

N-p-Toluolsulfonyl-N,N'-dimethyl-acetamidin (I): Der Suspension von 2.4 g *N,N'-Dimethyl-acetamidin-hydrochlorid* in 20 ccm Aceton setzte man 5 ccm 50-proz. Natronlauge, dann unter Kühlung 5.6 g *p-Toluolsulfonyl-chlorid*, gelöst in 30 ccm Aceton, zu. Nach 2 Stdn. wurde in Eiswasser gegossen und der Niederschlag aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 82 % d. Th., Schmp. 71–72°.

$C_{11}H_{16}N_2O_2S$ (240.3) Ber. C 55.34 H 6.67 S 13.34 Gef. C 55.0 H 6.54 S 13.11

N,N'-Bis-p-toluolsulfonyl-acetamidin (XIII): Der Suspension von 4.5 g *Acetamidin-hydrochlorid* in 50 ccm Aceton fügte man 30 ccm 50-proz. Natronlauge und anschließend 19 g *p-Toluolsulfonyl-chlorid*, gelöst in 80 ccm Aceton, zu. Nach 2 Stdn. wurde die klare Lösung in Eiswasser gegossen, angesäuert und der ausgefallene Niederschlag aus Benzol kristallisiert. Ausb. 85 % d. Th.; Schmp. 130–131°.

$C_{16}H_{18}N_2O_4S_2$ (366.4) Ber. N 7.64 S 17.50 Gef. N 7.22 S 17.60

WILLY LOGEMANN und DOMENICO ARTINI

Über die Einwirkung von *N*-substituierten Säureamiden auf Isocyanate, IV¹⁾

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

(Eingegangen am 25. Juni 1958)

Benzoyl-isocyanat und Phenyl-isocyanat reagieren mit *N*-monosubstituierten Säureamiden unter Bildung von *N*-acylierten Harnstoffen, die beim Erhitzen weitgehend zerfallen. Man kann dabei keine Amidine isolieren, wie das bei der entsprechenden Reaktion mit *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat der Fall ist.

Bei der Einwirkung von *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat auf *N*-monosubstituierte Säureamide findet zunächst eine Addition der beiden Komponenten statt. Es bilden sich wahrscheinlich *N*-acylierte Harnstoffe²⁾. Beim Erhitzen wandert der *p*-Tosylaminoformyl-Rest an den Sauerstoff der anderen Acylgruppe, und unter Abspaltung von Kohlendioxyd entstehen substituierte Amidine.

Wir haben untersucht, ob durch den Ersatz der *p*-Toluolsulfonylgruppe durch andere Reste eine Änderung in der Reaktionsweise mit Säureamiden eintritt.

Benzoyl-isocyanat reagiert mit *N*-Phenyl-formamid oder *N*-Cyclohexyl-formamid in ähnlicher Weise wie *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat zu *N*-Benzoyl-*N'*-phenyl-*N'*-formyl-harnstoff bzw. *N*-Benzoyl-*N'*-cyclohexyl-*N'*-formyl-harnstoff.

Um gute Ausbeuten zu erhalten, muß man die Versuchsbedingungen variieren. Bei der Reaktion mit *N*-Phenyl-formamid arbeitet man zweckmäßig in Lösungsmitteln

¹⁾ III. Mittell.: W. LOGEMANN, D. ARTINI und G. TOSOLINI, Chem. Ber. 91, 2566 [1958], vorstehend.

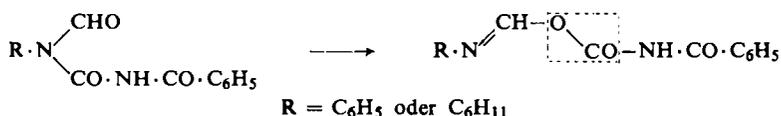
²⁾ W. LOGEMANN, D. ARTINI, G. TOSOLINI und F. PICCININI, Chem. Ber. 91, 951 [1958].

und bei etwas erhöhter Temperatur; im Falle des *N*-Cyclohexyl-formamids läßt man die Reaktionslösung längere Zeit bei Raumtemperatur stehen; mit steigender Temperatur fällt die Ausbeute, und beim Kochen in Toluol bildet sich nur *N,N'*-Dibenzoylharnstoff in kleiner Menge aus Benzoyl-isocyanat, wobei das benötigte Wasser von einer partiellen Zersetzung des *N*-Cyclohexyl-formamids herrühren könnte.

