

Analyse der Reaktionsprodukte: Die Hydrierungsprodukte wurden nach dem Trocknen mit Calciumchlorid an einer wirksamen Kolonne fraktioniert. Die hierbei erhaltenen Alkylfuranen wurden durch ihre physikalischen Konstanten identifiziert. Tab. 2 bringt die Ausbeuten und die physikalischen Eigenschaften der α -Alkylfuranen.

Tab. 2. Eigenschaften der Alkylfuranen

	Sdp. ₇₅₀	d_4^{20}	n_D^{20}	Ausbeute in % d. Th.
α -Äthyl-furan ⁹⁾	91—91.5°	0.9018	1.4402	80
α -n-Propyl-furan ⁷⁾	114—115°	0.8876	1.4395	70
α -Isobutyl-furan ¹⁰⁾	128—129°	0.8785	1.4415	70
α -n-Amyl-furan ¹¹⁾	163—164°	0.8835	1.4512	65

⁹⁾ R. PAUL, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **200**, 1118 [1935]; C. **1935** II, 1006.

¹⁰⁾ H. GILMAN und N. O. CALLOWAY, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4197 [1933].

¹¹⁾ H. NORMANT, Ann. Chimie **17**, 335 [1942]; C. A. **38**, 3283¹ [1944].

WILLY LOGEMANN, DOMENICO ARTINI, GIANPAOLO TOSOLINI und FRANCESCO PICCININI

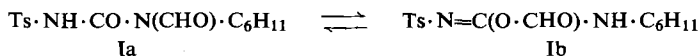
Über die Einwirkung von *N*-substituierten Säureamiden auf Isocyanate, II¹⁾

Aus dem Institut „Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche“, Mailand

(Eingegangen am 12. Dezember 1957)

Die Konstitution der bei der Reaktion von *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat mit *N*-Cyclohexyl-formamid isolierten Verbindung vom Schmp. 124—126°, die bei der Verseifung *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff und in der Hitze *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin liefert, wird diskutiert. Weiterhin werden einige charakteristische Eigenschaften der IR-Spektren dieser und ähnlicher Verbindungen mitgeteilt.

Bei der Reaktion von *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat mit *N*-Cyclohexyl-formamid entsteht eine Verbindung vom Schmp. 124—126°, die sich beim Erhitzen zwischen 120 und 140° unter Kohlendioxydabspaltung zu *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin zersetzt und die sich mit Alkali oder Säure zu *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-



II

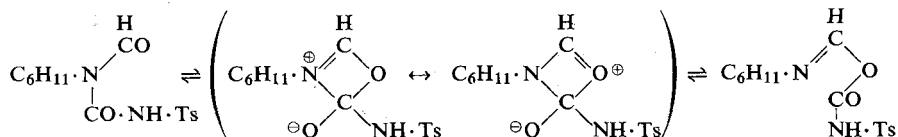
¹⁾ I. Mitteil.: W. LOGEMANN und D. ARTINI, Chem. Ber. **90**, 2527 [1957].

harnstoff verseifen läßt¹⁾. Für die Konstitution haben wir die Formulierungen I oder II vorgeschlagen.

Um einen tieferen Einblick in den Ablauf dieser Reaktion zu erhalten, haben wir das C-Atom der Formylgruppe im *N*-Cyclohexyl-formamid markiert. Setzt man dieses $\text{H}^{14}\text{CO}\cdot\text{NHC}_6\text{H}_{11}$ mit *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat bei etwa -30° um, so entwickelt sich eine kleine Menge Kohlenoxyd und Kohlendioxyd, wovon nur das erstere markiert ist. Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist die Verbindung vom Schmp. 124 bis 126° . Sie entwickelt beim Erhitzen nicht radioaktives Kohlendioxyd. Als Rückstand bleibt radioaktives *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-formamidin. Bei der Verseifung bildet sich nicht radioaktiver *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoff. Aus diesen Versuchen kann man folgern, daß der Kohlenstoff des Kohlendioxyds, das bei der Amidinbildung abgespalten wird, aus dem Isocyanatanteil stammt. Das würde sehr gut mit der Urethanformulierung II für die Verbindung vom Schmp. 124– 126° übereinstimmen.

