

Dieter Martin, Alfons Weise, Hans-Joachim Niclas¹⁾ und Sabine Rackow²⁾

Cyansäureester, XV³⁾

Alkylierung und Acylierung nucleophiler Verbindungen durch Alkylcyanate

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 5. Juni 1967)

Alkylcyanate können als ambidente elektrophile Verbindungen alkylierend und acylierend wirken. Starke Nucleophile, wie carbanionenaktive Systeme, Mercaptane und Alkoholate werden in protonischen und unpolar aprotischen Lösungsmitteln fast ausschließlich acyliert, aminofunktionelle Verbindungen werden sowohl alkyliert als auch acyliert und die schwach nucleophilen Alkohole und Carbonsäuren werden vornehmlich alkyliert. In dipolar aprotischen Lösungsmitteln verlaufen die Reaktionen nicht nur wesentlich schneller, sondern werden bevorzugt in Richtung Alkylierung verschoben. Eine Deutung dieses Effektes wird vorgeschlagen.

Das systematische Studium der Reaktionen von Cyansäure-arylestern hat ergeben, daß diese von nucleophilen Verbindungen vornehmlich am C-, aber auch am O-Atom und von elektrophilen Agentien hauptsächlich am N-, aber auch am O-Atom angegriffen werden⁴⁾. Bereits 1964 beobachteten wir, daß Äthylcyanat in äthanolischer Lösung zu Allophansäure-äthylester umgesetzt wird und mit Anilin Phenylharnstoff ergibt⁵⁾. Es war naheliegend, die Bildung dieser Produkte durch Addition intermediär entstandener Cyansäure an Äthanol bzw. Anilin zu deuten. Das würde aber gleichzeitig verlangen, daß Äthylcyanat bei diesen Reaktionen als Alkylierungsmittel fungiert. Tatsächlich ergab die genaue Produktanalyse die Bildung von Diäthyläther bzw. *N*-Äthyl- und *N,N*-Diäthyl-anilin. Alkylierungen von Alkoholen, Arylaminen, Halogenid- und Pseudohalogenid-Anionen haben kürzlich auch Jensen und Mitarbb.⁶⁾ beschrieben.

Wir haben nun versucht, dieses neue Reaktionsprinzip der Cyansäureester auch auf andere nucleophile Verbindungen ($Z-\bar{Y}-H$) zu übertragen, um insbesondere festzustellen, unter welchen Bedingungen Alkylcyanate als Alkylierungs- oder Acylierungsmittel wirken (Gl. 1).

1) Teil der geplanten Dissertat. *H.-J. Niclas*, Humboldt-Univ. Berlin.

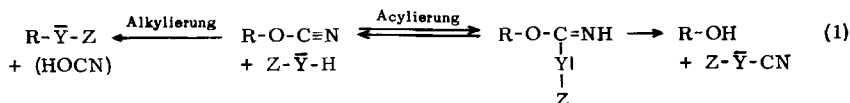
2) Teil der geplanten Dissertat. *S. Rackow*, Humboldt-Univ. Berlin.

3) XIV. Mitteil.: *D. Martin* und *A. Weise*, Chem. Ber. 100, 3747 (1967), vorstehend.

4) Zusammenfassungen: *D. Martin*, Z. Chem. 7, 123 (1967); *E. Grigat* und *R. Pütter*, Angew. Chem. 79, 219 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 206 (1967).

5) *D. Martin*, Tetrahedron Letters [London] 1964, 2829.

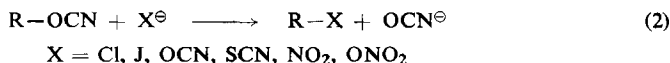
6) *K. A. Jensen*, *M. Due*, *A. Holm* und *C. Wentrup*, Acta chem. scand. 20, 2091 (1966).



Bei den Primärprodukten der Acylierungsreaktion können als Folgeschritte Eliminierungen entweder unter Nitrilgruppenübertragung auf das eingesetzte Nucleophil oder unter Rückbildung des Alkylcyanats, das dann zu den thermodynamisch stabileren Alkylierungsprodukten abreagiert, erwartet werden. Nitrilgruppenübertragungen haben aber im Gegensatz zu den vergleichbaren Arylcyanatreaktionen⁴⁾ wegen der geringeren Abgangstendenz des Alkoholat-Ions kaum Chancen. Auch die Cyanatrückbildung ist bisher nur in Ausnahmefällen, z. B. bei der thermischen Behandlung von Kohlensäure-diester-imiden und Cyanformimid-säureestern, massenspektroskopisch nachgewiesen worden⁷⁾.

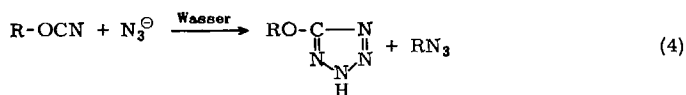
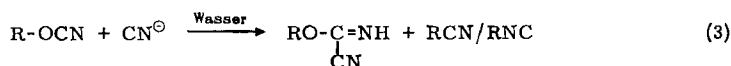
A. Halogenide und Pseudohalogenide

Alkalijodide, -cyanate, -rhodanide und -nitrite werden sowohl in Wasser⁶⁾ als auch in Dimethylformamid (DMF) und Dimethylsulfoxid (DMSO) beim Rühren mit einer äther. Alkylcyanat-Lösung in durchschnittlich 70proz. Ausb. alkyliert (Gl. 2). Einzelheiten s. Tab. 2, Versuchsbeschreibung (S. 3767).



Auch Silbernitrat in DMSO und HCl⁶⁾ in inerten organischen Lösungsmitteln sind durch Alkylcyanate alkylierbar.

Bei Alkylcyaniden und -aziden findet in Wasser gleichzeitig Acylierung zu Cyanformimidsäure-alkylestern bzw. 5-Alkoxy-tetrazolen⁸⁾ und Alkylierung zu Nitrilen/Isonitrilen bzw. Alkylaziden statt (Gl. 3 und 4). Da das Reaktionsmedium durch Hydrolyse der Alkalisalze basisch werden kann, konkurriert zusätzlich die Bildung von Carbamidsäure-alkylestern durch partielle Verseifung der Alkylcyanate. In dipolar aprotischen Lösungsmitteln (z. B. DMF, DMSO) werden Alkaliazide und -cyanide ausschließlich alkyliert.



Der Wechsel des Lösungsmittels beeinflusst nicht nur die Produktverteilung, sondern bei vergleichbaren Beispielen auch die Reaktionsgeschwindigkeit, die in der Reihenfolge DMSO > DMF > H₂O (ROH) abnimmt. Diese Abstufung findet sich auch bei den nachfolgend beschriebenen Reaktionen wieder.

Obwohl DMSO und DMF selbst mit Alkylcyanaten reagieren, setzen sich die Umsetzungen nicht durch, da ihnen durch die meist nucleophileren Reaktionspartner der Rang abgelaufen wird. Die Reaktionen von Alkylcyanaten mit DMSO und DMF sind sehr komplex. Haupt-

⁷⁾ C. Wentrup, Acta chem. scand. **20**, 2128 (1966).

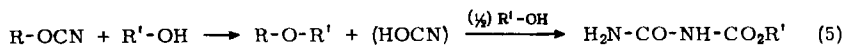
⁸⁾ Weitere Beispiele: D. Martin und A. Weise, Chem. Ber. **99**, 317 (1966); Isobutyloxy-tetrazol s. l. c.⁶⁾.

produkte sind die Isocyanursäure-trialkylester (53%), die aber zumindest beim DMSO nicht über die primäre Bildung von Isocyanaten und anschließende Trimerisierung entstehen, denn Isocyanate sind unter vergleichbaren Bedingungen gegenüber DMSO inert⁹⁾. Da Cyanursäure-trialkylester in DMSO stabil sind, kann auch die Alternativreaktion, zuerst Trimerisierung zum Cyanursäureester, dann Isomerisierung, ausgeschlossen werden. Bei der Reaktion von Äthylcyanat mit DMSO wurden in geringen Mengen Acetaldehyd, Dimethylsulfid und Äthanol identifiziert, deren Bildung durch Zerfall eines intermediären Äthoxy-dimethyl-sulfoniumcyanats, $(\text{CH}_3)_2\text{S}^{\oplus}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3\text{]OCN}^{\ominus}$, verständlich wäre¹⁰⁾. Eine eingehende Studie dieser Reaktion soll später beschrieben werden.

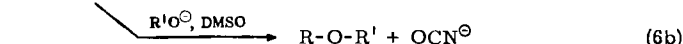
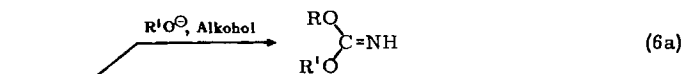
B. Umsetzungen mit O-Nucleophilen

Während Arylcyanate gegenüber Alkoholen inert sind⁴⁾, reagieren Alkylcyanate im Verlaufe von mehreren Tagen, schneller in Gegenwart von Basen oder Protonensäuren, mit Alkoholen.

In alkoholischer und ätherischer Lösung werden Alkohole zu Dialkyläthern alkyliert; die freigesetzte Cyansäure wird durch überschüssigen Alkohol zu Allophanensäureestern abgefangen *) (Gl. 5).



Die stärker nucleophilen Alkoholate werden in alkoholischer Lösung zu Kohlensäure-dialkylester-imiden acyliert⁶⁾ (Gl. 6a), in DMSO dagegen alkyliert (Gl. 6b).



Das in DMSO extrem stark basische tert.-Butylat-Ion¹¹⁾ bringt als zusätzliche Reaktionen bei der Umsetzung mit Äthylcyanat die Eliminierung (Äthylen-Bildung) und die Bildung von Kohlensäure-diäthylester-imid ins Spiel. Die Entstehung des symmetrischen Kohlensäureesterimid läßt sich über eine Primäraddition zu Kohlensäure-äthylester-tert.-butylester-imid, anschließende Äthylat-Eliminierung und Addition des Äthylats an Äthylcyanat erklären.

Das Phenolat-Ion wird dagegen in DMSO glatt und ausschließlich am O-Atom alkyliert; in Äther wird Phenol acyliert⁶⁾.

Die durch HCl katalysierte Umsetzung von Äthylcyanat mit Alkoholen führt bei niederen Temperaturen, wie wir bereits früher gezeigt hatten¹²⁾, zu Kohlensäurediesterimid-hydrochloriden. Bei höheren Temperaturen entstehen Carbamidsäure-

*) Die hier und im folgenden mit * gekennzeichneten Ergebnisse wurden auch von Jensen⁶⁾ erhalten.

9) D. Martin und A. Weise, Angew. Chem. 79, 145 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 168 (1967).

