

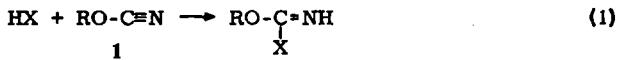
DIETER MARTIN

Cyansäureester, V¹⁾Acylierungs- und Phosphorylierungsreaktionen
mit Cyansäureestern als dehydratisierende Agentien^{2,3)}Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der
Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 27. März 1965)

Die Primäraddukte von Säuren an Cyansäureester (1) sind starke Acylierungsmittel. Carbon-, Thiocarbon-, Sulfon- und Phosphorsäuren werden mit 1 in ihre Anhydride übergeführt und in alkoholischer Lösung verestert. Der Veresterungsgrad der Orthophosphorsäure lässt sich durch die Menge der zugesetzten Base selektiv zur Mono- oder Diesterstufe lenken. Mit Toluolsulfonsäureester, Alkohol und 1 entstehen Orthokohlensäureester. Amidierungen können mit 1 nur bei Thiocarbon- und Monoesterphosphorsäuren erreicht werden. Dithiocarbamidsaure Ammoniumsalze bilden mit 1 je nach der Art des Kations wahlweise Thioharnstoffe oder Senföle. Carbonsäureamide und Oxime lassen sich mit 1 zu Nitrilen und *N*-Nitroso-*N*-phenyl-glycin zu Phenylsydnon dehydratisieren.

In den Cyansäure-arylestern (1, R = Aryl) wird der nucleophile Angriff am C-Atom durch die elektronenanziehenden Aroxylgruppen sehr erleichtert. Die Reaktionsgeschwindigkeit nach Gl. 1 nimmt daher etwa mit steigender Nucleophilie von HX bzw. X[⊖] in der Reihenfolge zu:



So werden Alkoholate an 1 sehr leicht zu Kohlensäurediester-imiden⁴⁾ und Amine zu Isoharnstoffen^{2,5)} addiert. Mit Wasser und Alkoholen reagieren Cyansäureester nur unter Basen- oder Säurekatalyse zu Carbamidsäureestern^{4,6)} bzw. Kohlensäurediester-imid-hydrochloriden²⁾. Die noch schwächer nucleophilen Protonsäuren werden sich daher nur noch nach vorhergehender Protonierung von 1 als Anionen anlagern können. Aus dem entstandenen Primärprodukt (2) sollte nach einem weiteren

1) IV. Mitteil.: *P. Reich und D. Martin*, Chem. Ber. **98**, 2063 (1965).

2) Vorläufige Mitteil.: *D. Martin, H.-J. Herrmann, S. Rackow und K. Nadolski*, Angew. Chem. **77**, 96 (1965), Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 73 (1965).

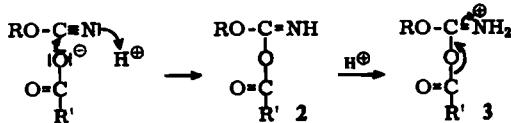
3) Nach Abschluß dieser Arbeit teilte mir Herr Dr. *E. Grigat*, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, mit (12.3.1965), daß ähnliche Untersuchungen von ihm durchgeführt und zur Veröffentlichung eingereicht worden sind. *Anm. b. d. Korr.* (19.8.1965): Vgl. *E. Grigat* und *R. Pütter*, Chem. Ber. **98**, 1359 (1965).

4) *E. Grigat und R. Pütter*, Chem. Ber. **97**, 3018 (1964).

5) *E. Grigat und R. Pütter*, Chem. Ber. **97**, 3027 (1964).

6) *D. Martin*, Chem. Ber. **97**, 2689 (1964).

Protonierungsschritt durch eine zweite Säuremolekel die Carbamidoylgruppe das Elektronenpaar der C—O-Bindung übernehmen und als Abgangsgruppe ein Acylkation induzieren (3).



Es war daher zu erwarten, daß die Primärraddukte von Protonsäuren an 1 als Acylierungs-, Sulfonylierungs- bzw. Phosphorylierungsmittel wirken können²⁾.

In der Literatur sind eine Reihe von Verbindungen beschrieben, deren acylierende Wirkung auf einem „Dehydratisierungsmechanismus“ beruht⁷⁾. Beispiele dafür sind die Verwendung von Carbodiimiden⁸⁾, Cyanamiden^{9, 10)}, Trichloracetonitril¹¹⁾, Isocyanaten¹²⁾, Alkoxy-acetylenen^{13, 14)} und neuerdings Inaminen¹⁵⁾ in der Peptidchemie¹⁶⁾ und als Phosphorylierungsmittel¹⁷⁻²⁰⁾.

A. UMSETZUNG VON CYANSÄUREESTERN MIT CARBON- UND THIOCARBONSÄUREN

Erhitzt man Carbonsäuren mit Cyansäure-arylester (1) im Molverhältnis 2:1 in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, Tetrachlorkohlenstoff u. ä., so beginnt bereits nach kurzer Zeit die Abscheidung von Carbamidsäure-arylester (4). Nach deren Abtrennung lassen sich die gebildeten Carbonsäureanhydride (6) in nahezu quantitativer Ausbeute isolieren. Die Bildung eines durch Acylwanderung (2 → 5) entstehenden *N*-Acyl-carbamidsäureesters (5) war dabei nicht zu beobachten.

Wird die gleiche Reaktion in Alkoholen als Lösungsmittel durchgeführt, so kann man der Anhydridbildung Konkurrenz bieten: Es entstehen Carbonsäureester (7). Mit molaren Mengen Alkohol sind die Ausbeuten schlechter. Ob dabei die Reaktion in Richtung 3 → 7 verläuft oder über die Anhydride 3 → 6 → 7 geht, läßt sich nicht entscheiden. Diese Frage ist auch bei der Carbodiimid-Veresterung offen¹⁹⁾.

