

Über die Addition von Schwefel und Selen an Isonitrile

Von

Maria Lipp, F. Dallacker und Ingrid Meier zu Köcker

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 11. Dezember 1958)

Die aus der Addition von Schwefel und Selen an nach verschiedenen Methoden dargestellte Isonitrile resultierenden Isothio- und Isoselenocyanate werden durch Behandlung mit Aminen und Hydrazin-Verbindungen in guten Ausbeuten in die entsprechenden Thio- bzw. Selenoharnstoffe und -semicarbazide übergeführt.

Die bedeutende physiologische Wirksamkeit der Thioharnstoffe und Thiosemicarbazide legte es nahe, auch für die bisher noch weniger untersuchten Selenanaloga ein leicht durchführbares Herstellungsverfahren zu suchen. Dabei wurden die bei der Darstellung von Thioharnstoffen und Thiosemicarbaziden gemachten Erfahrungen dem neuen Verfahren zugrunde gelegt.

Die Überführung von Isonitrilen in Isothiocyanate wurde erstmals von *Weith*¹ untersucht und von *Nef*² näher beschrieben. *Weith* erhielt dabei stets N,N'-Diphenylthioharnstoff an Stelle des gesuchten Phenylisothiocyanates, da er nachweislich mit anilinhaltigem Phenylisonitril arbeitete. *Nef* dagegen führte Äthylisonitril durch Erhitzen mit Schwefel und Schwefelkohlenstoff im Einschlußrohr in Äthylisothiocyanat über. Von diesen Beobachtungen ausgehend, versuchten wir den direkten Weg vom Isonitril zum Thioharnstoff, ohne das sich bildende Isothiocyanat zu isolieren.

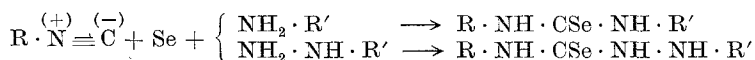
Eine Umsetzung von Aryl- und Alkylisonitrilen mit äquivalenten Men-

¹ *W. Weith*, Ber. dtsch. chem. Ges. **6**, 210 (1873).

² *J. U. Nef*, Ann. Chem. **280**, 296 (1894).

gen elementarem Schwefel und einem Amin in alkoholischer Lösung führt glatt zu den gewünschten 1,3-disubstituierten Thioharnstoffen. In Analogie dazu entsteht leicht aus Isonitril, Schwefel und Phenylhydrazin das entsprechende 1,4-disubstituierte Thiosemicarbazid.

Die gleiche Reaktion ergibt mit Selen die entsprechenden Selenoharnstoffe und die noch nicht beschriebenen 1,4-disubstituierten Selenosemicarbazide.



Die Anlagerung von elementarem Selen an Phenylisonitril wurde bereits von *K. A. Jensen* und *E. Frederiksen*³ beschrieben. Phenylselenosenföhl ist sehr unbeständig und läßt sich nur unter erheblicher Zersetzung destillieren⁴⁻⁷. Dieser Herstellungsweg der Selenoharnstoffe und Selenosemicarbazide ist somit sehr verlustreich. Das von uns bevorzugte Verfahren ergibt bedeutend bessere Ergebnisse. Die Umsetzung verläuft in absolutem Äthanol bei Reaktionszeiten zwischen 5 und 24 Stdn., wobei die Reaktion mit Selen zeitlich gegenüber Schwefel begünstigt ist. Aromatische Isonitrile reagieren zudem schneller als aliphatische. Das Ende der Reaktion läßt sich durch ein Nachlassen bzw. Verschwinden des Isonitrilgeruches feststellen. Versuche, auf gleichem Wege zu den entsprechenden Tellurverbindungen zu gelangen, blieben bisher ohne Erfolg. Die Selenoharnstoffe⁸ und Selenosemicarbazide^{3, 9, 10, 11} sind wie die analogen Schwefelverbindungen gut kristallisierende Substanzen. Sie schmelzen meist unter Zersetzung und Abscheidung von Selen (Schmp. 217°)¹⁰. Die Zersetzungspunkte, besonders die der Isonicotinoylselenosemicarbazide, sind stark abhängig von der Erhitzungsgeschwindigkeit und der Temperatur, bei der die Probe in den Schmelzpunktsapparat gebracht wird⁹; bei den Verbindungen 34—48 wählten wir 150°.