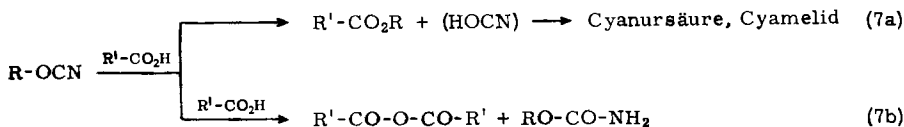
10) vgl. N. Kornblum, W. J. Jones und G. J. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 81, 4113 (1959); C. R. Johnson und W. G. Phillips, Tetrahedron Letters [London] 1965, 2101; K. Torsell, ebenda 1966, 4445; Acta chem. scand. 21, 1 (1967).

11) Übersicht über Reaktionen in DMSO: D. Martin, A. Weise und H.-J. Niclas, Angew. Chem. 79, 340 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 318 (1967).

12) D. Martin und W. Mucke, Chem. Ber. 98, 2059 (1965).

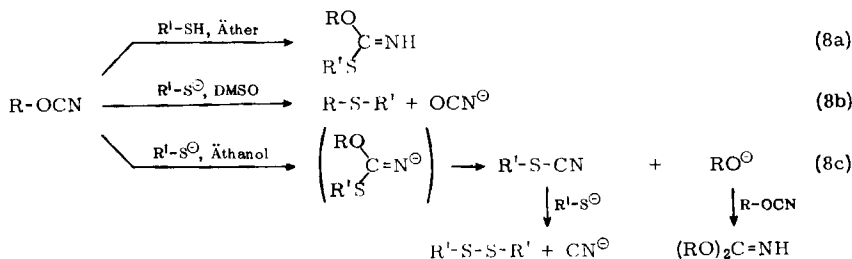
alkylester. Vermutlich wird unter diesen Bedingungen zuerst HCl alkyliert und dann die freigesetzte Cyansäure an den Alkohol addiert⁶⁾.

Im Gegensatz zu *Jensen*⁶⁾ fanden wir, daß Carbonsäuren in Äther, DMSO und DMF vorwiegend alkyliert werden, wobei die Ausbeuten an Ester in der angegebenen Reihenfolge von etwa 30 auf 55% ansteigen (Gl. 7a). Die Acylierungsreaktion⁴⁾, Bildung von Carbonsäureanhydrid und Carbamidsäure-alkylester, konkurriert mit Ausnahme der Umsetzung in Benzol nur zu etwa 10% (Gl. 7b). Natriumbenzoat wird durch Alkylcyanate erwartungsgemäß ausschließlich alkyliert.

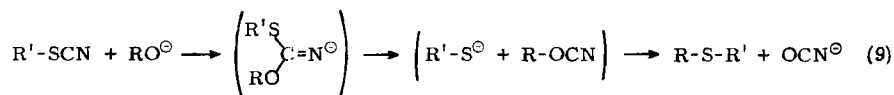


C. Umsetzung mit S-Nucleophilen

Bei den Mercaptanen und Thiophenolen hängt der Grad der Acylierungs- und Alkylierungsreaktion ebenfalls stark von der Natur des eingesetzten Nucleophils und dem verwendeten Lösungsmittel ab. In Äther werden Mercaptane quantitativ zu Thiokohlensäure-diester-imiden addiert⁶⁾ (Gl. 8a). Bei Verwendung von Mercaptiden können Alkylierungen erzwungen werden, in untergeordnetem Maße bereits in Alkohol und Äther, als Hauptreaktion (etwa 70%) in DMSO (Gl. 8b). Die Acylierungsreaktion nimmt unter den alkalischen Bedingungen aber einen anderen Verlauf: Das primär gebildete Thiokohlensäure-diester-imid-Anion eliminiert Alkylrhodanid, das von noch vorhandenem Mercaptid zum Disulfid umgesetzt wird (Gl. 8c). In alkoholischer Lösung kann Kohlensäure-dialkylester-imid zusätzlich durch basenkatalysierte Alkoholat-Addition an Alkylcyanat entstehen.



Eine vergleichbare Mercaptid-Alkylierung durch in situ gebildete Alkylcyanate wurde bei der Einwirkung von Alkoholaten auf Rhodanide beobachtet^{13,14)} (Gl. 9).

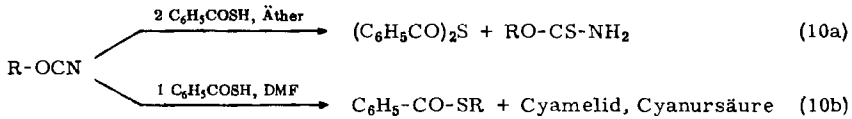


Während Benzoesäure nur langsam mit Äthylcyanat reagiert, wird die stärker nucleophile Thiobenzoesäure sofort umgesetzt. In Äther entsteht Dibenzoylsulfid und

¹³⁾ L. Goodman, J. Amer. chem. Soc. **86**, 4167 (1964).

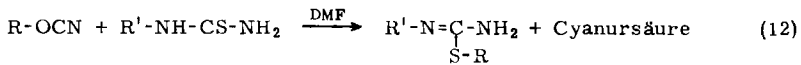
¹⁴⁾ R. K. Olsen und H. R. Snyder, J. org. Chemistry **30**, 187 (1965).

Thiocarbamidsäure-*O*-äthylester (Gl. 10a), in DMF 87% Thiobenzoesäure-*S*-äthylester und Cyamelid (Gl. 10b).



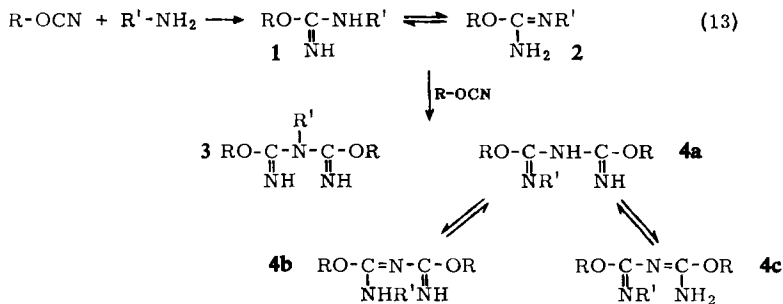
Dithiocarbamidsäure Salze und Xanthogenate lassen sich bereits in Äthanol/Äther mit Alkylcyanaten in hohen Ausbb. zu Dithiocarbamidsäure- bzw. Dithio-kohlensäure-*O,S*-diestern alkylieren.

Beim Thiobenzamid findet sowohl in Äther als auch in DMF ausschließlich (*S*-) Acylierung statt; es wurden 89% Benzonnitril isoliert (Gl. 11). Thioharnstoffe werden am *S*-Atom alkyliert (Gl. 12).



D. Umsetzung mit N-Nucleophilen

Primäre aliphatische Amine werden durch Alkylcyanate in äther. Lösung glatt und ausschließlich acyliert, wobei je nach Mengenverhältnis 1:1- oder 1:2-Addukte entstehen* (Gl. 13). Die Addition läßt sich auch stufenweise durchführen. Für die 1:1-Addukte sind zwei tautomere Formen (**1** und **2**) und für die 1:2-Addukte zwei strukturisomere Formen (**3** und **4**) denkbar, von denen bei der (unsymmetrischen) Isobiuret-Struktur noch zusätzlich zwei Tautomere (**4a** und **4b**) geschrieben werden können.



In Tab. 1 sind für einige repräsentative Vertreter die charakteristischen IR-Banden, UV-Maxima und NMR-Signale angegeben. Die strukturell eindeutigen Verbindungen unter Nr. 1.–3. dienen als Vergleichsmaterial für die Identifizierung der IR-Banden. Aus folgenden Gründen geben wir bei den Isoharnstoffen der Struktur **2**, bei den 1:2-Addukten der Struktur **4c** den Vorzug:

1. Das CH-Isopropylproton der Verbindungen unter Nr. 7., 8. und 9. erscheint im NMR-Spektrum als Pentuplett und gegenüber dem CH-Proton von Isopropylamin ($\tau = 7.13^{15}$) stark nach niederem Feld verschoben: $\tau = 6.52, 6.52$ bzw. 5.96 . Diese

¹⁵⁾ H. Suhr, „Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organ. Chemie“, S. 108 ff., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

Tab. 1. Charakteristische NMR-Signale^{a)}, UV-Maxima^{b)} und IR-Banden^{c)} von Isoharnstoffen

Nr.	Verbindung	(CH ₃) ₂ CH-Proton	λ _{max} [nm]	ε _{max} [cm ² /mmMol]	ν _{NH}	ν _{C=N}	δ _{NH₂}
1.	<chem>C2H5O-C(=NH)-OC2H5</chem>		216.5	118	3390 ss	1675 sst	1580 ss
2.	<chem>C1CCN(C1)C(=O)OCC</chem>		207	5337	3440 ss	(1710 Sch. ss) 1650 sst	1630 Sch. ss 1610 Sch. ss
3.	<chem>C1CCN(C1)C(=O)OCC</chem>		208	8086	3390 ss	1698 sst 1663 sst 1626 sst	d)
4.	<chem>c1ccc(cc1)N(C(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>		205 236	3236 1394	3425 ss 3356 Sch.	(1669 Sch. m) 1645 sst	1592 Sch. m
5.	<chem>c1ccc(cc1)N(C(=O)OCC)C(=O)N</chem>		206 236	6672 1063	3500 ss 3400 Sch. ss 3350 ss	(1655 Sch. ss) 1630 sst	1590 st
6.	<chem>c1ccc(cc1)N(C(=O)OCC)C(=O)N</chem>				3470 ss 3330 ss	1650 sst	1600 st
7.	<chem>(CH3)2CH-C(=O)-NH2</chem>	6.52 τ (J ~ 6.5 Hz)	211 233	1316 475	3460 m 3390 Sch	(1690 Sch. m) 1655 sst	1610 Sch. m
8.	<chem>(CH3)2CH-C(=O)-N(C(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>	6.52 τ (J ~ 6.5 Hz)	233	26290	3480 s 3290 b	(1680 Sch. m) 1650 sst 1640 sst	1600 st
9.	<chem>(CH3)2CH-C(=O)-N(C(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>	5.96 τ (J ~ 6.5 Hz)			3510 ss 3360 ss	(1695 Sch. ss) 1668 Sch. st 1653 sst	1605 st

a) Gemessen in CCl₄ gegen TMS als Standard. — b) Gemessen in Methanol. — c) Die Bandenlage der IR-Spektren (gemessen in CCl₄) ist in [cm⁻¹] angegeben. Für die Bandenintensitäten gelten: ss = sehr schwach, s = schwach, m = mittel, st = stark, sst = sehr stark, Sch = Schulter, b = breiter. — d) Möglicherweise Kopplung zwischen ν_{C=N} und δ_{NH₂}, die auch zur Intensitätserhöhung führt.