In Gegenwart von Aminen wirken Carbonsäuren und Cyansäureester *nicht* als Acylierungsmittel. Offenbar laufen die stärker nucleophilen Amine der Carbonsäure-Addition an 1 den Rang ab, so daß die aktivierte Säure (3) gar nicht gebildet wird,

7) *M. Vilkas*, Bull. Soc. chim. France 1961, 2017 (Zusammenfassung).

8) *H. G. Khorana*, Chem. Reviews 53, 145 (1953).

9) *G. W. Kenner, C. B. Reese und A. Todd*, J. chem. Soc. [London] 1958, 546.

10) *G. Losse und H. Weddige*, Liebigs Ann. Chem. 636, 144 (1960).

11) *F. Cramer und G. Weimann*, Chem. Ber. 94, 996 (1961).

12) *F. Cramer und M. Winter*, Chem. Ber. 92, 2761 (1959).

13) *J. F. Arens*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 769 (1955); *R. Broekema, S. van der Werf und J. F. Arens*, ebenda 77, 258 (1958).

14) *H. H. Wassermann und P. S. Wharton*, J. Amer. chem. Soc. 82, 1411 (1960).

15) *G. H. Viehe, R. Fuks und M. Reinstein*, Angew. Chem. 76, 571 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 581 (1964).

16) *Th. Wieland und H. Dettmann*, Angew. Chem. 75, 539 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 358 (1963); und frühere Zusammenfassungen.

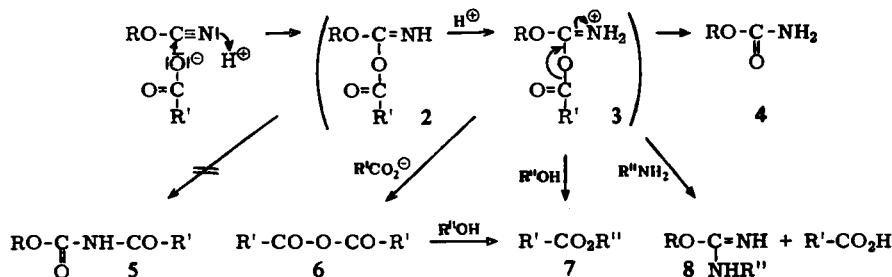
17) *J. R. Cox jr. und O. B. Ramsay*, Chem. Reviews 64, 317 (1964).

18) *F. Cramer*, Angew. Chem. 72, 236 (1960).

19) *H. G. Khorana*, Some recent Development in the Chemistry of Phosphate Esters of biological Interest, J. Wiley & Sons, Inc. New-York, 1961.

20) *V. M. Clark, D. W. Hutchinson, A. J. Kirby und S. G. Warren*, Angew. Chem. 76, 704 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 678 (1964).

sondern sofort der Isoharnstoff (8) entsteht²¹⁾. Weder durch Variationen der Reaktionsbedingungen noch durch Verwendung von carbonsauren Ammoniumsalzen konnte eine Amidverknüpfung erzwungen werden. Erfolgversprechender erschien die Überlegung, durch eine Angleichung der Nucleophilie von Säure und Amin zum Ziel



zu kommen, also entweder die Basizität des Amins zu senken, oder die Nucleophilie der Säure zu erhöhen. Aber selbst mit *p*-Nitranilin waren nur geringe Mengen Benzoesäure-*p*-nitranilid erhältlich. Beim Versuch der Acylierung des noch schwächer basischen Benzamids mit Benzoesäure und 1 wird nur die Benzoesäure anhydriert und das Benzamid bleibt unverändert.

Thiocarbonsäuren sind stärker nucleophil als ihre Sauerstoffanalogen. So werden Thioessig- und Thiobenzoësäure in ätherischer Lösung bereits bei 0° durch 1 quantitativ in Diacetyl- bzw. Dibenzoylsulfid übergeführt. In alkoholischer Lösung entstehen die entsprechenden Carbonsäureester. Im Gegensatz zu den Carbonsäuren lassen sich aus Thiocarbonsäuren und Aminen in Gegenwart von 1 ohne Nebenreaktionen in hoher Ausbeute Amide erhalten. Aus Thioessig- und Thiobenzoësäure wurden in ätherischer Lösung unter Eis/Kochsalz-Kühlung mit Anilin, Benzylamin bzw. Glycin-äthylester und 1, das hier als H_2S -Abspalter fungiert, Acetanilid, Benzanilid, *N*-Benzoyl-benzylamin und Hippursäure-äthylester dargestellt.

B. UMSETZUNG VON CYANSÄUREESTERN MIT SULFONSÄUREN

Sulfonsäuren lassen sich in Analogie zu Carbon- und Thiocarbonsäuren mit 1 in ihre Anhydride überführen. Man braucht dabei nicht von den wasserfreien Sulfonsäuren auszugehen, sondern kann bei Verwendung eines Überschusses an 1 auch die Hydrate einsetzen.