Alle hergestellten Selenderivate sind nur unter Lichtabschluß längere

³ *K. A. Jensen* und *E. Frederiksen*, *Z. anorg. Chem.* **230**, 31 (1936).

⁴ *E. Sell* und *G. Zierold*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **7**, 1231 (1874).

⁵ *H. Stolte*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **19**, 2350 (1886).

⁶ *C. Hasan* und *R. F. Hunter*, *J. Chem. Soc. [London]* **1935**, 1764.

⁷ *F. Zetzsche* und *H. Pinske*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **74**, 1022 (1941).

⁸ *H. Rheinboldt* in *Methoden der organ. Chemie* (Houben-Weyl) Bd. 9, S. 1187, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.

⁹ *H. G. Mautner* und *W. D. Kumler*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 97 (1956).

¹⁰ *H. Huls* und *M. Renon*, *Bull. soc. chim. Belges* **65**, 511, 684, 696 (1956), **66**, 55, 249 (1957); *Chem. Abstr.* **51**, 222 g, 5727 c, 5727 i, 9315 e (1957); **52**, 1068 b (1958).

¹¹ *K. Bednarz*, *Dissert. Pharm.* **9**, 249 (1957); *Chem. Abstr.* **52**, 8083f (1958).

Zeit haltbar¹². Am Tageslicht färben sie sich infolge Selenabscheidung rot. Erhitzen in Dimethylformamid, Isopropylalkohol, n-Butanol, Eisessig, Aceton, Chloroform, teilweise auch Äthanol und Methanol führt ebenfalls zur Abscheidung von rotem bzw. schwarzem Selen. Die Isonicotinoylselenosemicarbazide zeichnen sich durch ihre Schwerlöslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln aus; sie sind lediglich in Dimethylformamid und Pyridin gut löslich. Alle hergestellten Selenderivate verbrennen mit einer charakteristischen blauen Flamme und geben mit

Tabelle 1. Übersicht über die hergestellten Isonitrile

Nr.	R	Sdp. °C/Torr	Ausb. % d. Th.	Dichte ρ_D^{20}	Brechung n_D^{20}	Mol.-Refr. R_D ber. gef.	Literatur- zitat
1	n—C ₄ H ₉ —	53—54/55	45	0,7732	1,3950	25,71 25,77	13
2	n—C ₆ H ₁₃ —	62/15	66	0,7918	1,4150	34,94 35,16	14
3	n—C ₇ H ₁₅ —	84—86/21	68	0,7966	1,4227	39,56 39,99	
4	n—C ₈ H ₁₇ —	93/14	62	0,8032	1,4260	44,18 44,41	14
5	n—C ₉ H ₁₉ —	124/32	62	0,8037	1,4295	48,80 49,21	
6	n—C ₁₀ H ₂₁ —	125/15	58	0,8096	1,4329	53,42 53,69	
7	n—C ₁₁ H ₂₃ —	133/13	56	0,8148	1,4360	58,03 58,18	
8	n—C ₁₂ H ₂₅ —	154—155/17	64	0,8190	1,4389	62,65 62,72	
9	C ₆ H ₅ · CH ₂ —	91—92/12	46	0,9916	1,5216	35,96 36,01	15
10	C ₆ H ₅ · CH ₂ · CH ₂ —	114—115/13	48	0,9809	1,5194	40,58 40,61	

Silbernitratlösung einen schwarzen Niederschlag (Ag₂Se). Die Selenosemicarbazide weisen in sehr verd. alkohol. Lösung mit Kupfersulfat eine dunkelgrüne Färbung auf. Die Tabellen 1, 2, 3, 4, 5 und 6 enthalten die von uns dargestellten Verbindungen.

Die physiologischen Eigenschaften vorgenannter Verbindungen werden in einer späteren Veröffentlichung bekanntgegeben.

¹² Organic Syntheses Vol. 36, 25 (1956).


¹³ T. L. Davis und W. E. Yelland, J. Amer. Chem. Soc. 59, 1998 (1937).

¹⁴ H. Feuer, H. Rubinstein und A. T. Nielsen, J. Org. Chem. 23, 1107 (1958).

¹⁵ W. Schneidewind, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1329 (1888).