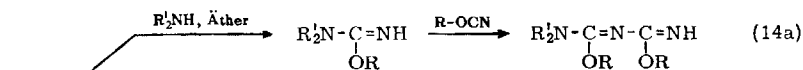
Verschiebung ist vereinbar mit einer Isopropylgruppe am doppelt gebundenen Stickstoff, wie durch das CH-Signal von $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ($\tau = 6.56$, $J \sim 6.0$ Hz) ausgewiesen wird. Eine Klärung des Strukturproblems bringt aber diese Beobachtung nicht, da auch die Acylierung von Isopropylamin das CH-Proton nach niederem Feld verschiebt: $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $\tau = 6.13$ (Septuplett), $J \sim 6.5$ Hz.

2. Der Vergleich der UV-Spektren zeigt, daß der Übergang von den 1:1- zu den 1:2-Addukten eine starke Extinktionserhöhung der Absorptionsmaxima zur Folge hat. Dadurch werden die Strukturen mit konjugierten Doppelbindungen (**4b** und **4c**) gegenüber **3** und **4a** wahrscheinlicher.

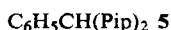
3. Die IR-Spektren der Verbindungen unter Nr. 4.–9. weisen im Bereich von 3290–3510/cm zwei Banden auf, die der symmetrischen und asymmetrischen Valenzschwingung einer prim. Aminogruppe zugeordnet werden können¹⁶⁾. Die $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ -Schwingungen erscheinen in den 1:2-Addukten an der unteren Grenze des Erwartungsbereiches (1626–1668/cm)¹⁶⁾, was als Hinweis für das Vorliegen einer konjugierten C=N-Bindung zu werten ist. Für **4c** (und **2**) sprechen neben den ν_{NH_2} - auch die starken δ_{NH_2} -Banden, die zwischen 1590 und 1605/cm auftreten. Die NH-Deformationsschwingungen von Imid-Strukturen sind dagegen außerordentlich schwach (Verbindungen 1.–3.) und daher oft nicht auffindbar. Die $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ -Absorptionen sind in fast allen Fällen von schwachen bis mittelstarken, höherfrequenten Schultern begleitet. Dadurch wird angedeutet, daß in den Tautomerengleichgewichten nicht ausschließlich die Strukturen **2** bzw. **4c** bevorzugt werden.

In DMF werden bei der Umsetzung von Cyclohexylamin mit Äthylcyanat neben 23% **2** ($\text{R}' = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), 26% Äthyl-cyclohexylamin und 18% *N*-Cyclohexyl-harnstoff als Produkte der Alkylierungsreaktion gebildet.

Analog werden sek. Amine (z. B. Piperidin) in Äther überwiegend acyliert (Gl. 14a), in DMF vornehmlich alkyliert (Gl. 14b). Die Acylierung läßt sich je nach den Mengenverhältnissen zum 1:1- oder 1:2-Addukt steuern.



Bei niederen tert. Aminen findet bereits in Äther ausschließlich Alkylierung statt (Gl. 15). *N*-[α -Piperidino-benzyl]-piperidin (**5**) wird durch Äthylcyanat alkylierend (6% *N*-Äthyl-piperidin) und acylierend (22% *N*-Cyan-piperidin) gespalten.



Die Tetraalkylammoniumcyanate sind sehr hygroskopische, bei 260° schmelzende Verbindungen, deren Struktur sich aus dem IR-Spektrenvergleich mit Kaliumcyanat, der Fällung des Cyanat-Ions mit Anilinhydrochlorid und Semicarbazidhydrochlorid

¹⁶⁾ L. J. Bellamy, „Ultraspektrum und chemische Konstitution“, 2. Aufl., S. 192, 208.

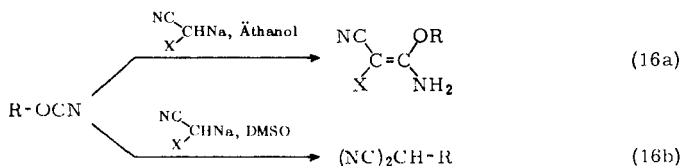
als Phenylharnstoff bzw. Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamid und der Bildung von Tetraalkylammoniumpikraten ableitet.

Aromatische Amine sind durch Alkylcyanate nicht acylierbar. In Äther wird Anilin mono- und dialkyliert. Die freigesetzte Cyansäure wird vom Anilin zu Phenylharnstoff addiert*.

Die Umsetzung anderer aminofunktioneller Verbindungen bietet, gemessen an den bekannten Arylcyanat-Reaktionen⁴⁾ und über die Alkylierung hinaus, prinzipiell nichts Neues. Cyanamid, Hydroxylamin und *p*-Tolylhydroxylamin werden in wäßr. oder äther. Lösung monoacyliert, Hydrazin und Guanidin diacyliert, Semicarbazid wird durch Äthylcyanat gleichzeitig monoacyliert (37%) und, wie die Isolierung von 48% Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamid beweist, alkyliert. Beim Phenyl- und Benzoylhydrazin konnten nur Produkte der Alkylierungsreaktion (1-Phenyl-semicarbazid und 1-Benzoyl-semicarbazid) isoliert werden; auf eine gaschromatographische Zuordnung des kompliziert zusammengesetzten Gemisches der Äthyl-phenyl-hydrazine wurde verzichtet. Das Gaschromatogramm zeigte aber eine gute Übereinstimmung mit dem Chromatogramm eines aus Phenylhydrazin und Äthylbromid erhaltenen Gemisches¹⁷⁾. DMSO als Lösungsmittel fördert wieder die Alkylierung: Benzolsulfonamid wird durch Äthylcyanat zu *N*-Äthyl-benzolsulfonamid alkyliert. Alle angeführten Verbindungen sind durch Vergleich mit authent. Material, Elementaranalysen und IR- bzw. NMR-Spektren strukturell gesichert. Auf Grund der IR-Spektren (ν_{NH_2} 3280–3520, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1630–1680, δ_{NH_2} 1575–1590/cm) kommen den Acylierungsprodukten von Cyanamid, Hydroxylamin, Hydrazin, Guanidin und Semicarbazid Strukturen vom Typ 2 zu (s. Versuchsteil).

E. Umsetzung mit C-Nucleophilen

Die stark nucleophilen Carbanionen-Systeme werden durch Alkylcyanate überwiegend acyliert. Mit Malodinitril und Cyansigsäure-äthylester (Gl. 16, X = CN, CO₂C₂H₅) bleiben die Reaktionen auf der Stufe der 2-Amino-2-alkoxy-1-cyan-äthylene¹⁸⁾ stehen (Gl. 16a), während bei den vergleichbaren Arylcyanat-Umsetzungen⁴⁾ die Reaktion unter Phenolat-Eliminierung zum Nitril weiter fortschreitet. Erst Zugabe von DMSO erzwingt in bescheidenem Maße (20%) wieder Alkylierung (16b).



Auch das Na-Salz des Acetylacetons ist in DMSO-Lösung durch Alkylcyanate alkylierbar. Die Reaktionen von Alkylcyanaten mit Grignard-Verbindungen verlaufen wenig übersichtlich. Neben mehreren nicht identifizierten Peaks wurden bei der Umsetzung von Äthylcyanat mit Cyclohexylmagnesiumbromid Äthylcyclohexan und Cyclohexylcyanid, mit Benzylmagnesiumchlorid Benzylcyanid und *n*-Propylbenzol und mit Phenylmagnesiumbromid Benzonitril gaschromatographisch nachgewiesen.

¹⁷⁾ E. Fischer und W. Ehrhard, Liebigs Ann. Chem. **199**, 325 (1879).

¹⁸⁾ D. Martin, K.-H. Schwarz, S. Rackow, P. Reich und E. Gründemann, Chem. Ber. **99**, 2302 (1966).

F. Diskussion

Alkylcyanate sind geeignete Modellverbindungen, um das reaktive Verhalten ambidenter elektrophiler Neutralverbindungen¹⁹⁾ zu studieren. Obwohl mechanistische und kinetische Untersuchungen noch ausstehen, läßt die Produktverteilung zwischen Alkylierungs- und Acylierungsreaktion und die Lösungsmittelabhängigkeit bereits einige allgemeine Schlußfolgerungen zu:

1. *Die Natur des Nucleophils:* In den Alkylcyanaten dürfte das Acyl-C-Atom wegen der Flankierung durch die beiden elektronenziehenden Atome elektrophiler als das Alkyl-C-Atom sein. Starke Nucleophile werden sich daher rascher und mit größerem Energiegewinn an das Acyl-C-Atom addieren. In Übereinstimmung damit steht, daß in protonischen (Wasser, Alkohole) bzw. unpolar aprotischen Lösungsmitteln (Äther, Benzol) die stark nucleophilen Carbanionen-Systeme, Mercaptane, Alkoholate und Alkylphosphite²⁰⁾ fast ausschließlich acyliert, aminofunktionelle Verbindungen sowohl alkyliert als auch acyliert und die schwach nucleophilen Arylamine, Alkohole und Carbonsäuren vornehmlich alkyliert werden. Selbstverständlich kann diese Betrachtung nur den Trend angeben und nur für untereinander vergleichbare Nucleophile gelten. Unterschiede beim Gewinn an Bindungs- und Resonanzenergie können die Reaktion entgegen dieser Überlegung in eine andere Richtung treiben. So wird z. B. Thiobenzamid (auch in DMF) S-acyliert und Phenylthioharnstoff (auch in Äther) S-alkyliert.

Es ist unwahrscheinlich, daß die Acylierung als kinetisch kontrollierte Reaktion abläuft, da bei den Temperaturen, unter denen die Umsetzungen durchgeführt wurden (meist 0 bis 20°), kein Zerfall in die Ausgangskomponenten stattfindet. Ein Modellversuch bestätigt diese Vermutung: Kohlensäure-diäthylester-imid (als Acylierungsprodukt bei der Umsetzung von Äthylcyanat mit Äthanol zu formulieren) läßt sich auch durch 10stdg. Erhitzen in Äthanol nicht zu Allophansäure-äthylester, dem leicht isolierbaren Produkt der Alkylierungsreaktion (Gl. 5), umsetzen. Damit sind Alkylierung und Acylierung als getrennt nebeneinander ablaufende Reaktionen zu behandeln.

2. *Lösungsmiteleinfluß:* Der Übergang von protonischen zu dipolar aprotischen Lösungsmitteln²¹⁾ (DMSO, DMF) äußert sich signifikant in einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und in einer veränderten Produktverteilung.

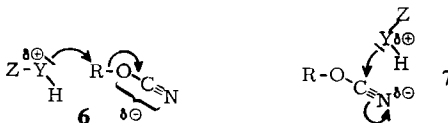
Die in protonischen Lösungsmitteln durchgeführten Reaktionen verlangen bis zum völligen Verschwinden des Cyanatgeruches Stunden bis mehrere Tage, in DMF ist die Reaktion nach wenigen Minuten und in DMSO sofort nach der Alkylcyanatzugabe beendet. Diese Beobachtung entspricht dem allgemeinen Befund, daß Nucleophile und insbesondere Anionen in dipolar aprotischen Lösungsmitteln „nackt“ und daher sehr reaktionsfähig vorliegen, während sie in protonischen Lösungsmitteln durch H-Brückenbindungen desaktiviert sind. Kleine Anionen sind in DMSO bis zu 10¹⁰ mal reaktiver als in Äthanol. Eine Senkung der Aktivierungsenergie läßt sich bereits durch relativ geringe Zusätze an DMSO erzielen¹¹⁾.

