

Klaus Hartke

Über Carbodiimide, IV¹⁾

Eliminierung von Schwefelwasserstoff mit acylierten Carbodiimiden²⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn und dem Instituto Central de Química der Universität Concepción/Chile

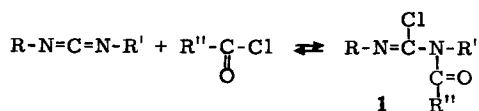
(Eingegangen am 15. März 1966)

■

Durch H₂S-Abspaltung mit Hilfe acylierter Carbodiimide (**1**) erhält man aus prim. Thioamiden Nitrile und aus *N,N'*-disubstituierten Thioharnstoffen Carbodiimide. Sek. Thioamide setzen sich mit **1** zu acylierten Amidinen um. Bis-äthansulfonyl-ketenimine entstehen aus entsprechenden sek. Thioamiden mit **1**. Aus sek. Thioformamiden bilden sich mit **1** Isonitrile.

■

Carbonsäurehalogenide addieren sich leicht an aliphatische Carbodiimide zu Acylchlorformamidinen **1**, die leicht nucleophil angegriffen werden¹⁾.



Von den zahlreichen nucleophilen Reaktionspartnern, die sich mit acylierten Carbodiimiden bei Raumtemperatur umsetzen, soll im folgenden das Verhalten der Thioamidgruppe näher beschrieben werden.

1. Darstellung von Nitrilen³⁾

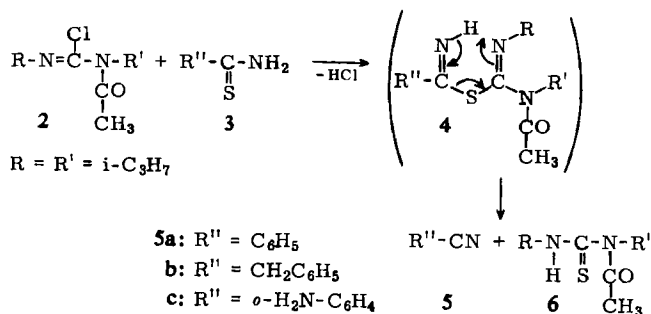
Prim. Thioamide reagieren mit acyliertem Diisopropylcarbodiimid (**2**) in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur zu den Nitrilen **5** in 60–75-proz. Ausbeute. Der abgespaltene Schwefelwasserstoff überführt **2** in *N,N'*-Diisopropyl-*N*-acetylthioharnstoff (**6**).

Die Reaktion beginnt sehr wahrscheinlich mit dem nucleophilen Angriff des Schwefelatoms der Thioamidgruppe am ursprünglichen Allenkohlenstoffatom des acylierten Carbodiimids. Die nicht isolierbare Zwischenstufe **4** könnte dann durch intramolekulare Protonenübertragung die beobachteten Endprodukte liefern.

1) III. Mittel.: K. Hartke und E. Palou, Chem. Ber. **99**, 3155 (1966), vorstehend.

2) Auszugsweise vorgetragen zur 75-Jahr-Feier der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Berlin vom 23. bis 26. Oktober 1965.

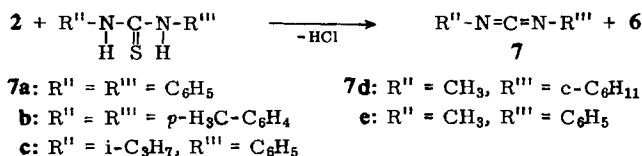
3) K. Hartke, Angew. Chem. **74**, 214 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 212 (1962).



Diese Reaktion dürfte nur in Sonderfällen präparatives Interesse haben, da primäre Thioamide in der Regel aus den entsprechenden Nitrilen erhalten werden; z. B. sollten sich acylierte Carbodiimide mit Erfolg anstelle von Quecksilberoxid in der kürzlich beschriebenen Darstellung der Cyansäureester aus den Thiourethanen einsetzen⁴⁾.

2. Darstellung von Carbodiimiden³⁾

Analog kann man *N,N'*-disubstituierte Thioharnstoffe unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff in Carbodiimide (7) überführen.



Der Reaktionsablauf dürfte der Bildung der Nitrile aus den primären Thioamiden entsprechen. Beide H-Atome werden jedoch nicht von demselben Stickstoffatom abgelöst, so daß anstelle einer Dreifachbindung eine kumulierte Doppelbindung entsteht.

Diese neue Carbodiimid-Synthese verläuft unter ähnlich milden Bedingungen wie die H₂S-Abspaltung aus Thioharnstoffen mit frisch gefälltem, gelbem Quecksilberoxid⁵⁾, einer schonenderen Variante der ersten von *Weith*⁶⁾ gefundenen Darstellungsweise für Carbodiimide. Sie sollte vor allem die Gewinnung unbeständiger und zur Polymerisation neigender Carbodiimide erleichtern. Beispiele hierfür sind das nur wenige Tage haltbare Diphenylcarbodiimid (7a) und das sehr unbeständige Methylphenylcarbodiimid (7e). Dieses ließ sich zwar nach unserer Methode herstellen, polymerisierte aber stets bei dem Versuch, es durch Destillation weiter zu reinigen. Das als Ausgangsmaterial für 2 verwandte Diisopropylcarbodiimid ist hingegen in technischen Mengen zugänglich^{7,8)}.

