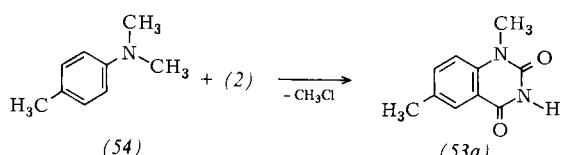


Tabelle 6. Chinazolindone (53) aus (2) und gemischt aliphatisch-aromatischen sekundären Aminen [22].

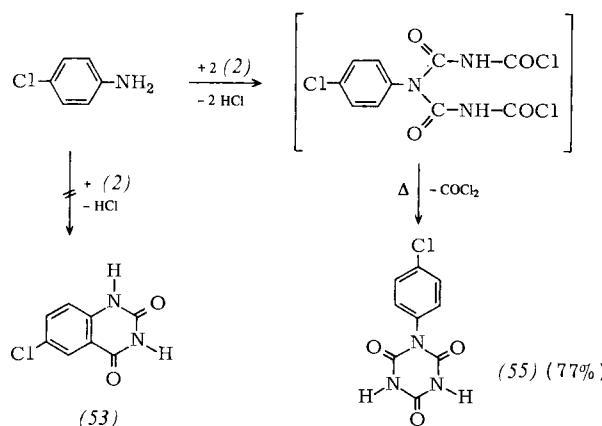
R	R'	Fp [°C]	Ausb. [%]
H	CH ₃	243–244	34
H	C ₂ H ₅	215	62
H	n-C ₄ H ₉	125–128	62
H	i-C ₄ H ₉	160	45
CH ₃	n-C ₄ H ₉	159–163	60

diesem tertiären Amin in einer Art Braunschem Abbau Methylchlorid abgespalten. (53a) entsteht mit 80 % Ausbeute



und schmilzt bei 275°C. Gute Ausbeuten erhält man nur mit p-substituierten Dimethylanilinen.

Primäre aromatische Amine reagieren mit (2) nicht zu Heterocyclen vom Typ (53), sondern unter Addition von

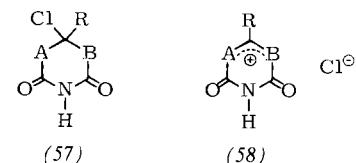
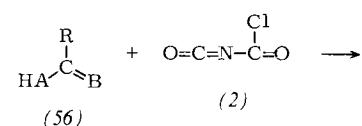


zwei mol (2) und Abspaltung von Phosgen zu monosubstituierten Isocyanuraten (55).

Die Ausbeuten sind auch im Falle aliphatischer primärer Amine gut, wenn anstelle der freien Amine die Hydrochloride umgesetzt werden, so daß die sehr leicht erfolgende Biuretbildung zurückgedrängt wird.

3.7.3. Heterocyclen aus (2) und HA—CR=B

Bei der Cyclisierung von (2) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (56) sind zwei Typen von Reaktionsprodukten zu erwarten: 1. die cyclischen Chloralkylamide (57) mit zwar aktiviertem, aber noch überwiegend homöopolar gebundenem Chlor, und 2. die salzartigen Verbindungen (58), bei denen die positive Ladung besonders gut delokalisierbar ist.



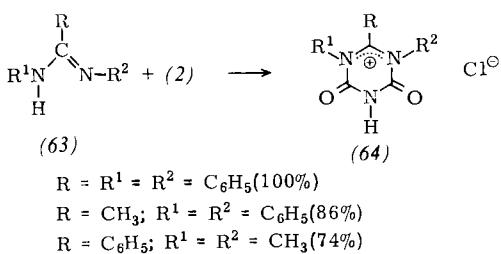
Die Addition von (2) an Azomethine (59), die sich von disubstituiertem Acetaldehyd ableiten [(56), A=CR²R³; B=NR¹], bleibt nicht auf der Stufe des Isocyanats (60) stehen, sondern es erfolgt bei ca. 90°C eine rasche Cyclisierung zu 6-Chlor-5,6-dihydropyrimidin-2,4-dionen (61) (Tabelle 7).