¹⁹⁾ S. Hünig, *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 548 (1964).

²⁰⁾ D. Martin und A. Weise, *Chem. Ber.* **99**, 976 (1966).

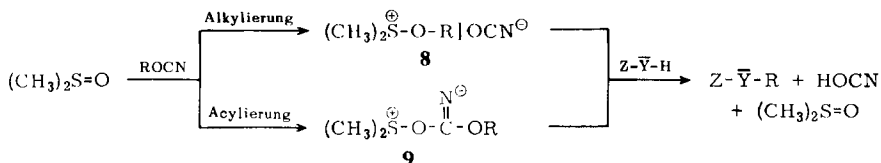
²¹⁾ A. J. Parker, *Quart. Rev. (chem. Soc., London)* **16**, 163 (1962).

Im allgemeinen verlaufen die in DMSO durchgeführten Reaktionen streng bimolekular¹¹⁾. Damit kann der Übergangszustand der Alkylierung formal durch 6 und der Acylierung durch 7 beschrieben werden. Ein starkes Argument für den S_N2-Charakter ist die Beobachtung, daß bei der Alkylierung von HCl mit n-Propylcyanat nur n- und kein i-Propylchlorid und mit Isobutylcyanat nur Isobutyl- und kein tert.-Butylchlorid gebildet wird⁶⁾. Außerdem wurden für die Reaktionen in DMSO nur n-Alkylcyanate verwendet, die a priori zu bimolekularen Reaktionen tendieren.

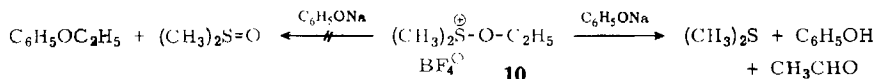


Der entscheidende Grund für die Senkung der Aktivierungsparameter bei Reaktionen in dipolar aprotonischen Lösungsmitteln ist neben der schlechten Solvataion der Ausgangsnucleophile die ausgezeichnete Solvataion von Übergangszuständen mit weit verteilten Ladungen¹¹⁾. Da nun der Übergangszustand der Alkylierung rein geometrisch größer sein muß als der der Acylierung, wo der Angriff „in der Mitte“ und nicht „am Ende“ des Systems stattfindet, bietet diese Überlegung eine plausible Erklärung dafür, daß Alkylcyanate in DMSO (DMF) vornehmlich als Alkylierungsmittel wirken. Unterstützend dürfte hinzukommen, daß DMSO durch Assoziation an der Nitrilgruppe, wie sie bei Nitrilen²²⁾ und Arylcyanaten²³⁾ nachgewiesen wurde, die potentielle Reaktivität an dieser Stelle blockiert.

Es wäre aber auch denkbar, daß DMSO selbst als Reaktionspartner eingreift und primär mit dem Alkylcyanat Zwischenstufen bildet, die das Nucleophil Z- \bar{Y} -H alkylieren. Als solche Zwischenstufen können das durch Alkylierung von DMSO entstehende Alkoxydimethyl-sulfoniumcyanat (8) und eventuell auch das durch Acylierung gebildete Zwitterion 9 in Betracht gezogen werden.



Daß 8 (R = C₂H₅) tatsächlich intermediär auftreten kann, wird durch die Bildung von Acetaldehyd belegt (s. S. 3758). Für die Alkylierung scheidet es jedoch als Zwischenstufe aus, wie ein Modellversuch beweist: Natriumphenolat wird durch Äthoxydimethylsulfoniumtetrafluoroborat²⁴⁾ (10) nicht zu Phenetol alkyliert, sondern wirkt als Base und spaltet das Sulfonium-Kation in Acetaldehyd und Dimethylsulfid.



22) C. D. Ritchie und A. L. Pratt, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1571 (1964).

23) D. Martin und A. Weise, Liebigs Ann. Chem. **702**, 86 (1967).

24) H. Meerwein, E. Battenberg, H. Gold, E. Pfeil und G. Willfang, J. prakt. Chem. [2] **154**, 83 (1939); H. Meerwein, K.-F. Zenner und R. Gipp, Liebigs Ann. Chem. **688**, 67 (1965).

Ob die Alkylierung auch über **9** als direkte Zwischenstufe verläuft, können wir bis jetzt noch nicht ausschließen, halten es aber für wenig wahrscheinlich, da das bereits erwähnte Alkylcyanat-DMSO-Assoziat²³⁾ den gleichen Effekt bewirken und damit die Bildung einer Zwischenstufe überflüssig machen würde. In Abwesenheit eines Nucleophils mag **9** eine realere Bedeutung als Zwischenstufe für die Bildung des Isocyanursäure-trialkylesters (s. S. 3758) zukommen.

Ist das angreifende Nucleophil selbst ambident²⁵⁾, so werden die erwarteten Produkte gebildet: Phenol wird durch Alkylcyanate ausschließlich *O*-alkyliert, Rhodanide und Thioharnstoffe werden *S*-alkyliert und Thioamide *S*-acyliert.

3. *Säure- und Basenkatalyse*: Die Reaktionen mit schwach nucleophilen Verbindungen sind stark säure- und basenkatalysiert. Wasser, Alkohole und Carbonsäuren, die mit Alkylcyanaten sehr langsam reagieren, werden in Gegenwart von Säuren oder Basen rasch umgesetzt. Die Säurekatalyse hat aber keinen entscheidenden Einfluß auf die Produktverteilung, da sowohl die Alkylierung (Erhöhung der Abgangstendenz von OCN) als auch die Acylierung (Erhöhung der Elektrophilie am Nitril-C) über das Intermediär-Ion $R-O-C \equiv N-H$ begünstigt werden.

Herrn Prof. Dr. A. Rieche danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Den Herren Dr. K.-H. Schwarz und Dr. E. Gründemann sind wir für die Aufnahme der Spektren, Fräulein K. Nadolski und Herrn B. Stoffer für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: Die Alkylcyanate wurden nach dem bekannten Verfahren durch Zerfall der 5-Alkoxy-1.2.3.4-thiatriazole¹²⁾ in inerten Lösungsmitteln erhalten. Die Cyanatbildung ist bei 15° nach etwa 2 Tagen vollständig. Falls die erhaltenen Lösungen noch durch kolloiden Schwefel getrübt sind, wird über Kieselgel G nach Stahl abgesaugt und anschließend so mit dem verwendeten Lösungsmittel (meist absol. Äther) verdünnt, daß in 1 ccm Lösung 1 mMol Alkylcyanat enthalten ist. Diese Lösungen sind im Kühlschrank mehrere Wochen unverändert haltbar. Konzentriertere Lösungen wurden unmittelbar vor der Verwendung ohne zu erwärmen durch Einengen i. Wasserstrahlvak. bereitet.

Alle nicht besonders gekennzeichneten Verbindungen wurden gaschromatographisch identifiziert (Vergleich mit authent. Material) und die Ausb. auf gleichem Weg ermittelt.

Gaschromatograph Giede GCHF 18; wenn nicht anders erwähnt: 1 m, 10% Silicongummi auf Kieselgur, oder 1 m, 15% Reoplex auf Kieselgur, Trägergas H₂.

Die IR-Spektren wurden mit dem Infracord 137 (NaCl) von Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit dem Analytical NMR-Spectrometer A-60A der Firma Varian Associates und die UV-Spektren mit dem Unicam SP 700 der Firma Unicam Instruments erhalten.

Die Bestimmung der Alkylcyanate (KOCN, NaOCN) erfolgte entweder durch Absaugen und Auswägen oder durch Fällung mit einer konz. wäbr. Semicarbazidhydrochlorid-Lösung als Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamid²⁶⁾. Beide Methoden, angegeben durch „Auswaage“ oder „Fällung“, zeigten meist gute Übereinstimmung.

²⁵⁾ R. Gompper, Angew. Chem. 76, 412 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 560 (1964).

²⁶⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 2, S. 544, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

Halogenide und Pseudohalogenide

1. *Allgemeine Vorschrift*: 25.0 mMol des entsprechenden, sorgfältig getrockneten *Salzes* (s. Tab. 2) werden in 15 ccm absol. DMSO oder DMF, gegebenenfalls unter Erwärmen, gelöst und unter Rühren und Eiswasserkühlung tropfenweise mit 25.0 mMol *Alkylcyanat* in 5 bis 7 ccm absol. Äther versetzt. Nach 1- bis 2stdg. Nachrühren bei Raumtemp. werden 50 ccm Äther zugesetzt, das DMSO bzw. DMF durch dreimaliges Ausschüteln mit Wasser entfernt, die Ätherlösung nach Trocknen mit CaCl_2 vorsichtig über eine Kolonne vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand gaschromatographisch untersucht.

Tab. 2. Umsetzung von Alkylcyanaten mit Halogeniden und Pseudohalogeniden

R-OCN R	Salz	Lösungs- mittel	Alkylierung	KOCN	Gaschromatogramm
C_2H_5	KJ	DMSO	70% $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}^{\text{a)}$	70%	} Silicongummi, 65°, 94 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$
n- C_4H_9	KJ	DMSO	74% n- $\text{C}_4\text{H}_9\text{J}^{\text{a)}$		
C_2H_5	KCN	DMSO	62% $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}^{\text{b)}$	69%	} Reoplex, 50°, 138 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$
C_2H_5	KCN	DMF	61% $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}^{\text{d)}$	61%	
C_2H_5	KSCN	DMSO	63% $\text{C}_2\text{H}_5\text{SCN}^{\text{a,c)}$	60%	} Silicongummi, 65°, 94 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$
C_2H_5	AgNO_3	DMSO	70% $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONO}_2^{\text{a)}$	91% (AgOCN)	

^{a)} Gaschromatographisch rein. — ^{b)} Enthält 1–2% Äthylisonitril. — ^{c)} Enthält kein Äthylisothiocyanat. — ^{d)} Im Gaschromatogramm sind noch 2 nicht identifizierte Peaks enthalten (16% der Gesamtfläche).