4) *K. A. Jensen* und *A. Holm*, Acta chem. scand. **18**, 2417 (1964).

5) *E. Schmidt* und *W. Striewsky*, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1285 (1941).

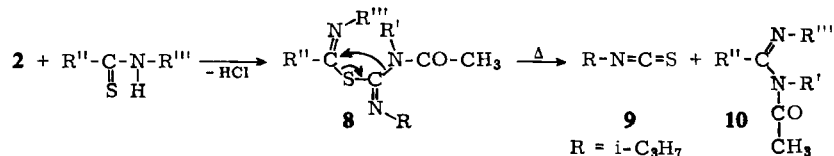
6) *W. Weith*, Ber. dtsh. chem. Ges. **6**, 1398 (1873); **7**, 10 und 1306 (1874).

7) *E. Schmidt*, *D. Ross*, *J. Küttl*, *H. H. von Düsel* und *K. Wamsler*, Liebigs Ann. Chem. **612**, 11 (1958).

8) *Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG* (Erf. *M. Seefelder* und *G. Neubauer*), Dtsch. Bundespat. 1125914, C. A. **57**, 7169 (1962).

3. Darstellung von acylierten Amidinen

Sek. Thioamide bilden mit acyliertem Diisopropylcarbodiimid (**2**) in Gegenwart von Triäthylamin isolierbare Substitutionsprodukte der voraussichtlichen Struktur **8**. Diese zerfallen beim Versuch der Vakuumdestillation vornehmlich in Isopropylisothiocyanat (**9**) und Acetamidin **10**. Dieser Zerfall läßt sich am einfachsten mit einer cyclischen Elektronenverschiebung erklären.

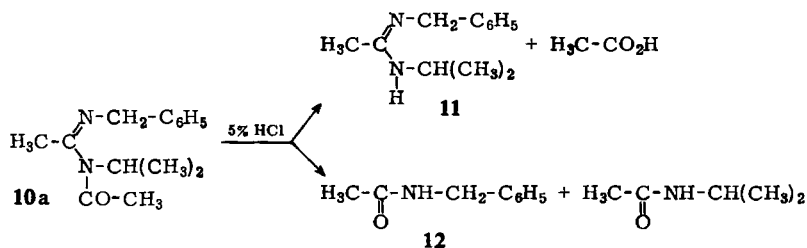


10a: $\text{R}' = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$, $\text{R}''' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

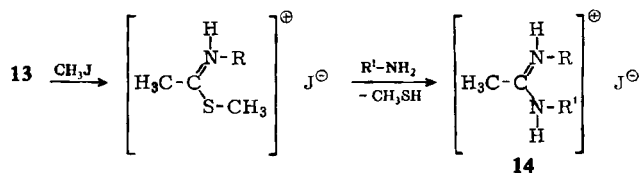
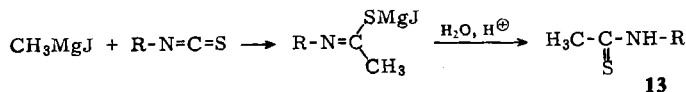
b: $\text{R}' = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}'' = \text{CH}_3$, $\text{R}''' = n\text{-C}_4\text{H}_9$

c: $\text{R}' = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}'' = \text{H}$, $\text{R}''' = c\text{-C}_6\text{H}_{11}$

9 wurde stets durch Überführung in *N,N'*-Diisopropyl-thioharnstoff identifiziert, während die Struktur der höhersiedenden Komponente am Beispiel **10a** bewiesen wurde. Die partielle Hydrolyse mit heißer 5-proz. Salzsäure liefert ein leicht trennbares Gemisch von *N*-Isopropyl-*N'*-benzyl-acetamidin (**11**) und *N*-Benzyl-acetamid (**12**).



Das bisher unbekannte **11** wurde auf folgendem, eindeutigen Wege synthetisiert:

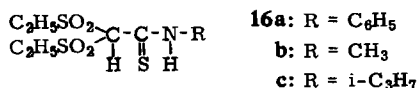
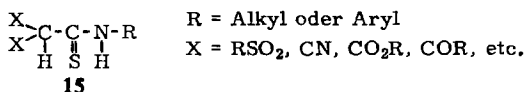


14 $\xrightarrow{\text{NaOH}}$ **11** $\quad \text{R} = i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Die hier beschriebene Darstellung von acylierten Amidinen (**10**) ermöglicht die Synthese von unsymmetrisch-disubstituierten Vertretern, bei denen ein bestimmtes Stickstoffatom acyliert ist. Außer den diskutierten Beispielen bilden zahlreiche andere sek. Thioamide mit acylierten Carbodiimiden Substitutionsprodukte der Struktur **8**. Häufig liefert deren thermische Zersetzung jedoch ein komplexeres Gemisch, das nicht durch einfache Destillation aufzutrennen ist.