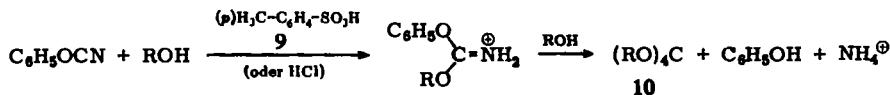
In alkoholischer Lösung setzt sich *p*-Toluolsulfonsäure mit 1 unter starker Wärmetonung um. Nach kurzer Zeit scheidet sich toluolsulfonsaures Ammoniumsalz (93 %) ab, und aus der alkoholischen Lösung können Phenol (80 %) und Orthokohlensäure-

²¹⁾ Der auf diese Weise erhaltene Isoharnstoff (8a, $\text{R} = \text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$) ist nicht identisch mit einem aus Phenylcyanat und Anilin gewonnenen Produkt, l. c.²⁾. Mit der Klärung dieser Diskrepanz sind wir beschäftigt.

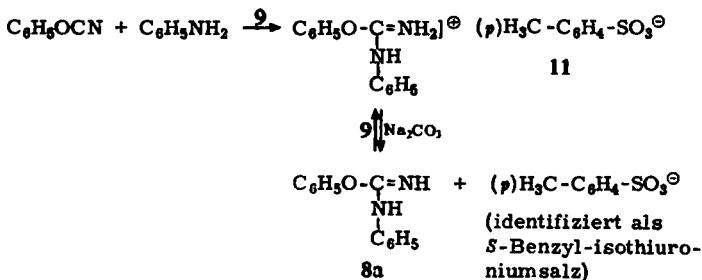
Anm. b. d. Korr. (19. 8. 1965): Bei der in l. c.²⁾ beschriebenen Verbindung aus Phenylcyanat und Anilin vom Schmp. 104–105° handelt es sich um ein 2:1-Addukt gleicher analytischer Zusammensetzung, wie aus Molekulargewichtsbestimmungen hervorgeht. (S. Rackow, Diplomarbeit, Humboldt-Universität Berlin, 1965). In einer soeben erschienenen Zuschrift haben E. Grigat und R. Pütter, Angew. Chem. 77, 452 (1965), ebenfalls das in l. c.²⁾ beschriebene Produkt als 2:1-Addukt $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{C}(\text{NH})-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(\text{NH})-\text{OC}_6\text{H}_5$ charakterisiert.



tetraalkylester (**10**) (16%) isoliert werden. Die Veresterung weicht also hier einer säurekatalysierten Alkohol-Addition an **1** aus, deren Folgereaktionen eine Umesterung und die Alkoholyse zu **10** sind. Die Orthoester-Bildung aus **1** ist auch in Gegenwart von Chlorwasserstoff zu erreichen²⁾.

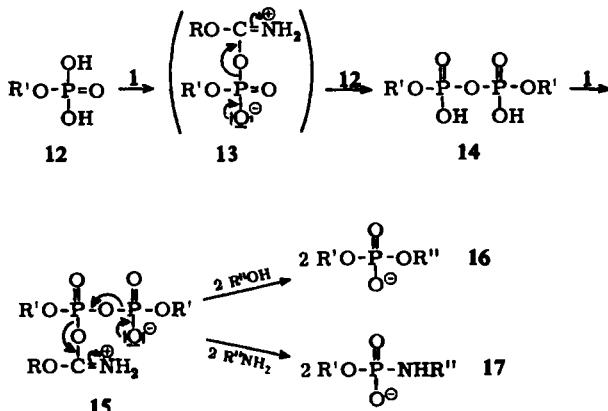


Wie die Carbonsäuren vermögen auch die Sulfonsäuren nicht, der Amin-Addition an 1 Konkurrenz zu bieten. Aus 9 und Anilin entsteht mit 1 nicht Toluolsulfonsäure-anilid, sondern das toluolsulfonsaure Salz des *O,N*-Diphenyl-isoharnstoffs (11). Aus 11 kann mit Natriumcarbonat die Base freigesetzt und identifiziert werden.



C. UMSETZUNG VON CYANSÄUREESTERN MIT PHOSPHORSÄUREESTERN

Beim Erhitzen von Phosphorsäure-monoestern (**12**) mit **1** werden in quantitativer Ausbeute Pyrophosphorsäure-diester (**14**) gebildet.



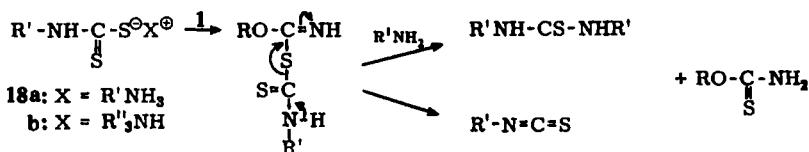
In alkoholischer Lösung entstehen aus 1 und 12 Phosphorsäure-diester (16). Bei Verwendung von 1 Moläquiv. 1 verläuft die Reaktion hauptsächlich unter Pyrophosphatbildung. Erst ein Überschuß an 1 und Alkohol lenkt die Reaktion in Richtung 16. Aus Pyrophosphat (14) und 1 entsteht mit Alkohol ebenfalls der Phosphorsäure-

diester (16). Es ist daher anzunehmen, daß 16 nicht durch einen direkten nucleophilen Angriff des Alkohols auf den aktivierte Phosphorsäureester 13 gebildet wird, sondern aus 13 und einem weiteren Moläquiv. Phosphorsäure-monoester zunächst Pyrophosphat (14) entsteht, das dann mit 1 einen aktivierte „Quasitriester“ (15) bildet, der schließlich der Alkoholyse zu 16 unterliegt²²⁾. Die gleichen Betrachtungen gelten auch für die Bildung des Phosphorsäureesteramids (17).