2. *Äthylazid*: 1.95 g (30.0 mMol) NaN_3 in 25 ccm absol. DMSO werden, wie unter 1. beschrieben, mit 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 25 ccm absol. Äther umgesetzt. Nach 30 Min. Rühren bei Raumtemp. wird im Wasserbad bis auf 90° erwärmt und das entweichende *Äthylazid*/Äther-Gemisch unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß in eine mit Eis/Kochsalz-Mischung gekühlte Lösung von 6.53 g (25.0 mMol) *Triphenylphosphin* in 20 ccm absol. Äther destilliert. Die erhaltene Lösung wird bei Raumtemp. bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung (540 ccm = 96%) stehengelassen, mit 7.75 g (50.0 mMol) *Äthyljodid* versetzt und nach zweitägigem Belassen bei Raumtemp. das ausgefallene *Äthyljodid des Triphenylphosphin-äthylimids*²⁷⁾ (5.19 g = 45%) abgesaugt. Aus Äthanol/Äther farbl., derbe, lichtempfindliche Kristalle vom Schmp. 177–178°. Das IR-Spektrum (KBr) stimmt mit dem aus authent. Material überein.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NPJ}$ (461.3) Ber. J 27.51 P 6.71 Gef. J 28.54 P 6.98

NaOCN (Fällung): 87%.

3. *Cyanformimidsäure-äthylester*: 1.63 g (25.0 mMol) *KCN* werden in 10 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren 1.42 g (20.0 mMol) *Äthylcyanat* in 20 ccm Äther zugetropft. Man rührt 2 Stdn. bei Raumtemp. nach, trennt die äther. Lösung ab und äthert die wäßr. Phase zweimal aus. Die vereinigten äther. Extrakte werden über CaCl_2 getrocknet, eingengt und der Rückstand (1.04 g = 53%) gaschromatographisch untersucht: 98% *Cyanformimidsäure-äthylester*, 2% *Äthylisonitril* (Reoplex, 50°, 138 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$).

4. *5-Äthoxy-tetrazol*: 3.25 g (50.0 mMol) *Natriumazid* werden in 10 ccm Wasser gelöst, unter Eiswasserkühlung mit einer Lösung von 3.91 g (55.0 mMol) *Äthylcyanat* in 55 ccm Äther versetzt und bei Raumtemp. 3 Stdn. kräftig gerührt. Es wird mit etwas Wasser verdünnt, bis sich klare Schichten bilden, die Ätherphase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und die wäßr. Lösung bei etwa 0° mit konz. Salzsäure angesäuert. Anschließend engt man die salzsaure

²⁷⁾ H. Staudinger und E. Hauser, *Helv. chim. Acta* **4**, 861 (1921).

Lösung i. Vak. auf dem Wasserbad vorsichtig bis nahe zur Trockne ein, eluiert das 5-Äthoxy-tetrazol mehrmals mit Äther, trocknet die Ätherlösung über Na_2SO_4 und befreit i. Vak. vom Lösungsmittel: 1.90 g (33%), Schmp. 98–99° (aus Benzol).

Die Analysenwerte und die IR-Spektren deuten auf ein mit 2 bis 3 Molekeln Stickstoffwasserstoffsäure assoziiertes Tetrazol, das sich im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Alkoxytetrazolen⁸⁾ nur sehr schwer durch Auskochen mit Wasser von der Stickstoffwasserstoffsäure befreien läßt.

Ein aliquoter Teil der Ätherlösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt: 8% Carbamidsäure-äthylester, Schmp. 47–48° (aus Benzin 90–100°), keine Schmelzpunktsdepression mit authent. Material.

Zu dem restlichen Teil der Ätherlösung gibt man 13.1 g (50.0 mMol) Triphenylphosphin und saugt nach Beendigung der Stickstoffentwicklung von 5.44 g (39%) Triphenylphosphin-oxid ab. Außerdem ist Äthylamin-Geruch deutlich spürbar. Triphenylphosphin-oxid und Äthylamin sind Hydrolyseprodukte des primär gebildeten Triphenylphosphin-äthylimins.

O-Nucleophile

5. Allophansäure-äthylester (Gleichung 5)

a) 6.55 g (50.0 mMol) 5-Äthoxy-1.2.3.4-thiatiazol werden in 50 ccm ätherfreiem absol. Äthanol gelöst, bei 20° dem Zerfall überlassen und der entweichende Stickstoff durch eine auf –80° gekühlte Vorlage geleitet. In der kondensierten Flüssigkeit ist nach 8 Stdn. Diäthyläther gaschromatographisch nachweisbar (Reoplex, 35°, 100 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$). Tags darauf wird die alkoholische Lösung eingengt und aus dem anfallenden Gemisch der Allophansäure-äthylester durch Umkristallisation aus Wasser vom Schwefel getrennt. Ausb. 2.21 g (67%), Schmp. 191–192°, keine Depression mit authent. Material²⁸⁾.

b) Zu 15 ccm absol. Äthanol werden 2.48 g (25.0 mMol) *n*-Butylcyanat in 10 ccm absol. Äther gegeben. Nach dreitägigem Stehenlassen bei Raumtemp. ist die Umsetzung beendet, und man saugt von 1.20 g (73%) Allophansäure-äthylester ab. Das Filtrat enthält 61% Äthyl-butyl-äther (Reoplex, 60°, 96 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$).

6. Allophansäure-*n*-butylester (Gleichung 5): Wie unter 5b) beschrieben, aus 10 ccm absol. *n*-Butanol und 1.42 g (20.0 mMol) Äthylcyanat in 5 ccm absol. Äther. Nach etwa sechstägigem Aufbewahren bei Raumtemp. ist die Umsetzung beendet: 1.06 g (66%) Allophansäure-*n*-butylester, Schmp. 152° aus Benzol.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (160.2) Ber. C 44.98 H 7.55 N 17.49 Gef. C 45.68 H 7.59 N 17.65

Das Filtrat enthält 25% Äthyl-butyl-äther (Silicongummi, 60°, 157 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$).

7. Umsetzung von Natrium-*tert*.-butylat mit Äthylcyanat in DMSO: Zu 660 mg (27.5 mMol) *NaH*, suspendiert in 10 ccm absol. DMSO, werden unter Rühren und Wasserkühlung 1.85 g (25 mMol) absol. *tert*.-Butylalkohol getropft. Nach 1 stdg. Rühren wird unter Eiswasserkühlung tropfenweise mit 2.66 g (37.5 mMol) Äthylcyanat in 8 ccm Äther versetzt, 2 Stdn. bei Raumtemp. nachgerührt und leicht erwärmt. Das dabei entweichende Gas wurde in einer mit flüssiger Luft gekühlten Vorlage aufgefangen und als Äthylen identifiziert (3 m, 25% Tetraäthylenglykol auf Diaphorit, Raumtemp., 83 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$). Nach Verdünnen mit Äther wird mit Wasser ausgeschüttelt, über CaCl_2 getrocknet und vom Äther befreit: überwiegend Kohlensäure-diäthylester-imid²⁹⁾ und in Spuren Äthyl-*tert*.-butyl-äther³⁰⁾.

²⁸⁾ A. E. A. Werner und J. Gray, Sci. Proc. Roy Dublin Soc. [N. S.] **24**, 209 (1947), C. A. **41**, 6533^c (1947).

²⁹⁾ A. Hantzsch und L. Mai, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 2466 (1895).

³⁰⁾ J. F. Norris und G. W. Rigby, J. Amer. chem. Soc. **54**, 2088 (1932).

8. *Umsetzung von Natriumbenzylat und -phenolat mit Alkylcyanaten* (s. Tab. 3): Wie unter 7. beschrieben, bereitet man aus 528 mg (22.0 mMol) *NaH* in 15 ccm absol. DMSO und 2.16 g (20.0 mMol) absol. *Benzylalkohol* bzw. 1.88 g (20.0 mMol) *Phenol* die Alkoholat- bzw. Phenolat-Lösungen und versetzt mit 20.0 mMol *Alkylcyanat*-Lösung in 7 ccm absol. Äther. Der Cyanatgeruch ist sofort verschwunden. Tags darauf wird mit 50 ccm Äther verdünnt, wie unter 1. beschrieben, aufgearbeitet und gaschromatographisch untersucht.

9. *Benzoessäure-alkylester* (s. Tab. 3): Wie unter 1. beschrieben, werden 4.32 g (30.0 mMol) *Natriumbenzoat* in 25 ccm absol. DMSO mit 25.0 mMol *Alkylcyanat* in 10 ccm absol. Äther umgesetzt und aufgearbeitet.

Tab. 3. Alkylierung von Natriumbenzylat, -phenolat und -benzoat mit Alkylcyanaten in DMSO

Salz	R—OCN R	Alkylierung	NaOCN	Gaschromatogramm
C ₆ H ₅ CH ₂ ONa	C ₂ H ₅	57% C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₂ H ₅ ^{a)}		1 m, 13% Carbowachs auf Diaphorit, 135°, 81 ccm H ₂ /Min.
C ₆ H ₅ ONa	C ₂ H ₅	97% C ₆ H ₅ OC ₂ H ₅ ^{b)}	89%	
C ₆ H ₅ ONa	n-C ₄ H ₉	96% C ₆ H ₅ O-n-C ₄ H ₉ ^{b)}		Silicongummi,
C ₆ H ₅ CO ₂ Na	C ₂ H ₅	79% C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅ ^{b)}	68%	120°, 100 ccm H ₂ /Min.
C ₆ H ₅ CO ₂ Na	n-C ₄ H ₉	65% C ₆ H ₅ CO ₂ -n-C ₄ H ₉ ^{b)}		Silicongummi, 150°, 120 ccm H ₂ /Min.

a) Daneben wurden 27% Benzylalkohol gefunden. — b) Gaschromatographisch fast rein (Verunreinigungen < 10%).

10. Essigsäure- und Benzoessäure-äthylester (s. Tab. 4)

Allgemeine Vorschrift: 3.00 g (50.0 mMol) *Essigsäure* (über CrO₃ und P₂O₅ destilliert) bzw. 6.10 g (50.0 mMol) umkristallisierte, getrocknete *Benzoessäure* werden in 50 ccm absol. Äther (Benzol) oder 30 ccm absol. DMSO (DMF) gelöst und mit 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther versetzt. Bei Verwendung von Äther und Benzol wurde bei Raumtemp., mit DMSO und DMF unter Eiswasserkühlung gearbeitet. Nach Verschwinden des Cyanatgeruches wird mit Äther verdünnt, die *Cyanursäure* (die zum Teil wenig Cyamelid enthält) abgesaugt, bei Ansätzen mit Essigsäure mehrmals mit Wasser, bei Umsetzungen mit Benzoessäure mehrmals mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über CaCl₂ getrocknet, vom Äther befreit und gaschromatographisch untersucht.