Solche cyclischen N-(Chloralkyl)amide sind wie die offenkettigen Analoga^[24] am C-Atom 6 leicht nucleophil substituierbar. Erhitzen mit Wasser oder Wasser/Ethanol führt zu (62).

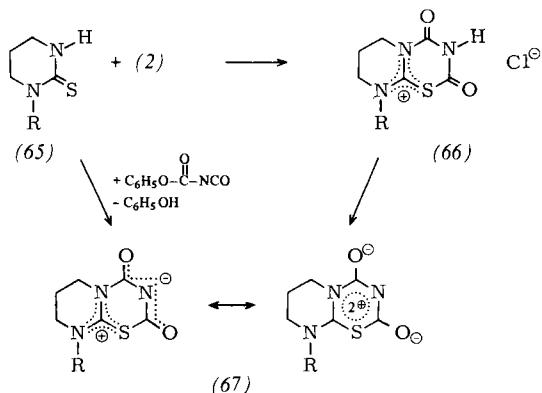
Tabelle 7. 6-Chlor-5,6-dihydropyrimidin-2,4-dione (61) aus (2) und Azomethinen (59) sowie Hydroxyverbindungen (62) aus (61) [23].

R ¹	R ²	R ³	Fp [°C]	(61)		(62)	
				Ausb. [%]	Fp [°C]	Ausb. [%]	Fp [°C]
c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	198	92	213	92	213
c-C ₆ H ₁₁	—CH ₂ —CH=CH—(CH ₂) ₂ —		211	91	213	98	213
CH ₃	CH ₃	CH ₃	205–207	57	180	66	180
CH ₃	—CH ₂ —CH=CH—(CH ₂) ₂ —		190	44	192	60	192
C ₆ H ₅ —CH ₂	CH ₃	CH ₃	86–88	70	204	39	204
i-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	161–163	78	203	92	203

Setzt man anstelle der Azomethine (59) *N,N'*-disubstituierte Amidine (63) ein, so entstehen die Verbindungen (64) mit salzartigem Charakter; der Ersatz von $A=CR^2R^3$ durch $A=NR^1$ ermöglicht bei der Cyclisierung mit (2) die Bildung des resonanzstabilisierten Kations.



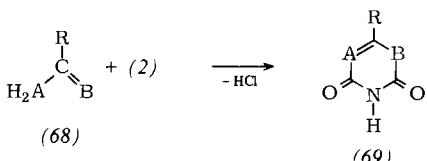
Zu besonders stabilen Salzen dieser Art gelangt man mit den trisubstituierten cyclischen Thioharnstoffen (65) als Reaktionspartnern $\text{HA}-\text{CR}=\text{B}$. Die Salze (66) lassen sich zu sechsgliedrigen mesoionischen „Arenen“ (67) dehydrochlorieren. In einem Schritt können solche mesoionischen Heterocyclen hier, wie auch in der Reihe der Amidine, durch Umsetzung



von (65) oder (63) mit Isocyanaten $\text{RO}-\text{CO}-\text{NCO}$ (10a) (siehe Tabelle 1) hergestellt werden^[25]. Beispiele für (67) sind die Verbindungen mit $\text{R}=\text{CH}_3, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_4\text{H}_9$ und $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$; sie schmelzen bei $210-211, 190, 114$ bzw. 208°C .