Die Veresterung von Orthophosphorsäure kann wie bei der Trichloracetonitril-Methode¹¹⁾ durch die Menge der zugesetzten Base gesteuert werden. Aus Orthophosphorsäure (85-proz.), Benzylalkohol und 1 entsteht mit 1 Moläquiv. Triäthylamin Phosphorsäure-dibenzylester. 2 Moläquivv. Triäthylamin lassen die Veresterung nur bis zum Phosphorsäure-monobenzylester ablaufen.

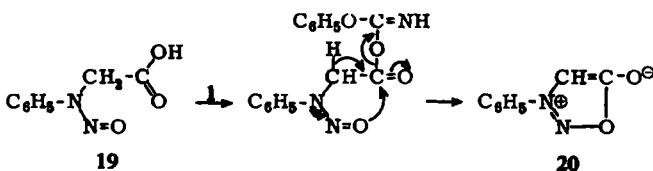
D. DEHYDRATISIERUNG VON DITHIOCARBAMIDSÄUREN SALZEN, AMIDEN, ALDOXIMEN UND *N*-NITROSO-*N*-PHENYL-GLYCIN

In dithiocarbamidsäuren Salzen (18) ist das Anion wieder so nucleophil, um eine Amidverknüpfung zu erzwingen: 18a läßt sich mit 1 in Thioharnstoffe überführen. Enthält das Kation von 18 aber nur *ein* Proton (18b), so muß das zweite für die Ablösung des Thiocarbamidoyl-Restes der Amidbindung entnommen werden. Die Folge ist die Bildung von Isothiocyanaten.



Bei Carbonsäureamiden und Aldoximen entfallen Konkurrenzreaktionen. Sie lassen sich mit 1, allerdings erst bei höherer Temperatur, glatt zu Nitrilen dehydratisieren.

N-Nitroso-*N*-phenyl-glycin (19) wird in siedendem Toluol durch 1 in 73-proz. Ausbeute in Phenylsydnon (20) übergeführt.



N-Monosubstituierte Formamide und Diphenylacetanilid lassen sich mit 1 nicht zu Isonitrilen bzw. *N*-Phenyl-[diphenyl-ketenimin] dehydratisieren.

E. ANWENDUNGSBEREICH UND GRENZEN

In Gegenwart von Cyansäureestern wirken Carbon-, Thiocarbon-, Sulfon- und Phosphorsäuren als Acylierungsmittel. Die Primärraddukte (2, 13) konnten in keinem Falle isoliert werden, sondern reagieren sofort weiter. Der Vergleich zur Carbodiimid- und Trichloracetonitril-Methode ergibt folgendes:

²²⁾ Vgl. entsprechende Überlegungen bei F. Cramer und H.-J. Baldauf, Angew. Chem. 72, 627 (1960).

1. Wie Carbodiimide vermögen die Cyansäureester Säuren zu anhydrisieren und in Gegenwart eines Alkoholüberschusses zu verestern. Die Amidierung wird im Gegensatz zur Carbodiimid-Methode bei schwach nucleophilen Säuren, wie Carbon- ($pK\ 4-5$) und Sulfonsäuren ($pK\approx 1$) zugunsten der Isoharnstoffbildung zurückgedrängt.

2. Gemessen an der Trichloracetonitril-Methode haben die Dehydratisierungen mit Cyansäureestern einen breiteren Anwendungsbereich, da auch schwächer nucleophile Verbindungen als nur die zweite Dissoziationsstufe der Phosphorsäure ($pK\approx 7$) reagieren. Wie mit Trichloracetonitril lässt sich der Veresterungsgrad der Orthophosphorsäure durch die Menge der zugesetzten Base selektiv steuern.

3. Im allgemeinen verlaufen die Acylierungen mit Cyansäureestern in guten Ausbeuten und unter schonenden Bedingungen. Der als Nebenprodukt entstehende Carbamidsäureester lässt sich wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser, Benzol und Petroläther leicht abtrennen.

Herrn Professor Dr. A. Rieche möchte ich für die Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Doz. Dr. H. Gross sowie Herrn Dr. H. Teichmann für wertvolle Diskussionen herzlich danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE²³⁾

Unter Mitarbeit von Alfons Weise und Karin Nadolski

A. Umsetzung von Cyansäureestern mit Carbon- und Thiocarbonsäuren

1. *Carbonsäureanhydride*: 80 mMol der *Carbonsäure* werden in absolut. Benzol oder absolut. Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 4.8 g (40 mMol) *Phenylcyanat* versetzt und bis zum Verschwinden des Cyanatgeruches zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird i. Vak. etwas eingeengt, der ausgefallene *Carbamidsäure-phenylester* (4, R = C_6H_5) (Ausbeuten zwischen 90 und 100%, Schmp. 147°) abgesaugt und die Lösung i. Vak. fraktioniert, bzw. der Rückstand umkristallisiert:

Carbonsäure	Lösungsmittel	Erhitzungs-dauer [Min.]	Sdp./Torr	% Ausb. an Anhydrid nach einmaliger Destillation
CH_3CO_2H	Benzol	180	140°/760	70
$ClCH_2CO_2H$	CCl_4	15	95–100°/10	71
Cl_2CHCO_2H	CCl_4	15	99–103°/10	98
Cl_3CCO_2H	CCl_4	15	94–95°/10	98
$C_6H_5CO_2H$	Benzol	180	Schmp. 41°	76

2. *Diacetyl- und Dibenzoylsulfid*: Zu einer auf 0° gehaltenen ätherischen Lösung von 2.4 g (20 mMol) *Phenylcyanat* lässt man langsam 3.04 g (40 mMol) *Thioessigsäure* bzw. 5.52 g (40 mMol) *Thiobenzoësäure*, verdünnt mit 10 ccm Äther, zutropfen. Nach 1 stdg. Belassen im Eisbad wird i. Vak. eingeengt, der *Thiocarbamidsäureester* abgetrennt, das *Diacetylsulfid* fraktioniert: Sdp.₁₅ 58°, Ausb. 1.6 g (68%), bzw. das *Dibenzoylsulfid* aus Äther umkristallisiert: Schmp. 42°, Ausb. 3.23 g (66.7%).