4. Eine neue Synthese für Bis-äthansulfonyl-ketenimine

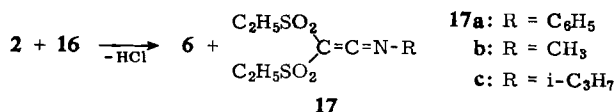
Wie im vorstehenden Abschnitt dargelegt, führt die thermische Zersetzung der Reaktionsprodukte aus acetyliertem Diisopropylcarbodiimid (**2**) und sekundären Thioacetamiden nicht unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff zu Ketenimininen. Offenbar sind die Protonen der zur Thiongruppe α -ständigen Methylgruppe hierfür nicht hinreichend acid. Erhöht man diese Acidität durch Einführung elektronenanziehender Substituenten X in **15**, dann sollte die Ketenimin-Bildung möglich sein.



Die in diesem Zusammenhang interessierenden Bis-äthansulfonyl-thioacetamide **16a–c** wurden durch Umsetzung des Natriumsalzes von Bis-äthansulfonyl-methan mit Isothiocyanaten erhalten.

Hierbei beobachtet man in der Folge **16a–16c** eine deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit. Bei **16c** ist bereits 10stdg. Kochen unter Rückfluß erforderlich, um einen vollständigen Umsatz des Natriumsalzes zu erzielen, während tert.-Butylsenfö in Tetrahydrofuran nicht mehr reagiert. Daß die erhaltenen Thioamide in der angegebenen Thion-Struktur und nicht als Enamine vorliegen, wird durch ihre IR- und Kernresonanz-Spektren bewiesen (im IR-Spektrum keine HS-Bande und keine $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung; im NMR-Spektrum Signal des Methinprotons bei 4.05 bis 4.25 τ).

Die Reaktion der Bis-äthansulfonyl-thioacetamide **16a–c** mit acetyliertem Diisopropylcarbodiimid in Gegenwart von Triäthylamin führt zur erwarteten H_2S -Abspaltung. Dabei bildet sich wahrscheinlich ein der Struktur **4** analoges Zwischenprodukt, das unter intramolekularer Protonenübertragung zum Acetylthioharnstoff **6** und den Ketenimininen **17a–c** zerfällt.



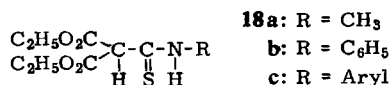
Die Ketenimin-Struktur von **17a–c** wird durch die IR-Spektren bestätigt, die alle eine starke Bande in dem für allenartige Doppelbindungen charakteristischen Bereich zeigen [**17a** 2075 (KBr); **17b** 2273 (KBr), 2160 (CH_2Cl_2)⁹⁾; **17c** 2137 (KBr)].

Einige *N*-Methyl-bis-alkansulfonyl-ketenimine sind vor einigen Jahren von *Dijkstra* und *Backer*¹⁰⁾ durch Umsetzung von Bis-alkansulfonyl-acetonitrilen mit Diazomethan dargestellt worden. Ein Nachteil dieser Darstellungsweise liegt darin, daß neben der *N*-Methylierung häufig *C*-Methylierung beobachtet und ein Gemisch aus Ketenimin und Nitril gebildet wird.

⁹⁾ Die auffallend große Differenz zwischen der Ketenimin-Bande in Kaliumbromid und der in Methylenchlorid wurde nur für **17b** beobachtet.

¹⁰⁾ *R. Dijkstra* und *H. J. Backer*, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **73**, 575, 695 (1954).

Die Umsetzung anderer Thioacetamide **15** mit acetyliertem Diisopropylcarbodiimid (**2**) gibt weniger stabile Ketenimine. So kann man bei der Reaktion von **2** mit Bis-äthoxycarbonyl-thioessigsäure-methylamid (**18a**) die gewünschte H₂S-Abspaltung zwar an Hand des gleichzeitig entstehenden Acetylthioharnstoffs **6** (70% Ausb.) nachweisen, doch läßt sich kein Ketenimin isolieren. Dieses zersetzt sich vermutlich unmittelbar nach der Bildung zu nicht näher untersuchten Folgeprodukten.

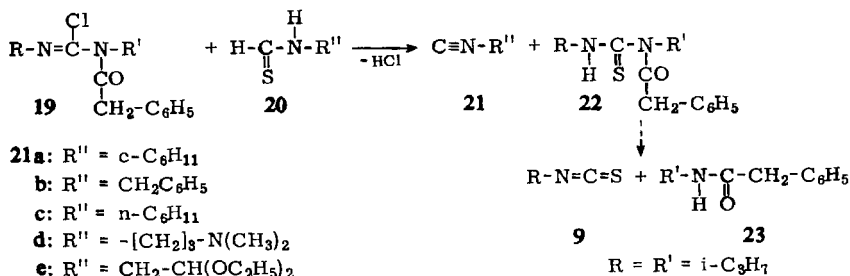


Aus **18b** erhält man durch Reaktion mit **2** ein Gemisch von **6** und *N*-Phenyl-bis-äthoxycarbonyl-ketenimin, wie sich IR-spektroskopisch zeigen läßt (starke IR-Bande bei 2080/cm). Die Trennung der beiden Substanzen bereitet infolge der sehr leichten Hydrolyse des Ketenimins Schwierigkeiten.