3.7.4. Heterocyclen aus (2) und $\text{H}_2\text{A}-\text{CR}=\text{B}$

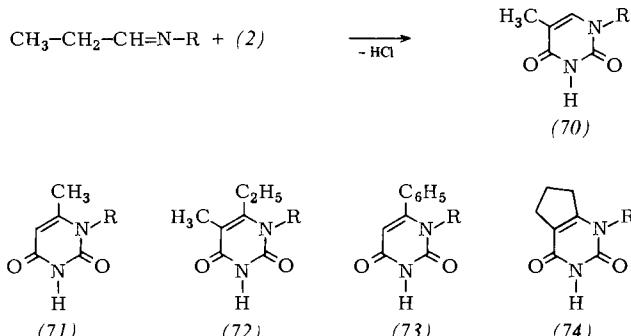
Die Reaktion (68) \rightarrow (69) beschreibt den am breitesten variierbaren Cyclisierungstyp. Im Gegensatz zu $\text{HA}-\text{CR}=\text{B}$ (56) sind bei (68) in α -Stellung zur Doppelbindung zwei Wasserstoffatome vorhanden. So können die (57) entsprechenden Cyclisierungsprodukte unter β -Eliminierung von Chlorwasserstoff und Bildung einer Doppelbindung zu (69) weiterreagieren. A kann hierbei Stickstoff oder ein substituier-



tes Kohlenstoffatom und B Sauerstoff, Schwefel oder ein substituiertes Stickstoffatom bedeuten. Dabei können A und R oder B und R gemeinsam einem Ringsystem angehören. Unter (68) fallen beispielsweise Azomethine, Amidine, Ketone, Amide und Thioamide, Isoharnstoffe und Isothioharnstoffe, β -Di-

carbonylverbindungen, Pyrazolone, Iminoether, Oxazoline und Thiazoline.

Präparativ am interessantesten sind die Azomethine mit zwei oder drei Wasserstoffatomen in β -Stellung zum Stickstoffatom. Mit ihnen gelangt man, zum Teil schon bei Raumtemperatur, mit sehr guten Ausbeuten in die Reihe der biologisch hochwirksamen Uracile. So führt z. B. Propionaldehyd als Ausgangsstoff der Azomethinkomponente zu den Thyminen (70), Aceton zu den Isothyminen (71), Diethylketon zu den 6-Ethyl-5-methyl- (72) und Acetophenon zu den 6-Phenyluracilen (73). Mit Azomethinen aus cyclischen Ketonen bilden sich bicyclische Uracile (74).



Damit besitzt man einen außerordentlich einfachen Zugang zu einer großen Zahl von Uracilderivaten, die auf anderem Wege zum Teil nur schwierig herzustellen sind. In den Deutschen Offenlegungsschriften 2 126 148 und 2 142 317 sind über hundert Beispiele mit Ausbeuten und Schmelzpunkten angegeben^[26].

Ketone der allgemeinen Formel (75) lassen sich in analoger Weise mit (2) zu 1,3-Oxazin-2,4-dionen (76) umsetzen (Tabelle 8)^[27].

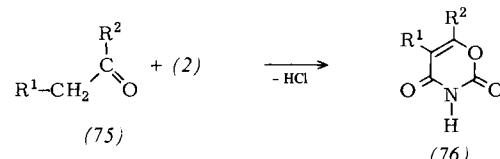
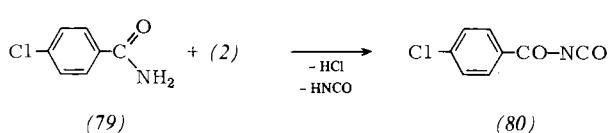


Tabelle 8. Disubstituierte 1,3-Oxazin-2,4-dione (76) aus (2) und Ketonen (75).

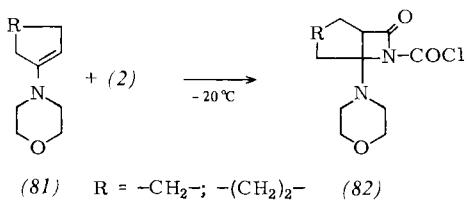
R^1	R^2	$\text{Fp} [^{\circ}\text{C}]$	Ausb. [%]
$-(\text{CH}_2)_4-$	$p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4$	152-154 (Zers.)	35 50
H	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}$	244-246 265-267	56
H	C_6H_5	229-230	55
CH_3	C_6H_5	177-178	47
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	C_6H_5	146.5-148	54
H	$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	193-194	50
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}$	CH_3	99-100	77
CH_3	C_2H_5	146-147	51
CH_3CO	CH_3	122-124	68