Aber es ist auch noch eine andere Deutung dieser Befunde möglich. Zweifel an der Urethanformulierung treten nämlich dadurch auf, daß es bislang in keinem Falle mit Sicherheit gelungen ist, ähnlich gebaute Imidoester als beständige Verbindungen zu isolieren. Bei der Umsetzung von Benzanilid-imid-chlorid mit Salzen organischer Säuren haben O. MUMM, H. HESSE und H. VOLQUARTZ²⁾ nur die entsprechenden Diacylimide isolieren können. Einige Reaktionen dieser Diacylderivate, z. B. die Bildung von Phenyl-isocyanid aus der Formylverbindung und Benzoyl-diphenylbenzamidin aus Oxalyl-dibenzanilid in der Hitze, haben die obengenannten Autoren durch ein Gleichgewicht zwischen der *O*-Acyl- und der *N*-Acyl-Verbindung erklärt. Ein ähnliches, von der Temperatur abhängiges Gleichgewicht könnte sich auch in unserem Falle ausbilden. Die Verbindung vom Schmp. 124– 126° entspräche Ia, in der Wärme bildete sich durch die Wanderung des *p*-Toluolsulfonyl-carbaminsäure-Restes vom Stickstoff zum Sauerstoff der Formylgruppe die Verbindung II, die dann irreversibel zerfiel. Die Verseifung von Ia zum Harnstoffderivat bereitete dann dem Verständnis keine Schwierigkeit.

Für die Acylwanderung als 1.3-Umlagerung könnte man denselben Reaktionsmechanismus entwickeln, wie ihn R. HUISGEN und L. KRAUSE sowie R. HUISGEN und H. REIMLINGER³⁾ bei der Acylwanderung der Nitroso-acyl-amine in eingehenden Untersuchungen begründet haben. Die Acylwanderung könnte über einen durch Mesomerie stabilisierten viergliedrigen Ring erfolgen:

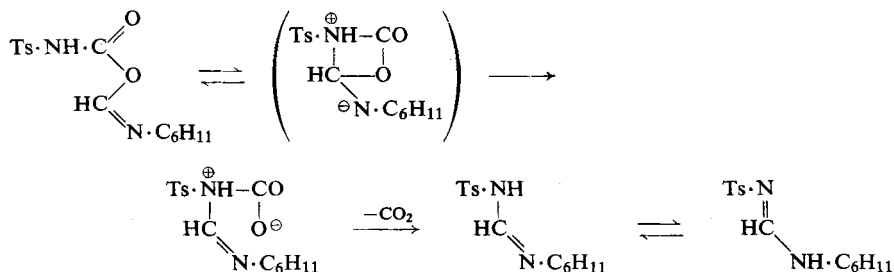


Bei der thermischen Zersetzung der Urethane bilden sich im allgemeinen Isocyanate oder Amine. Daß in unserem Falle ein Amidin und Kohlendioxyd entstehen, wird ver-

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 379 [1915].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 574, 159 [1951]; 599, 161 [1956].

ständig, wenn man den Reaktionsablauf über einen analogen viergliedrigen Ring nach folgendem Schema annimmt:



Die oben beschriebenen Reaktionen des *p*-Toluolsulfonyl-isocyanats haben wir auch mit *N*-Phenyl-formamid und *N*-Butyl-formamid durchgeführt. Im ersteren Falle bildet sich eine Verbindung, die beim Erhitzen auf 140–160° Kohlendioxyd entwickelt und fast schmelzpunktreines *N*-*p*-Toluolsulfonyl-*N'*-phenyl-formamidin zurückläßt. Ganz anders verhält sich die Butylverbindung; sie schmilzt schon bei 62 bis 63° und zersetzt sich bei 80°; es entweicht dabei Butylamin und bei weiterem Erhitzen auch Kohlendioxyd, aber aus dem Rückstand haben wir bislang nur *p*-Toluolsulfonamid und kein Amidin isolieren können.

Man könnte in diesem letzteren Falle annehmen, daß sich analog dem Verhalten der Nitroso-acyl-amine³⁾ die Acylgruppe bei aromatisch substituierten Verbindungen rasch, bei den entsprechenden aliphatischen Verbindungen aber langsamer umlagert. Im Falle der Butylverbindung geht die Umlagerung so langsam vor sich, daß die oben beschriebene Zersetzung vorherrscht. Die Cyclohexylverbindung nähert sich in ihrem Verhalten den aromatisch substituierten Verbindungen.

Um weiteren Einblick in die Konstitution der Verbindungen zu gewinnen, die sich bei der Umsetzung von *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat und den monosubstituierten Formamiden zunächst bilden, haben wir die IR-Spektren aufgenommen. Abbild. 1 zeigt das Spektrum der Verbindung vom Schmp. 124–126°.