Bei der sauren Verseifung ergeben die obigen Verbindungen *N*-Benzoyl-*N'*-phenylharnstoff bzw. *N*-Benzoyl-*N'*-cyclohexylharnstoff in Analogie zu den entsprechenden Sulfonyl-Verbindungen. Aber beim Erhitzen verhalten sie sich ganz anders. *N*-Benzoyl-*N'*-phenyl-*N'*-formylharnstoff entwickelt beim Erhitzen sowohl Kohlendioxyd (ca. 45%) als auch Kohlenoxyd (ca. 30%), aber es läßt sich kein *N*-Benzoyl-*N'*-phenylformamidin isolieren. Aus dem harzigen Rückstand kann man nur *N*-Benzoyl-*N'*-phenylharnstoff und Benzanilid gewinnen.

N-Benzoyl-*N'*-cyclohexyl-*N'*-formylharnstoff entwickelt beim Erhitzen auch Kohlendioxyd (ca. 40%), aber kaum Kohlenoxyd; aus der Schmelze haben wir nur Dibenzamid abscheiden können.

Daraus, daß sich in beiden Fällen Kohlendioxyd abspaltet, kann man schließen, daß sich auch hier vorübergehend ein „Urethan“ unter Wanderung des Benzaminoformyl-Restes im Sinne folgender Gleichung bildet:



Das Urethan zersetzt sich beim Erhitzen weitgehend, ein Amidin kann man nicht isolieren. Ob solche Amidine bei diesen Temperaturen beständig sind, erscheint zweifelhaft, denn die Literatur³⁾ zeigt, daß z. B. *N*-Benzoyl-benzamidin beim Destillieren i. Vak. in Benzonitril, Benzamid und Kyaphenin zerfällt. Auch disubstituierte Formamidine zersetzen sich mitunter leicht⁴⁾.

Neben der oben formulierten Urethanbildung tritt auch ein Zerfall der *N*-Formylharnstoffe in die Komponenten Benzoyl-isocyanat und die substituierten Formamide ein, die ihrerseits wieder Isonitrile und Wasser bilden, so daß sich recht komplexe Reaktionen abspielen. Jedenfalls ist die Wanderungsgeschwindigkeit des Aminoformyl-Restes nicht groß genug, um die Nebenreaktionen zurückzudrängen. Das folgt auch daraus, daß sich nur ca. 40% Kohlendioxyd abspaltet; bei den analogen Reaktionen in der *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat-Reihe erfolgt diese Abspaltung fast quantitativ.

Phenyl-isocyanat ist bedeutend reaktionsträger, man muß es in Toluollösung mit *N*-Phenylformamid und *N*-Cyclohexylformamid längere Zeit kochen, um *N,N'*-Diphenyl-*N'*-formyl-⁵⁾ bzw. *N*-Phenyl-*N'*-cyclohexyl-*N'*-formylharnstoff zu erhalten. Durch alkalische Verseifung entstehen aus den obigen Verbindungen *N,N'*-Diphenylharnstoff bzw. *N*-Phenyl-*N'*-cyclohexylharnstoff.

³⁾ P. EITNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 467 [1892].

⁴⁾ F. B. DAINS, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 2499, 2504 [1902].

⁵⁾ Vgl. O. SCHMIDT, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 2480 [1903].

Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt bilden sich auch in diesem Fall keine Amidine, sondern es tritt ein Zerfall in die Komponenten ein.

Wir haben auch aus dem reaktiveren *p*-Nitrophenyl-isocyanat und *N*-Phenylformamid den *N-p*-Nitrophenyl-*N'*-phenyl-*N'*-formyl-harnstoff hergestellt. Über den Schmelzpunkt erhitzt, erstarrt diese Verbindung wieder, um dann erneut zu schmelzen. Die Schmelze, mit Äthanol aufgenommen, hinterläßt *N.N'*-Bis-*[p*-nitro-phenyl]-harnstoff, aber es läßt sich auch in diesem Falle kein Amidin nachweisen. Die Bildung dieser Verbindung kann man sich so erklären, daß zunächst wieder ein Zerfall in die Komponenten eintritt; das entstandene *N*-Phenylformamid zersetzt sich unter Abscheidung von Wasser, das mit dem *p*-Nitrophenyl-isocyanat in bekannter Weise *N.N'*-Bis-*[p*-nitro-phenyl]-harnstoff liefert.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. E. PELLA) ausgeführt. Für die Mitarbeit bei der Ausführung der Versuche danken wir Herrn G. VALZELLI.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Benzoyl-N'-phenyl-N'-formyl-harnstoff: Benzoyl-isocyanat wurde nach der Vorschrift von C. L. ARCUS und B. S. PRYDAL⁶⁾, Silbercyanat aus einem carbonat- und cyanidfreien Natriumcyanat⁷⁾ hergestellt.