Tab. 4. Umsetzung von Essigsäure und Benzoessäure mit Äthylcyanat

Carbon-säure	Lösungs-mittel	Reakt.-zeit	Acylierung	Alkylierung	Cyanur-säure
CH ₃ CO ₂ H	Äther ^{a)}	2 Tage	—	30% CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ ^{e)}	62%
CH ₃ CO ₂ H	DMF ^{b)}	2 Stdn.	—	55% CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ ^{e)}	55%
C ₆ H ₅ CO ₂ H	C ₆ H ₆ ^{a)}	11 Tage	36% (C ₆ H ₅ CO) ₂ O ^{c)} wenig C ₆ H ₅ CN ^{d)} und C ₂ H ₅ OCONH ₂	37% C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅ ^{f)}	
C ₆ H ₅ CO ₂ H	Äther ^{a)}	11 Tage	11% (C ₆ H ₅ CO) ₂ O ^{c)} 4% C ₂ H ₅ OCONH ₂	42% C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅ ^{f)}	43%
C ₆ H ₅ CO ₂ H	DMSO	2 Stdn.	9% C ₂ H ₅ OCONH ₂ ^{c)}	52% C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	11%

a) Zugabe von 1–2 Tropfen absol. Triäthylamin. — b) Molverhältnis 1:1. — c) Gaschromatogramm nach Abdestillieren des Benzoessäure-äthylesters (Silicongummi, 220°, 116 ccm H₂/Min.). — d) Vermutlich durch thermische Spaltung von *N*-Benzoäyl-urethan^{g)} gebildet (vgl. *H. v. Pechmann* und *L. Vanino*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 28, 2383 (1895)). — e) Reoplex, 45°, 100 ccm H₂/Min. — f) Silicongummi, 130°, 120 ccm H₂/Min.

S-Nucleophile**11. Umsetzung von Äthylcyanat mit Mercaptiden**

Allgemeine Vorschrift: Zu den Lösungen von 15.0 mMol Mercaptid (hergestellt aus *n-Butylmercaptan*, *Benzylmercaptan* oder *Thiophenol* und *Natriumhydrid*) in 35 ccm absol. DMSO oder 40 ccm absol. Äthanol bzw. zur Suspension des Mercaptids in 20 ccm absol. Äther werden jeweils 1.06 g (15.0 mMol) *Äthylcyanat* in 15 ccm absol. Äther unter Stickstoffschutz getropft. Bei Verwendung von DMSO ist der Cyanatgeruch sofort, in den anderen Fällen nach etwa 15 Min. verschwunden. Danach wird mit Äther versetzt und dreimal mit je 30–40 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die wäbr. Lösungen riechen bei der Fällung mit Semicarbazidhydrochlorid-Lösung, mit Ausnahme der DMSO-Ansätze, stark nach Blausäure. Die äther. Lösungen werden nach Trocknen mit Na_2SO_4 vom Äther befreit und gaschromatographisch untersucht (Ergebnisse s. Tab. 5).

12. Dibenzoylsulfid und Thiocarbamidsäure-O-äthylester (Gleichung 10a): 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 25 ccm absol. Äther werden unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 6.91 g (50.0 mMol) *Thiobenzoessäure* in 20 ccm absol. Äther in einer solchen Geschwindigkeit versetzt, daß die gelbe Ätherlösung gerade immer entfärbt wird. Der Äther wird i. Vak. abgezogen. Der Rückstand zeigt das gleiche IR-Spektrum (in CH_2Cl_2) wie ein äquimolares Gemisch aus *Dibenzoylsulfid* und *Thiocarbamidsäure-O-äthylester*.

13. Thiobenzoessäure-S-äthylester (Gleichung 10b): 3.45 g (25.0 mMol) *Thiobenzoessäure* werden in 20 ccm absol. DMF gelöst und, wie unter 10. beschrieben, mit einer Lösung von 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther umgesetzt und aufgearbeitet: 48% *Cyamelid*, 87% *Thiobenzoessäure-S-äthylester*³¹⁾ (Silicongummi, 155°, 122 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$).

14. Morpholin-N-dithiocarbonsäure-äthylester: 4.02 g (20.0 mMol) *Morpholin-N-dithiocarbonsaures Kalium* in 20 ccm absol. DMSO werden unter Rühren und Eiswasserkühlung mit 1.42 g (20.0 mMol) *Äthylcyanat* in 20 ccm absol. Äther versetzt. Das ausgefallene *KOCN* (1.60 g = 98%) wird abgesaugt und nach Verdünnen mit Äther das DMSO durch viermaliges Ausschütteln mit Wasser entfernt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 2.70 g (71%) *Morpholin-N-dithiocarbonsäure-äthylester* vom Schmp. 44° (aus Äthanol), keine Schmp.-Depression mit einem aus *Morpholin-N-dithiocarbonsaurem Kalium* und Äthyljodid in DMSO erhaltenen Präparat.

15. Piperidin-N-dithiocarbonsäure-n-butylester: 4.98 g (25.0 mMol) *Piperidin-N-dithiocarbonsaures Kalium* in 20 ccm absol. Äthanol werden mit 2.49 g (25.0 mMol) *n-Butylcyanat* in 10 ccm absol. Äther unter Rühren und Eiskühlung versetzt. Nach Absaugen von *KOCN* (1.56 g, 77%) werden durch Abdampfen der Lösungsmittel 2.78 g (51%) *Piperidin-N-dithiocarbonsäure-n-butylester* isoliert und durch gaschromatographischen Vergleich mit einem aus *Piperidin-N-dithiocarbonsaurem Kalium* und *n-Butyljodid* in Äthanol erhaltenen Präparat identifiziert (Reoplex, 200°, 125 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$).

16. Dithiokohlensäure-O-S-diäthylester: Wie unter 15. beschrieben, aus 3.20 g (20.0 mMol) *Kalium-äthylxanthogenat* in 25 ccm absol. Äthanol und 1.42 g (20.0 mMol) *Äthylcyanat* in 20 ccm absol. Äther. 1.95 g (65%) gelbes Öl vom Sdp.₁₀ 74–76°, gaschromatographisch (Apiezon L auf Kieselgur, 130°, 70 ccm $\text{H}_2/\text{Min.}$) einheitlich und identisch mit Vergleichsmaterial aus *Kalium-äthylxanthogenat* und Äthyljodid. *KOCN*-Auswaage: 1.45 g (87%).

17. Benzonitril: 1.37 g (10 mMol) *Thiobenzamid* werden in 10 ccm absol. Äther suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 0.71 g (10 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm Äther versetzt. Nach 90 Min. ist die Reaktion beendet und die Lösung homogen geworden. Das IR-Spektrum

³¹⁾ H. L. Wheeler und B. Barnes, Amer. chem. J. 24, 60 (1900).

Tab. 5. Umsetzung von Mercaptiden mit Äthylcyanat

Mercaptid	Lösungs- mittel	Acylierung	Alkylierung	NaOCN	Gaschromatogramm
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SNa}$	Äthanol	77% ($n\text{-C}_4\text{H}_9\text{S}-$) ₂ a) 17% $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SCN}$ a) 8% ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) ₂ C=NH b)	—	<1%	Reoplex, 100°, 110 ccm H ₂ /Min.
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SNa}$	Äther ^{c)}	72% ($n\text{-C}_4\text{H}_9\text{S}-$) ₂ a) 53% ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) ₂ C=NH b)	3% $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SC}_2\text{H}_5$	8.5%	
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SNa}$	DMSO	35% ($n\text{-C}_4\text{H}_9\text{S}-$) ₂ a)	68% $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SC}_2\text{H}_5$	39%	Silicongummi, 155°, 115 ccm H ₂ /Min.
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SNa}$	Äthanol/ Äther (1 : 8) ^{d)}	6% ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) ₂ C=NH b)	32% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$	89%	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SNa}$	DMSO	—	71% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$	89%	Silicongummi, 150°, 137 ccm H ₂ /Min.
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SNa}$	Äthanol/ Äther (1 : 3) ^{e)}	34% ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) ₂ C=NH	26% $\text{C}_6\text{H}_5\text{SC}_2\text{H}_5$	89%	

a) Ausb. bez. auf $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SH}$. — b) Ausb. bez. auf $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCN}$. — c) 9% $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{SH}$ unumgesetzt. — d) Cyanatgeruch nach 5 Stdn. verschwunden, Aufarbeitung nach 2 täg. Stehenlassen bei Raumtemp. — e) Aufarbeitung nach 12 Stäg. Stehenlassen bei Raumtemp.

(Film) stimmt mit dem aus äquimolaren Mengen *Benzonitril* und *Thiocarbaminsäure-O-äthylester* überein. Nach Entfernen des Äthers wird mit Wasserdampf destilliert und das Benzonitril durch Ausäthern isoliert: 0.92 g (89%), gaschromatographisch einheitlich (Silicongummi, 120°, 100 ccm H₂/Min.).

Die gleichen Ergebnisse wurden bei Verwendung von DMF als Lösungsmittel erhalten.

18. *S-Äthyl-N-phenyl-isothioharnstoff*: Zur Lösung von 3.04 g (20.0 mMol) *Phenylthioharnstoff* in 15 ccm absol. DMF tropft man unter Rühren und Eiskühlung 1.42 g (20.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther. Nach 3 stdg. Belassen bei Raumtemp. werden die Lösungsmittel i. Vak. weitgehend entfernt, etwas Äther zugesetzt, die ausgeschiedene *Cyanursäure* (0.57 g = 66%) abgesaugt und das Filtrat mit alkohol. *Pikrinsäure*-Lösung versetzt: 2.50 g (31%) *S-Äthyl-N-phenyl-isothioharnstoff-pikrat* vom Schmp. 195–196°.

C₉H₁₃N₂S[C₆H₂N₃O₇ (409.4) Ber. C 44.01 H 3.70 S 7.83 Gef. C 44.00 H 4.02 S 7.13

N-Nucleophile

19. *O-Äthyl-N-cyclohexyl-isoharnstoff* (2, R = C₂H₅, R' = c-C₆H₁₁): Zu 3.37 g (34.0 mMol) *Cyclohexylamin* tropft man unter Rühren und Wasserkühlung 2.41 g (34.0 mMol) *Äthylcyanat* in 20 ccm absol. Äther. Tags darauf wird der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 0.85 g (25%) *Cyclohexylamin* erhält man 3.01 g (52%) des *Isoharnstoffs* als farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 127–132° (n_D²⁰ 1.4800), die allmählich kristallisiert: Schmp. 45–47°.

C₉H₁₈N₂O (170.3) Ber. C 63.47 H 10.65 N 16.45 Gef. C 63.14 H 10.33 N 16.53

Acylierung mit Phenylsenföl: 0.85 g (5.00 mMol) *O-Äthyl-N-cyclohexyl-isoharnstoff* und 0.675 g (5.00 mMol) *Phenylsenföl* werden in 10 ccm absol. Dioxan 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Dioxans i. Vak. kristallisiert das viskose Öl. Man preßt auf Ton ab und kristallisiert aus Äthanol um: 0.83 g (54%) *Kohlensäure-äthylester-phenylthioureid-cyclohexylimid*, c-C₆H₁₁-N=C(OC₂H₅)-NH-C(S)-NH-Ph, vom Schmp. 97–98°.