²³⁾ Für die im folgenden beschriebenen Umsetzungen lassen sich weitestgehend alle aromatischen Cyansäureester⁶⁾ einsetzen.

3. *Monochloressigsäure-äthylester*: 2.83 g (30 mMol) *Monochloressigsäure* und 3.6 g (30 mMol) *Phenylcyanat* werden in 10 ccm absol. Äthanol gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach engt man i. Vak. ein, versetzt mit Petroläther und saugt den ausgefallenen *Carbamidsäure-phenylester* ab. Die Petrolätherlösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, über CaCl_2 getrocknet und fraktioniert: 3.08 g (84%) *Monochloressigsäure-äthylester* vom Sdp. 140–144°.

4. *Benzoësäure-äthylester*: 4.9 g (40 mMol) *Benzoësäure* werden in 10 ccm absol. Äther gelöst, mit einer Lösung von 4.8 g (40 mMol) *Phenylcyanat*, 2.3 ccm (40 mMol) absol. Äthanol und 10 ccm absol. Äther vereinigt und 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der *Carbamidsäure-phenylester* abgesaugt und der Rückstand destilliert: 3.25 g (54.2%) *Benzoësäure-äthylester* vom Sdp. 90–95°.

5. *Benzoësäure-methylester*: 9.6 g (80 mMol) *Phenylcyanat* werden in 20 ccm absol. *Methanol* gelöst und unter Eiskühlung eine Lösung von 11.04 g (80 mMol) *Thiobenzoësäure* in 5 ccm Methanol zugetropft. Am andern Morgen wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasserdampf übergetrieben (9.8 g = 90.1%), ausgeäthert und i. Vak. destilliert: Sdp. 78–80°.

6. *O,N-Diphenyl-isoharnstoff* (8a: $R = R'' = C_6H_5$): Zu einer Lösung von 1.22 g (10 mMol) *Benzoësäure* und 1.19 g (10 mMol) *Phenylcyanat* in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 0.93 g (10 mMol) *Anilin* in 15 ccm Tetrahydrofuran. Man lässt über Nacht langsam auf Raumtemperatur kommen, engt i. Vak. ein, nimmt den ölichen Rückstand in Äther auf und schüttelt mit Natriumhydrogencarbonatlösung aus. Durch Ansäuern werden 0.85 g *Benzoësäure* zurückgewonnen. Der nach Eindampfen der ätherischen Lösung erhaltene *O,N-Diphenyl-isoharnstoff* (1.5 g = 74%) wird aus Äthanol und dann noch einmal aus Benzol umkristallisiert, Nadeln vom Schmp. 141–142⁵).

$C_{13}H_{12}N_2O$ (212.2) Ber. C 73.56 H 5.70 Gef. C 73.50 H 5.69

7. *O-p-Tolyl-N-phenyl-isoharnstoff* (8b: $R = (p)CH_3-C_6H_4$, $R'' = C_6H_5$): Wie unter 6. beschrieben, werden 1.33 g (10 mMol) *p-Tolylcyanat* und 1.22 g *Benzoësäure* mit 0.93 g *Anilin* in absol. Tetrahydrofuran umgesetzt und aufgearbeitet: 1.98 g (88%) an 8b, aus Isopropylalkohol Nadeln vom Schmp. 146–147°.

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226.3) Ber. C 74.30 H 6.23 N 12.38 Gef. C 74.25 H 6.51 N 12.58

8. *O-[2-Methoxy-phenyl]-N-phenyl-isoharnstoff* (8c: $R = (o)CH_3O-C_6H_4$, $R'' = C_6H_5$): Wie unter 6. beschrieben, werden 1.49 g (10 mMol) *o-Methoxy-phenylcyanat* und 1.22 g *Benzoësäure* mit 0.93 g *Anilin* in absol. Tetrahydrofuran umgesetzt und aufgearbeitet: 2.25 g (97.8%) 8c, aus Isopropylalkohol Nadeln vom Schmp. 101°.

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242.3) Ber. C 69.40 H 5.82 N 11.56 Gef. C 69.46 H 5.68 N 11.65

9. *Benzanilid*: 2.76 g (20 mMol) *Thiobenzoësäure* werden in 20 ccm Äther mit 1.86 g (20 mMol) *Anilin* vermischt und bei 0 bis –5° langsam mit 2.4 g (20 mMol) *Phenylcyanat*, verdünnt mit 10 ccm Äther, versetzt. Am andern Morgen wird das ausgefallene *Benzanilid* abgesaugt; 3.85 g (97.7%) vom Schmp. 159–162°, aus Äthanol 164–165°. Aus der Ätherlösung sind nach Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Wasser 2.7 g (88%) *Thiocarbamidsäure-phenylester* vom Schmp. 134–135° erhältlich.

10. *Acetanilid*: Wie unter 9. beschrieben, werden 1.52 g (20 mMol) *Thioessigsäure* mit 1.86 g *Anilin* und 2.4 g *Phenylcyanat* in Äther umgesetzt: 1.6 g (60%) *Acetanilid* vom Schmp. 113–114°.