Eine geringfügige Veränderung in der Nucleophilie der für die Ringbildung entscheidenden Zentren kann den Reaktionsverlauf völlig umgestalten. Während Benzamid (77) mit (2) glatt zum Phenyloxadiazindion (78) ($\text{Fp} > 360^{\circ}\text{C}$, Ausb. $> 90\%$) cyclisiert, erhält man mit dem *p*-Chlorderivat (79) nahezu ausschließlich *p*-Chlorbenzoylisocyanat (80). Die Nucleophilie der Carboxamidgruppe ist hier offenbar so abgeschwächt, daß das erwartete Primärprodukt zerfällt, ehe es cyclisieren kann.

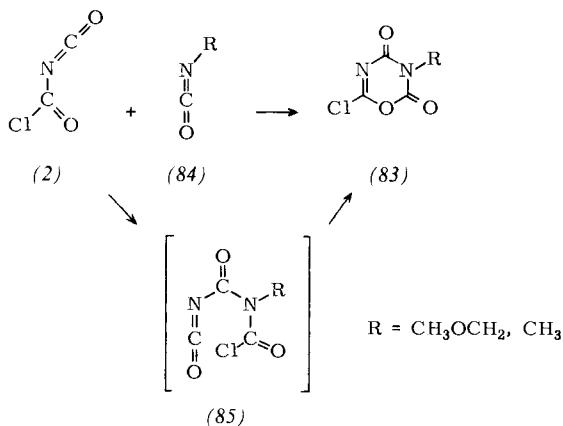


3.7.5. Cycloadditionen unter Beteiligung von (2)

Die ausgeprägte Tendenz des *N*-Chlorsulfonyl-isocyanats (1), sogar mit verhältnismäßig unpolaren olefinischen Doppelbindungen Cycloadditionen einzugehen, konnte bei (2) bisher nicht beobachtet werden. Mit der stark polaren Doppelbindung von Enaminen (81) wurden jedoch kürzlich [2+2]-Cycloaddukte (82) erhalten^[2d].



Die Bildung der im Ergebnis einer [2+4]-Cycloaddition entsprechenden Addukte (83)^[28] aus (2) und aliphatischen Isocyanaten (84) lässt sich auch über die Zwischenprodukte



(85) erklären. Die Addition von Säurechloriden an die C=N-Doppelbindung von Isocyanaten ist bekannt^[29].

Eingegangen am 10. Juni 1977 [A 185]