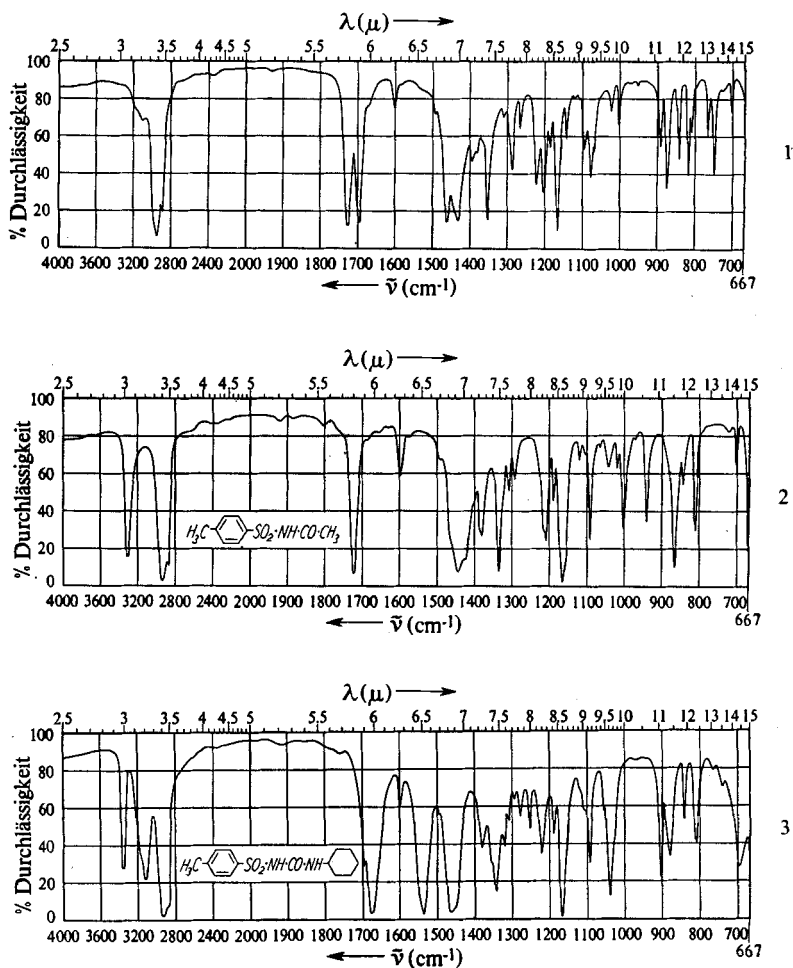
In der Absorptionszone der Doppelbindungen treten zwei Banden auf, eine bei 1730 cm⁻¹ (in Lösung*) bei 1735 cm⁻¹), die andere bei 1695 cm⁻¹ (in Lösung bei 1695 cm⁻¹). Wenn auch die erstere Bande mit der Urethanstruktur II vereinbar erscheint⁴⁾, so muß man doch berücksichtigen, daß auch die Carbonylgruppe von Acylsulfonamiden (Abbild. 2) bei höheren Frequenzen absorbiert als die von Amidin. Es bereitet Schwierigkeiten, die Bande bei 1695 cm⁻¹ der CN-Doppelbindung der Formel II zuzuordnen, da sie außerhalb der Grenzen liegt, die man bislang für diese Gruppe beobachtet hat⁵⁾. Allerdings wäre diese Bande in der Formulierung II wegen der Nachbarsubstitution bei etwas höherer Frequenz zu erwarten. Wenn man dagegen diese Absorptionsbanden den beiden Carbonylgruppen der Formulierung Ia zuteilt,

*) Als Lösungsmittel wurde immer Chloroform verwendet.

4) S. PINCHAS und D. BEN-ISHAI, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4099 [1957].

5) J. FABIAN und M. LEGRAND, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1461.

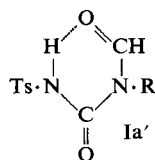
so überrascht zunächst, daß die Amid-II-Bande bei 1530 cm^{-1} fehlt, die im Spektrum des *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoffs (Abbild. 3) zu sehen ist. Dennoch ergibt sich kein Widerspruch zu der Formel Ia, da das Fehlen der Amid-II-Bande an dieser Stelle den Acyl-sulfonamiden eigentümlich zu sein scheint (Abbild. 2). Dasselbe beobachtet man auch beim *N-p*-Toluolsulfonyl-methyl-urethan.



Abbild. 1—3. IR-Spektren der Verbindung vom Schmp. $124-126^\circ$ (Abbild. 1), des *N*-Acetyl-*p*-toluolsulfonamids (Abbild. 2) und des *N-p*-Toluolsulfonyl-*N'*-cyclohexyl-harnstoffs (Abbild. 3), alle als Suspensionen in Nujol

In der Urethanformulierung II tritt die C—O—C-Gruppierung auf, der man die Absorptionsbande bei 1250 cm^{-1} zuteilen könnte. Aber im allgemeinen wird man den Banden in diesem nicht sehr spezifischen Bereich keinen allzu großen Wert beimessen.