C₁₆H₂₃N₃OS (305.5) Ber. C 62.90 H 7.59 N 13.75 S 10.49
Gef. C 62.62 H 7.56 N 13.64 S 10.66

20. *O-Äthyl-N-cyclohexyl-N'-[amino-äthoxy-methylen]-isoharnstoff* (4c, R = C₂H₅, R' = c-C₆H₁₁): Wie unter 19. beschrieben, werden 1.24 g (12.5 mMol) *Cyclohexylamin* in 10 ccm absol. Äther mit 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 25 ccm absol. Äther umgesetzt. Nach Entfernen des Äthers i. Vak. wird mit einer äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung versetzt: 2.94 g (50%) *Pikrat*, Schmp. 178–179° aus Äthanol.

C₁₂H₂₄N₃O₂[C₆H₂N₃O₇ (470.5) Ber. C 45.95 H 5.57 N 17.86 Gef. C 45.65 H 5.24 N 17.56

21. *N-Cyclohexyl-O-phenyl-N'-[amino-phenoxy-methylen]-isoharnstoff* (4c, R = C₆H₅, R' = c-C₆H₁₁): 2.38 g (20.0 mMol) *Phenylcyanat* in 20 ccm absol. Äther und 0.99 g (10.0 mMol) *Cyclohexylamin* werden vereinigt. Nach Abklingen der Reaktionswärme tritt Kristallisation ein: 2.29 g (68%) farbl. Kristalle vom Schmp. 90–91° (aus Isopropylalkohol).

C₂₀H₂₃N₃O₂ (337.4) Ber. C 71.20 H 6.87 N 12.45 Gef. C 70.91 H 6.96 N 12.75

22. *O-Äthyl-N-isopropyl-isoharnstoff* (2, R = C₂H₅, R' = i-C₃H₇): Wie unter 19. beschrieben, aus 2.13 g (30.0 mMol) *Äthylcyanat* in 15 ccm absol. Äther und 1.77 g (30.0 mMol) *Isopropylamin*. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 77–78°, n_D²⁰ 1.4517. Ausb. 1.80 g (46%).

C₆H₁₄N₂O (130.2) Ber. C 55.35 H 10.84 Gef. C 55.06 H 10.58


23. *O-Äthyl-N-isopropyl-N'-[amino-äthoxy-methylen]-isoharnstoff* (4c: R = C₂H₅, R' = i-C₃H₇): 3.55 g (50.0 mMol) *Äthylcyanat* in 20 ccm absol. Äther tropft man unter Rühren und

Eiswasserkühlung in 1.48 g (25.0 mMol) *Isopropylamin*, entfernt nach 2 Stdn. den Äther i. Vak. und versetzt mit einer äthanol. *Pikrinsäure*-Lösung. 1.72 g (16%) Pikrat, Schmp. 165 bis 166° aus Äthanol. Als freie Base identifiziert durch NMR-Spektrum und IR-Spektrenvergleich (s. Tab. 1, S. 3761).

24. *N-Isopropyl-O-phenyl-N'-[amino-phenoxy-methylen]-isoharnstoff* (4c, R = C₆H₅, R' = i-C₃H₇): Wie unter 21. beschrieben, unter Eiskühlung aus 11.9 g (100 mMol) *Phenylcyanat* und 2.95 g (50.0 mMol) *Isopropylamin*, jeweils verdünnt mit 15 ccm absol. Äther. Nach Entfernen des Äthers i. Wasserstrahlvak. und der flüchtigen Bestandteile i. Ölpumpenvak. wurde das Rohprodukt analysiert; Ausb. 12.5 g (84%). Kristallisiert nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank. Schmp. 74–75° aus Isopropylalkohol.

C₁₇H₁₉N₃O₂ (297.4) Ber. C 68.65 H 6.44 N 14.13 Gef. C 68.09 H 6.60 N 14.19

25. *Umsetzung von Cyclohexylamin und Äthylcyanat in DMF*: Zu 4.95 g (50.0 mMol) *Cyclohexylamin* in 20 ccm absol. DMF tropft man unter Rühren bei 20–30° 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther. Nach 1stdg. Rühren werden die Lösungsmittel bei 12 Torr bis zum Sdp. 55° abdestilliert, der Rückstand mit wenig Äther versetzt und der *Cyclohexylharnstoff* abgesaugt (0.65 g = 18%, Schmp. 198–200°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material³²). Nach Entfernen des Äthers i. Vak. wird der Rückstand gaschromatographisch untersucht: 23% *O-Äthyl-N-cyclohexyl-isoharnstoff*, 26% *Äthyl-cyclohexylamin* neben Cyclohexylamin und DMF (Silicongummi, 100°, 100 ccm H₂/Min.).


26. *O-Äthyl-N,N-pentamethylen-isoharnstoff* (1: R = C₂H₅, N  statt NHR'): Wie unter 19. beschrieben, aus 3.75 g (44.0 mMol) *Piperidin* in 10 ccm absol. Äther und 3.12 g (44.0 mMol) *Äthylcyanat* in 44 ccm Äther. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 99–101°, n_D²¹ 1.4842, Ausb. 5.70 g (83%).


C₈H₁₆N₂O (156.2) Ber. C 61.51 H 10.33 N 17.94 Gef. C 61.79 H 10.19 N 17.49

NMR (CCl₄): –O–CH₂– Quadruplett um τ = 5.89 (*J* ~ 7 Hz), CH₃– t τ = 8.71 (*J* ~ 7 Hz).

Aus dem Destillationsrückstand kristallisieren nach Anreiben mit Äther 300 mg (5%) *Pentamethylenharnstoff* vom Schmp. 101–104°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material³³).

Acylierung mit *Phenylsenföl* (s. unter 19.) ergibt 79% *Kohlensäure-äthylester-phenylthio-ureid-piperidid* vom Schmp. 120–122° (aus Methanol/Wasser).

-N-C(OC₂H₅)=N-C(S)-NH-Ph, C₁₅H₂₁N₃OS (291.4) Ber. S 11.00 Gef. S 10.97

27. *O-Äthyl-N-äthoxycarbimido-yl-N'-N'-pentamethylen-isoharnstoff* (4b, R = C₂H₅, N  statt NHR'): Zu 2.13 g (25.0 mMol) *Piperidin* tropft man unter Eiswasserkühlung 3.55 g (50.0 mMol) *Äthylcyanat* in 50 ccm absol. Äther. Anschließend wird 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und tags darauf nach Entfernen des Äthers i. Vak. fraktioniert: Nach Abtrennen eines Vorlaufs von 0.78 g (20%) *O-Äthyl-N,N-pentamethylen-isoharnstoff* erhält man 3.18 g (56%) *O-Äthyl-N-äthoxycarbimido-yl-N'-N'-pentamethylen-isoharnstoff* als farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 113–120°.

C₁₁H₂₁N₃O₂ (227.3) Ber. C 58.12 H 9.31 N 18.49 Gef. C 58.41 H 9.43 N 18.02

³²) A. Skita und H. Rolfes, Ber. dtsh. chem. Ges. 53, 1242 (1920).

³³) M. Bouchetal de La Roche, Bull. Soc. chim. France [3] 31, 22 (1904).

NMR (CCl₄): —O—CH₂— 2 Quadrupletts um $\tau = 6.13$ bzw. 5.98 ($J \sim 7$ Hz), CH₃— 2 t $\tau = 8.79$ bzw. 8.74 ($J \sim 7$ Hz), jeweils im Intensitätsverhältnis 1:1.

28. *Umsetzung von Piperidin mit Äthylcyanat in DMF*: Wie unter 25. beschrieben, werden 4.26 g (50.0 mMol) Piperidin in 20 ccm absol. DMF und 1.78 g (25.0 mMol) Äthylcyanat in 10 ccm absol. Äther umgesetzt und aufgearbeitet: 512 mg (16%) Pentamethylenharnstoff (Schmp. 101–104°), 13% *O*-Äthyl-*N,N*-pentamethylen-isoharnstoff, 33% *N*-Äthyl-piperidin neben Piperidin (Silicongummi, 75°, 100 ccm H₂/Min.).

29. *Umsetzung von Anilin mit Alkylcyanaten*

Allgemeine Vorschrift: Zu 7.45 g (80.0 mMol) Anilin in 10 ccm absol. Äther werden unter Rühren 40.0 mMol Alkylcyanat in 40 ccm absol. Äther getropft. Tags darauf wird vom Phenylharnstoff (Schmp. 147°), eventuell nach vorherigem Einengen, abgesaugt und der Rückstand nach Befreien von Äther gaschromatographisch untersucht.

R—OCN R	Phenylharnstoff	C ₆ H ₅ NH ₂	C ₆ H ₅ NHR	C ₆ H ₅ NR ₂
C ₂ H ₅	53%	27% ^{a)}	85%	33%
<i>n</i> -C ₄ H ₉	58%	28% ^{a)}	62%	10%

a) Silicongummi, 150°, 100 ccm H₂/Min.

30. *Trimethyl-äthyl-ammoniumcyanat*: Eine Lösung von 1.78 g (25.0 mMol) Äthylcyanat in 25 ccm absol. Äther wird bei —10° unter Rühren zu einem Überschuß von Trimethylamin in 40 ccm absol. Äther getropft. Man läßt 30 Min. bei —10° und anschließend 3 Stdn. bei Raumtemp. nachrühren, saugt den farblosen, voluminösen Niederschlag unter Feuchtigkeitsausschluß ab, wäscht mit absol. Äther und entfernt im Vakuumexsikkator über P₂O₅ die Lösungsmittelreste: Ausb. 2.96 g (91%), nach Umfällen aus absol. Methylenchlorid/Äther farblose, äußerst hygroskopische Nadeln vom Schmp. 260–265°. IR (CH₂Cl₂): ν_{OCN} 2163/cm.

Aus einer wäßr. Lösung des Ammoniumcyanates wird mit Semicarbazidhydrochlorid Hydrazin-*N,N'*-dicarbonsäure-diamid vom Schmp. 253–257° und mit Anilinhydrochlorid Phenylharnstoff vom Schmp. 145–146° gefällt. Mit Pikrinsäure in Äthanol entsteht Trimethyl-äthyl-ammoniumpikrat vom Schmp. 308–310° (aus Äthanol); keine Schmp.-Depression mit authent. Material aus Trimethyl-äthyl-ammoniumjodid und Pikrinsäure in Äthanol.

31. *Tetraäthylammoniumcyanat*: Wie unter 30. beschrieben, wird eine äther. Äthylcyanat-Lösung mit einem etwa 60proz. Überschuß absol. Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Bei 0° Reaktionstemp. werden 47%, bei Raumtemp. 21% Tetraäthylammoniumcyanat vom Schmp. 256–260° (Pikrat: Schmp. 262–264°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material aus Tetraäthylammoniumjodid und Pikrinsäure) gebildet. Aus dem äther. Filtrat können nach Einengen 18% Isocyanursäure-triäthylester (Roh-Schmp. ca. 90°) isoliert werden. Diäthylcyanamid war gaschromatographisch nicht nachweisbar.