- [1] a) *W. Gottardi, D. Henn*, Monatsh. Chem. 101, 11 (1970); b) *C. Jäckh, W. Sundermeyer*, Chem. Ber. 106, 1752 (1975).
- [2] a) *V. J. Gorbatenko, N. W. Melnitschenko*, Zh. Org. Khim. 11, 2227 (1975); b) *V. J. Gorbatenko, L. F. Lur'e, L. J. Samoil*, ibid. 12, 1963 (1976); c) ibid. 12, 2473 (1976); d) *L. A. Lazukina, V. J. Gorbatenko, L. F. Lur'e, V. P. Kukhar*, ibid. 13, 290 (1977).
- [3] *H. Hagemann, D. Arlt*, Belg. Pat. 731350 (1969), Bayer AG, Dt. Pat.-Anm. P 176817.7 (1968).
- [4] a) *R. G. R. Bacon, R. S. Irvin, J. M. Pollock, A. D. E. Pullin*, J. Chem. Soc. 1958, 764; b) *D. Pawellek*, Angew. Chem. 78, 908 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 845 (1966); c) *H. Hagemann, D. Arlt, I. Ugi*, ibid. 81, 572 (1969) bzw. 8, 606 (1969); d) *H. Hagemann*, DOS 2126540 (1972), Bayer AG.
- [5] a) *R. Graf*, Chem. Ber. 89, 1071 (1956); b) Angew. Chem. 80, 179 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 172 (1968).
- [6] a) *H. Hagemann*, DOS 1668011 (1970), Bayer AG; b) *H. Hagemann*, DBP 1900542 (1970), Bayer AG.
- [7] *H. Holschmidt*, Angew. Chem. 74, 848 (1962); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 623 (1962).
- [8] *H. Hagemann*, Angew. Chem. 85, 1058 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 999 (1973).
- [9] *D. Arlt*, Synthesis 1970, 21.
- [10] *E. Klauke*, unveröffentlicht.
- [11] *R. J. Slocum, E. E. Hardy, J. H. Sanders, R. L. Jenkins*, J. Am. Chem. Soc. 72, 1888 (1950).
- [12] a) *O. Diels, B. Wolf*, Chem. Ber. 39, 688 (1906); b) *W. Klebert, E. Müller*, DOS 1518806 (1969), Bayer AG; c) *A. J. Spezzale, L. R. Smith, J. E. Fedder*, J. Org. Chem. 30, 4306 (1965); d) *H. Hagemann*, DOS 1793088 (1972), Bayer AG; e) *G. Zinner, G. Isensee*, Chem.-Ztg. 97, 73 (1973); f) *H. Hagemann*, DOS 2449365 (1976), Bayer AG.
- [13] *H. Hagemann, J. Pedain, E. Zankl*, DOS 2048658 (1972), Bayer AG.
- [14] *H. Hagemann*, DOS 2300541 (1974), Bayer AG.
- [15] *H. Hagemann, K. Ley*, Angew. Chem. 84, 1062 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 1011 (1972).
- [16] *H. Hagemann*, DOS 1931283 (1971), Bayer AG.
- [17] *V. P. Kukhar', M. V. Shevchenko, N. A. Kirsanova*, Zh. Org. Khim. 9, 1815 (1973).
- [18] *H. Hagemann*, DOS 2408069 (1975), Bayer AG.
- [19] *Th. Kappe, E. Ziegler*, Angew. Chem. 86, 529 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 491 (1974).
- [20] a) *H. Hagemann*, DOS 1927921 (1970), Bayer AG; b) *E. M. Smolin, L. Rapoport*: *s-Triazines and Derivatives*, Interscience, New York 1959, S. 397ff.; c) Brit. Pat. 928637 (1963), Olin-Mathieson Chemical Corporation; d) *P. A. Argabright*, Franz. Pat. 1582371 (1969).
- [21] *H. Hagemann*, DOS 2036172 (1972), Bayer AG.
- [22] *H. Hagemann, A. v. König*, DOS 2261739 (1974), Agfa-Gevaert AG.
- [23] *H. Hagemann, K. Ley*, Angew. Chem. 84, 1063 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 1011 (1972).
- [24] *H. Hellmann*, Angew. Chem. 69, 466 (1957).
- [25] a) *H. Hagemann, K. Ley*, Angew. Chem. 84, 1063 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 1012 (1972); b) *W. Stadlbauer, Th. Kappe*, Chem. Ber. 109, 3661 (1976).
- [26] a) *H. Hagemann, K. Ley*, DOS 1959705 (1971), Bayer AG; b) *K. Ley, G. Aichinger, A. Botta, H. Hagemann, E. Niemers*, DOS 2126148 (1972), Bayer AG; c) *K. Ley, G. Aichinger, H. Hagemann, E. Niemers, F. Hofmeister*, DOS 2142317 (1973), Bayer AG.
- [27] *G. Jäger, H. Hagemann, K. Findeisen, A. v. König, A. Poot, J. v. Besauw*, DOS 2520956 (1976), Agfa-Gevaert AG.
- [28] *H. Disselnkötter, H. Hagemann*, unveröffentlicht.
- [29] a) *H. Hagemann, K. Ley*, DOS 1932830 (1971), Bayer AG; b) *H. Disselnkötter*, DOS 1793287 (1972), Bayer AG.