11. *N-Benzoyl-benzylamin*: Wie unter 9. beschrieben, werden 2.76 g (20 mMol) *Thiobenzoësäure* mit 2.14 g (20 mMol) *Benzylamin* und 2.4 g *Phenylcyanat* in Äther umgesetzt: 4.0 g (95%) *N-Benzoyl-benzylamin* vom Schmp. 92–95°, aus Äthanol 101–103°.

12. *Hippursäure-äthylester*: 2.8 g (20 mMol) *Glycinäthylester-hydrochlorid* werden in Äther mit 2.02 g (20 mMol) *Triäthylamin* versetzt, das ausgefallene *Triäthylaminhydrochlorid* abgesaugt und die ätherische Lösung mit 2.76 g (20 mMol) *Thiobenzoësäure* und danach bei -5° mit 2.4 g (20 mMol) *Phenylcyanat* versetzt. Tags darauf wird mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, mit K_2CO_3 getrocknet und der Äther i. Vak. abgezogen: 2.6 g (62.8%) *Hippursäure-äthylester* vom Schmp. $63-65^\circ$.

B. Umsetzung von Cyansäureestern mit *p*-Toluolsulfonsäure

1. *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid

- a) 3.44 g (20 mMol) wasserfreie *p*-Toluolsulfonsäure (violett) werden in 10 ccm Benzol mit 1.2 g (10 mMol) *Phenylcyanat* zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird der *Carbamidsäure-phenylester* (1.34 g = 98%) abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen: 2.7 g (82.8%) *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid, Schmp. $123-124^\circ$, aus Benzol/Äther (1 : 1) $125-126^\circ$.
 b) Wie vorstehend beschrieben, werden aus 3.8 g (20 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-mono-hydrat und 3.6 g (30 mMol) *Phenylcyanat* 2.5 g (76.7%) *Anhydrid* erhalten.

2. Orthokohlensäure-tetraäthylester

- a) Unter Wasserkühlung tropft man zu einer Lösung von 7.6 g (40 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-mono-hydrat in 25 ccm absol. Äthanol 9.52 g (80 mMol) *Phenylcyanat*. Nach 30 Min. Nachröhren wird mit 100 ccm Äther versetzt und das ausgefallene *toluolsulfonsaure Ammoniumsalz* abgesaugt (7.12 g = 93%, aus Dimethylformamid Schmp. $325-327^\circ$ ²⁴). Die ätherische Lösung wird 2 mal mit konz. Kalilauge ausgeschüttelt (nach Ansäuern, Ausäthern und Destillieren: 3.01 g = 80% *Phenol*), mit Wasser neutral gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und fraktioniert: 1.25 g (16.2%) *Orthokohlensäure-tetraäthylester* vom Sdp. $150-158^\circ$.
 b) 9.52 g (80 mMol) *Phenylcyanat* löst man in 70 ccm Äthanol und leitet unter Eis/Kochsalz-Kühlung 2 l mit konz. Schwefelsäure getrockneten *Chlorwasserstoff* langsam ein. Man lässt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, saugt vom ausgefallenen Ammoniumchlorid ab, gibt 150 ccm absol. Äther zu und schüttelt mit 60 ccm 2 n KOH und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion aus. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wird fraktioniert: 4.66 g (24.3%) *Orthokohlensäure-tetraäthylester* vom Sdp. 158° .

3. *Orthokohlensäure-tetramethylester*: Wie unter 2.b) beschrieben, werden aus 9.52 g (80 mMol) *Phenylcyanat*, 48 ccm absol. *Methanol* und 1.7 l *Chlorwasserstoff* 2.1 g (19.3%) *Tetramethylester* vom Sdp. $112-113^\circ$ erhalten.

4. *Toluolsulfonsaures Salz des O,N-Diphenyl-isoharnstoffs* (11): 1.9 g (10 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-mono-hydrat (9 · H_2O), 0.93 g (10 mMol) *Anilin* und 2.4 g (20 mMol) *Phenylcyanat* werden in 25 ccm Benzol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird abgesaugt: 2.94 g (80.4%) 11. Nach Umlösen aus Äthanol durch Ätherzusatz Schmp. $193-194^\circ$; keine Schmp.-Depression mit einem aus 9 und 8a in Äthanol erhaltenen Präparat.

- 1.8 g 11 in heißem Wasser werden mit Natriumcarbonatlösung versetzt: 0.95 g (96%) vom Schmp. $144-145^\circ$; keine Schmp.-Depression mit 8a. Das Filtrat wird neutralisiert und mit einer wäsr. Lösung von *S-Benzyl-isothiuroniumchlorid* versetzt; es fällt das *toluolsulfonsaure S-Benzyl-isothiuroniumsalz* aus: Schmp. $181-182^\circ$ ²⁵.

C. Umsetzung von Cyansäureestern mit Phosphorsäureestern

1. *Diphenylpyrophosphat*: 435 mg (2.5 mMol) *Monophenylphosphat* und 150 mg (1.25 mMol) *Phenylcyanat* werden in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran 45 Min. zum schwachen Sieden erhitzt,

²⁴⁾ G. R. Clomo und E. Walter, J. chem. Soc. [London] 1928, 723.

²⁵⁾ E. Chambers und G. W. Watt, J. org. Chemistry 6, 376 (1941).

abgekühlt und mit 0.4 ccm *Cyclohexylamin* versetzt. Nach Verdünnen mit Äther wird abgesaugt und gut mit Äther gewaschen: 660 mg (100%) *Dicyclohexylammoniumsalz des Diphenylpyrophosphats* vom Schmp. 254–260°²⁶.