32. *Umsetzung von Äthylcyanat mit *N*-[α -Piperidino-benzyl]-piperidin (5)*: 1.00 g (14.0 mMol) Äthylcyanat in 10 ccm absol. Methylenchlorid werden bei Raumtemp. mit 3.49 g (13.5 mMol) *N*-[α -Piperidino-benzyl]-piperidin vereinigt und nach Verschwinden des Cyanatgeruchs (etwa 1 Stde.) destillativ aufgearbeitet. Die Fraktion Sdp.₂₀ 50–90° (1.20 g) enthält 6% *N*-Äthyl-piperidin (Gaschromatogramm: Silicongummi, 70°, 100 ccm H₂/Min.). Die Fraktion Sdp.₂₀ 90–150° (1.70 g) enthält 22% *N*-Cyan-piperidin (Silicongummi, 90°, 100 ccm H₂/Min.).

33. *Kohlensäure-äthylester-amid-cyanimid*, C₂H₅O—C(NH₂)=N—CN: Eine Mischung aus 1.05 g (25.0 mMol) Cyanamid und 1.78 g (25.0 mMol) Äthylcyanat in 15 ccm Äther wird mit 3 Tropfen Triäthylamin versetzt und bis zum Verschwinden des Cyanatgeruches (etwa 30 Min.) zum Sieden erhitzt. Der Äther wird i. Vak. abgezogen und der allmählich erstarrende Rück-

stand aus Benzol umkristallisiert: 1.50 g (53%), Schmp. 114–116°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material³⁴⁾.

34. *Kohlensäure-äthylester-amid-oxim*, $C_2H_5O-C(NH_2)=NOH$: Zu einer Lösung von 1.74 g (25.0 mMol) *Hydroxylaminhydrochlorid* in 7 ccm Wasser tropft man unter Rühren und Eiswasserkühlung 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm Äther und danach eine Lösung von 1.10 g (27.5 mMol) *NaOH* in 5 ccm Wasser. Nach 1 stdg. Nachrühren ist der Cyanatgeruch verschwunden. Man engt i. Vak. zur Trockne ein, nimmt in absol. Äthanol auf, filtriert vom NaCl ab und bringt erneut i. Vak. zur Trockne: 1.90 g (73%) vom Schmp. 50–52°. Sehr leicht löslich in allen organ. Lösungsmitteln. Analyse des Rohproduktes:

$C_3H_8N_2O_2$ (104.1) Ber. C 34.61 H 7.74 N 26.91 Gef. C 35.08 H 7.51 N 27.20

35. *Kohlensäure-äthylester-imid-[N-hydroxy-p-toluidid]*, $C_2H_5O-C(=NH)-N(OH)-C_6H_4-CH_3-(p)$: Zu einer Lösung von 3.08 g (25.0 mMol) *p-Tolylhydroxylamin* in 15 ccm absol. Äther tropft man unter Eiswasserkühlung und Rühren 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 15 ccm absol. Äther. Nach 1 Stde. ist der Cyanatgeruch verschwunden. Man entfernt den Äther i. Vak., digeriert den allmählich erstarrenden dunkelbraunen Rückstand mit Petroläther/Methanol, saugt ab und kristallisiert aus Benzin (90–100°) um. 2.33 g (48%) farblose Nadeln vom Schmp. 122–123°.

$C_{10}H_{14}N_2O_2$ (194.2) Ber. N 14.43 Gef. N 14.27

36. *N,N'-Bis-[amino-äthoxy-methylen]-hydrazin*, $C_2H_5O-C(NH_2)=N-N=C(NH_2)-OC_2H_5$: Zu 3.20 g 25proz. *Hydrazinhydrat*-Lösung (25.0 mMol) tropft man unter Rühren und Eiskühlung 3.55 g (50.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm Äther. Nach 30 Min. ist die Reaktion beendet. Man saugt vom ausgefallenen Niederschlag ab, äthert die wäbr. Phase aus, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert den Äther ab: Gesamtausb. 3.22 g (74%). Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 120–121°.

$C_6H_{14}N_4O_2$ (174.2) Ber. C 41.36 H 8.10 N 32.16 Gef. C 41.39 H 7.84 N 32.41

37. *N,N'-Bis-[amino-äthoxy-methylen]-guanidin*, $C_2H_5O-C(NH_2)=N-C(=NH)-N=C(NH_2)-OC_2H_5$: Zur Lösung von 2.44 g (20.0 mMol) *Guanidinnitrat* in 40 ccm Wasser/Aceton (1:1) tropft man unter Rühren und Eiskühlung 2.84 g (40.0 mMol) *Äthylcyanat* in 15 ccm Äther und dann 1.00 g (25.0 mMol) *NaOH* in 5 ccm Wasser, rührt kurze Zeit nach und engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Aceton versetzt: 1.57 g (39%) farblose Kristalle vom Schmp. 176° (aus Dioxan).

$C_7H_{15}N_5O_2$ (201.2) Ber. C 41.79 H 7.51 N 34.81 Gef. C 42.00 H 7.21 N 35.14

38. *Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamid und N-[O-Äthyl-3-isoureido]-harnstoff*, $C_2H_5O-C(NH_2)=N-NH-CO-NH_2$: Zu einer Lösung von 1.88 g (25.0 mMol) *Semicarbazid* in 20 ccm Wasser tropft man unter Rühren 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm Äther, rührt 1 Stde. nach, saugt vom ausgefallenen *Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamid* ab (1.42 g, 48%), Schmp. 258–260°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material²⁶⁾, und engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit wenig Methanol digeriert, abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 1.35 g (37%) vom Schmp. 175–177°.

$C_4H_{10}N_4O_2$ (146.2) Ber. C 32.86 H 6.89 N 38.33 Gef. C 32.56 H 6.83 N 38.57

39. *1-Phenyl-semicarbazid*: Zu 1.08 g (10.0 mMol) *Phenylhydrazin* tropft man langsam unter Eiskühlung 0.71 g (10.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther. Nach etwa 1 Stde. ist die Reaktion beendet. Man saugt ab, wäscht mit Äther aus und kristallisiert aus Isopropylalkohol um: 453 mg (30%) *1-Phenyl-semicarbazid* vom Schmp. 167–172°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material³⁵⁾.

³⁴⁾ W. Madelung und E. Kern, Liebigs Ann. Chem. 427, 1 (1922).

³⁵⁾ O. Widman, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 2612 (1893).

Das i. Vak. vom Äther befreite Filtrat zeigt im Gaschromatogramm Übereinstimmung mit einer aus Phenylhydrazin und Äthylbromid erhaltenen Probe¹⁷⁾.

40. *1-Benzoyl-semicarbazid*: Zu 2.72 g (20.0 mMol) *Benzhydrazid* in 15 ccm absol. DMF tropft man 1.41 g (20.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther. Dabei erwärmt sich die Lösung auf 30°. Man erhitzt noch 1 Stde. im Wasserbad zum Sieden, entfernt den Äther i. Vak. und saugt von 1.04 g (29%) *1-Benzoyl-semicarbazid* ab: Nadeln vom Schmp. 228 bis 230° (aus DMF/Wasser), keine Schmp.-Depression mit authent. Material³⁶⁾.

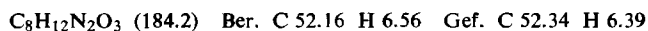
Das i. Vak. von DMF befreite Filtrat hinterließ einen gelben, viskosen Rückstand, der nicht zur Kristallisation zu bringen war.

41. *Benzolsulfonsäure-äthylamid*: 600 mg (25.0 mMol) *Natriumhydrid* werden in 5 ccm absol. DMSO suspendiert, mit 3.14 g (20.0 mMol) *Benzolsulfonamid* in 10 ccm DMSO versetzt und 12 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen. Danach tropft man 1.42 g (20.0 mMol) *Äthylcyanat* in 10 ccm absol. Äther zu, rührt kurze Zeit nach und engt i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird zweimal mit absol. Äthanol ausgekocht, in Wasser aufgenommen und das *NaOCN* durch Fällung bestimmt: 0.94 g (40%). Die alkohol. Lösung wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 100 ccm Äther aufgenommen und die Lösung von 1.35 g (43%) unumgesetztem *Benzolsulfonamid* abfiltriert. Nach Entfernen des Äthers hinterbleiben 740 mg (20%) *Benzolsulfonsäure-äthylamid* vom Schmp. 50–52°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material.

C-Nucleophile

42. *2-Amino-2-äthoxy-1,1-dicyan-äthylen*: Eine Lösung von 575 mg (25.0 mg-Atom) *Natrium* in 10 ccm absol. Äthanol wird unter Rühren nacheinander mit 1.65 g (25.0 mMol) *Malodinitril* in 10 ccm absol. Äthanol und 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 25 ccm absol. Äther versetzt. Man rührt 2 Stdn. nach, engt i. Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in Wasser, säuert an und saugt von 2.57 g (75%) *2-Amino-2-äthoxy-1,1-dicyan-äthylen* ab; aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 234–236°, keine Schmp.-Depression mit authent. Material¹⁸⁾.

43. *2-Amino-2-äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1-cyan-äthylen*: Wie unter 42. beschrieben, werden 25.0 mg-Atom *Natrium*, 2.83 g (25.0 mMol) *Cyanessigsäure-äthylester* und 25.0 mMol *Äthylcyanat* bei –5° umgesetzt. Man saugt von 1.87 g (70%) *Natrium-cyanacetat* ab (identifiziert durch IR-Spektrenvergleich mit authent. Material), engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um: 0.92 g (23%) vom Schmp. 143–144°¹⁸⁾.



44. *Umsetzung von Natrium-malodinitril mit Äthylcyanat in DMSO*: Zu einem Gemisch aus 660 mg (27.5 mMol) *Natriumhydrid* und 10 ccm absol. DMSO werden tropfenweise unter Rühren und Eiswasserkühlung 1.65 g (25.0 mMol) *Malodinitril* in 5 ccm absol. DMSO gegeben und noch 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiswasserkühlung versetzt man mit 1.78 g (25.0 mMol) *Äthylcyanat* in 7 ccm absol. Äther. Tags darauf wird mit Äther verdünnt, mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Die vom Äther befreite Lösung enthält neben anderen, nicht näher untersuchten Produkten, 20% *Äthylmalodinitril* (Silicongummi, 90°, 100 ccm H₂/Min.). Aus der wäbr. Lösung lassen sich nach Ansäuern 538 mg (16%) *2-Amino-2-äthoxy-1,1-dicyan-äthylen* isolieren.

NaOCN: 50% (Fällung, aus einem aliquoten Teil der wäbr. Lösung).

Analog wird *Natriumacetylaceton* umgesetzt: Ausb. 15% *Äthylacetylaceton* (neben anderen, nicht näher untersuchten Produkten), 56% *NaOCN* (Fällung).

³⁶⁾ A. Darapski, J. prakt. Chem. [2] 76, 433 (1907).