N-Phenyl-bis-äthoxycarbonyl-ketenimin ist bereits von *Staudinger* und *Hauser*¹¹⁾ als wenig stabile, äußerst feuchtigkeitsempfindliche Substanz beschrieben worden. Ihr intermediäres Auftreten bei der H₂S-Abspaltung aus **18b** mit Quecksilberoxid¹²⁾ wurde von *Effenberger* durch Folgereaktionen wahrscheinlich gemacht. Kürzlich sind *N*-Aryl-bis-alkoxycarbonyl-ketenimine durch Umsetzung von **18c** mit Phosgen leicht zugänglich geworden¹³⁾.

5. Eine neue Synthese für Isonitrile

Durch α -Eliminierung von Schwefelwasserstoff sollte es möglich sein, *N*-mono-substituierte Thioformamide in Isonitrile zu überführen. Wie in Abschnitt 3. beschrieben, erhält man durch Umsetzung von *N*-Cyclohexyl-thioformamid mit **2** zwar ein primäres Substitutionsprodukt **8c**, doch zerfällt dieses beim Erhitzen i. Vak. zum acetylierten Formamidin **10c**. Bei Gegenwart geringer Mengen an OH⁻-Ionen verläuft dieser Zerfall aber unter α -Eliminierung von Schwefelwasserstoff und man erhält neben **6** das Cyclohexylisocyanid (**21a**). **6** ist unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil und zerfällt seinerseits in Isopropylsenfö (9) und *N*-Isopropyl-acetamid, die beide mit dem Isonitril überdestillieren. Es ist daher vorteilhaft, die Umsetzung der Thioformamide **20** mit dem Additionsprodukt **19** aus Diisopropylcarbodiimid und Phenylacetylchlorid vorzunehmen.



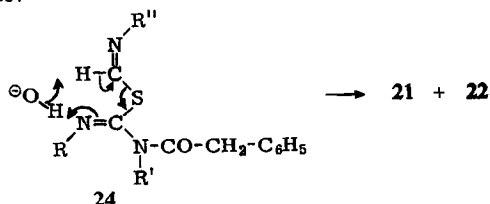
¹¹⁾ *H. Staudinger* und *E. Hauser*, *Helv. chim. Acta* **4**, 896 (1921).

¹²⁾ *F. Effenberger*, *Angew. Chem.* **74**, 496 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 512 (1962).

¹³⁾ *Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG* (Erf. *P. Dimroth*), *Dtsch. Bundes-Pat.* 1166771, C. A. **60**, 15774 (1964).

Die thermische Stabilität des entstehenden *N,N'*-Diisopropyl-*N*-phenylacetylthioharnstoffs (**22**) ist etwas größer als die von **6**, so daß einmal eine geringere Menge an Isopropylsenföhl (**9**) auftritt, zum anderen das gleichzeitig gebildete *N*-Isopropylphenylacetamid (**23**) infolge seines hohen Siedepunktes (Sdp.₁₅ 172–175°) im Destillationskolben zurückbleibt. Die Abtrennung des erhaltenen Isonitrils vom begleitenden **9** geschieht durch Überführung von **9** in *N,N'*-Diisopropylthioharnstoff, der in Petroläther unlöslich ist. Es ergeben sich dann Isonitrilausbeuten von 49–73%.

Die für den Ablauf der α -Eliminierung von H₂S aus dem primären Substitutionsprodukt **24** erforderlichen OH⁻-Ionen katalysieren wahrscheinlich einen intramolekularen Mechanismus:



Die als Ausgangsmaterial benötigten Thioformamide sind relativ leicht zugänglich. Man kann sie z. B. aus dem entsprechenden Amin, Blausäure und Schwefelwasserstoff gewinnen¹⁴, falls größere Mengen benötigt werden; oder man rührt Kaliumdithioformiat^{15,16} oder Thionameisensäure-äthylester¹⁷ mit Aminen bei Raumtemperatur.

Die hier beschriebene Isonitrilsynthese ist anderen Darstellungsweisen (z. B. der Wasserabspaltung aus Formamiden mit Phosphoroxchlorid oder Phosgen¹⁸) ebenbürtig. Sie sollte dann besonderes Interesse haben, wenn man Isonitrile gewinnen will, deren Gruppen mit Phosphoroxchlorid oder Phosgen reagieren.

Herrn *M. Henriquez* möchte ich für seine geschickte Mithilfe bei den Versuchen zu Abschnitt 3. vielmals danken. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* bin ich für ein Stipendium und Sachbeihilfen sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit den Geräten der Firma Perkin Elmer (PE 221, PE 237 und PE 237 B), die NMR-Spektren mit dem Gerät A-60 der Varian Associates (TMS innerer Standard, Lösungsmittel CDCl₃) aufgenommen. Das Diisopropylcarbodiimid wurde aus *N,N'*-Diisopropylthioharnstoff mit Natriumchlorid⁷) erhalten.