So erweisen sich die IR-Spektren als mit der Formel Ia der Verbindung vom Schmp. 124–126° wohl vereinbar. Besser noch als Ia wird die Chelatstruktur Ia' den IR-Befunden gerecht. Die NH-Bande absorbiert nämlich hier bei 3100 cm⁻¹ (in Lösung 3150 cm⁻¹), während sie bei den monosubstituierten Sulfonamiden bei 3280 cm⁻¹ (in Lösung 3390 cm⁻¹)⁶⁾ liegt (Abbild. 2). Das läßt auf eine starke intramolekulare Assoziation schließen, die in der Formel Ia' ausgedrückt ist. Mit R = Butyl oder Cyclohexyl ist die Assoziation gleich stark; mit R = Phenyl ist sie abgeschwächt, wie die NH-Bande bei 3300 cm⁻¹ zeigt.



Wir danken den Herren Prof. Dr. R. HUISGEN, München, Dozent Dr. W. LÜTTKE, Freiburg, und Ing. E. MANTICA, Mailand, für zahlreiche Hinweise. Die Mikroanalysen wurden von Dr. E. PELLA und die papierchromatographischen Analysen von Herrn S. MAGNAGHI ausgeführt. Beim experimentellen Teil unterstützte uns Herr G. VALZELLI.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-p-Toluolsulfonyl-N'-cyclohexyl-N'-formyl-[¹⁴C]-harnstoff (?): 17 mg Natriumformiat-[¹⁴C] (Aktivität 2 mC/mMol) wurden mit 8 g nicht markiertem Natriumformiat verdünnt und mit Dimethylsulfat zu Ameisensäure-[¹⁴C]-methylester⁷⁾ umgesetzt. Ausb. 90 % d. Th.

7 g dieses Esters wurden unter Kühlung mit 11.5 g Cyclohexylamin versetzt, dann 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht und das entstandene *N-Cyclohexyl-formamid-[¹⁴C]* i. Vak. destilliert: Sdp.₁ 113–114°, Ausb. 75 % d. Th.

Zu 7 g dieses Amids, gelöst in 50 ccm wasserfreiem Toluol, fügte man bei etwa –30° langsam unter Rühren 11 g *p-Toluolsulfonyl-isocyanat*, mit 10 ccm wasserfreiem Toluol verdünnt, und zwar im Stickstoffstrom, um das sich entwickelnde Gasgemisch auffangen zu können. Das Kohlendioxyd wurde in einer Bariumhydroxydlösung absorbiert, das Kohlenoxyd bei 100° über Hopkalit geleitet und dann das entstandene Kohlendioxyd in Bariumhydroxydlösung aufgefangen. Die Messung ergab nur bei dem aus CO hervorgegangenen BaCO₃ eine Aktivität von 185 800 Imp./Min./mMol.

Nach beendigter Reaktion wurde auf Zimmertemperatur erwärmt und mit Petroläther ausgefällt. Wiederholte Kristallisation aus Äthanol lieferte die Substanz in reiner Form. Schmp. 124–126°.

1.5 g dieser Verbindung wurden im Stickstoffstrom auf 135° erwärmt; das sich entwickelnde Kohlendioxyd wurde in Bariumhydroxydlösung aufgefangen. Es war nicht radioaktiv. Der Rückstand wurde mehrfach aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 173–174°. Das so entstandene *N-p-Toluolsulfonyl-N'-cyclohexyl-formamidin-[¹⁴C]* war stark radioaktiv (2409000 Imp./Min./mMol).

1.5 g der obigen Verbindung wurden mit alkohol. Kalilauge 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser und Ausfällen mit Säure wurde nicht radioaktiver *N-p-Toluolsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff* vom Schmp. 172–174° erhalten. Die wäßrige alkohol. Mutterlauge zeigten wegen des darin enthaltenen Natriumformiat-[¹⁴C] eine starke Radioaktivität.

⁶⁾ J. N. BAXTER, J. CYMERMAN-CRAIG und J. B. WILLIS, J. chem. Soc. [London] 1955, 669.

⁷⁾ Methode: D. MELVILLE, J. RACHELE und E. KELLER, J. biol. Chemistry 169, 419 [1947].