2. *Bis-[p-chlor-phenyl]-pyrophosphat*: Wie vorstehend werden aus 1.04 g (5 mMol) *p-Chlor-phenylphosphat* und 0.3 g (2.5 mMol) *Phenylcyanat* 1.5 g (100%) *Dicyclohexylammoniumsalz des Bis-[p-chlor-phenyl]-pyrophosphats* vom Schmp. 255–260° erhalten. Aus Wasser/Pyridin Schmp. 270–272°¹¹.

3. *Phosphorsäure-methylester-phenylester*

a) 870 mg (5 mMol) *Monophenylphosphat* in 5 ccm absol. *Methanol* werden mit 1.33 g (10 mMol) *p-Tolylcyanat* versetzt und einen Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach dampft man das Methanol i. Vak. ab, versetzt mit 10 ccm Wasser, saugt den ausgefallenen *Carbamidsäure-tolyester* ab, wäscht mit 10 ccm Wasser, bringt das Filtrat i. Vak. zur Trockne und versetzt den Rückstand mit 1.5 ccm *Cyclohexylamin*. Nach Zugabe von Aceton und Petroläther wird das *Cyclohexylammoniumsalz des Phosphorsäure-methylester-phenylesters* abgesaugt: 1.35 g (93.7%), Schmp. 153–154°¹¹. Nach Umkristallisation aus wenig Methanol unter Zugabe von Aceton und Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 155–156°.

b) 870 mg (5 mMol) *Monophenylphosphat* in 5 ccm absol. Tetrahydrofuran werden mit 300 mg (2.5 mMol) *Phenylcyanat* 2 Stdn. zum Sieden erhitzt („Pyrophosphatbildung“). Danach gibt man nochmals 300 mg *Phenylcyanat* zu, erhitzt weitere 30 Min. („Aktivierung“) und tropft anschließend 5 ccm absol. *Methanol* zu. Nach 2stdg. Erhitzen bringt man die Lösung i. Vak. zur Trockene, nimmt mit 10 ccm Wasser auf, filtriert vom *Carbamidsäure-phenylester* ab, dampft erneut i. Vak. ein und versetzt mit 1.5 ccm *Cyclohexylamin*, Aceton sowie Petroläther. Die abgeschiedenen Kristalle nimmt man in wenig Methanol auf, filtriert vom Unlöslichen (220 mg *Dicyclohexylammoniumsalz des Diphenylpyrophosphats*) und versetzt mit Aceton/Petroläther: 500 mg (35%) *Cyclohexylammoniumsalz des Phosphorsäure-methylester-phenylesters*, Schmp. 150–152°.

4. *Phosphorsäure-äthylester-phenylester*: Wie unter 3.a) beschrieben, werden 870 mg (5 mMol) *Monophenylphosphat* und 5 ccm absol. *Äthanol* mit 1.2 g (10 mMol) *Phenylcyanat* umgesetzt und aufgearbeitet. Aus wenig Methanol werden nach Zusatz von Aceton und Petroläther im Kühlschrank 800 mg (53.3%) *Cyclohexylammoniumsalz des Phosphorsäure-äthylester-phenylesters* in farblosen Nadeln vom Schmp. 115–116°¹¹ abgeschieden.

5. *Monobenzylphosphat*: Zu einem Gemisch von 5.95 g (50 mMol) *Phenylcyanat* in 15 ccm *Benzylalkohol* tropft man unter Rühren im Verlaufe einer Stde. eine Lösung von 1.15 g (10 mMol) 85-proz. *Orthophosphorsäure*, 2.02 g (20 mMol) *Triäthylamin* und 10 ccm Acetonitril. Nach 1stdg. Nachröhren setzt man 75 ccm Wasser zu und schüttelt zur Entfernung des Benzylalkoholüberschusses 2mal mit Äther aus. Die wässr. Phase wird mit 6 ccm *Cyclohexylamin* versetzt, i. Vak. zur Trockene eingeengt, der Rückstand in heißem Wasser gelöst, filtriert und in der Hitze bis zur Trübung mit Aceton versetzt: 1.4 g (34.7%) *Dicyclohexylammoniumsalz des Monobenzylphosphats* in farblosen Nadeln vom Schmp. 230–231°¹¹.

6. *Dibenzylphosphat*: Zu einer Lösung von 5.95 g (50 mMol) *Phenylcyanat* in 15 ccm *Benzylalkohol* tropft man langsam unter Rühren ein Gemisch von 1.15 g (10 mMol) 85-proz. *Orthophosphorsäure*, 1.01 g (10 mMol) *Triäthylamin* und 10 ccm Acetonitril. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, zieht das Acetonitril i. Vak. ab, gibt Wasser zu, saugt den ausgefallenen *Carbamidsäure-phenylester* ab und schüttelt 2mal mit je 20 ccm Äther aus. Die wässr. Lösung wird i. Vak. eingeengt und unter Eis/Kochsalz-Kühlung tropfenweise mit konz. Salzsäure angesäuert. Das zunächst ausgefallene Öl erstarrt allmählich. Man saugt ab,

²⁶) R. Wittmann, Chem. Ber. **96**, 2116 (1963).

wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Chloroform/Petroläther um: 380 mg (13.7%) *Dibenzylphosphat* in farblosen Nadeln vom Schmp. 78–79°²⁷⁾.