1. Darstellung von Nitrilen

Allgemeine Vorschrift zur H₂S-Abspaltung aus primären Thioamiden und Thioharnstoffen: 3.78 g (30 mMol) *Diisopropylcarbodiimid* werden mit 2.35 g (30 mMol) *Acetylchlorid* in 60 ccm absol. Äther über Nacht stehengelassen. Nach Zusatz von 3.3 g (33 mMol) *Triäthylamin* fügt man bei 0° unter Rühren 30 mMol fein zerriebenes *Thioamid* oder *Thioharnstoff* anteilweise im Verlauf von ca. 15 Min. hinzu, rührt weitere 15 Min. bei 0° und anschließend 2–3 Stdn.

¹⁴) *P. L. de Benneville, J. S. Strong* und *V. T. Elkind*, *J. org. Chemistry* **21**, 772 (1956).

¹⁵) *R. Levi*, *Gazz. chim. ital.* **54**, 397 (1924).

¹⁶) *A. R. Todd, F. Bergel, Karimullah* und *R. Keller*, *J. chem. Soc. [London]* **1937**, 361.

¹⁷) *R. Mayer* und *J. Orgis*, *Z. Chem.* **4**, 457 (1964).

¹⁸) *I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer* und *K. Offermann*, *Chem. Ber.* **94**, 2814 (1961) und hier erwähnte frühere Zitate.

bei Raumtemp. Dann wird vom quantitativ ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat schüttelt man zweimal mit je 20 ccm 6-proz. Natronlauge durch. Aus der Ätherphase wird nach dem Trocknen das gebildete *Nitril* oder *Carbodiimid* isoliert und durch Destillation bzw. Umkristallisation gereinigt.

Aus der alkalisch-wäßr. Phase erhält man nach Ansäuern mit Eisessig *N,N'*-Diisopropyl-*N*-acetyl-thioharnstoff (6) (Ausb. > 75%). Farblose Kristalle, aus Petroläther Schmp. 121°.

$C_9H_{18}N_2OS$ (202.3) Ber. C 53.63 H 8.92 N 13.78 Gef. C 53.65 H 9.30 N 14.08

Auf diese Weise wurden erhalten:

Benzonitril (5a) (75% Ausb.); *Phenylacetoneitril* (5b) (74%); *o*-Amino-benzonitril (5c) (60%).

2. Darstellung von Carbodiimiden

Diphenylcarbodiimid (7a) (67% Ausb.), Sdp._{0.2} 160–162°, n_D^{20} 1.6325. Identifiziert durch Umsetzung mit Benzoesäure zu *N,N'*-Diphenyl-*N*-benzoyl-harnstoff¹⁹⁾.

Di-p-tolylcarbodiimid (7b) (66%), Schmp. 55–56° (aus Petroläther). Identifiziert durch Misch-Schmp. mit einer authent. Probe²⁰⁾.

Isopropylphenylcarbodiimid (7c)^{7,21)} (77%), Sdp._{0.1} 56–57°²²⁾, n_D^{20} 1.5440.

$C_{10}H_{12}N_2$ (160.2) Ber. C 74.96 H 7.55 N 17.49 Gef. C 74.85 H 7.78 N 17.74

Methylcyclohexylcarbodiimid (7d)²³⁾ (65%), Sdp.₁₆ 93°, n_D^{20} 1.4840.

$C_8H_{14}N_2$ (138.2) Ber. C 69.51 H 10.21 N 20.27 Gef. C 69.34 H 9.92 N 20.61

Methylphenylcarbodiimid (7e)²⁴⁾ ließ sich zwar nach dieser Methode darstellen (81% *N,N'*-Diisopropyl-*N*-acetyl-thioharnstoff wurden isoliert), jedoch polymerisierte es bei der Destillation. Das Vorliegen von Methylphenylcarbodiimid konnte durch saure Hydrolyse zu Methylphenylharnstoff (35%) nachgewiesen werden.

3. Darstellung von acylierten Amidinen

N-Isopropyl-*N'*-benzyl-*N*-acetyl-acetamidin (10a): 6.3 g (50 mMol) *Diisopropylcarbodiimid* und 3.92 g (50 mMol) *Acetylchlorid* werden in 150 ccm absol. Äther über Nacht aufbewahrt. Nach Zusatz von 5.5 g (55 mMol) *Triäthylamin* rührt man bei 0° 8.25 g (50 mMol) feingepulv. *N*-Benzyl-thioacetamid²⁵⁾ anteilweise ein, rührt weitere 6 Stdn. bei 20° und filtriert vom Triäthylaminhydrochlorid (99%) ab. Nach Absaugen des Äthers wird das zurückbleibende Öl zunächst an der Wasserstrahlpumpe und danach an der Ölpumpe fraktioniert, wobei zwei Hauptfraktionen aufgefangen werden:

2.4 g (49%) *Isopropylisothiocyanat* (9); Sdp.₁₂ 33–36°, gibt mit Isopropylamin quantitativ Diisopropylthioharnstoff; Schmp. 142°.