N-p-Toluolsulfonyl-N'-phenyl-N'-formyl-harnstoff (?): Zur Lösung von 9.86 g *p-Toluolsulfonyl-isocyanat* in 20 ccm wasserfreiem Toluol wurden bei -25° 6.06 g *Formanilid*, in 20 ccm Toluol gelöst, hinzugegeben. Anschließend ließ man die Temperatur langsam auf 20° ansteigen. Nach etwa 1 Stde. war der Kolbeninhalt kristallisiert; Schmp. $112-113^{\circ}$. Zur Analyse wurde in Benzol gelöst und mit Petroläther gefällt.

$C_{15}H_{14}N_2O_4S$ (318.3) Ber. C 56.59 H 4.43 Gef. C 56.78 H 4.51

N-p-Toluolsulfonyl-N'-phenyl-formamidin: Eine Probe dieser Substanz wurde zum Schmelzen gebracht. Nach Aufhören der Kohlendioxidentwicklung wurde der erstarrte Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. $198-199^{\circ}$ (Lit.⁸⁾: $202-207^{\circ}$.

$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (274.3) Ber. C 61.29 H 5.14 Gef. C 61.03 H 5.25

N-p-Toluolsulfonyl-N'-phenyl-harnstoff: Eine Probe der obigen Verbindung wurde in 10-proz. Ammoniak gelöst und über Nacht stehengelassen. Nach Ansäuern mit Salzsäure und Kristallisieren aus Ligroin wurde *N-p-Toluolsulfonyl-N'-phenyl-harnstoff* vom Schmp. 170 bis 171° erhalten (Lit.⁹): $163-165^{\circ}$.

$C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (290.3) Ber. C 57.91 H 4.86 N 9.65 Gef. C 57.75 H 4.84 N 9.64

Bei der sauren Verseifung mit einem Gemisch aus gleichen Anteilen konz. Salzsäure und Äthanol konnte nur *p-Toluolsulfonamid* isoliert werden. Bei 1stdg. Erhitzen mit wasserfreier methanol. Salzsäure wurde die Verbindung nicht angegriffen.

N-p-Toluolsulfonyl-N'-butyl-N'-formyl-harnstoff (?): Zur Lösung von 10 g *p-Toluolsulfonyl-isocyanat* in 10 ccm wasserfreiem Toluol wurden bei -30° 5.1 g *N-Butyl-formamid*, in 50 ccm Toluol gelöst, gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, die Hydrogencarbonatlösung mehrfach mit Äther gewaschen und anschließend mit verd. Salzsäure gefällt. Das ausgefallene Öl, das in der Kälte erstarrte, wurde aus Äthanol/Wasser und anschließend aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. $62-63^{\circ}$.

$C_{13}H_{18}N_2O_4S$ (298.3) Ber. N 9.39 S 10.75 Gef. N 9.37 S 10.73

N-p-Toluolsulfonyl-N'-butyl-harnstoff: 1 g der vorstehenden Verbindung wurde mit 4% NaOH enthaltendem 75-proz. Alkohol 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Ausfällen mit verd. Salzsäure wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. $125-126^{\circ}$.

Der Misch-Schmp. mit *N-p-Toluolsulfonyl-N'-butyl-harnstoff*, hergestellt aus Butyl-isocyanat und *p-Toluolsulfonamid-natrium* in Toluol, war ohne Depression.

$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ (270.3) Ber. N 10.36 S 11.86 Gef. N 10.41 S 11.84

Nachweis von N-p-Toluolsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff neben N-p-Toluolsulfonyl-N'-cyclohexyl-N'-formyl-harnstoff (?) durch *Papierchromatographie*: 300–400 mg eines Gemisches beider Substanzen, gelöst in ammoniakalischem Isopropylalkohol (90 ccm Isopropylalkohol und 10 ccm 1.5-proz. wäflr. Ammoniak), wurden aufsteigend chromatographiert. Nach vollständigem Verdampfen des Lösungsmittels bei 40° wurde mit Bromkresol angefärbt (0.04-proz. Lösung in Alkohol, der einige Tropfen verd. Alkalis zugesetzt worden waren). Die zweite Verbindung gab sofort einen gelben Fleck auf blauem Grund. Nach Erhitzen auf $130-140^{\circ}$ für ca. 5 Min. wurde der Grund fast gelb, aber der Fleck mit der ersteren Verbindung blau. Auf diese Weise konnte noch ca. 1% der einen Verbindung neben 99% der andern nachgewiesen werden. R_F -Werte: erste Verbindung 0.58, zweite Verbindung 0.74.

⁸⁾ E. B. KNOTT, J. chem. Soc. [London] 1945, 688.

⁹⁾ S. PETERSEN, Chem. Ber. 83, 554 [1950].