7. *Phosphorsäure-monophenylester-monoanilid*: 870 mg (5 mMol) *Monophenylphosphat* werden in 25 ccm absol. Benzol zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 300 mg (2.5 mMol) *Phenylcyanat* und 5 ccm absol. Benzol entsteht eine klare Lösung, die für weitere 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht wird („Pyrophosphatbildung“). Man gibt nochmals 300 mg *Phenylcyanat* zu und erhitzt 30 Min. zum Sieden („Aktivierung“). Danach läßt man in der Siedehitze langsam eine Lösung von 465 mg (5 mMol) *Anilin* in 10 ccm absol. Benzol zutropfen, kocht noch 2 Stdn., engt i. Vak. auf etwa 20 ccm ein, setzt etwas Petroläther zu und saugt den ausgefallenen *Carbamidsäure-phenylester* (373 mg, Schmp. 143–145°) ab. Nach vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 10 ccm Wasser unter Zugabe von konz. Ammoniak aufgenommen. Durch Ausäthern wird das Phenol (350 mg) entfernt, die wässr. Phase mit 8 ccm *Cyclohexylamin* versetzt, bis zur Entfernung des Ammoniaks zum Sieden erhitzt und mit 100 ccm Aceton versetzt. Über Nacht hatten sich im Kühlschrank 367 mg (27.7%) *Diphenylpyrophosphat* als *Dicyclohexylammoniumsalz* abgeschieden. Das Filtrat wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in wenig Methanol aufgenommen, filtriert und mit Aceton und Petroläther versetzt. Es werden 567 mg (32.6%) *Cyclohexylammoniumsalz des Phosphorsäure-monophenylester-monoanilids* in farblosen Nadeln vom Schmp. 190 bis 195°²⁸⁾ erhalten.

D. Thioharnstoffe, Isothiocyanate, Nitrile und Phenylsydnon

1. *N,N'-Dibenzyl-thioharnstoff*: Eine Lösung von 4.28 g (40 mMol) *Benzylamin* in Äther wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.52 g (20 mMol) *Schwefelkohlenstoff* in Äther und danach bei Raumtemperatur mit 2.4 g (20 mMol) *Phenylcyanat* in 5 ccm Äther versetzt. Nach Abklingen der Reaktionswärme wird noch 15 Min. zum Sieden erhitzt, abgekühlt, abgesaugt und der *N,N'-Dibenzyl-thioharnstoff* aus Äthanol umkristallisiert: 3.10 g (60.5%) vom Schmp. 147–148°.

2. *Tetraäthyl-thioharnstoff*: Wie vorstehend werden 4.39 g (60 mMol) *Diäthylamin* mit 2.28 g (30 mMol) *Schwefelkohlenstoff* und 3.99 g (30 mMol) *p-Tolylcyanat* in Äther umgesetzt und anschließend fraktioniert: 3.0 g (53%) farbloses Öl vom Sdp.₁₀ 126–128°.

3. *Iothiocyanate*: Zu 30 mMol des *Amins* und 3.03 g (30 mMol) *Triäthylamin* in 20 ccm Äther werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 2.28 g (30 mMol) *Schwefelkohlenstoff* in 5 ccm Äther zugetropft. Man beläßt eine Stde. bei Raumtemperatur (bei Verwendung von *Anilin* wird 24 Stdn. bei 0° stehengelassen²⁹⁾), versetzt mit 3.57 g (30 mMol) *Phenylcyanat* und verdünnt mit 5 ccm Äther. Die klare Lösung wird mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogen-carbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird eingeengt, vom ausgefallenen *Thiocarbamidsäure-phenylester* abfiltriert und fraktioniert:

-isothiocyanat	Sdp./Torr	% Ausb. nach einmaliger Destillation
Allyl-	40–43°/10	50
n-Butyl-	53–56°/10	63
Benzyl-	126–128°/14	56
Phenyl-	95–96°/10	52

27) Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 12/2, S. 228, 257, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1964.

28) H. Schaller, H. A. Staab und F. Cramer, Chem. Ber. 94, 1621 (1961).

29) Vgl. D. Martin, E. Beyer und H. Groß, Chem. Ber. 98, 2425 (1965).

4. Nitrile

a) *Acetonitril*: 1.77 g (30 mMol) *Acetamid* und 4.0 g (30 mMol) *p-Tolylcyanat* werden bis zum Einsetzen der exothermen Reaktion erhitzt, das Acetonitril abdestilliert und nochmals fraktioniert: Ausb. 0.8 g (65%) vom Sdp. 81–82°.

b) *Benzonitril*: Wie vorstehend aus 4.8 g (40 mMol) *Benzamid* und 6.0 g (40 mMol) *p-Methoxy-phenylcyanat*: 2.6 g (63%), Sdp. 190–193°.

c) *Benzonitril*: Zu 3.63 g (30 mMol) *Benzaldoxim* gibt man 3.99 g (30 mMol) *p-Tolylcyanat*, nimmt nach Abklingen der Reaktion das Benzonitril in Petroläther auf, filtriert vom Carbamidsäure-tolyester ab und fraktioniert: 2.05 g (66.3%).

5. *Phenylsydnon* (20): Eine Mischung aus 3.6 g (30 mMol) *Phenylcyanat*, 5.4 g 19 und 30 ccm absol. Toluol wird auf etwa 100° erhitzt. Nach Abklingen der Reaktion wird noch 20 Min. im Sieden gehalten und das Toluol i. Vak. abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird zur Entfernung des *Carbamidsäure-phenylesters* 12 Stdn. mit 300 ccm 1 n NaOH bei Raumtemperatur behandelt und mit Wasser gewaschen: 3.6 g (73%) 20. Aus Toluol blaßgelbe derbe Nadeln vom Schmp. 134°^{30,31}.

30) *J. C. Earl und A. W. Mackney, J. chem. Soc. [London] 1935, 899.*

31) *W. Baker und W. D. Ollis, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 11, 15 (1957).*