10a: Sdp._{0.2} 106–116°, 7.4 g (64%). Sdp._{0.05} 96–97°, n_D^{20} 1.5201.

$C_{14}H_{20}N_2O$ (232.3) Ber. C 72.37 H 8.67 N 12.05

Gef. C 71.49 H 8.48 N 12.09

Äquiv.-Gew. 230 (Perchlorsäure in Eisessig)

¹⁹⁾ F. Zetzsche, E. Lüscher und H. E. Meyer, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1090 (1938).

²⁰⁾ F. Zetzsche, H. E. Meyer, H. Overbeck und W. Neger, Ber. dtsh. chem. Ges. **71**, 1512 (1938).

²¹⁾ J. G. Hinton und R. F. Webb, J. chem. Soc. [London] **1961**, 5051.

²²⁾ In l. c.³⁾ wurde irrtümlicherweise ein falscher Siedepunkt angegeben.

²³⁾ Schering AG (Erf. F. Arndt, A. Czyzewski, E. Griebisch und G. Liedtke), Dtsch. Bundes-Pat. 1121402, C. A. **56**, 15334 (1962).

²⁴⁾ H. Ulrich und A. A. R. Sayigh, Angew. Chem. **74**, 900 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 595 (1962).

²⁵⁾ M. J. Schlatter, J. Amer. chem. Soc. **64**, 2722 (1942).

N-Isopropyl-*N'*-*n*-butyl-*N*-acetyl-acetamidin (**10b**): Wie für **10a** beschrieben, setzt man je 55 mMol Diisopropylcarbodiimid, Acetylchlorid und *N*-*n*-Butyl-thioacetamid²⁵⁾ sowie 60 mMol Triäthylamin um: 3.7 g (67%) **9** mit Sdp.₁₂ 34–36°; 9.4 g (83%) **10b** mit Sdp.₁₂ 116–125°, n_D^{20} 1.4562.

C₁₁H₂₂N₂O (198.3) Ber. N 14.13 Gef. N 14.34 Äquiv.-Gew. 195 (Perchlorsäure in Eisessig)

N-Isopropyl-*N'*-cyclohexyl-*N*-acetyl-formamidin (**10c**): Wie für **10a** beschrieben, setzt man je 50 mMol Diisopropylcarbodiimid, Acetylchlorid und *N*-Cyclohexyl-thioformamid¹⁴⁾ sowie 55 mMol Triäthylamin um: 2.9 g (58%) **9** mit Sdp.₁₂ 34–36°; **10c** mit Sdp.₁₂ 138–142°, 5.5 g (52%), Sdp.₁₂ 142°, n_D^{20} 1.4883.

C₁₂H₂₂N₂O (210.3) Ber. C 68.53 H 10.54 N 13.32

Gef. C 68.33 H 10.68 N 13.64

Äquiv.-Gew. 210 (Perchlorsäure in Eisessig)

Saure Hydrolyse von 10a: 8.0 g **10a** werden in 50 ccm 5-proz. Salzsäure 30 Min. zu schwachem Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen schüttelt man mit Äther durch, trocknet die Ätherphase mit Kaliumcarbonat und destilliert i. Vak. Die Fraktion Sdp.₁₅ 172–176° (1.8 g, 35%) erstarrt im Kühler und wird nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther als *N*-Benzylacetamid (**12**) (Schmp. 60–62°) durch Vergleich mit einer authent. Probe identifiziert.

Die saure, wäßr. Phase wird mit Natronlauge stark alkalisch gemacht, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet und destilliert. Die Fraktion vom Sdp.₁₈ 152–154° (2.1 g, 32%), n_D^{20} 1.5318, ist *N*-Isopropyl-*N'*-benzylacetamidin (**11**).

C₁₂H₁₈N₂ (190.3) Ber. N 14.73 Gef. N 14.82 Äquiv.-Gew. 187 (Perchlorsäure in Eisessig)

Unabhängige Synthese von N-Isopropyl-N'-benzylacetamidin (11): Zu einer Lösung von 0.2 Mol Methylmagnesiumjodid in 180 ccm absol. Äther tropft man eine Mischung von 13.8 g (0.14 Mol) Isopropylisothiocyanat und 30 ccm absol. Äther unter schwachem Sieden des Lösungsmittels, kocht anschließend 30 Min. unter Rückfluß, saugt am nächsten Morgen von den ausgeschiedenen Kristallen ab und trägt diese unter Eiskühlung in 10-proz. Salzsäure ein. Das abgeschiedene Öl nimmt man in Äther auf und isoliert daraus 6.85 g (43%) *N*-Isopropylthioacetamid (**13**) als gelbes Öl. Sdp.₁₇ 128–129°, n_D^{20} 1.5382.