Zu 9.5 g Benzoyl-isocyanat in 10 ccm wasserfreiem Toluol wurden 7.8 g *N*-Phenylformamid in 10 ccm Toluol hinzugegeben und die Lösung 1/2 Stde. auf 80° erwärmt. Der Kolbeninhalt erstarrte beim Abkühlen, und die ausgeschiedenen Kristalle (15.1 g) wurden aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 150—152°.

$C_{15}H_{12}N_2O_3$ (268.3) Ber. C 67.15 H 4.51 N 10.44 Gef. C 66.95 H 4.34 N 10.47

Durch 2stdg. Erwärmen mit 5-proz. methanol. Salzsäure auf dem Wasserbad wurde *N-Benzoyl-N'-phenyl-harnstoff* vom Schmp. 207—208° erhalten (Lit.⁸⁾; Schmp. 210°).

Thermische Spaltung von *N-Benzoyl-N'-phenyl-N'-formyl-harnstoff*

a) *Im Vakuum*: 2.68 g obiger Substanz wurden unter Feuchtigkeitsausschluß auf 130—160/0.8 Torr erhitzt. Bei etwa 60° destillierte Benzoyl-isocyanat und bei 120—130° *N*-Phenylformamid über. Im Kolbenrückstand konnte Phenyl-isocyanid am Geruch nachgewiesen und *N-Benzoyl-N'-phenyl-harnstoff* durch Lösen in Äthanol und Fällen mit Wasser isoliert werden.

b) *Bei Normaldruck*: 2.68 g obiger Substanz wurden in einem gereinigten und getrockneten Stickstoffstrom auf 140—160° erwärmt. Das sich sofort entwickelnde Kohlendioxyd wurde in Barytlauge aufgefangen (850 mg BaCO₃ = 43% d. Th.). Das entstandene Kohlenoxyd wurde über Kupferoxyd oxydiert und als Kohlendioxyd in Barytlauge absorbiert (550 mg BaCO₃ = 28% d. Th.).

Eine kleine Menge Benzoyl-isocyanat war an die Kolbenwand destilliert, und der Rückstand lieferte, in Methanol aufgenommen, 0.5 g *N-Benzoyl-N'-phenyl-harnstoff*. Aus der Mutterlauge konnte eine kleine Menge Benzanilid vom Schmp. 162—163° isoliert werden. Wie voranstehend, konnte auch hier Phenyl-isocyanid am Geruch wahrgenommen werden.

N-Benzoyl-N'-cyclohexyl-N'-formyl-harnstoff: Zu 31.5 g Benzoyl-isocyanat in 50 ccm wasserfreiem Toluol wurden 27 g *N-Cyclohexyl-formamid* in 50 ccm Toluol hinzugegeben und

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1954, 4018.

⁷⁾ R. BADER, D. J. DUPRÉ und F. SCHÜTZ, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 2, 543 [1948].

⁸⁾ O. C. BILLETER, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3220 [1903].

die Lösung 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle (20 g) schmolzen nach Umkristallisieren aus Trichloräthylen bei 142–144°. Als man denselben Ansatz 2 Stdn. auf 80° erwärmte, betrug die Ausb. nur 15 g.

$C_{15}H_{18}N_2O_3$ (274.3) Ber. C 65.67 H 6.62 N 10.21 Gef. C 65.90 H 6.62 N 10.21

Wenn die Mutterlauge einige Zeit gekocht wurde, kristallisierte beim Abkühlen *N,N'*-Dibenzoyl-harnstoff vom Schmp. 217–219° aus (Lit.⁹⁾; Schmp. 218°).