Tabelle 2. Übersicht über die hergestellten Thioharnstoffe
 $R_1 \cdot NH \cdot OS \cdot NH \cdot R_2$

Nr.	R_1	R_2	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel Mol.-Gew.	% C	% H	% N	Literatur- Zitat
11	n—C ₆ H ₁₃ —	C ₆ H ₅ —	P	103	67	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ S 236,4	ber. 66,05 gef. 66,17	8,54 8,42	11,87 11,80	16
12	n—C ₇ H ₁₅ —	C ₆ H ₅ —	P	69—70	69	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ S 250,4	ber. 67,16 gef. 67,17	8,87 8,89	11,21 11,12	16
13	n—C ₈ H ₁₇ —	C ₆ H ₅ —	P	52—53	53	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ S 264,4	ber. 68,14 gef. 68,13	9,15 9,07	10,61 10,46	17
14	n—C ₉ H ₁₉ —	C ₆ H ₅ —	P	64—65	89	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ S 278,4	ber. 69,01 gef. 68,75	9,41 9,38	10,06 10,36	
15	n—C ₁₀ H ₂₁ —	C ₆ H ₅ —	P	74—75	75	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ S 292,5	ber. 69,80 gef. 69,85	9,65 9,50	9,58 9,66	
16	n—C ₆ H ₁₃ —	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	P	81—82	62	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ OS 266,4	ber. 63,12 gef. 63,35	8,34 8,44	10,53 10,48	18
17	n—C ₇ H ₁₅ —	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	P + B	87	78	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ OS 280,4	ber. 64,27 gef. 64,30	8,64 8,64	10,01 10,14	
18	n—C ₈ H ₁₇ —	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	P + B	92	69	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ OS 294,4	ber. 65,25 gef. 65,25	8,91 8,92	9,52 9,63	
19	n—C ₉ H ₁₉ —	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	C	96—97	60	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ OS 308,5	ber. 66,18 gef. 66,06	9,16 9,07	9,08 9,45	
20	n—C ₁₀ H ₂₁ —	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	P + B	95	63	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ OS 322,5	ber. 67,04 gef. 67,28	9,38 9,40	8,70 8,54	
21	n—C ₆ H ₁₃ —	(p) C ₂ H ₅ O · C ₆ H ₄ —	P	73—74	73	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ OS 280,4	ber. 64,27 gef. 63,99	8,64 8,64	10,01 10,11	
22	n—C ₇ H ₁₅ —	(p) C ₂ H ₅ O · C ₆ H ₄ —	P	59—60	58	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ OS 294,5	ber. 65,26 gef. 65,30	8,91 8,92	9,53 9,52	

23	n—C ₈ H ₁₇ —	(p) C ₂ H ₅ O · C ₆ H ₄ —	P	78	71	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ OS 308,5	ber. 66,18 gef. 65,80	9,16 9,24	9,08 9,45
24	n—C ₈ H ₁₉ —	(p) C ₂ H ₅ O · C ₆ H ₄ —	P	78	70	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ OS 322,5	ber. 67,04 gef. 67,04	9,38 9,28	8,69 8,67
25	n—C ₁₀ H ₂₁ —	(p) C ₂ H ₅ O · C ₆ H ₄ —	P	77	91	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ OS 336,5	ber. 67,81 gef. 67,90	9,59 9,61	8,34 8,22
26	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	(p) CH ₃ O · C ₆ H ₄ —	IP	188	65	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 288,4	ber. 62,46 gef. 62,62	5,60 5,54	9,72 9,83
27	(p) CH ₃ · C ₆ H ₄ —		W + D	190—191	32	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ S 243,3	ber. 64,17 gef. 64,32	5,39 5,43	17,27 17,54

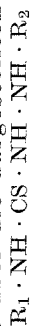
¹⁶ R. F. Hunter, J. Chem. Soc. [London] **1926**, 2951.

¹⁷ J. v. Braun, G. Blessing und F. Zobel, Ber. dtisch. chem. Ges. **56**, 1993 (1923).

¹⁸ K. N. Campbell, B. K. Campbell und S. J. Pateleski, Proc. Indiana Acad. Sci. **53**, 119 (1943); Chem. Abstr. **39**, 881³ (1945).

¹⁹ A. C. Roy und P. C. Gupta, J. Sci. Ind. Research [India] **9 B**, 262 (1950); Chem. Abstr. **45**, 6636 b (1951). N. P. Bua-Hoi, N. D. Xuong und N. H. Nam, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 1573.