Zu 6.85 g (58 mMol) **13** in 50 ccm absol. Äther tropft man 8.3 g (58 mMol) Methyljodid und filtriert nach 3 Stdn. 11.95 g (79%) *N*-Isopropylthioacetimidsäure-methylesterhydrojodid ab. 9.85 g (38 mMol) dieser Kristalle werden in 30 ccm absol. Äthanol mit 4.07 g (38 mMol) Benzylamin versetzt, über Nacht stehengelassen und 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. ein, löst den viskosen Rückstand in ca. 180 ccm Wasser, versetzt mit 30 ccm konz. Natronlauge, extrahiert mit Äther und erhält durch Destillation 5.3 g (74%) **11**. Sdp.₂₁ 155–155.5°, n_D^{20} 1.5347. Nach Eigenschaften und Analyse identisch mit dem Amidin aus vorstehendem Versuch.

4. Eine neue Synthese für Bis-äthansulfonyl-ketenimine

N-Phenyl-bis-äthansulfonyl-thioacetamid (**16a**): Zu einer Suspension von 50 mMol feinstem Natrium-Sand (mit dem Ultraturax unter Xylol zerstäubt) in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran werden 10.0 g (50 mMol) Bis-äthansulfonyl-methan²⁶⁾ im Verlauf von 10 Min. anteilweise zugesetzt. Nach Abklingen der stürmischen H₂-Entwicklung wird ca. 1 Stde. im Wasserbad unter Rühren erhitzt, bis sämtliches Natrium reagiert hat. Man fügt bei Raumtemp. 6.8 g (50 mMol) Phenylsenföl in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran hinzu, rührt 20 Min. und erhitzt weitere 20 Min. unter Rückfluß. Die klare Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft,

²⁶⁾ H. Böhme, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1614 (1936).

der Rückstand in ca. 80 ccm Wasser gelöst, einmal mit Äther durchgeschüttelt und die wäßr. Phase mit Eisessig angesäuert. Man filtriert 14.5 g (87%) Kristalle ab. Gelbe Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 131–132°.

$C_{12}H_{17}NO_4S_3$ (335.5) Ber. C 42.96 H 5.11 N 4.18 Gef. C 42.87 H 5.01 N 4.08

N-Methyl-bis-äthansulfonyl-thioacetamid (16b): Analog zu **16a** werden je 60 mMol Natrium-Sand, *Bis-äthansulfonyl-methan* und *Methylsenföl* in 125 ccm absol. Tetrahydrofuran umgesetzt. Bis zur vollständigen Umsetzung des Natriumsalzes mit dem Senföl muß ca. 2 Stdn. erhitzt werden. Ausb. 12.5 g (87%) blaßgelbe Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 155 bis 156°.

$C_7H_{15}NO_4S_3$ (273.4) Ber. C 30.75 H 5.52 N 5.12 Gef. C 30.48 H 5.43 N 5.06

N-Isopropyl-bis-äthansulfonyl-thioacetamid (16c): Analog zu **16a** werden je 50 mMol Natrium-Sand, *Bis-äthansulfonyl-methan* und *Isopropylsenföl* in 125 ccm absol. Tetrahydrofuran umgesetzt. Bis zur vollständigen Umsetzung des Natriumsalzes mit dem Senföl muß man ca. 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzen. Ausb. 10.5 g (68%) hellgelbe Kristalle aus Äthanol, Schmp. 139–140°.

$C_9H_{19}NO_4S_3$ (301.5) Ber. C 35.86 H 6.35 N 4.65 Gef. C 35.91 H 6.40 N 4.37

N-Phenyl-bis-äthansulfonyl-ketenimin (17a): Zur Lösung von 1.26 g (10 mMol) *Diisopropylcarbodiimid* und 0.79 g (10 mMol) *Acetylchlorid* in 40 ccm absol. Äther gibt man nach Stehenlassen über Nacht unter Rühren 3.35 g (10 mMol) fein zerriebenes **16a**. Dann werden 1.0 g (10 mMol) *Triäthylamin* (jeder Überschuß ist zu vermeiden) in 10 ccm absol. Äther im Verlaufe von 2 Stdn. zugetropft. Nach weiterem 4stdg. Rühren filtriert man 3.2 g farblose Kristalle ab, die zur Abtrennung des mit ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorids in 20 ccm Wasser suspendiert und erneut filtriert werden: 1.7 g (60%) aus Tetrachlorkohlenstoff mit Schmp. 125–126°. IR (KBr): $\nu_{C=C=N}$ 2075/cm.

$C_{12}H_{15}NO_4S_2$ (301.4) Ber. C 47.82 H 5.02 N 4.65 Gef. C 47.51 H 4.85 N 4.42

N-Methyl-bis-äthansulfonyl-ketenimin (17b): Aus je 11 mMol *Diisopropylcarbodiimid*, *Acetylchlorid* und *Triäthylamin* sowie 10 mMol **16b** erhält man analog zu **17a** nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. 2.1 g (87%) farblose Kristalle. Schmp. 148–149° aus Essigester.

IR: $\nu_{C=C=N}$ 2273/cm in KBr, 2160/cm in Methylenchlorid.