Wenn man den obigen Ansatz in Toluol 2 Stdn. zum Sieden erhitzte, konnte beim Abkühlen auch nur eine kleine Menge *N,N'*-Dibenzoyl-harnstoff isoliert werden.

N-Benzoyl-N'-cyclohexyl-harnstoff: 2 g *N-Benzoyl-N'-cyclohexyl-N'-formyl-harnstoff* wurden mit 5-proz. methanol. Salzsäure in der Wärme verseift. Der mit Wasser ausgefällte Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 162–164°.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3) Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37 Gef. C 68.59 H 7.47 N 11.51

Thermische Zersetzung von N-Benzoyl-N'-cyclohexyl-N'-formyl-harnstoff bei Normaldruck: 2.75 g obiger Substanz wurden, wie bei der entsprechenden Phenyl-Verbindung beschrieben, behandelt. Es wurden 0.80 g (44% d. Th.) $BaCO_3$ isoliert. Die geringe Menge Kohlenoxyd, die sich entwickelte, wurde nicht bestimmt. Der Kolbenrückstand wurde in Methanol aufgenommen, es kristallisierten 0.3 g *Dibenzamid* vom Schmp. 152–153° aus.

N,N'-Diphenyl-N'-formyl-harnstoff: 2.1 ccm *Phenyl-isocyanat* und 2.42 g *N-Phenyl-formamid* wurden in 20 ccm Toluol 5 Stdn. gekocht. Nach Zugabe von Petroläther fiel ein krist. Niederschlag aus. Ausb. 1.2 g, Schmp. 116–118° nach Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin und anschließend aus Äthanol/Wasser (Lit.⁵⁾: 103–104°).

Bei 4 stdg. Erwärmen ohne Lösungsmittel auf 100° wurden 3.6 g erhalten.

$C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240.3) Ber. N 11.66 Gef. N 11.87

N-Phenyl-N'-cyclohexyl-N'-formyl-harnstoff: 25.4 g *N-Cyclohexyl-formamid* und 21.7 ccm *Phenyl-isocyanat* wurden in 100 ccm Toluol 14 Stdn. gekocht. Beim Abkühlen bildete sich ein krist. Niederschlag. Ausb. 26.1 g, Schmp. 105–106° (aus Trichloräthylen).

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3) Ber. C 68.26 H 7.37 N 11.37 Gef. C 68.42 H 7.51 N 11.25

N-p-Nitrophenyl-N'-phenyl-N'-formyl-harnstoff: 4.9 g *p-Nitrophenyl-isocyanat* und 3.63 g *N-Phenyl-formamid* wurden in 20 ccm Toluol 1 Stde. auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen erstarrte der Kolbeninhalt. Ausb. 5 g, Schmp. 162–163° (aus Trichloräthylen).

$C_{14}H_{11}N_3O_4$ (285.3) Ber. C 58.95 H 3.89 Gef. C 58.93 H 3.88

Bei der Verseifung mit $\frac{1}{2}$ n methanol. Kalilauge bildete sich *N-Phenyl-N'-p-nitrophenyl-harnstoff*, der, aus Äthanol umkristallisiert, bei 217–218° schmolz (Lit.¹⁰⁾: 211–212°).

$C_{13}H_{11}N_3O_3$ (257.2) Ber. C 60.69 H 4.31 Gef. C 60.59 H 4.34

N,N'-Bis-[p-nitro-phenyl]-harnstoff: *N-p-Nitrophenyl-N'-phenyl-N'-formyl-harnstoff* wurde beim Erhitzen über dem Schmp. wieder fest, um bei ca. 270° erneut zu schmelzen. Nach dem Abkühlen wurde der erstarrte Rückstand mit Äthanol behandelt. Es blieb *N,N'-Bis-[p-nitro-phenyl]-harnstoff* zurück. Schmp. 310–312°, in Übereinstimmung mit der Literatur¹¹⁾.

⁹⁾ H. BILTZ, Liebigs Ann. Chem. **391**, 180 [1912].

¹⁰⁾ A. MICHAEL und PH. H. COBB, Liebigs Ann. Chem. **363**, 93 [1908].

¹¹⁾ C. MANUELLI und E. RICCA-ROSELLINI, Gazz. chim. ital. **29** II, 124 [1899].