Tabelle 3. Übersicht über die dargestellten Thiosemicarbazide



Nr.	R ₁	R ₂	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel Mol.-Gew.	% C	% H	% N	Literatur- zitat
28	n—C ₆ H ₁₃ —	C ₆ H ₅ —	P	132	46	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ S 251,4	ber. 62,11 gef. 62,13	8,42 8,43	16,72 16,84	
29	(p) CH ₃ · C ₆ H ₄ —	C ₆ H ₅ —	IP	173	48	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ S 257,3	ber. 65,33 gef. 65,42	5,88 5,84	16,33 16,51	²⁰

²⁰ W. Marckwald, Ber. dtisch. chem. Ges. **25**, 3107 (1892); A. E. Dixon, J. Chem. Soc. [London] **61**, 1013 (1892); R. v. Walther und A. Stenz, J. prakt. Chem. [2] **74**, 229 (1906).

Tabelle 4. Übersicht über die hergestellten Selenoharnstoffe
 $R_1 \cdot NH \cdot CSe \cdot NH \cdot R_2$

Nr.	R_1	R_2	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel Mol.-Gew.	% C	% H	% N	Literatur- zitat
30	C_6H_5 —	C_6H_5 —	T	185—186	36	$C_{13}H_{12}N_2Se$ 275,2	ber. 56,73 gef. 56,92	4,40 4,42	10,19 10,15	3, 5, 6
31	(p) $CH_3 \cdot C_6H_4$ —	(p) $CH_3 \cdot C_6H_4$ —	T	172—174	45	$C_{15}H_{16}N_2Se$ 303,2	ber. 59,41 gef. 59,15	5,32 5,29	9,28 9,37	7
32	n— C_6H_{13} —	(p) $CH_3O \cdot C_6H_4$ —	C	99—100	62	$C_{14}H_{22}N_2OSe$ 313,3	ber. 53,67 gef. 53,60	7,08 7,04	8,94 8,57	
33	n— C_8H_{17} —	(p) $CH_3O \cdot C_6H_4$ —	C	103	61	$C_{16}H_{26}N_2OSe$ 341,3	ber. 56,31 gef. 56,66	7,68 7,77	8,21 8,11	

Tabelle 5. Übersicht über die dargestellten Selenosemicarbazide
 $R_1 \cdot NH \cdot CSe \cdot NH \cdot NH \cdot R_2$

Nr.	R_1	R_2	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel Mol.-Gew.	% C	% H	% N
34	n— C_8H_{17} —	C_6H_5 —	P + B	122	60	$C_{15}H_{25}N_3Se$ 326,3	ber. 55,21 gef. 55,35	7,73 7,65	12,89 12,84
35	(p) $CH_3 \cdot C_6H_5$ —	C_6H_5 —	T	165—166	52	$C_{14}H_{15}N_3Se$ 304,3	ber. 55,27 gef. 55,30	4,97 4,88	13,82 14,00
36	n— C_8H_{17} —	(p) $NO_2 \cdot C_6H_4$ —	T	165—167	48	$C_{15}H_{24}N_4O_2Se$ 371,3	ber. 48,51 gef. 48,53	6,52 6,54	15,09 15,08
37	$C_6H_5 \cdot CH_2$ —	C_6H_5 —	T	127—128	55	$C_{14}H_{15}N_3Se$ 304,3	ber. 56,27 gef. 55,44	4,97 5,04	13,82 14,00
38	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2$ —	C_6H_5 —	T	171—172	69	$C_{15}H_{17}N_3Se$ 318,3	ber. 56,60 gef. 56,61	5,39 5,38	13,22 13,29

Tabelle 6. Übersicht über die dargestellten Isonicotinoylselenosemicarbazide
 $R \cdot NH \cdot CSe \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot C_5H_4N$