$C_7H_{13}NO_4S_2$ (239.3) Ber. C 35.13 H 5.47 N 5.85 Gef. C 34.97 H 5.42 N 5.72

N-Isopropyl-bis-äthansulfonyl-ketenimin (17c): Je 10 mMol *Diisopropylcarbodiimid*, *Acetylchlorid*, **16c** und *Triäthylamin* werden analog zu **17a** umgesetzt. Nach dem Rühren über Nacht filtriert man das quantitativ ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid ab und schüttelt das äther. Filtrat nach Zusatz von Eisstücken zweimal mit je 15 ccm 3-proz. Natronlauge kurz durch. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers kristallisiert das zurückbleibende Öl auf Zusatz von etwas Petroläther: 1.4 g (53%); Schmp. 62–64° (aus Tetrachlorkohlenstoff unter Ligroinzusatz).

IR (KBr): $\nu_{C=C=N}$ 2137/cm.

$C_9H_{17}NO_4S_2$ (267.4) Ber. C 40.43 H 6.41 N 5.24 Gef. C 40.93 H 6.06 N 5.39

5. Eine neue Synthese für Isonitriole

N-n-Hexyl-thioformamid (20c): Nach der von *de Benneville* und Mitarbb.¹⁴⁾ angegebenen Vorschrift hergestellt. Sdp._{0.4} 124°, n_D^{20} 1.5240.

$C_7H_{15}NS$ (145.3) Ber. N 9.65 S 22.08 Gef. N 10.03 S 21.67

N-[3-Dimethylamino-propyl]-thioformamid (20d): Zu einer Lösung von 11.7 g (0.1 Mol) *Kaliumdithioformiat*¹⁵⁾ in 40 ccm Wasser gibt man 10.2 g (0.1 Mol) *3-Dimethylamino-propyl-*

amin, rührt 2 Stdn., sättigt dann mit festem Natriumchlorid, schüttelt mit Äther aus, trocknet und verdampft das Lösungsmittel: 7.7 g (53%) kristalliner Rückstand. Schmp. 69–70° (aus Äther).

$C_6H_{14}N_2S$ (146.3) Ber. N 19.16 S 21.92 Gef. N 19.51 S 21.81

N-[2.2-Diäthoxy-äthyl]-thioformamid (20e): Aus je 0.1 Mol Kaliumdithioformiat¹⁵⁾ und Aminoacetaldehyd-diäthylacetal analog zu 20d ohne Zugabe von Natriumchlorid. 13.0 g (73%) blaßgelbes Öl. Sdp._{0.2} 108°, n_D^{20} 1.5115.

$C_7H_{15}NO_2S$ (177.3) Ber. N 7.90 S 18.09 Gef. N 8.20 S 18.50

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Isonitrilen 21: Zu einer Lösung von 5.05 g (40 mMol) Diisopropylcarbodiimid und 6.20 g (40 mMol) Phenyllessigsäurechlorid in 50 ccm absol. Äther tropft man nach Stehenlassen über Nacht unter Rühren in ca. 30 Min. eine Mischung von 40 mMol *N*-Alkyl-thioformamid (20) und 44 mMol Triäthylamin in 10 ccm absol. Äther. Nach 5 Stdn. wird vom quantitat. ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das äther. Filtrat bei 0° mit 30 ccm 10-proz. Natronlauge 15 Min. kräftig gerührt. Man trocknet die Ätherphase 10 Min. über Kaliumcarbonat, zieht den Äther i. Vak. ab und erhitzt das zurückbleibende Öl in einer Destillationsapparatur an der Wasserstrahl- oder Ölpumpe. Bei ca. 110° (Bad) beginnt die Zersetzung. Man wartet, bis diese richtig läuft, und steigert die Temp. langsam auf etwa 160°. Das Destillat wird in 15 ccm Petroläther gelöst, mit 1.5 g Isopropylamin versetzt, am nächsten Morgen vom ausgefallenen *N,N'*-Diisopropylharnstoff abfiltriert und das Isonitril erneut destilliert.

Der kristalline Rückstand im Destillationskolben der thermischen Zersetzung ist *N,N'*-Diisopropyl-*N*-phenylacetyl-thioharnstoff (22). Schmp. 126–127° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{15}H_{22}N_2OS$ (278.4) Ber. N 10.07 Gef. N 10.32

Dargestellte Isonitrile 21

-isocyanid		Ausb. (%)	Sdp./Torr	n_D^{20}	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse Ber. N Gef. N
Cyclohexyl-	(21a) ²⁷⁾	73	61–62°/15	1.4503		
Benzyl-	(21b) ²⁷⁾	49	54–56°/0.4	1.5195		
n-Hexyl-	(21c) ²⁸⁾	70	65–66°/18	1.4144		
[3-Dimethyl- amino-propyl]-	(21d) ²⁹⁾	56	64–66°/20	1.4255	$C_6H_{12}N_2$ (112.2)	24.98 25.20
[2.2-Diäthoxy- äthyl]-	(21e)	73	84–86°/18	1.4130	$C_7H_{13}NO_2$ (143.2)	9.78 10.09

²⁷⁾ I. Ugi und R. Meyer, Chem. Ber. 93, 239 (1960).

²⁸⁾ H. Feuer, H. Rubinstein und A. T. Nielsen, J. org. Chemistry 23, 1107 (1958).

²⁹⁾ P. A. S. Smith und N. W. Kalenda, J. org. Chemistry 23, 1599 (1958).