Nr.	R	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel Mol.-Gew.	% C	% H	% N
39	n-C ₄ H ₉	Py + To	203—204	76	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ OSe 299,2	ber. 44,15 gef. 44,41	5,39 5,38	18,73 18,30
40	n-C ₆ H ₁₃	Py + To	196—198	81	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ OSe 327,3	ber. 47,71 gef. 47,62	6,17 6,29	
41	n-C ₇ H ₁₅	Py + To	192—193	73	C ₁₄ H ₂₂ N ₄ OSe 341,3	ber. 49,26 gef. 49,08	6,50 6,48	16,42 16,56
42	n-C ₈ H ₁₇	Py + To	190—191	92	C ₁₅ H ₂₄ N ₄ OSe 355,3	ber. 50,71 gef. 51,02	6,81 6,58	
43	n-C ₉ H ₁₉	Py + To	192—193	89	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ OSe 369,4	ber. 52,04 gef. 52,24	7,10 6,92	
44	n-C ₁₀ H ₂₁	Py + To	199—200	85	C ₁₇ H ₂₈ N ₄ OSe 383,4	ber. 53,25 gef. 53,36	7,37 7,35	14,62 14,61
45	n-C ₁₁ H ₂₃	Py + To	191—192	52	C ₁₈ H ₃₀ N ₄ OSe 397,4	ber. 54,40 gef. 54,04	7,62 7,51	14,10 13,81
46	n-C ₁₂ H ₂₅	Py + To	192—194	70	C ₁₉ H ₃₂ N ₄ OSe 411,4	ber. 55,47 gef. 55,60	7,85 7,77	
47	C ₆ H ₅ · CH ₂	Py + To	211—212	62	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ OSe 333,3	ber. 50,46 gef. 50,41	4,24 4,23	16,82 16,86
48	C ₆ H ₅ · CH ₂ · CH ₂	Py + To	212—213	53	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OSe 347,3	ber. 51,88 gef. 51,54	4,65 4,62	

Stamm-
ungsmittel:

P = Petrofläther (Sdp. 40—80°)
To = Toluol

B = Benzol

W = Wasser

D = Dioxan

IP = Isopropylalkohol

T = Trichloräthylen

Py = Pyridin

Experimenteller Teil

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Isonitrile wurden nach der Methode von *Hofmann*²¹, nach *Gautier*²² oder nach *Hertel* und *Corey*²³ hergestellt.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1,3-disubstituierte Thioharnstoffe bzw. 1,4-disubstituierte Thiosemicarbazide: 0,1 Mol Isonitril wird mit 0,12 Mol Schwefel und 0,1 Mol Amin bzw. Phenylhydrazin und etwa 400 ccm absol. Äthanol unter Rühren bis zum Verschwinden der Isonitrilreaktion erhitzt (etwa 15 bis 20 Stdn.). Man filtriert vom nicht umgesetzten Schwefel ab und dampft das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur beginnenden Kristallisation bzw. zur Trockne ein. Den Rückstand kristallisiert man aus dem in Tabelle 2 und Tabelle 3 angegebenen Lösungsmittel um.

1,3-disubstituierte Selenharnstoffe bzw. 1,4-disubstituierte Selenosemicarbazide: 0,1 Mol Isonitril wird mit 0,12 Mol rotem Selen und 0,1 Mol Amin, Arylhydrazin bzw. Säurehydrazid in etwa 400 ccm absol. Äthanol unter Rühren und Einleiten von Stickstoff bis zum Verschwinden der Isonitrilreaktion unter Rückfluß erhitzt (etwa 5 bis 15 Stdn.). Ein Abdunkeln der Apparatur fördert die Ausbeute beträchtlich. Nach Verschwinden des Isonitrilgeruches (Vorsicht: vielfach $H_2Se!$) filtriert man das abgekühlte Produkt. Niederschlag und Filtrat werden getrennt aufgearbeitet, da sich je nach den verwendeten Ausgangsmaterialien das Reaktionsprodukt mehr oder weniger in Äthanol löst. Die Isonicotinoyl-selenosemicarbazide sind in der Kälte in Äthanol völlig unlöslich und befinden sich mit überschüssigem Selen im Niederschlag. Im Filtrat wird das Äthanol im Vak. bis zur beginnenden Kristallisation abgezogen. Der selenhaltige Niederschlag wird in der Kälte in Dimethylformamid gelöst, vom Selen abfiltriert und in einen genügend großen Überschuß von Wasser eingetropft. Man filtriert ab und kristallisiert aus den in den Tabellen angegebenen Lösungsmitteln um.

²¹ *A. W. Hofmann*, Ann. Chem. **144**, 117 (1867); *L. Malatesta*, Gazz. chim. ital. **77**, 238 (1947).

²² *A. Gautier*, Ann. chim. [4] **17**, 203 (1869); *H. Rupe* und *K. Glenz*, Ann. Chem. **436**, 201 (1924).

²³ *J. Hagedorn* und *H. Tönjes*, Pharmaz. **12**, 570 (1957). *W. R. Hertel* und *E. J. Corey*, J. Org. Chem. **23**, 1221 (1958).